

# Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom)

Addendum zum Projekt A23-07  
(Dossierbewertung)

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

**ADDENDUM**

Projekt: A23-52

Version: 1.0

Stand: 30.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1594

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom) – Addendum zum Projekt A23-07

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

06.06.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-52

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Isabelle Paulußen
- Lars Beckmann
- Anne Hüning
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Trastuzumab Deruxtecan, Mammatumoren, Mensch, Nutzenbewertung, NCT03734029

### **Keywords**

Trastuzumab Deruxtecan, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03734029

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Studiencharakteristika.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	5
2.2.2 Verzerrungspotenzial .....	5
2.2.3 Ergebnisse.....	5
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	13
<b>2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>16</b>
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzes auf Endpunktebene.....	17
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	22
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>25</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>27</b>
<b>Anhang A Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) .....</b>	<b>28</b>
<b>A.1 Mortalität.....</b>	<b>28</b>
<b>A.2 Morbidität.....</b>	<b>28</b>
A.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30).....	28
A.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23).....	32
A.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) .....	34
<b>A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....</b>	<b>34</b>
A.3.1 EORTC QLQ-C30.....	34
A.3.2 EORTC QLQ-BR23.....	37
<b>A.4 Nebenwirkungen.....</b>	<b>39</b>
<b>A.5 Subgruppenanalysen .....</b>	<b>43</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Angaben zu antiemetischer Begleitbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe.....	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	6
Tabelle 3: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	15
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	17
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe .....	23
Tabelle 6: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .	26

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben .....	28
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	28
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	29
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	29
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	30
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	30
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	31
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	31
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	32
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	32
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	33
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	33
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) .....	34
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	34
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	35
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	35
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	36
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	36

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	37
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	37
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	38
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	38
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs .....	39
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse Events-Grad $\geq 3$ ) .....	39
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	40
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UEs) .....	40
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs) .....	41
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) .....	41
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) .....	42
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) .....	42
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (PT, schwere UEs) .....	43
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „ja“ .....	43
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „nein“ .....	44
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Subgruppe „Alter“, Kategorie „ $< 65$ Jahre“ .....	44
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte), Subgruppe „Alter“, Kategorie „ $\geq 65$ Jahre“ .....	45

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer 23
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.06.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-07 (Trastuzumab-Deruxtecan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten der Studie DESTINY-Breast04 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2]:

- Analysen unter Ausschluss der vor der Randomisierung einer Gemcitabin-Behandlung zugeordneten Patientinnen und Patienten
- Analysen zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit antiemetischer Begleitbehandlung

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

## 2 Bewertung

In der Nutzenbewertung A23-07 [1] wurde zur Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, die Studie DESTINY-Breast04 herangezogen. Die Studie DESTINY-Breast04 ist eine offene, randomisierte, 2-armige Studie, in der Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe verglichen wird. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe stehen in der Studie die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel zur Auswahl.

Die Nutzenbewertung basierte auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast04. In der Nutzenbewertung wurden unter anderem Unsicherheiten zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen, zum Einsatz einer antiemetischen Begleitbehandlung und zur Gabe des Wirkstoffs Gemcitabin im Vergleichsarm, welcher nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ist, adressiert. Dies führte unter anderem dazu, dass die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04 eingeschränkt wurde bzw. Unsicherheiten bei der Aussagesicherheit für die Ergebnisse einzelner Endpunkte berücksichtigt wurden. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen zu einer Teilpopulation ohne Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Gemcitabin-Behandlung zugeordnet wurden sowie Auswertungen zu Anteilen von Patientinnen und Patienten mit antiemetischer Begleitbehandlung vorgelegt [3,4]. Diese Auswertungen werden im Folgenden auftragsgemäß bewertet. Zudem hat der pU Angaben zur Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen gemacht [4].

### 2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie DESTINY-Breast04 und der Gesamtstudienpopulation findet sich in der Dossierbewertung A23-07 [1].

#### **Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen**

In seiner Stellungnahme hat der pU angegeben, dass, bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie, im Interventionsarm 89 % und im Vergleichsarm 87 % der Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen erhielten. Daraus geht jedoch weiterhin nicht hervor, wie groß die Anteile an Patientinnen und Patienten pro angewendeter Wirkstoffoption im Vergleichsarm sind. Des Weiteren liegen keine getrennten Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen, eine

Vorbehandlung mit Taxanen bzw. wie viele Patientinnen und Patienten beide Therapien vor der Studie erhalten haben. Dadurch ist weiterhin unklar, ob die jeweiligen Voraussetzungen einer Vorbehandlung mit Taxanen und / oder Anthrazyklinen für die Anwendung der Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel gemäß Fachinformation erfüllt sind. Zudem hat der pU nicht adressiert, für wie viele Patientinnen und Patienten eine Anthrazyklin- bzw. Taxantherapie ungeeignet war oder für sie nicht infrage kam. Aus den Angaben geht auch nicht hervor, ob Patientinnen und Patienten, die Paclitaxel- oder Nab-Paclitaxel als Vergleichstherapie erhielten, zuvor keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie bekommen haben oder für sie eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt.

### Einsatz einer antiemetischen Begleitbehandlung

In seiner Stellungnahme hat der pU neue Daten zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit antiemetischer Begleitbehandlung bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast04 nachgereicht (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Angaben zu antiemetischer Begleitbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie Charakteristikum Kategorie	Trastuzumab- Deruxtecan N = 371	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> N = 172
<b>DESTINY-Breast04</b>		
antiemetische Begleitbehandlung <sup>b</sup> , n (%)		
ja	307 (83)	99 (58)
nein	64 (17)	73 (42)
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Gemcitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  b. Die antiemetische Medikation ist laut pU definiert als jede Medikation in der ATC-Klasse „Antiemetics and Antinauseants“; PTs „Dexamethasone“ oder „Prednisolone“ in der ATC-Klasse „Corticosteroids For Systemic Use“, PTs „Olanzapine“ oder „Haloperidol“ in der ATC-Klasse „Psycholeptics“ oder PTs „Metoclopramide“ oder „Alizapride“ in der ATC-Klasse „Drugs For Functional Gastrointestinal Disorders“. Für Paclitaxel wurden laut pU zusätzlich Medikationen mit PT „Diphenylhydramine“ als antiemetische Medikation definiert.</p> <p>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der Safety-Population; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit antiemetischer Begleitbehandlung sind in den nachgereichten Daten höher als diejenigen, die im Studienbericht unter antiemetischer Begleitbehandlung zusammengefasst wurden. Der pU begründet die Änderungen damit, dass in der Studie DESTINY-Breast04 die Zuordnung der für die Begleitmedikation verabreichten Wirkstoffe nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Code erfolgte und demzufolge einige Wirkstoffe zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, wie systemisches

verabreichtes Dexamethason oder Metoclopramid, nicht in die Kategorie der Antiemetika einordnet worden sind. Unter Berücksichtigung aller zusätzlich gegebenen Therapien ergibt sich laut pU im Interventionsarm ein Anteil von 83 % Patientinnen und Patienten und im Vergleichsarm 58 % Patientinnen und Patienten mit antiemetischer Begleitbehandlung.

Die nachgereichten Daten weisen verschiedene Unsicherheiten auf. Zum einen hätten gemäß Fachinformation alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine antiemetische Begleitbehandlung erhalten sollen [5]. Laut pU entstand der geringere Anteil an antiemetischer Begleitbehandlung im Interventionsarm aufgrund eines Erkenntnisgewinns im Rahmen der Studie, der zur Aufnahme der antiemetischen Begleitbehandlung erst in der Version 4.0 des Studienprotokolls führte. Dies ist zwar auf Basis der Informationen im Studienprotokoll richtig, jedoch lässt sich nicht ausschließen, dass die fehlende antiemetische Begleitbehandlung Auswirkungen auf die Ergebnisse der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen (patientenberichtet sowie unerwünschte Ereignisse [UEs]) hat. Des Weiteren beziehen sich die Angaben zur antiemetischen Begleitbehandlung auf alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und nicht nur auf diejenigen, für die eine antiemetische Begleitbehandlung laut Fachinformation vorgesehen ist (im Vergleichsarm lediglich bei Gabe von Eribulin und Paclitaxel [6,7]). Zudem geht nicht für alle vom pU berücksichtigten ATC-Klassen (z. B. „Psycholeptics“) hervor, ob die darunter genannten Wirkstoffe als Antiemetika oder aber für andere Zwecke angewendet wurden. Zusammenfassend führen die beschriebenen Aspekte weiterhin dazu, dass die Aussagesicherheit für die Ergebnisse der Endpunkte Übelkeit und Erbrechen eingeschränkt ist.

### **Analysepopulation**

Der pU hat mit seiner Stellungnahme Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten einer Teilpopulation vorgelegt, bei der er diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen hat, die vor Randomisierung einer Gemcitabin-Behandlung zugeordnet wurden. Die Teilpopulation des pU umfasst 344 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 165 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Die Analysen dieser Teilpopulation werden im vorliegenden Addendum berücksichtigt. Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation, zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer und zu antineoplastischen Folgetherapien für diese Teilpopulation sind in den nachgereichten Daten des pU nicht enthalten.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit**

Durch die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten zur Teilpopulation wurden die in der Dossierbewertung A23-07 genannten Unsicherheiten bezüglich der Gemcitabin-Gabe behoben. Die Unsicherheiten bei der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen sind weiterhin vorhanden. Insgesamt werden diese jedoch

nicht mehr als ausreichend erachtet, um die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04 weiterhin einzuschränken.

## **2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums eingehen, entspricht der in der Dossierbewertung A23-07 getroffenen Auswahl. In den nachgereichten Daten legt der pU Ergebnisse zu den häufigen UEs mit Trennwerten vor, die von denen der Dossievorlage abweichen [8]. Hierdurch liegt lediglich eine Teilmenge der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) und schweren UEs vor. Da die Teilpopulation der mit Gemcitabin behandelten Patientinnen und Patienten nur 9 % der Gesamtpopulation ausmacht, wird in der vorliegenden Situation die in der Dossierbewertung A23-07 berücksichtigten spezifischen UEs herangezogen. Eine deskriptive Darstellung der häufigen UEs zur relevanten Teilpopulation erfolgt im Addendum nicht.

### **2.2.2 Verzerrungspotenzial**

Sowohl für das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als auch für das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Studie DESTINY-Breast04 ändert sich die Einstufung im vorliegenden Addendum im Vergleich zur Dossierbewertung A23-07 [1] nicht. Aufgrund der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen ist die Aussagesicherheit der Studie DESTINY-Breast04 jedoch nicht mehr eingeschränkt.

### **2.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Patientinnen und 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 der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, zusammen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Für den Endpunkt Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>DESTINY-Breast04</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	344	23,4 [20,0; n. b.] 137 (39,8)	165	17,0 [15,1; 20,2] 78 (47,3)	0,64 [0,48; 0,85]; 0,002
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>c</sup>					
Fatigue	344	4,2 [2,8; 5,5] 220 (64,0)	165	2,8 [1,4; 3,3] 100 (60,6)	0,81 [0,63; 1,03]; 0,081
Übelkeit und Erbrechen	344	1,4 [1,4; 1,6] 239 (69,5)	165	8,2 [6,0; 9,8] 68 (41,2)	2,12 [1,61; 2,78]; < 0,001
Schmerzen	344	8,5 [5,9; 10,6] 177 (51,5)	165	4,4 [2,8; 7,2] 86 (52,1)	0,69 [0,53; 0,898]; 0,005
Dyspnoe	344	13,2 [8,3; 21,7] 148 (43,0)	165	6,8 [5,1; n. b.] 66 (40,0)	0,80 [0,60; 1,08]; 0,148
Schlaflosigkeit	344	16,0 [11,1; n. b.] 137 (39,8)	165	5,4 [4,2; 7,1] 76 (46,1)	0,56 [0,42; 0,74]; < 0,001
Appetitverlust	344	5,1 [3,2; 6,9] 197 (57,3)	165	7,0 [4,6; 9,8] 74 (44,8)	1,20 [0,92; 1,58]; 0,190
Verstopfung	344	4,2 [2,9; 5,6] 205 (59,6)	165	5,9 [4,5; 8,4] 73 (44,2)	1,17 [0,89; 1,54]; 0,255
Diarrhö	344	9,4 [7,0; 15,3] 163 (47,4)	165	13,3 [9,0; n. b.] 54 (32,7)	1,37 [1,003; 1,87]; 0,049
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>c</sup>					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	344	4,2 [2,8; 5,9] 193 (56,1)	165	2,8 [1,5; 4,5] 92 (55,8)	0,82 [0,64; 1,06]; 0,131
Symptome im Brustbereich	344	n. e. [20,3; n. b.] 93 (27,0)	165	n. e. 37 (22,4)	0,89 [0,60; 1,31]; 0,554
Symptome im Armbereich	344	7,7 [6,7; 11,2] 166 (48,3)	165	5,1 [2,9; n. b.] 73 (44,2)	0,78 [0,59; 1,03]; 0,079
Belastung durch Haarausfall				keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab- Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>e</sup>	344	16,4 [11,1; n. b.] 132 (38,4)	165	8,4 [5,4; n. b.] 55 (33,3)	0,82 [0,59; 1,13]; 0,220
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>f</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	344	5,6 [4,2; 7,9] 190 (55,2)	165	4,0 [2,8; 5,9] 90 (54,5)	0,81 [0,63; 1,04]; 0,097
körperliche Funktion	344	8,7 [7,1; 11,3] 169 (49,1)	165	4,5 [3,0; 5,8] 87 (52,7)	0,62 [0,47; 0,81]; < 0,001
Rollenfunktion	344	4,2 [2,9; 5,9] 198 (57,6)	165	3,2 [1,6; 4,4] 93 (56,4)	0,81 [0,63; 1,04]; 0,089
emotionale Funktion	344	10,4 [8,3; 13,1] 161 (46,8)	165	7,1 [5,7; 11,7] 64 (38,8)	0,89 [0,66; 1,20]; 0,432
kognitive Funktion	344	6,5 [5,0; 7,7] 187 (54,4)	165	4,2 [3,1; 6,3] 90 (54,5)	0,75 [0,58; 0,97]; 0,028
soziale Funktion	344	5,9 [4,2; 9,7] 194 (56,4)	165	3,4 [2,1; 4,7] 96 (58,2)	0,73 [0,57; 0,94]; 0,014
EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) <sup>f</sup>					
Körperbild	344	12,8 [9,6; n. b.] 143 (41,6)	165	5,1 [2,9; 16,9] 75 (45,5)	0,67 [0,51; 0,897]; 0,006
sexuelle Funktion	344	n. e. 73 (21,2)	165	n. e. 31 (18,8)	0,91 [0,59; 1,39]; 0,651
Freude an Sex			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
Zukunftsperspektive	344	16,9 [14,1; n. b.] 123 (35,8)	165	n. e. [11,1; n. b.] 49 (29,7)	0,98 [0,70; 1,38]; 0,916
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	343	0,1 [n. b.; n. b.] 341 (99,4)	156	0,1 [0,1; 0,1] 153 (98,1)	–
SUEs	343	n. e. [24,4; n. b.] 97 (28,3)	156	n. e. [9,2; n. b.] 41 (26,3)	0,66 [0,45; 0,97]; 0,034

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
schwere UEs <sup>g</sup>	343	7,2 [5,0; 10,5] 184 (53,6)	156	0,9 [0,5; 2,0] 103 (66,0)	0,50 [0,39; 0,64]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	343	n. e. [24,4; n. b.] 56 (16,3)	156	n. e. [16,2; n. b.] 13 (8,3)	1,09 [0,58; 2,04]; 0,784
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	343	n. e. 4 (1,2)	156	n. e. 24 (15,4)	0,05 [0,02; 0,15]; < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>g</sup> )	343	k. A.	156	k. A.	k. A.
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	343	n. e. 19 (5,5)	156	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,009
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	343	0,1 [0,1; 0,1] 302 (88,0)	156	0,7 [0,5; 1,5] 106 (67,9)	2,13 [1,69; 2,68]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	343	n. e. 28 (8,2)	156	n. e. 2 (1,3)	4,22 [0,99; 17,92]; 0,034
Neutropenie (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	343	n. e. 20 (5,8)	156	n. e. 23 (14,7)	0,32 [0,17; 0,59]; < 0,001
Übelkeit (PT, schwere UEs <sup>g</sup> )	343	n. e. 16 (4,7)	156	n. e. 0 (0)	n. b.; 0,010

a. Capecitabin oder Eribulin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  
b. Hazard Ratio berechnet anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells und das 95 %-KI mittels Wald-Test. 2-seitiger p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren waren HER2-Status, Anzahl der vorherigen Chemotherapien in der metastasierten Situation und Hormonrezeptor- / CDK-Status.  
c. Eine Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
d. unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf  
e. Eine Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
f. Eine Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
g. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf bzw. für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.2.2).

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung vor (siehe Abschnitt 2.2.4). Dabei zeigt sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung als auch für diejenigen ohne viszerale Erkrankung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei unterscheidet sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne viszerale Erkrankung für diesen Endpunkt jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik***

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) erfasst.

#### *EORTC QLQ-C30*

##### *Schmerzen und Schlaflosigkeit*

Für die Endpunkte Schmerzen und Schlaflosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

##### *Übelkeit und Erbrechen*

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

##### *Diarrhö*

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### *Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung*

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *EORTC QLQ-BR23*

#### *Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich*

Für die Endpunkte Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Belastung durch Haarausfall*

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

#### ***Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erfasst.

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

#### *Körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion*

Für die Endpunkte körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

#### *Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion und emotionale Funktion*

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **EORTC QLQ-BR23**

### *Körperbild*

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.2.4). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

### *Freude an Sex*

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

### *Sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive*

Für die Endpunkte sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs und schwere UEs***

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Spezifische UEs**

#### *Hand-Fuß-Syndrom (UEs) und Neutropenie (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom (UEs) und Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

#### *Thrombozytenzahl vermindert, Übelkeit (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)*

Für die Endpunkte Thrombozytenzahl vermindert, Übelkeit (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

#### *Herzerkrankungen (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) legt der pU in seiner Stellungnahme keine Auswertungen vor. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in der Gesamtpopulation (siehe Dossierbewertung A23-07 [1]) ist für die vorliegende Teilpopulation nicht davon auszugehen, dass sich ein statistisch signifikanter Effekt ergibt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Analog zur Nutzenbewertung werden im vorliegenden Addendum folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da die Gesamtstudienpopulation lediglich 2 Männer umfasst (siehe Dossierbewertung A23-07 [1]).

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

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

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in A.5 dargestellt.

Tabelle 3: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>		Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>DESTINY-Breast04</b>						
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben						
viszerale Erkrankung						
ja	306	21,7 [19,5; 24,7] 130 (42,5)	143	17,1 [15,2; 22,4] 65 (45,5)	0,73 [0,54; 0,99]	0,039
nein	38	n. e. 7 (18,4)	22	15,1 [12,6; 20,6] 13 (59,1)	0,22 [0,09; 0,57]	0,001
Gesamt					Interaktion:	0,018 <sup>d</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
EORTC QLQ-BR23; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>e</sup>						
Körperbild						
Alter						
< 65 Jahre	270	13,8 [9,7; n. b.] 109 (40,4)	122	4,2 [1,7; 6,5] 60 (49,2)	0,55 [0,40; 0,754]	< 0,001
$\geq 65$ Jahre	74	10,8 [4,2; n. b.] 34 (45,9)	43	16,9 [4,2; n. b.] 15 (34,9)	1,17 [0,64; 2,16]	0,600
Gesamt					Interaktion:	0,026 <sup>d</sup>
a. Capecitabin oder Eribulin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel						
b. unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell						
c. unstratifizierter Log-Rank-Test						
d. Interaktionsterm aus Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten						
e. Eine Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit als auch für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei unterscheidet sich das Ausmaß des Effekts zwischen den Subgruppen. Es ergibt sich sowohl für Patientinnen und Patienten mit als auch für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Körperbild***

Für den Endpunkt Körperbild liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan, während sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

## **2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

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

## **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

Im Vergleich zur Nutzenbewertung A23-07 [1] haben sich für das vorliegende Addendum keine Änderungen bei der Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik ergeben.

### 2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzes auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.3 und Abschnitt 2.2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben viszerale Erkrankung ja	21,7 vs. 17,1 HR: 0,73 [0,54; 0,99] p = 0,039 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
nein	n. e. vs. 15,1 HR: 0,22 [0,09; 0,57] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>0</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>		
Fatigue	4,2 vs. 2,8 HR: 0,81 [0,63; 1,03] p = 0,081	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,4 vs. 8,2 HR: 2,12 [1,61; 2,78] HR: 0,47 [0,36; 0,62] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	8,5 vs. 4,4 HR: 0,69 [0,53; 0,898] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
Dyspnoe	13,2 vs. 6,8 HR: 0,80 [0,60; 1,08] p = 0,148	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	16,0 vs. 5,4 HR: 0,56 [0,42; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Appetitverlust	5,1 vs. 7,0 HR: 1,20 [0,92; 1,58] p = 0,190	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	4,2 vs. 5,9 HR: 1,17 [0,89; 1,54] p = 0,255	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	9,4 vs. 13,3 HR: 1,37 [1,003; 1,87] HR: 0,73 [0,53; 0,997] <sup>d</sup> p = 0,049	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-BR23; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	4,2 vs. 2,8 HR: 0,82 [0,64; 1,06] p = 0,131	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,60; 1,31] p = 0,554	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	7,7 vs. 5,1 HR: 0,78 [0,59; 1,03] p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten <sup>f</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	16,4 vs. 8,4 HR: 0,82 [0,59; 1,13] p = 0,220	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>		
globaler Gesundheitsstatus	5,6 vs. 4,0 HR: 0,81 [0,63; 1,04] p = 0,097	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	8,7 vs. 4,5 HR: 0,62 [0,47; 0,81] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion	4,2 vs. 3,2 HR: 0,81 [0,63; 1,04] p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	10,4 vs. 7,1 HR: 0,89 [0,66; 1,20] p = 0,432	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	6,5 vs. 4,2 HR: 0,75 [0,58; 0,97] p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
soziale Funktion	5,9 vs. 3,4 HR: 0,73 [0,57; 0,94] p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>EORTC QLQ-BR23 (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)</b>		
Körperbild		
Alter		
< 65 Jahre	13,8 vs. 4,2 HR: 0,55 [0,40; 0,754] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	10,8 vs. 16,9 HR: 1,17 [0,64; 2,16] p = 0,600	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
sexuelle Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,59; 1,39] p = 0,651	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	keine geeigneten Daten <sup>f</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	16,9 vs. n. e. HR: 0,98 [0,70; 1,38] p = 0,916	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,45; 0,97] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs <sup>g</sup>	7,2 vs. 0,9 HR: 0,50 [0,39; 0,64] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,09 [0,58; 2,04] p = 0,784	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hand-Fuß-Syndrom (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,05 [0,02; 0,15] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzerkrankungen (schwere UEs <sup>g</sup> )	k. A. HR: k. A. p: k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup></b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs <sup>g</sup> )	n. e. vs. n. e. 19 (5,5) vs. 0 (0) Patientinnen und Patienten HR: n. b. p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>h</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	0,1 vs. 0,7 HR: 2,13 [1,69; 2,68] HR: 0,47 [0,37; 0,59] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,22 [0,99; 17,92] HR: 0,24 [0,06; 1,01] <sup>d</sup> p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering <sup>i</sup>
Neutropenie (schwere UEs <sup>g</sup> )	n. e. vs. n. e. HR: 0,32 [0,17; 0,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Übelkeit (schwere UEs <sup>g</sup> )	n. e. vs. n. e. 16 (4,7) vs. 0 (0) Patientinnen und Patienten HR: n. b. p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar <sup>h</sup>

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Trastuzumab-Deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup></b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<p>a. Capecitabin oder Eribulin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel  b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).  d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens  e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.  f. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.3 des vorliegenden Addendums  g. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>  h. Das Ausmaß lässt sich anhand der beobachteten Daten nicht abschätzen.  i. Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank-Test) und KI (Cox-Modell) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

### 2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 5 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ viszerale Erkrankung (ja): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> <li>▫ viszerale Erkrankung (nein): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
Morbidityät nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schmerzen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Schlaflosigkeit: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	Morbidityät nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Symptomatik (EORTC QLQ-C30): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ kognitive Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> <li>▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> </ul> EORTC QLQ-BR23: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Körperbild: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich, darunter <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Neutropenie (schweres UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul>	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thrombozytenzahl vermindert (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Übelkeit (schweres UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hand-Fuß-Syndrom (UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu Therapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
a. Capecitabin oder Eribulin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum von ca. 4,5 Monaten (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. 40 Tagen (Nebenwirkungen) nach Behandlungsende mit der Studienmedikation.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Erkrankung. Für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Aufgrund dieser Effektmodifikation wird der Zusatznutzen getrennt für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne viszerale Erkrankung abgeleitet.

Bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen und bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigen sich für alle Patientinnen und Patienten sowohl positive als auch negative Effekte von Trastuzumab-Deruxtecan unterschiedlichen Ausmaßes allesamt mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen ausschließlich positive Effekte in mehreren Endpunkten mit Ausmaß gering bis beträchtlich vor. Bei den schweren / schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigt sich unter anderem ein positiver Effekt bei der Gesamtrate der SUEs und der schweren UEs mit Ausmaß gering und erheblich. Diesem stehen jedoch negative Effekte bei mehreren schweren spezifischen UEs mit Ausmaß gering oder nicht quantifizierbar gegenüber.

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte, sodass die negativen Effekte das geringe bzw. erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht infrage stellen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen für Patientinnen und 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 der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist, wie folgt abgeleitet: Für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

## **2.4 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan aus der Dossierbewertung A23-07: für Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-07 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: Trastuzumab-Deruxtecan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene <sup>b</sup> 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 der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capecitabin oder</li> <li>▪ Eribulin oder</li> <li>▪ Vinorelbin oder</li> <li>▪ eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und / oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit viszeraler Erkrankung: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ohne viszerale Erkrankung: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen<sup>d</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Im Rahmen der Nutzenbewertung kann eine separate Betrachtung von Männern sinnvoll sein.</p> <p>c. Von dem Anwendungsgebiet können auch Patientinnen und Patienten umfasst sein, für die eine weitere endokrine Therapie infrage kommt. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom die endokrinen Therapieoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation ausgeschöpft sind. Außerdem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der vorausgegangenen Therapie in der Regel eine Taxan- und / oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Ferner wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Remissionsdruck aufgrund starker Beschwerden oder raschem Tumorwachstum sollte laut Leitlinienempfehlungen eine Kombinationstherapie erwogen werden.</p> <p>d. In die Studie DESTINY-Breast04 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie 2 männliche Patienten eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> sowie auf männliche Patienten übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>		

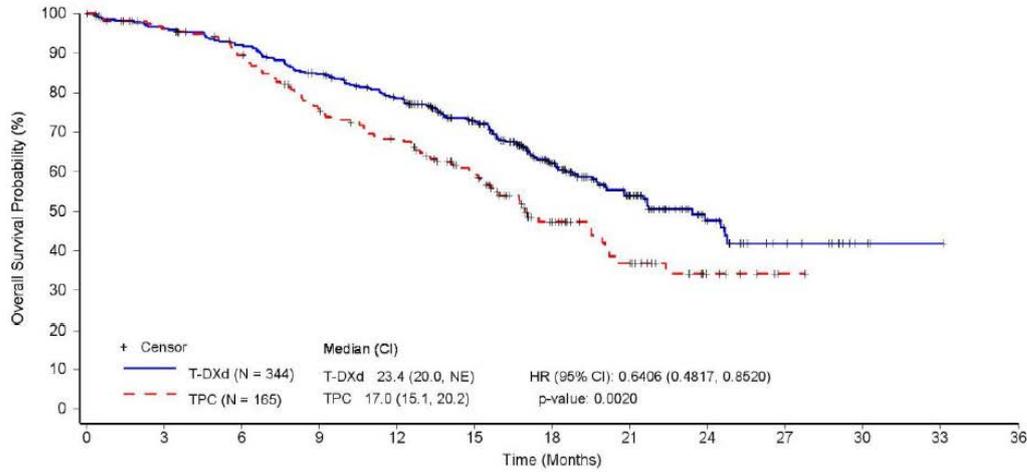
Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-07\\_trastuzumab-deruxtecan\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-07_trastuzumab-deruxtecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Daiichi Sankyo Deutschland. Trastuzumab-Deruxtecan (Enhertu); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 10.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/922/#dossier>.
3. Daiichi Sankyo. 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; study DS8201-A-U303; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
4. Daiichi Sankyo Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1547: Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/922/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Daiichi-Sankyo. Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Eisai. HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 23.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16\\_An12\\_6\\_Modul4.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## Anhang A Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

### A.1 Mortalität



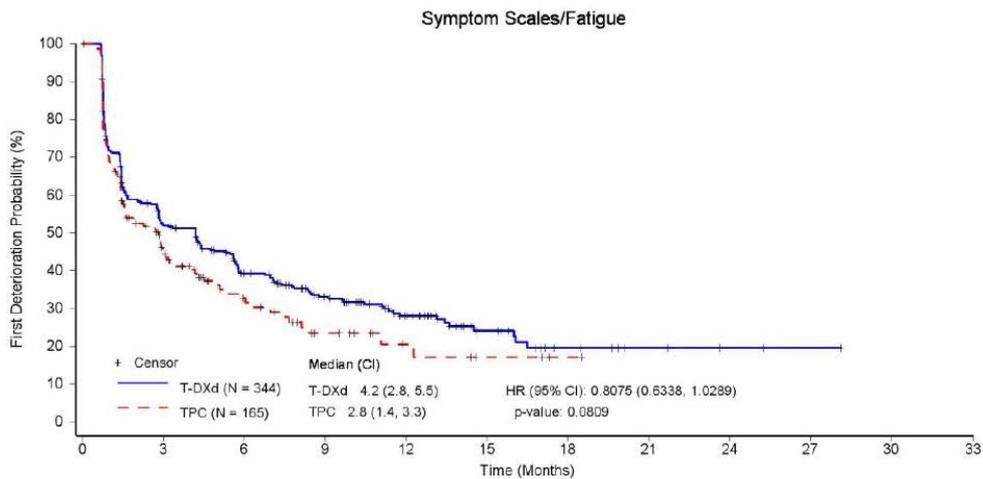
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 344)	344	330	312	284	255	199	120	72	29	12	3	1	0
TPC (N = 165)	165	147	134	111	97	72	37	21	7	1	0	0	0

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

### A.2 Morbidität

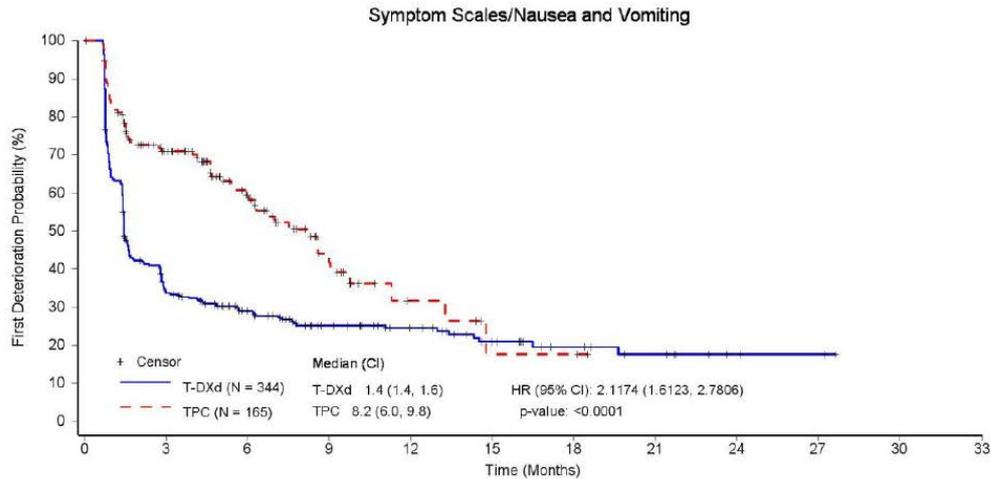
#### A.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	158	105	71	40	19	8	4	2	1	0	0
TPC (N = 165)	165	55	27	13	6	3	1	0	0	0	0	0

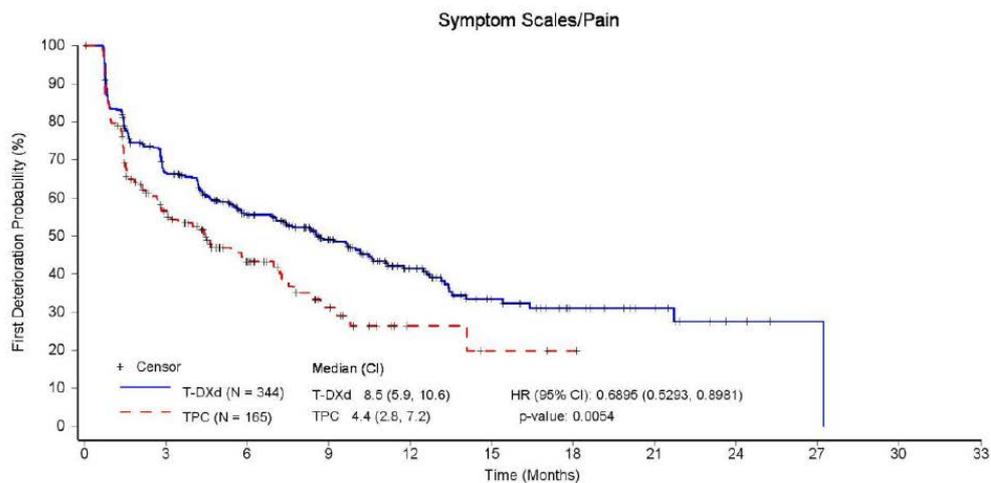
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	101	68	43	32	20	12	8	3	2	0	0
TPC (N = 165)	165	88	46	18	6	2	2	0	0	0	0	0

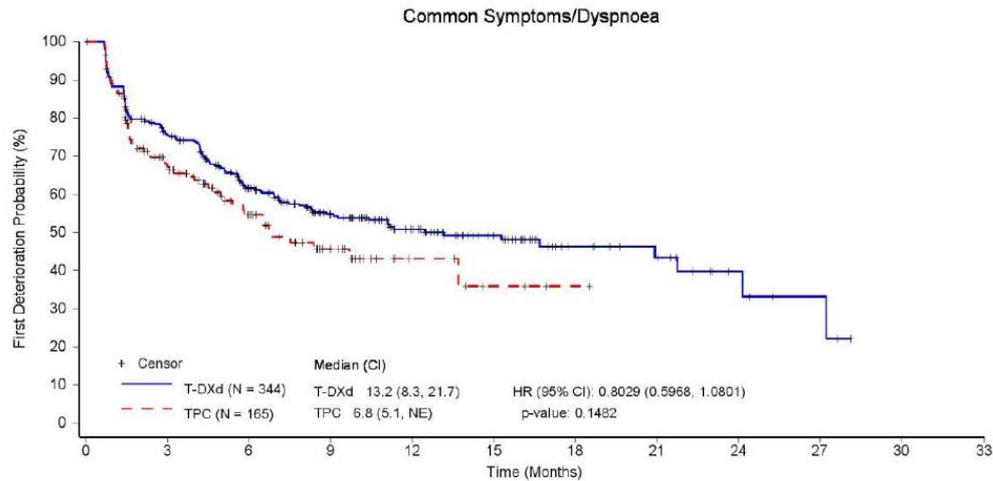
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	202	142	99	57	29	17	11	3	1	0	0
TPC (N = 165)	165	72	35	15	4	2	1	0	0	0	0	0

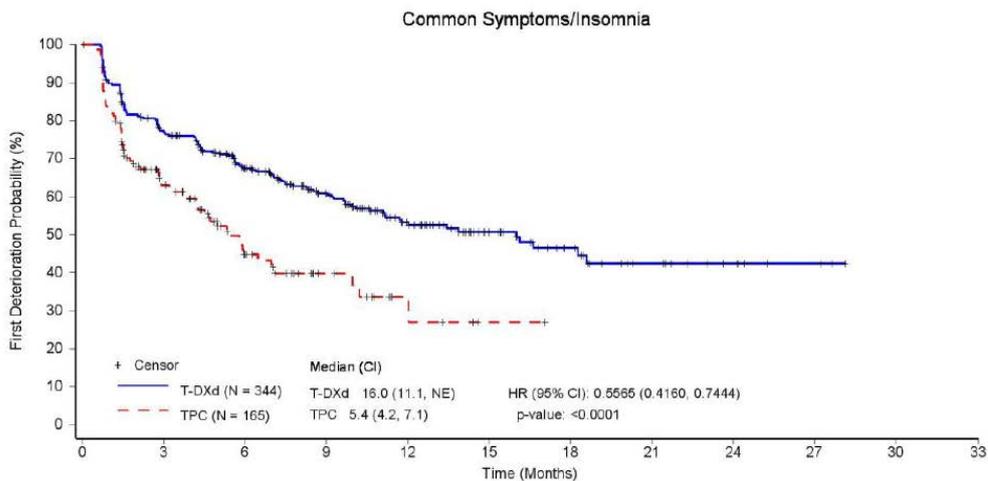
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	229	158	113	74	46	21	15	6	3	0	0
TPC (N = 165)	165	81	43	22	7	3	1	0	0	0	0	0

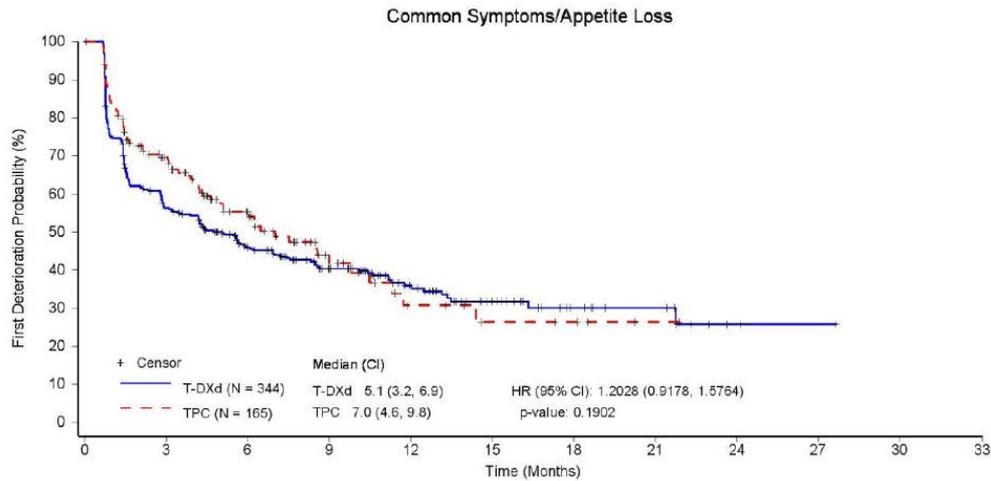
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	235	173	124	77	44	25	13	7	3	0	0
TPC (N = 165)	165	74	32	14	5	1	0	0	0	0	0	0

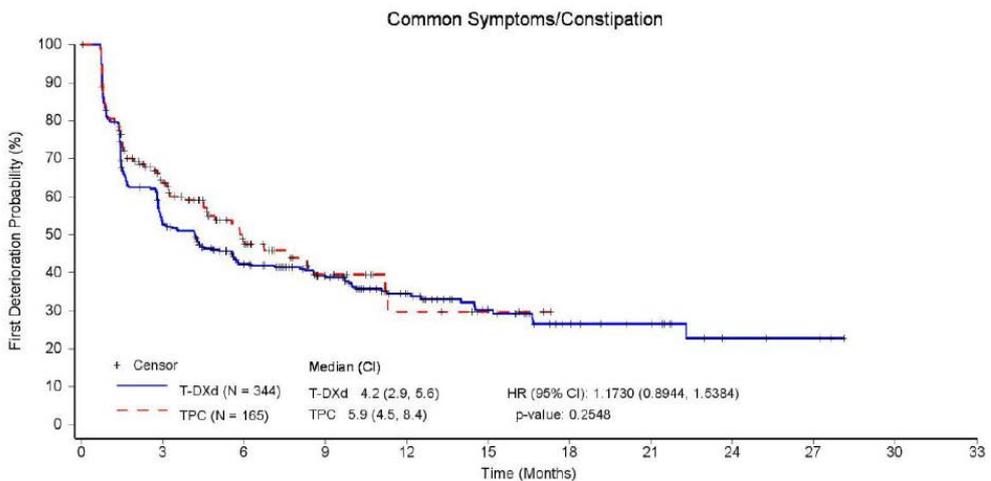
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	175	119	83	48	27	13	9	2	1	0	0
TPC (N = 165)	165	87	46	21	9	5	4	1	0	0	0	0

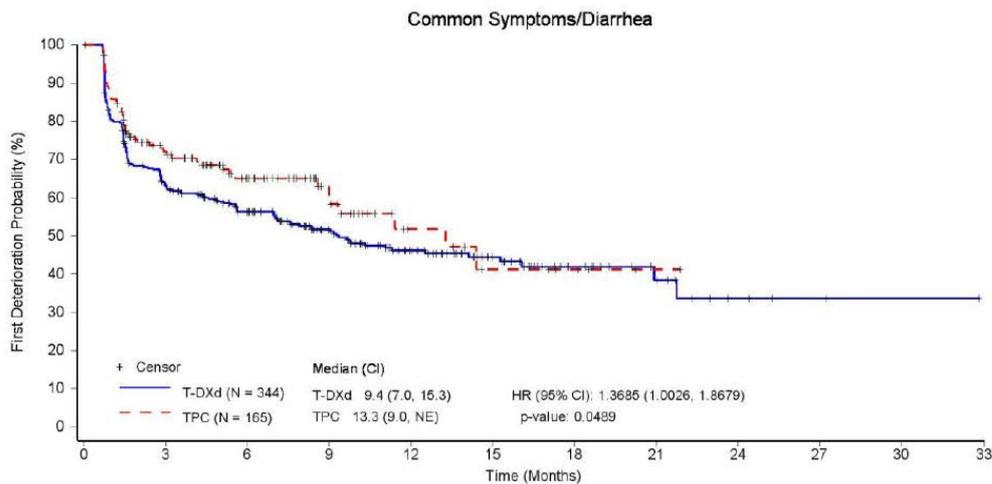
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	162	109	84	50	30	16	12	4	3	0	0
TPC (N = 165)	165	75	37	14	6	3	0	0	0	0	0	0

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

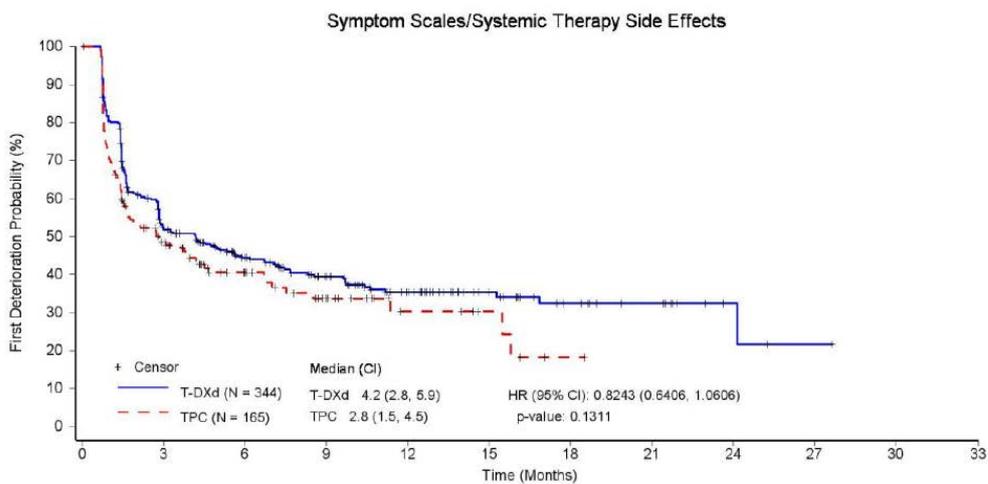


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	191	146	102	66	38	20	11	4	2	1	0
TPC (N = 165)	165	87	48	27	11	6	4	1	0	0	0	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

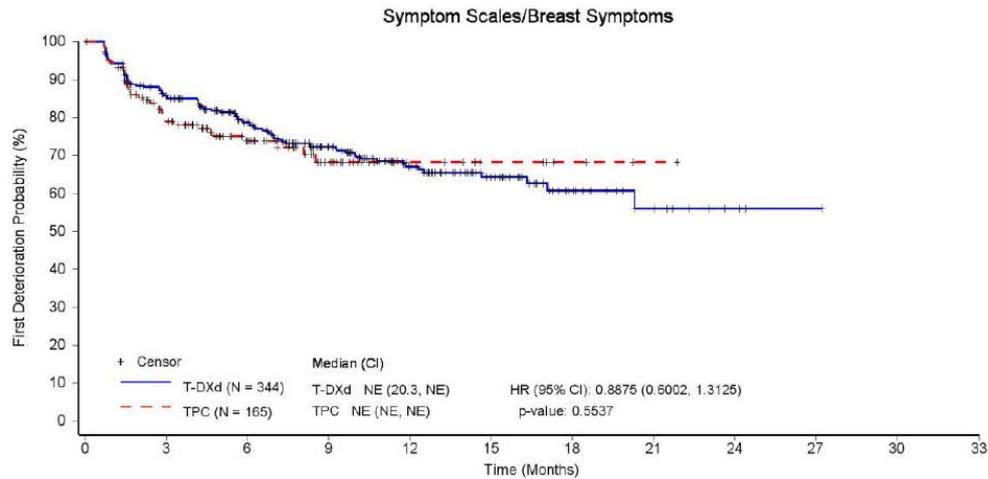
### A.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	155	105	76	49	28	17	11	3	1	0	0
TPC (N = 165)	165	63	33	19	8	5	1	0	0	0	0	0

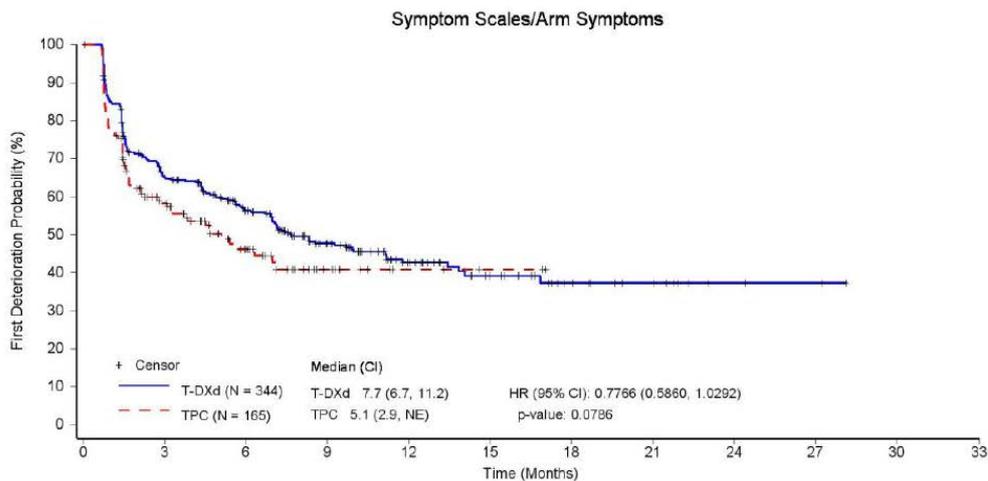
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 344)	344	252	193	145	90	53	24	11	3	1	0	0
TPC (N = 165)	165	97	53	28	10	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

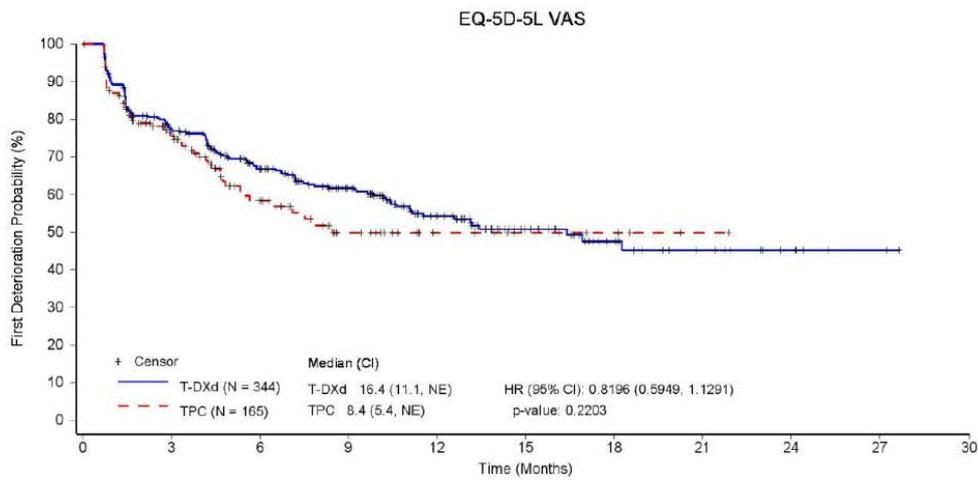


Patients still at risk:

T-DXd (N = 344)	344	195	142	94	51	29	16	10	3	2	0	0
TPC (N = 165)	165	68	32	12	4	2	0	0	0	0	0	0

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

### A.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)



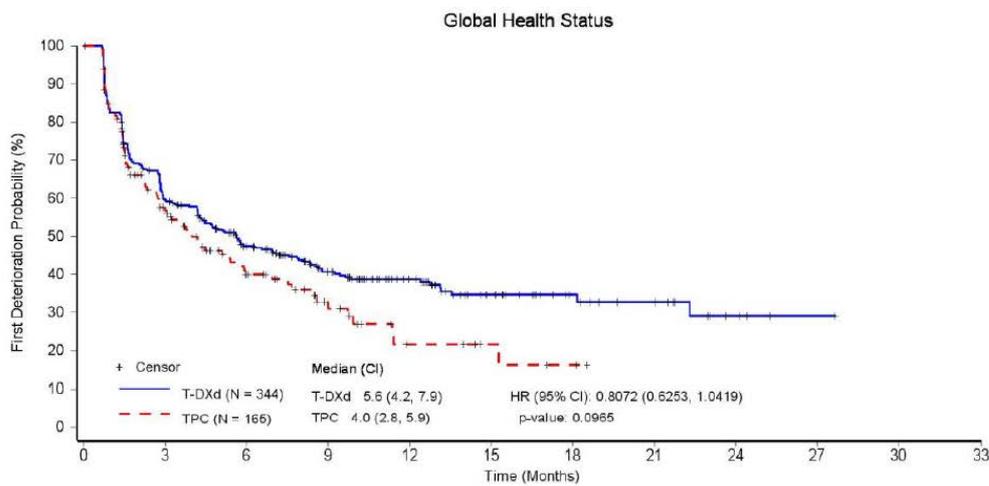
Patients still at risk:

T-DXd (N = 344)	344	231	169	126	75	42	22	13	6	2	0
TPC (N = 165)	165	87	41	21	10	6	4	1	0	0	0

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte)

### A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

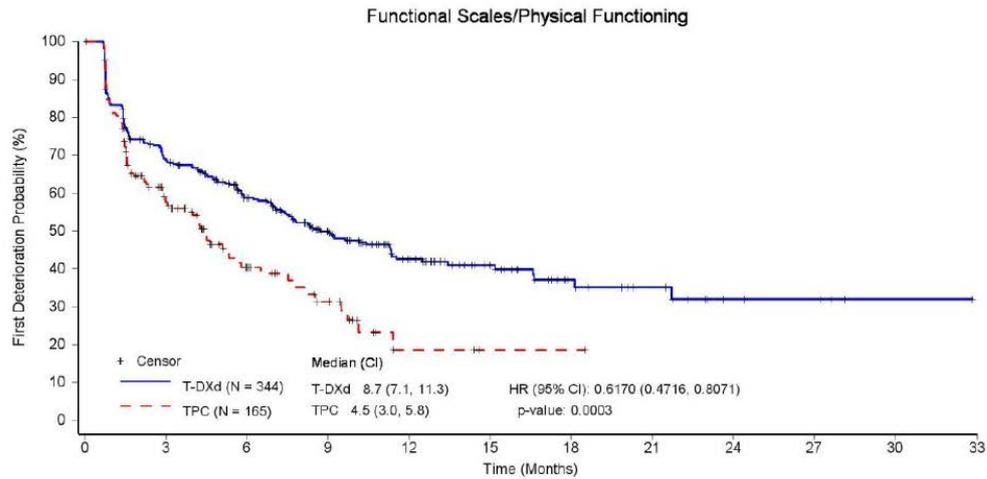
#### A.3.1 EORTC QLQ-C30



Patients still at risk:

T-DXd (N = 344)	344	183	127	87	56	32	18	13	4	1	0	0
TPC (N = 165)	165	71	35	18	7	4	2	0	0	0	0	0

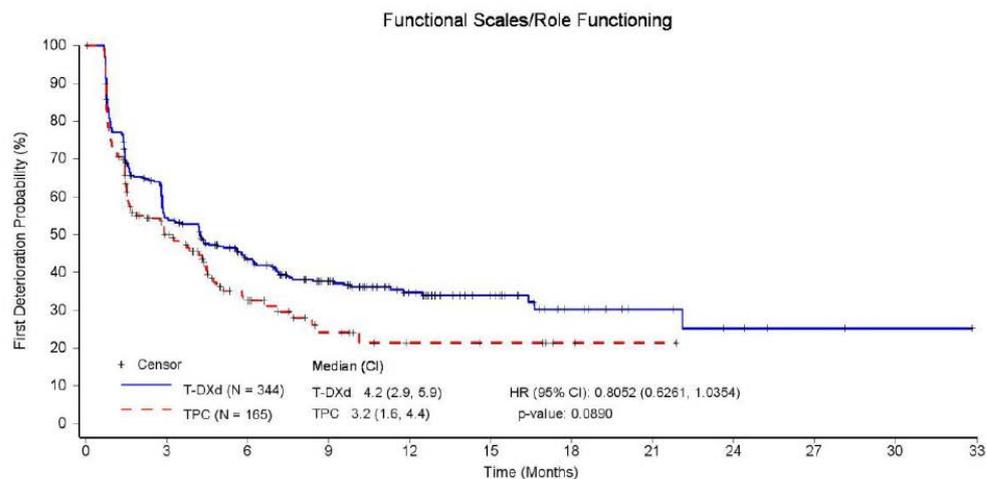
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	212	150	105	63	38	19	12	5	4	1	0
TPC (N = 165)	165	72	30	15	3	1	1	0	0	0	0	0

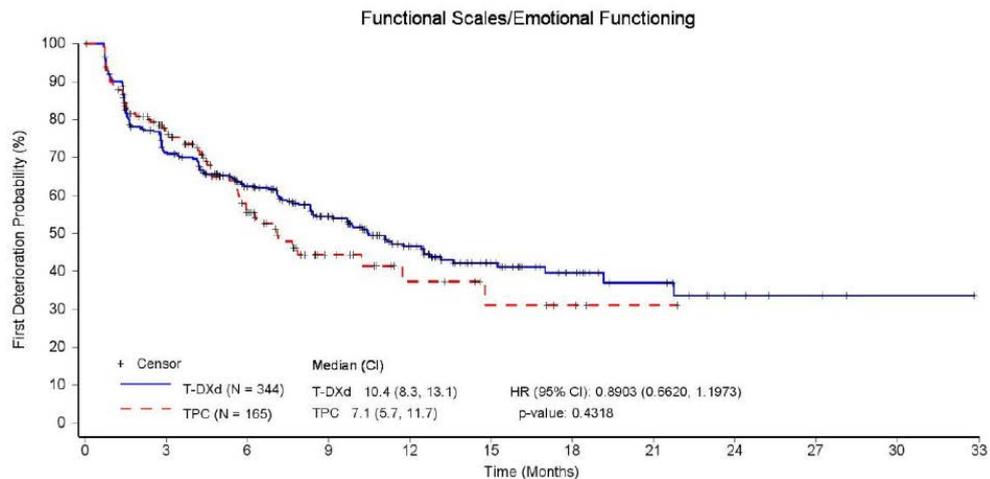
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	165	110	78	45	25	12	7	4	2	1	0
TPC (N = 165)	165	58	25	12	6	5	2	1	0	0	0	0

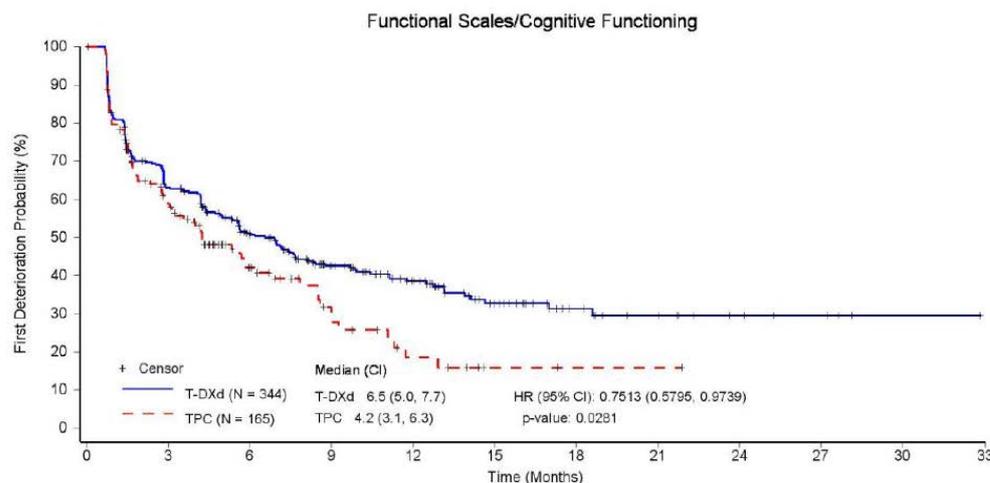
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 344)	344	219	166	118	72	41	23	13	5	3	1	0
TPC (N = 165)	165	94	44	18	9	5	3	1	0	0	0	0

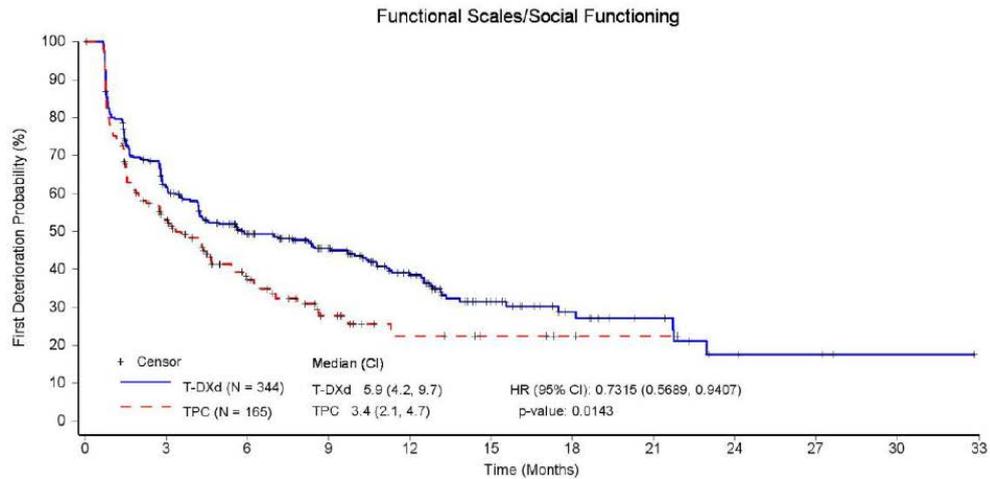
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 344)	344	190	133	88	58	32	18	11	6	4	1	0
TPC (N = 165)	165	77	33	16	7	2	1	1	0	0	0	0

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

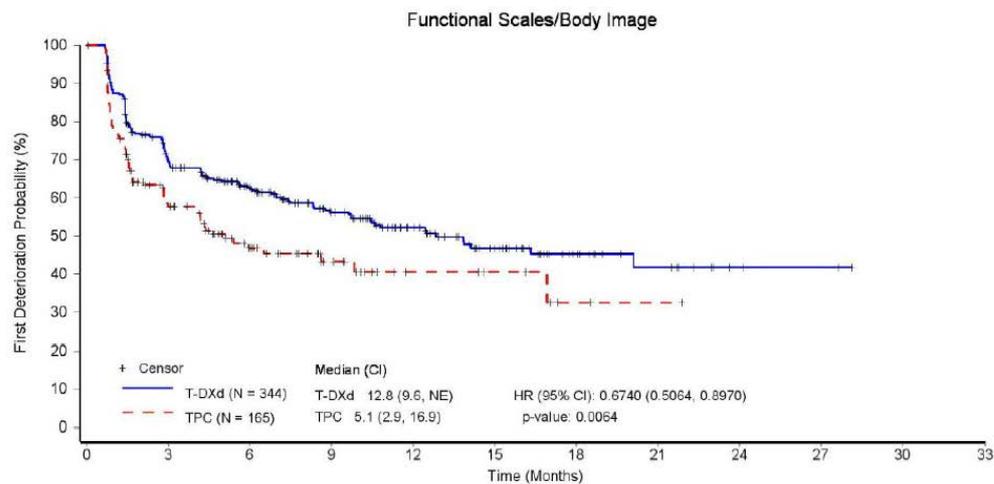


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	188	130	98	60	30	17	10	4	3	1	0
TPC (N = 165)	165	72	35	16	7	4	2	1	0	0	0	0

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

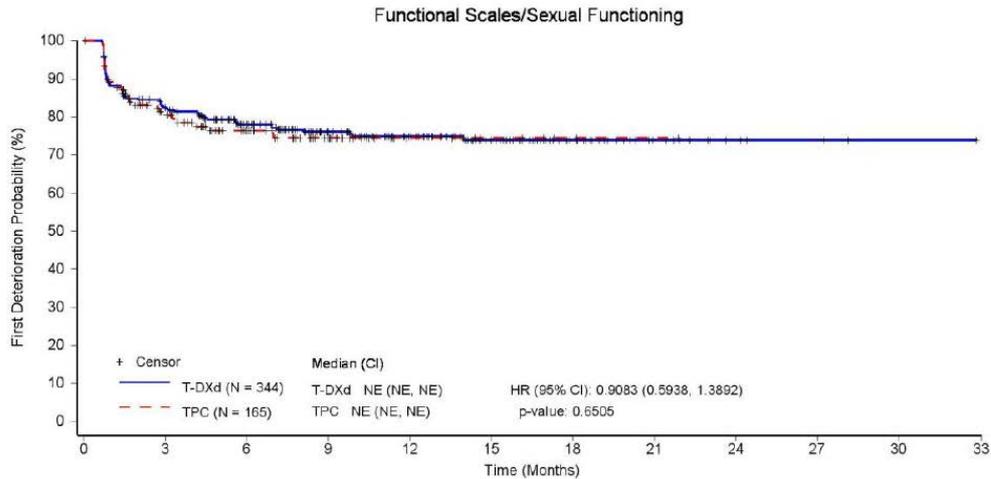
### A.3.2 EORTC QLQ-BR23



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 344)	344	207	150	107	70	42	21	12	3	2	0	0
TPC (N = 165)	165	71	35	19	8	6	2	1	0	0	0	0

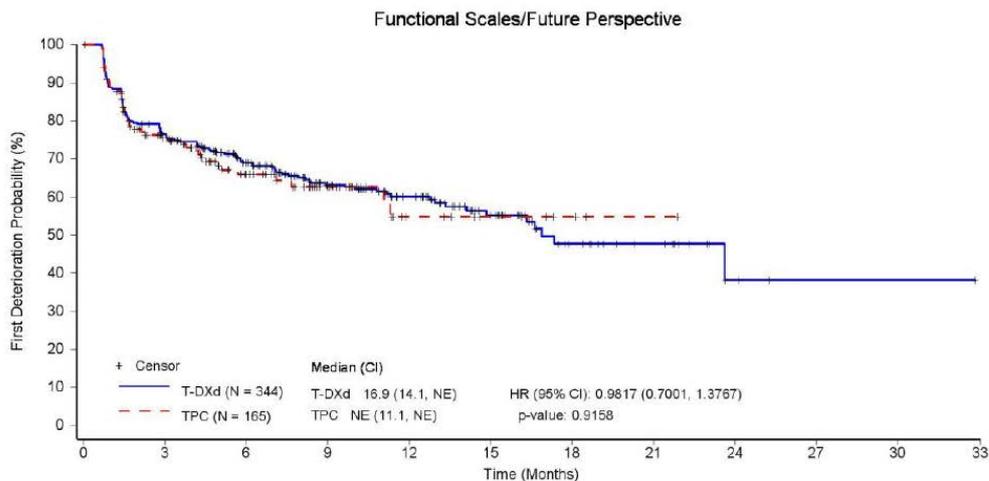
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 344)	344	238	183	137	93	58	31	14	5	3	1	0
TPC (N = 165)	165	89	50	27	9	5	2	1	0	0	0	0

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

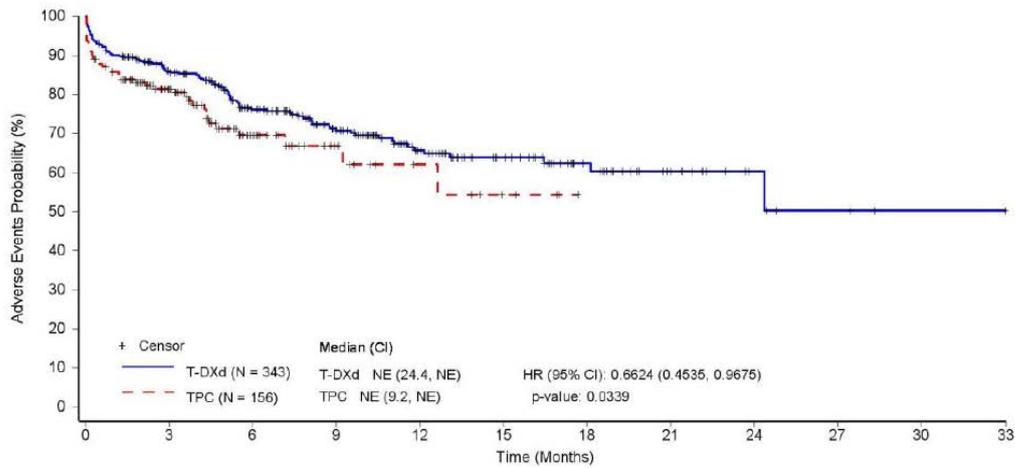


Patients still at risk:

T-DXd (N = 344)	344	231	172	123	81	47	21	14	3	1	1	0
TPC (N = 165)	165	93	51	25	10	6	3	1	0	0	0	0

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

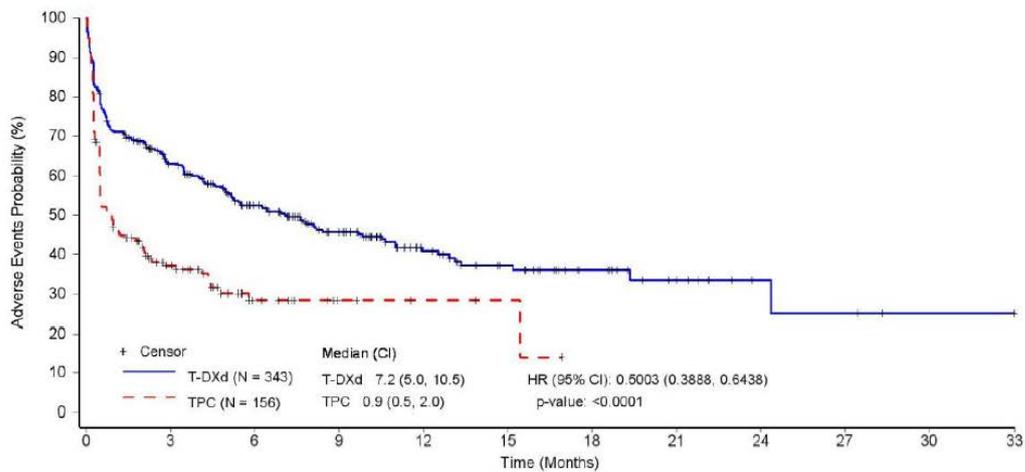
### A.4 Nebenwirkungen



Patients still at risk:

T-DXd (N = 343)	343	262	185	131	77	51	30	15	6	3	1	0
TPC (N = 156)	156	88	33	15	8	4	0	0	0	0	0	0

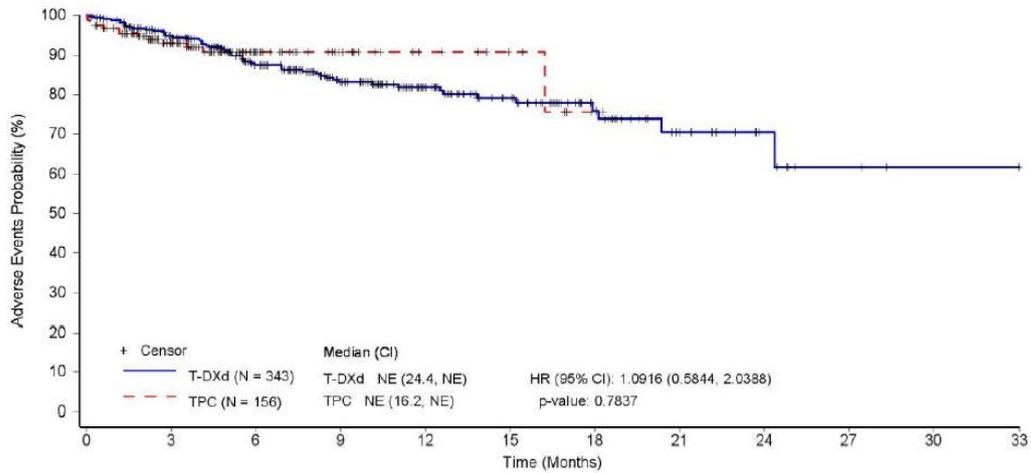
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs



Patients still at risk:

T-DXd (N = 343)	343	192	132	87	48	32	19	10	4	3	1	0
TPC (N = 156)	156	41	13	5	3	2	0	0	0	0	0	0

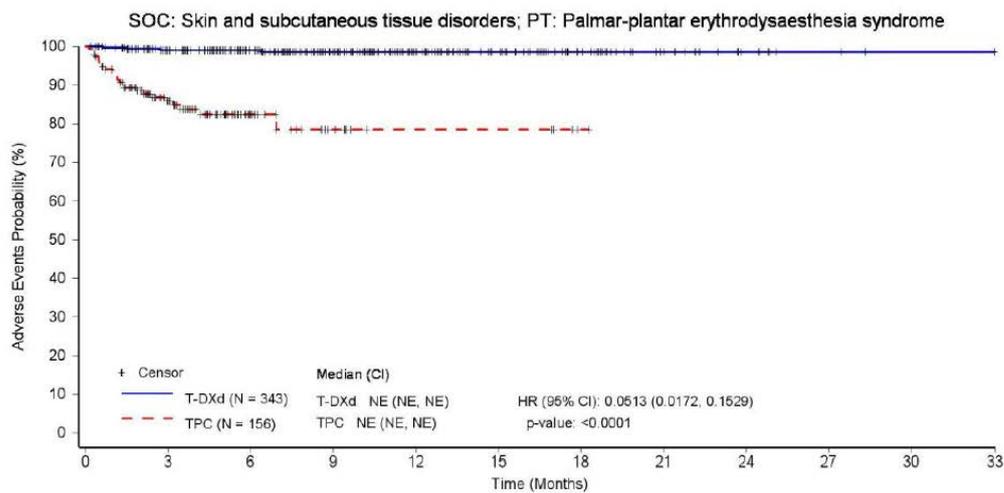
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse Events-Grad ≥ 3)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 343)	343	285	214	156	101	68	38	18	8	3	1	0
TPC (N = 156)	156	94	40	20	11	7	1	0	0	0	0	0

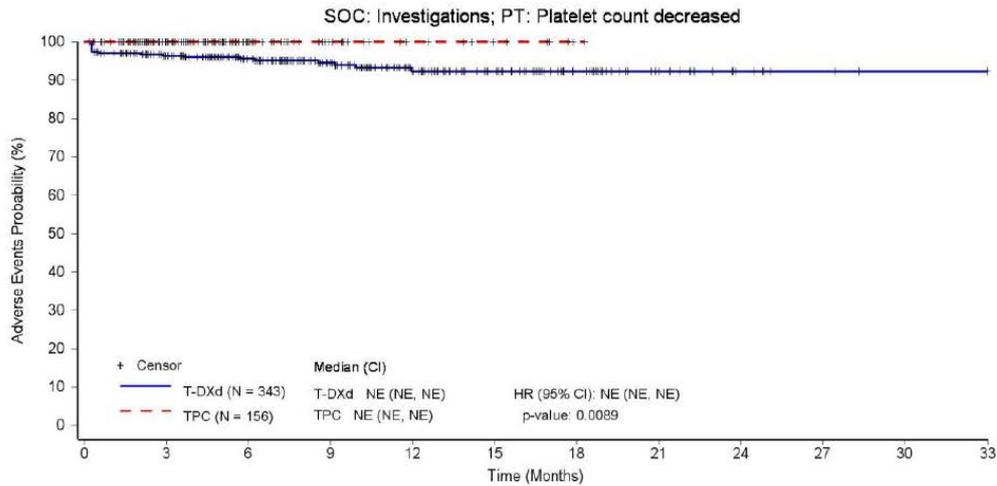
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 343)	343	287	219	159	102	68	39	19	8	3	1	0
TPC (N = 156)	156	86	29	12	6	6	1	0	0	0	0	0

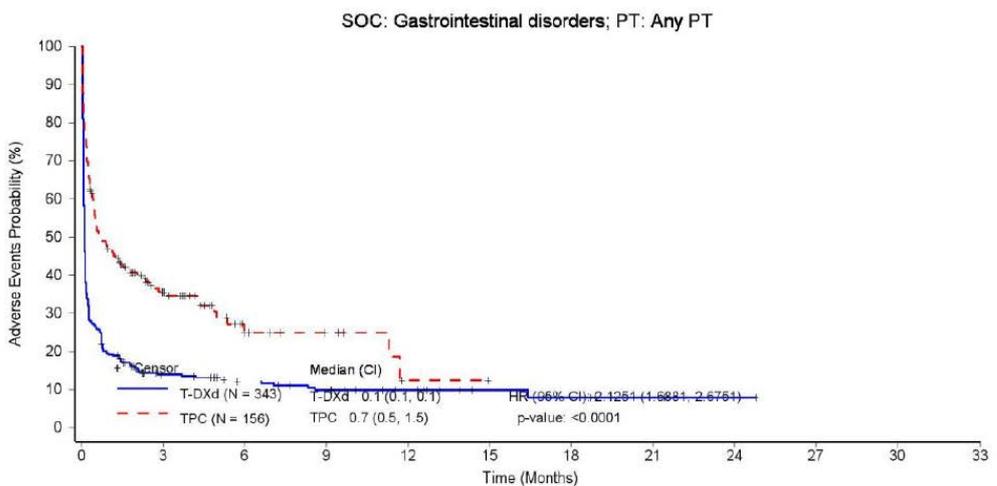
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 343)	343	280	213	156	98	66	37	18	7	3	1	0
TPC (N = 156)	156	101	42	20	11	7	1	0	0	0	0	0

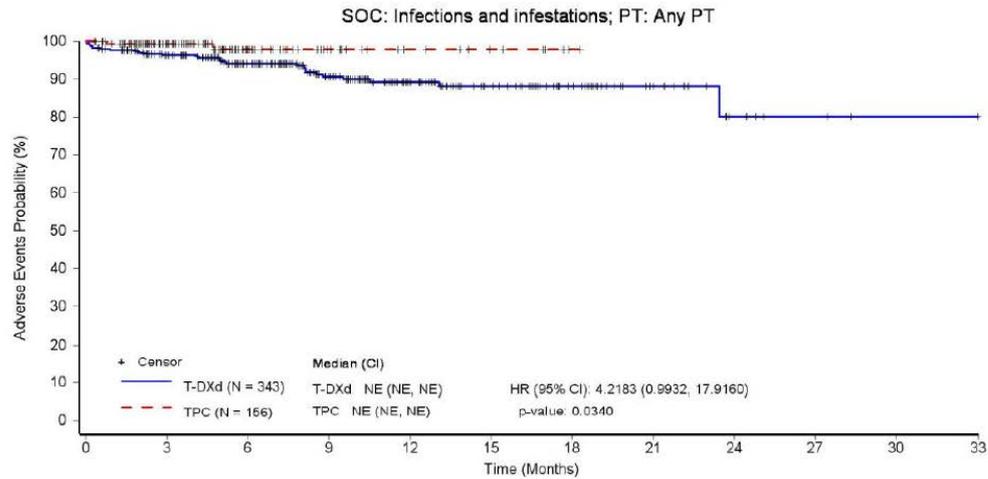
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs)



Patients still at risk:

T-DXd (N = 343)	343	34	23	17	11	5	4	2	1	0	0	0
TPC (N = 156)	156	37	10	6	1	0	0	0	0	0	0	0

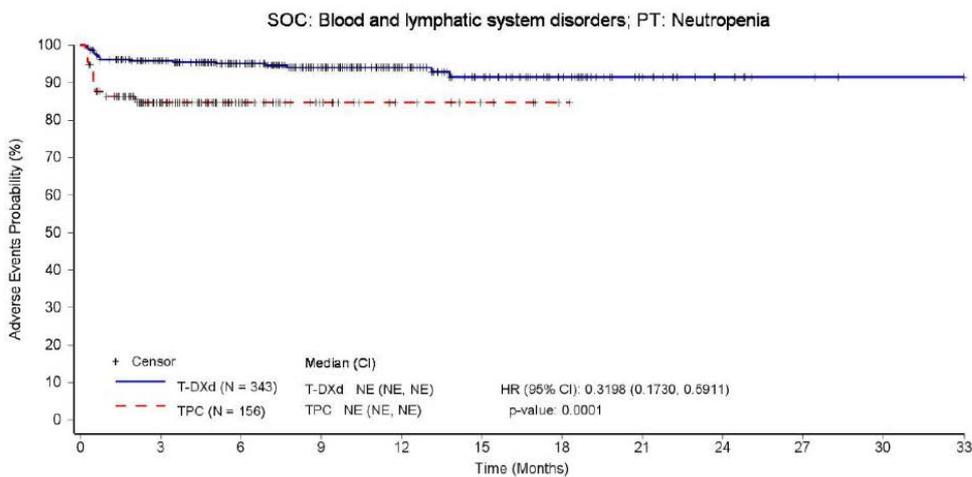
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 343)	343	285	213	149	92	61	37	19	7	3	1	0
TPC (N = 156)	156	101	41	20	11	7	1	0	0	0	0	0

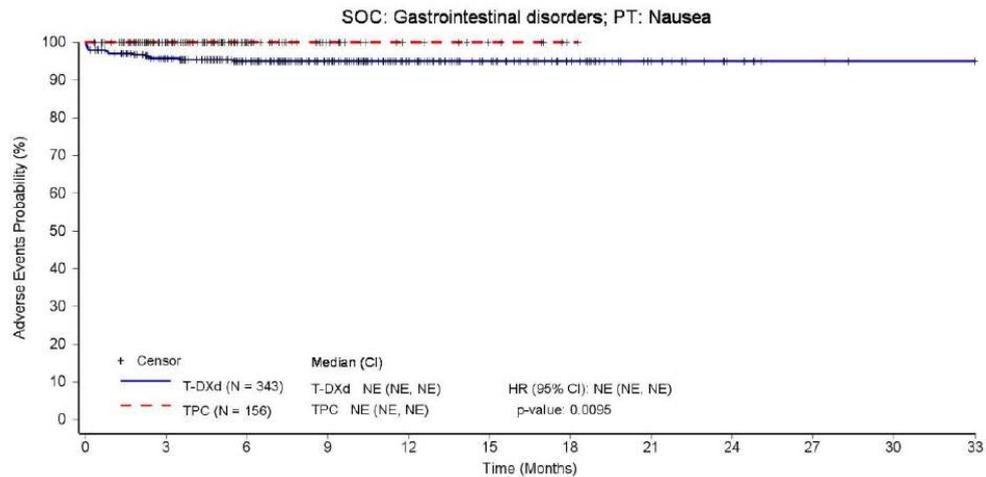
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 343)	343	277	207	147	91	58	36	18	8	3	1	0
TPC (N = 156)	156	83	36	17	9	5	1	0	0	0	0	0

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs)

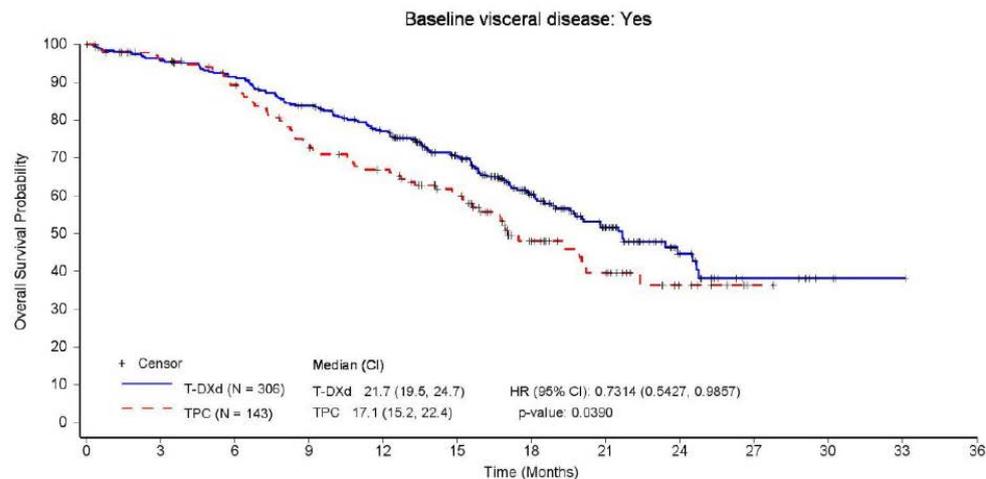


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
T-DXd (N = 343)	343	276	210	153	96	63	37	18	8	3	1	0
TPC (N = 156)	156	101	42	20	11	7	1	0	0	0	0	0

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit (PT, schwere UEs)

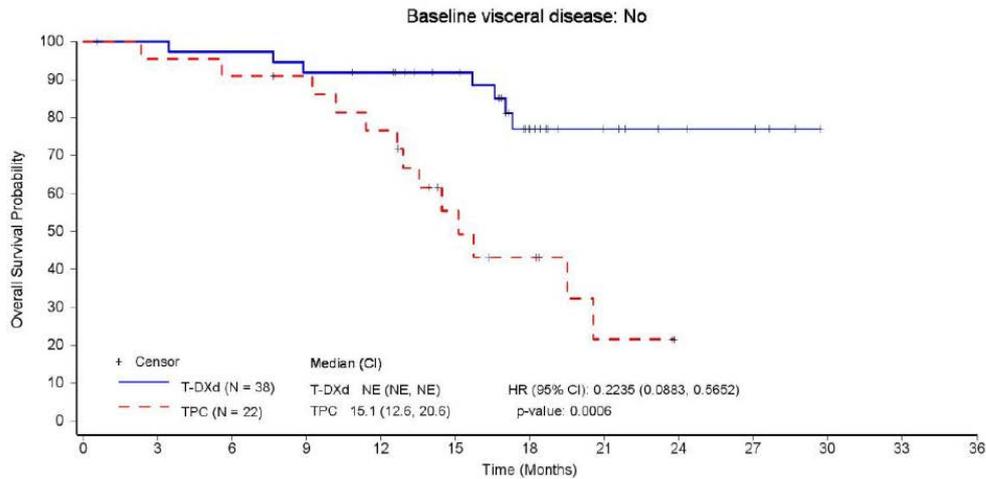
### A.5 Subgruppenanalysen



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
T-DXd (N = 306)	306	293	276	250	222	171	105	64	24	8	3	1	0
TPC (N = 143)	143	126	114	92	81	63	31	19	7	1	0	0	0

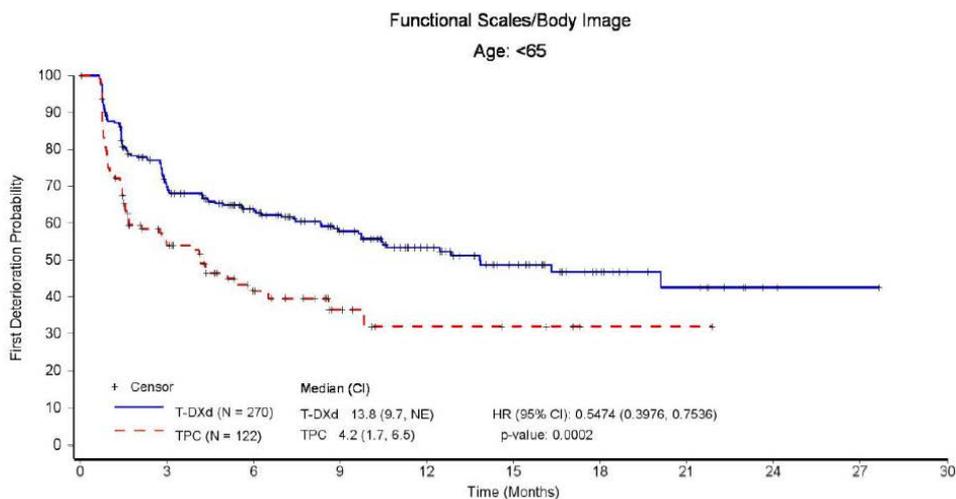
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „ja“



Patients still at risk:

T-DXd (N = 38)	38	37	36	34	33	28	15	8	5	4	0	0	0
TPC (N = 22)	22	21	20	19	16	9	6	2	0	0	0	0	0

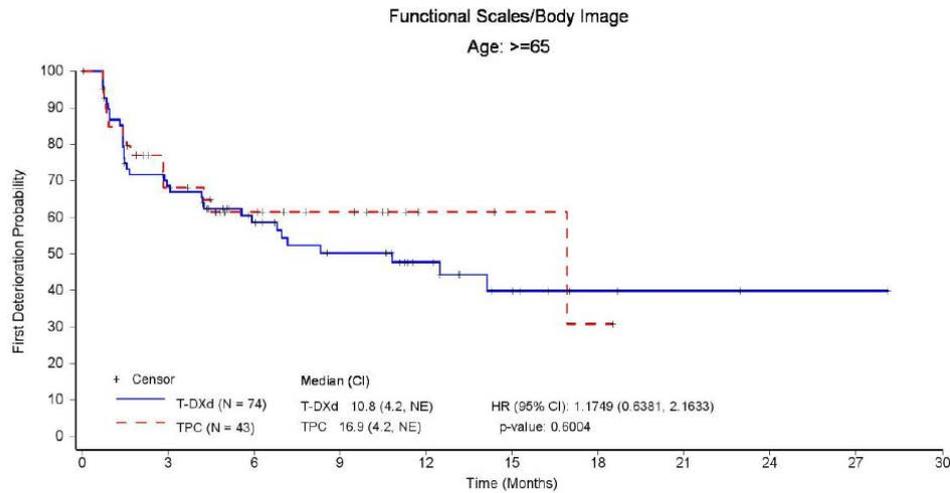
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Subgruppe „viszerale Erkrankung“, Kategorie „nein“



Patients still at risk:

T-DXd (N = 270)	270	163	119	84	55	34	18	10	2	1	0
TPC (N = 122)	122	48	22	10	5	4	1	1	0	0	0

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Subgruppe „Alter“, Kategorie „< 65 Jahre“



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
T-DXd (N = 74)	74	44	31	23	15	8	3	2	1	1	0
TPC (N = 43)	43	23	13	9	3	2	1	0	0	0	0

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte), Subgruppe „Alter“, Kategorie „ $\geq 65$  Jahre“