Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 4A

*Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **17**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **22**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 23
4.2 Methodik 40
4.2.1 Fragestellung 40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 44
4.2.3 Informationsbeschaffung 51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 59
4.2.5.3 Meta-Analysen 74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 80
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 82
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 82
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 84
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 86
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 87
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 88
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 92
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 92
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 97
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 99

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 100
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 100
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 100
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 100
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 101
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 101
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 103
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 103
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 103
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 104
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 104
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 105
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 105
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 106
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 106
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 107
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 107
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 107
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 111
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 113
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 114
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 117
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 117
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 132
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 133
4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen ... 134
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 253
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 253
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 254
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 254
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 255
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 270
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 270
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 270
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 271
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 271
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 271

4.6 Referenzliste 273
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 282
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 290
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 293
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 294
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 358
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 396

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd 5,4 mg/kg zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 ... 32
Tabelle 4-2: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien zu T-DXd – Teilpopulation 1 ... 44
Tabelle 4-3: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien zu T-DXd – Teilpopulation 2 ... 46
Tabelle 4-4: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen zu T-DXd – Teilpopulation 1 ... 47
Tabelle 4-5: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen zu T-DXd – Teilpopulation 2 ... 48
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie DESTINY-Lung02 ... 60
Tabelle 4-7: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ... 62
Tabelle 4-8: A priori definierte Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in der Studie DESTINY-Lung02 ... 78
Tabelle 4-9: A priori definierte Subgruppenanalysen für die Sicherheit in der Studie DESTINY-Lung02 ... 79
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 88
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 95

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4 -23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 98
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 98
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 101
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 101
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 102
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 102
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 102
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 104
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 105
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 105
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 106
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulation zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 123

Tabelle 4-42: Patientendisposition in der Studie DESTINY-Lung02 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 128
Tabelle 4-43: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 130
Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen 134
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 136
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 138
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 140
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen – weitere Untersuchungen 143
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigte objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 146
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum bestätigten Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 147
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des bestätigten Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 150
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Summe der Durchmesser aller Zielläsionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 153
Tabelle 4-58:Ergebnisse für den Endpunkt bestätigte Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 155
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur Hospitalisierung – weitere Untersuchungen 157
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 159

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – weitere Untersuchungen 162
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-64: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den EORTC QLQ-C30 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-65: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 166
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen 178
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179
Tabelle 4-69: Anteil der Patient*innen mit einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den EORTC QLQ-LC13 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 182
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ – weitere Untersuchungen 195
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196
Tabelle 4-74: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den NSCLC-SAQ – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196
Tabelle 4-75: Rücklaufquoten des NSCLC-SAQ – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 199
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS – weitere Untersuchungen 207

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-79: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den EQ-5D-5L VAS – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten des EQ-5D-5L VAS – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 211
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts PGI – weitere Untersuchungen 214
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-84: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den PGI – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-85: Rücklaufquoten des PGI – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand des PGI (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 218
Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 221
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 223
Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen 231
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 235
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse unterteilt nach CTCAE-Grad (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 236
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) 240

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) ... 240

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) ... 241

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad < 3) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) ... 241

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % oder bei 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) ... 246

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % oder bei 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) ... 248

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % oder bei 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) ... 248

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) ... 251

Tabelle 4-102: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 253

Tabelle 4-103: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd 5,4 mg/kg zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 ... 262

Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 270

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Lung02 ... 358

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Lung02 ... 397

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Abbildung 4-4:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben beurteilt gemäß BICR (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben beurteilt durch den Prüfarzt (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum bestätigten Tumoransprechen beurteilt gemäß BICR (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum bestätigten Tumoransprechen beurteilt durch den Prüfarzt (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer des bestätigten Tumoransprechens beurteilt gemäß BICR (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer des bestätigten Tumoransprechens beurteilt durch den Prüfarzt (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Abbildung 4-10: Wasserfalldiagramm für den Endpunkt Summe der Durchmesser aller Zielläsionen beurteilt gemäß BICR (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160

Abbildung 4-12:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Fatigue (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Abbildung 4-13:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Abbildung 4-14:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Schmerz (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Abbildung 4-15:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Abbildung 4-16:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Abbildung 4-17:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Abbildung 4-18:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Obstipation (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Abbildung 4-19:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Abbildung 4-20:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Abbildung 4-21: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Fatigue (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Abbildung 4-22: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Abbildung 4-23: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Schmerz (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Abbildung 4-24: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Abbildung 4-25: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Abbildung 4-26: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Abbildung 4-27: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Obstipation (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Abbildung 4-28: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 4-29: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 4-30:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Abbildung 4-31:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Husten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Abbildung 4-32:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Bluthusten (Hämoptyse) (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Abbildung 4-33:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Wunder Mund (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Abbildung 4-34:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Abbildung 4-35:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – periphere Neuropathie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Abbildung 4-36:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Alopezie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Abbildung 4-37:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in der Brust (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Abbildung 4-38:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm/Schulter (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Abbildung 4-39:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen (andere) (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Abbildung 4-40: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Abbildung 4-41: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Husten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Abbildung 4-42: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Bluthusten (Hämoptyse) (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Abbildung 4-43: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Wunder Mund (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Abbildung 4-44: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191

Abbildung 4-45: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – periphere Neuropathie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191

Abbildung 4-46: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Alopezie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Abbildung 4-47: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in der Brust (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Abbildung 4-48: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm/Schulter (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Abbildung 4-49: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen (andere) (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Abbildung 4-50:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ Total Score (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Abbildung 4-51:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Husten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201

Abbildung 4-52:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Schmerz (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201

Abbildung 4-53:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202

Abbildung 4-54:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Fatigue (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202

Abbildung 4-55:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Appetit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Abbildung 4-56: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ Total Score (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Abbildung 4-57: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Husten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204

Abbildung 4-58: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Schmerz (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204

Abbildung 4-59: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205

Abbildung 4-60: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Fatigue (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205

Abbildung 4-61: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Appetit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Abbildung 4-62:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Abbildung 4-63: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Abbildung 4-64:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-S (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Abbildung 4-65: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGI-S (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Abbildung 4-66: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGI-C (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220

Abbildung 4-67: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGI-TT (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220

Abbildung 4-68:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Abbildung 4-69:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Abbildung 4-70:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Abbildung 4-71:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226

Abbildung 4-72:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226

Abbildung 4-73:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Abbildung 4-74: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Abbildung 4-75: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228

Abbildung 4-76: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228

Abbildung 4-77: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228

Abbildung 4-78: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Abbildung 4-79: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtrate UE (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere unerwünschte Ereignisse (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Linksventrikuläre Dysfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Linksventrikuläre Dysfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) – Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) – Linksventrikuläre Dysfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245

Abbildung 4-91: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie DESTINY-Lung02 (Datenschnitt vom 24.03.2022) 394

Abbildung 4-92: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie DESTINY-Lung02 (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) 395

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT3	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor
AC	Entscheidungskomitee
ALK	Anaplastische Lymphom Kinase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Verblindeter, unabhängiger zentraler Review
BOR	Bestes Gesamtansprechen
BRAF	Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHF	Kongestive Herzinsuffizienz
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CR	Komplettes Ansprechen
CRCL	Kreatinin Clearance
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Data cut-off date
DCR	Krankheitskontrollrate
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Desoxyribonukleinsäure

Abkürzung	Bedeutung
DOR	Dauer des Ansprechens
DSI	Daiichi Sankyo Inc.
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronische Fallberichtsformulare
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13
EOT	Behandlungsende
EQ-5D-5L	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FUP	Follow-up Periode
G-BA	Gemeinsamer Bundesauschuss
G-CSF	Granulozyten Kolonie stimulierenden Faktors
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Standard der guten Laborpraxis
HbsAg	Hepatitis B Surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HEOR	Health Economics and Outcomes Research
HER2/ERBB2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HIV	Human Immundefizienz Virus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HRT	Hormonersatztherapie
ICF	Informed Consent Form

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IEC	Ethikkommission
ILD	Interstitiellen Lungenerkrankungen
ILD AC	ILD Entscheidungskomitee
INR	International Normalized Ratio
IO	Immunonkologisch
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Prüfungsgremium der Institution
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LTSFU	Langzeit-Überlebens-Follow-up
LVEF	Linksventrikulären Ejektionsfraktion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Myokardialer Infarkt
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multigated Akquisition Scan (Radionukleotid Ventrikulographie)
MW	Mittelwert
n. e.	Nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
NK1	Neurokinin-1
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NSCLC-SAQ	NSCLC Fragebogen zur Symptombeurteilung
NYHA	New York Heart Association
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PD-1	Programmed Death Rezeptor 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben

Abkürzung	Bedeutung
PGI	Patient Global Impression
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PGI-TT	Patient Global Impression of Treatment Tolerability
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen
PRO	Patientenberichtete Ergebnisse
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
Q3W	Alle drei Wochen
QTcF	Korrigierte Verlängerung des QT Intervalls
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren
RES	Response-Evaluable-Set
ROS1	Protoonkogen Tyrosine Protein Kinase 1
RoW	Rest der Welt
SAF	Safety-Analysis-Set
SD	Stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Summe der längsten Durchmesser
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TESAE	Behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren

Abkürzung	**Bedeutung**
TPS	Tumor Proportion Score
TQ	Targeted questionnaires
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Normwertgrenze
VAS	Visuellen Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	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.

Fragestellung

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; Enhertu®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit von T-DXd in der aufgeführten Indikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und Publikationen für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken (MEDLINE®, EMBASE® sowie CENTRAL) und Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR], Suchportal der WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [ICTRP], Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency [EMA] und Arzneimittel-Informationssystem [AMIce]) durchgeführt. Zusätzlich wurde die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach zusätzlichen Informationen zu identifizierten relevanten Studien durchsucht. Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1 durchgeführten Suchen konnte keine RCT identifiziert werden. Deswegen wurden die zuvor aufgeführten Datenbanken zusätzlich auf weitere Untersuchungen systematisch durchsucht. In der in Abschnitt 4.3.2.3.1 dokumentierten Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die zulassungsrelevante Studie DESTINY-Lung02 mit T-DXd als die einzige bewertungsrelevante Studie im Anwendungsgebiet (AWG) bestätigt. Die Studie DESTINY-Lung02 entspricht nach Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) der Evidenzstufe Ib, wobei ausschließlich ein Behandlungsarm für die vorliegende Nutzenbewertung von Bewertungsrelevanz war. Die Studie DESTINY-Lung02 weist die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd bei HER2-mutierten NSCLC-Patient*innen nach. Der Studienbericht dieser Studie diente als Hauptquelle, für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung der im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 bis Tabelle 4-5 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 Studie DESTINY-Lung02 als RCT als hoch einzustufen, sodass die Studie einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von T-DXd erlaubt. Unter Berücksichtigung nur eines bewertungsrelevanten Studienarmes, lässt sich für die Studie DESTINY-Lung02 insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von T-DXd ableiten.

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

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Tumoransprechen
    - Objektive Ansprechrate (ORR)
    - Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
    - Dauer des Ansprechens (DOR)
    - Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (SLD)
    - Krankheitskontrollrate (DCR)
  - Zeit bis zur Hospitalisierung
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30)
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13 (EORTC QLQ-LC13)
  - NSCLC Fragebogen zur Symptombeurteilung (NSCLC-SAQ)
  - Fragebogen der EuroQol Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level Visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS)
  - Patient Global Impression (PGI)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30

- Sicherheit
  - Gesamtraten jeglicher unerwünschten Ereignisse (UE)
    - Jegliche UE
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
    - Nicht schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad < 3)
    - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
    - UE, die zum Tod führten
    - UE, die zum Therapieabbruch führten
  - UE von besonderem Interesse
    - Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis
    - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
  - UE nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT)
    - UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % oder bei 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind
    - SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind
    - Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

T-DXd ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC indiziert, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen (1).

Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und erfolgter Vorbehandlung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Die wichtigsten Ziele der palliativen medikamentösen Tumortherapie sind mittels einer verträglichen und zielgerichteten Behandlung ein hohes Therapieansprechen, das Hinauszögern der Krankheitsprogression und die Verlängerung des Gesamtüberleben zu erreichen, bei gleichzeitiger Symptomkontrolle und ohne Verschlechterung der Lebensqualität.

Die medizinischen Fortschritte beim NSCLC der letzten Jahren beruhen primär auf der Entwicklung von zielgerichteten Therapien, deren bedeutsame Fortschritte die Therapielandschaft deutlich verändert haben. T-DXd stellt für das HER2-mutierte NSCLC in Deutschland die erste zugelassene zielgerichtete Therapie dar, sodass dieses Patientenkollektiv nun adäquat versorgt werden kann. Darüber hinaus ist T-DXd das erste zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat für das Lungenkarzinom in der Europäischen Union, mit mittlerweile der vierten Indikationserweiterung. T-DXd wurde bereits aufgrund der positiven Ergebnisse aus klinischen Studien im AWG in einige versorgungsrelevante Leitlinien aufgenommen (2-6). Bis zur Zulassung von T-DXd kamen nur unspezifische Chemo- oder Immuntherapien mit breiter Zulassung zur Behandlung der Patient*innen infrage (7-16). Die zur Anwendung kommenden Therapien konnten demnach keinen klinischen Nutzennachweis bei HER2-mutierten Patient*innen im Rahmen von klinischen Studien, wie z. B. eine Verlängerung des OS aufweisen. Weiterhin sprechen Patient*innen mit einer HER2-Mutation auf diese Therapien nur begrenzt an. Folglich besteht im vorliegenden AWG ein hoher therapeutischer Bedarf nach zielgerichteten Therapien, die eine verbesserte Effektivität mit einem gut handhabbarem Sicherheitsprofil besitzen. Mit T-DXd steht nun somit erstmals eine spezifische, zielgerichtete und effektive Behandlungsoption für HER2-mutierte NSCLC-Patient*innen zur Verfügung. T-DXd als HER2-gerichtete Therapie ist bereits in anderen Indikationen zugelassen und im Versorgungsalltag etabliert (z. B. beim HER2-positiven Magen- und Brustkrebs) (17, 18). Die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd konnte damit bereits in anderen AWGs gezeigt werden.

Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden AWG erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse der randomisierten, zweiarmigen, doppelblinden, multizentrischen Phase II-Studie DESTINY-Lung02, welche die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg) von T-DXd miteinander vergleicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der Behandlungsarm in der Dosierung von 5,4 mg/kg bewertungsrelevant. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 23.12.2022. Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des therapeutischen Fortschrittes der patientenrelevanten Endpunkte zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist das übergeordnete Ziel in der onkologischen Palliativtherapie. In der Studie DESTINY-Lung02 betrug das mediane OS der Patient*innen unter T-DXd zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes 19,5 Monate (95 %-KI [13,6; n. e.]) und zeigt damit ein markantes medianes OS unter T-DXd vor dem Hintergrund der

HER2-Mutation mit einer schlechten Krankheitsprognose. Mit bisherigen, nicht HER2-gerichteten Behandlungsoptionen in der Zweitlinie lag das mediane Gesamtüberleben der Patient*innen im AWG bei 10,0 Monaten (19, 20). Nach einem Jahr betrug in der Studie DESTINY-Lung02 die Wahrscheinlichkeit, am Leben zu sein bei den mit T-DXd behandelten Patienten noch 67,0 % (95 %-KI [56,3; 75,6]). Dies entspricht zwei Drittel der in den Studienarm randomisierten Patient*innen. Auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen, welche bei den Patient*innen mit HER2-Mutation vergleichsweise häufig auftreten, konnte ein therapierelevantes medianes OS von 14,9 Monaten (95 %-KI [11,0; n. e.]) unter der Behandlung mit T-DXd erreicht werden.

Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich aus der klinisch relevanten Gesamtüberlebensdauer in einem bisher nicht untersuchten Patientenkollektiv ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für T-DXd.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die dokumentierte Progression des fortgeschrittenen NSCLC 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 einem fortgeschrittenen NSCLC, 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. Ein Ereignis einer Krankheitsprogression oder Tod, beurteilt gemäß BICR, erfuhren insgesamt 43,1 % (44/102) der Patient*innen. Die mediane Ereigniszeit lag bei 9,9 Monaten (95 %-KI [7,4; n. e.]). Die Wahrscheinlichkeit ein PFS-Ereignis nach 12 Monaten zu erleiden, wird auf 44,6 % (95 %-KI [32,8; 55,8]) geschätzt. Bisher lag das mediane PFS für Patient*innen im AWG zwischen 2,8 und 6,9 Monaten (19-24).

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. In der Studie DESTINY-Lung02 erzielten zum finalen Datenschnitt mit 49,0 % fast die Hälfte der Patient*innen (50/102; 95 %-KI [39,0; 59,1]) eine bestätigte ORR beurteilt gemäß BICR. Im Vergleich dazu erreichen die bisher verfügbaren, nicht HER2-gerichteten Behandlungsoptionen objektive Ansprechraten von 0–36,0 % (20, 21). Die mediane TTR anhand des FAS, beurteilt gemäß BICR, lag bei 4,2 Monaten (95 %-KI [2,8; n. e.]). Werden allerdings nur die Patient*innen mit einem bestätigten CR oder PR in die Analyse einbezogen, liegt die mediane TTR bei nur 1,8 Monaten. Dies bedeutet, dass T-DXd bereits nach dem ersten Behandlungszyklus wirksam ist und die Patient*innen mit

einem Ansprechen schnell von einer Behandlung profitieren, was im klinischen Alltag bedeutend für die Therapiesteuerung ist.

Darüber hinaus erfuhren nur 20 der 50 Patient*innen (40,0 %) mit einem bestätigten Tumoransprechen eine Krankheitsprogression. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 16,8 Monate (95 %-KI [6,4; n. e.]). Nach einem Jahr wiesen die Patient*innen weiterhin noch eine Wahrscheinlichkeit von 54,4 % für ein andauerndes Tumoransprechen auf (95 %-KI [37,6; 68,5]).

Die beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen beurteilt gemäß BICR betrug im Median -39,0 %. Von den 102 Patient*innen hatten 95 (93,1 %) und damit fast alle ein Ereignis (CR, PR oder stabile Erkrankung [SD]) einer bestätigten DCR beurteilt gemäß BICR (95 %-KI [86,4; 97,2]).

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 machte. 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. Lediglich ein Drittel der teils mehrfach vorbehandelten Patient*innen (34/102) in dem vorliegenden weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium benötigten im Verlauf der Studie einen stationären Aufenthalt. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode bislang noch nicht erreicht. Zu Monat 12 lag die Wahrscheinlichkeit keinen Krankenhausaufenthalt zu benötigen bei 62,6 % (95 %-KI [51,2; 72,0]). Im Durchschnitt dauerte es 83,2 Tage bis die Patient*innen ins Krankenhaus eingewiesen werden mussten, die Länge des Aufenthalts betrug dabei durchschnittlich 19,1 Tage. Insgesamt 21 von 34 Patient*innen kamen nach dem Krankenhausaufenthalt direkt nach Hause. Nur zwei Patient*innen sind verstorben und drei Patient*innen wurden aus dem Krankenhaus außerhalb des häuslichen Umfelds entlassen. Weiterhin mussten nur zwei Patient*innen Intensivpflegeleistungen in Anspruch nehmen.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

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. Eine Verbesserung bzw. auch bereits das Verhindern einer Verschlechterung des individuell wahrgenommenen Gesundheitszustands ist somit von großem Wert für die Patient*innen. Hinsichtlich der Auswertungen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen sowie Schmerz und den Items Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten hatten unter der Behandlung mit T-DXd, bei Berücksichtigung der klinischen Symptome, zwischen

36,3 % (Schlaflosigkeit) und 65,7 % (Übelkeit/Erbrechen) der Patient*innen ein Ereignis. Für die Items Dyspnoe und finanzielle Schwierigkeiten wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung noch nicht erreicht. Abgesehen davon trat eine Verschlechterung im Median bezüglich einer Übelkeit/Erbrechen mit 2,1 Monaten (95 %-KI [1,4; 2,9]) am frühesten und einer Schlaflosigkeit mit 11,7 Monaten (95 %-KI [6,2; n. e.]) am spätesten ein.

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Tumorpatient*innen dienten in der Studie DESTINY-Lung02 die validierten Fragebögen EORTC QLQ-LC13, NSCLC-SAQ, PGI und die EQ-5D-5L VAS.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

In der Studie DESTINY-Lung02 wurden anhand des EORTC QLQ-LC13 die lungenkarzinomassoziierten Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten (Hämoptyse), wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm oder Schulter) und Schmerzen (andere) erfasst. Am häufigsten wurde eine Alopezie bei zwei Drittel der Patient*innen (68/102) und einer medianen Ereigniszeit bis zur ersten Verschlechterung von 1,5 Monaten (95 %-KI [1,4; 2,1]) beobachtet. Eine Hämoptyse trat unter den zuvor genannten Symptomen des EORTC QLQ-LC13 mit nur 9 Patient*innen (8,8 %) am seltensten auf, wobei die mediane Zeit bis zum Eintreten einer ersten Verschlechterung noch nicht erreicht wurde.

Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ

Insgesamt 38 Patient*innen (37,3 %) und damit gerade einmal etwas mehr als ein Drittel wiesen eine klinisch relevante Verschlechterung anhand der Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite für den NSCLC-SAQ Total Score auf. Die mediane Ereigniszeit wurde bislang noch nicht erreicht. Unter den fünf erhobenen lungenkarzinomassoziierten Symptomen (Husten, Schmerz, Dyspnoe, Fatigue und Appetit) nahm am häufigsten der Appetit bei 52,9 % der Patient*innen ab. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Appetits lag bei 2,9 Monaten (95 %-KI [2,0; 7,0]). Alle weiteren Symptome traten mit 41,2 % (Husten sowie Schmerz) bis 48,0 % (Fatigue) in einer ähnlichen Häufigkeit auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung belief sich hinsichtlich des NSCLC-SAQ insgesamt auf eine Spanne zwischen 7,0 Monaten (95 %-KI [3,0; n. e.]) hinsichtlich einer Fatigue und 11,3 Monaten (95 %-KI [5,6; n. e.]) bezüglich eines Schmerzes. Infolgedessen konnte mittels des NSCLC-SAQ gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit T-DXd eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert bzw. eine Stabilisierung der Symptomatik unter T-DXd erreicht werden kann.

EQ-5D-5L VAS

Hinsichtlich des generellen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS, ergab sich eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei insgesamt 33 von 102 Patient*innen (32,4 %). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten ersten Verschlechterung betrug 13,6 Monate (95 %-KI [10,6; n. e.]).

PGI

Hinsichtlich des PGI-S, mittels welchem die Patient*innen den Schweregrad der allgemeinen Tumorsymptome in den letzten sieben Tagen bewerteten, zeigten mit 43,1 % der Patient*innen (44/102) weniger als die Hälfte eine Verschlechterung der Tumorsymptomatik um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug 9,7 Monate (95 %-KI [3,5; n. e.]).

Fazit Morbidität

Zusammenfassend lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität vor dem Hintergrund der deutlichen Hinauszögerung der Krankheitsprogression um 9,9 Monate im Median, der guten objektiven Ansprechrate von fast 50 %, einem schnellen Therapieansprechen von bis zu 1,8 Monaten sowie auch eines langanhaltenden Ansprechens und der Stabilisierung der Symptomatik, gemessen anhand mehrerer validierter Instrumente, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für T-DXd ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhaltung einer hohen Lebensqualität und die Vorbeugung und Linderung von Leiden sind patientenrelevante Ziele der Palliativmedizin. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Lung02 mittels des EORTC QLQ-C30, unter Verwendung der Funktionsskalen physische, emotionale, kognitive, soziale sowie Rollenfunktion und des globalen Gesundheitsstatus erhoben. Bei etwa der Hälfte der Patient*innen trat bezüglich des globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen physische, kognitive, soziale und Rollenfunktion bzw. bei zwei Drittel hinsichtlich der emotionalen Funktion keine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde für die emotionale Funktion noch nicht erreicht. Ansonsten lag diese zwischen 4,9 Monaten (95 %-KI [2,9; n. e.]; globaler Gesundheitsstatus) und 7,5 Monaten (95 %-KI [2,8; 18,0]; Rollenfunktion).

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis der Hinauszögerung der Verschlechterung bzw. des Erhalts der Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für T-DXd.

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.

Gesamtraten jeglicher unerwünschten Ereignisse

Jegliche und nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE konnten in der Studie DESTINY-Lung02 zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 bei allen der 101 Patient*innen des Safety-Analysis-Set (SAS) festgestellt werden. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der UE bzw. nicht schweren UE betrug 0,1 Monate (95 %-KI [0,1; 0,1]). Bei etwa einem Drittel der

Patient*innen (37/101; 36,6 %) trat mindestens ein SUE auf, die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde noch nicht erreicht (95 %-KI [10,1; n. e.]). Der Median der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE belief sich bei den 53 betroffenen Patient*innen (52,5 %) auf 7,2 Monate (95 %-KI [4,1; n. e.]). Bei 14,9 % der Patient*innen (15/101) führte das aufgetretene UE zu einem Therapieabbruch. Gesamthaft gesehen wies die Mehrheit der Patient*innen ein UE von CTCAE-Grad 1 (97,0 %) oder Grad 2 (91,1 %) auf. Mit einem Anteil von 11,9 % an Patient*innen, die ein UE mit CTCAE-Grad 4 aufwiesen, zeigte nur ein geringer Prozentsatz an Patient*innen SUE-Ereignisse. Bei 5,9 % der Patient*innen war das UE mit CTCAE-Grad 5 tödlich.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse waren die adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und die linksventrikuläre Dysfunktion präspezifiziert. Zum finalen Datenschnitt trat bei 13 Patient*innen (12,9 %) eine adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis in einem Fall (1,0 %) auf. Insgesamt 4 Patient*innen (4,0 %) hatten eine schwerwiegende, 2 Patient*innen (2,0 %) eine schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Großteil an betroffenen Patient*innen (11/101; 10,9 %) eine nicht schwere (CTCAE-Grad < 3) adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis. Eine linksventrikuläre Dysfunktion trat lediglich in einem Fall (1,0 %) auf. Diese war von nicht schwerem Ausmaß (CTCAE-Grad < 3). Der Median wurde für alle UE von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg noch nicht erreicht.

UE nach SOC und PT

Zu den UE nach SOC und PT, welche zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 am häufigsten auftraten, gehörten die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und zudem Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Das häufigste PT war die Übelkeit mit 67,3 %, gefolgt von Appetit vermindert, Anämie und Obstipation und Erbrechen und Neutrophilenzahl erniedrigt, welche jeweils in zwischen 30–40 % der Patient*innen auftraten. Zu den SUE gehören die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), welche mit jeweils unter 12 % der Fälle in sehr geringer Häufigkeit auftraten. Bezüglich der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE wiesen mit jeweils maximal einem Viertel der Patient*innen am häufigsten die SOC Untersuchungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen der Atemwege sowie des Brustraums und Mediastinums auf. Als schwere (CTCAE Grad ≥ 3) PT wurden die Anämie, Neutrophilenzahl erniedrigt und die Hypokalämie bei einer geringen Anzahl an Patient*innen berichtet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich keine neuen Sicherheitssignale beim HER2-mutierten NSCLC zeigen. Das Sicherheitsprofil von T-DXd ist aufgrund der bereits zugelassenen Indikationen bei anderen Tumorentitäten bekannt. Für die auftretenden Nebenwirkungen existieren bereits etablierte Schemata zur Dosisreduktion. Darüber hinaus

sind in der Fachinformation weitere Hinweise und geeignete Maßnahmen beschrieben (1). Allgemein ist der Umgang mit Nebenwirkungen unter T-DXd in der klinischen Praxis etabliert. UE wie Erbrechen oder ILD, die im Zusammenhang mit T-DXd vermehrt auftreten können, können durch geeignete Maßnahmen wie eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe bzw. eine Risikoanamnese im Hinblick auf ILD, sorgfältige Aufklärung und strenge Überwachung der Patient*innen begegnet werden. Auch in Bezug auf den Erhalt bzw. der verzögerten Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich demnach ein konsistentes Bild.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit unter Berücksichtigung des gut handhabbaren Sicherheitsprofils vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung ein **Anhaltspunkt für keinen geringeren oder höheren Schaden** für T-DXd.

Subgruppen

Aus der Studie DESTINY-Lung02 ist lediglich ein Behandlungsarm zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens relevant. Die Beurteilung von Subgruppenanalysen ist demnach aufgrund auf der fehlenden Durchführbarkeit von Interaktionstests bei einem Behandlungsarm nicht möglich. Aus diesem Grund entfällt der Einbezug der im Anhang 4-G dargestellten Subgruppenanalysen in die Zusatznutzenableitung.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd 5,4 mg/kg zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
OS	Patient*innen mit Ereignis: 37/102 (36,3 %) Median (Monate): 19,5 95 %-KI: [13,6; n. e.] 1-Jahres-Überlebensrate: 67,0°% (95°%-KI [56,3; 75,6])	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität		
PFS[a]	Patient*innen mit Ereignis: 44/102 (43,1 %) Monate (Median): 9,9 95 %-KI: [7,4; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02** **Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Tumoransprechen	ORR[a] Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) 95 %-KI: [39,0; 59,1]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	TTR[a] Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) Median (Monate): 4,2 95 %-KI: [2,8; n. e.] *Median bei Patient*innen mit bestätigtem CR oder PR: 1,8 Monate*	
	DOR[a] Patient*innen mit Ereignis: 20/50 (40,0 %) Median (Monate): 16,8 95 %-KI: [6,4; n. e.]	
	SLD – Beste prozentuale Veränderung (%) Patient*innen mit Ereignis: 99/102 MW (STD): -40,2 (28,6) Median: -39,0	
	DCR[a] Patient*innen mit Ereignis: 95/102 (93,1 %) 95 %-KI: [86,4; 97,2]	
Zeit bis zur Hospitalisierung	Patient*innen mit Ereignis: 34/102 (33,3 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	Fatigue Patient*innen mit Ereignis: 54/102 (52,9 %) Median (Monate): 2,9 95 %-KI: [1,4; n. e.]	
	Übelkeit/Erbrechen Patient*innen mit Ereignis: 67/102 (65,7 %) Median (Monate): 2,1 95 %-KI: [1,4; 2,9]	
	Schmerz Patient*innen mit Ereignis: 49/102 (48,0 %) Median (Monate): 6,2 95 %-KI: [3,5; 12,9]	
	Dyspnoe Patient*innen mit Ereignis: 43/102 (42,2 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [4,1; n. e.]	
	Appetitlosigkeit Patient*innen mit Ereignis: 55/102 (53,9 %) Median (Monate): 2,8 95 %-KI: [2,1; 7,0]	

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Fortsetzung)	Schlaflosigkeit Patient*innen mit Ereignis: 37/102 (36,3 %) Median (Monate): 11,7 95 %-KI: [6,2; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Obstipation Patient*innen mit Ereignis: 63/102 (61,8 %) Median (Monate): 2,9 95 %-KI: [2,2; 6,2]	
	Diarrhö Patient*innen mit Ereignis: 49/102 (48,0 %) Median (Monate): 4,8 95 %-KI: [3,0; 11,8]	
	Finanzielle Schwierigkeiten Patient*innen mit Ereignis: 24/102 (23,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [13,0; n. e.]	
EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	Dyspnoe Patient*innen mit Ereignis: 55/102 (53,9 %) Median (Monate): 3,6 95 %-KI: [1,4; 5,6]	
	Husten Patient*innen mit Ereignis: 36/102 (35,3 %) Median (Monate): 13,3 95 %-KI: [6,7; n. e.]	
	Bluthusten (Hämoptyse) Patient*innen mit Ereignis: 9/102 (8,8 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Wunder Mund Patient*innen mit Ereignis: 48/102 (47,1 %) Median (Monate): 5,1 95 %-KI: [3,0; 13,2]	
	Dysphagie Patient*innen mit Ereignis: 28/102 (27,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [11,1; n. e.]	
	Periphere Neuropathie Patient*innen mit Ereignis: 39/102 (38,2 %) Median (Monate): 10,6 95 %-KI: [4,7; n. e.]	
	Alopezie Patient*innen mit Ereignis: 68/102 (66,7 %) Median (Monate): 1,5 95 %-KI: [1,4; 2,1]	

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02** **Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Fortsetzung)	Schmerzen in der Brust Patient*innen mit Ereignis: 23/102 (22,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [13,0; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Schmerzen in Arm/Schulter Patient*innen mit Ereignis: 24/102 (23,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Schmerzen (andere) Patient*innen mit Ereignis: 45/102 (44,1 %) Median (Monate): 10,8 95 %-KI: [3,4; n. e.]	
NSCLC-SAQ (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	NSCLC-SAQ Total Score Patient*innen mit Ereignis: 38/102 (37,3 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [5,5; n. e.]	
	Husten Patient*innen mit Ereignis: 42/102 (41,2 %) Median (Monate): 11,1 95 %-KI: [5,8; n. e.]	
	Schmerz Patient*innen mit Ereignis: 42/102 (41,2 %) Median (Monate): 11,3 95 %-KI: [5,6; n. e.]	
	Dyspnoe Patient*innen mit Ereignis: 45/102 (44,1 %) Median (Monate): 7,2 95 %-KI: [2,8; n. e.]	
	Fatigue Patient*innen mit Ereignis: 49/102 (48,0 %) Median (Monate): 7,0 95 %-KI: [3,0; n. e.]	
	Appetit Patient*innen mit Ereignis: 54/102 (52,9 %) Median (Monate): 2,9 95 %-KI: [2,0; 7,0]	
EQ-5D-5L VAS	Patient*innen mit Ereignis: 33/102 (32,4 %) Median (Monate): 13,6 95 %-KI: [10,6; n. e.]	
PGI-S (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	Patient*innen mit Ereignis: 44/102 (43,1 %) Median (Monate): 9,7 95 %-KI: [3,5; n. e.]	

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	Globaler Gesundheitsstatus Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) Median (Monate): 4,9 95 %-KI: [2,9; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Physische Funktion Patient*innen mit Ereignis: 51/102 (50,0 %) Median (Monate): 5,5 95 %-KI: [2,3; n. e.]	
	Emotionale Funktion Patient*innen mit Ereignis: 34/102 (33,3 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [9,9; n. e.]	
	Kognitive Funktion Patient*innen mit Ereignis: 51/102 (50,0 %) Median (Monate): 7,2 95 %-KI: [2,9; 11,5]	
	Soziale Funktion Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) Median (Monate): 5,5 95 %-KI: [2,2; n. e.]	
	Rollenfunktion Patient*innen mit Ereignis: 51/102 (50,0 %) Median (Monate): 7,5 95 %-KI: [2,8; 18,0]	
Sicherheit		
Jegliche UE	Patient*innen mit Ereignis: 101/101 (100,0 %) Median (Monate): 0,1 95 %-KI: [0,1; 0,1]	Anhaltspunkt für keinen geringeren bzw. höheren Schaden
SUE	Patient*innen mit Ereignis: 37/101 (36,6 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [10,1; n. e.]	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Patient*innen mit Ereignis: 53/101 (52,5 %) Median (Monate): 7,2 95 %-KI: [4,1; n. e.]	
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	Patient*innen mit Ereignis: 101/101 (100,0 %) Median (Monate): 0,1 95 %-KI: [0,1; 0,1]	
UE, die zum Therapieabbruch führten	Patient*innen mit Ereignis: 15/101 (14,9 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [14,5; n. e.]	

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	Jegliche UE Patient*innen mit Ereignis: 13/101 (12,9 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	Anhaltspunkt für keinen geringeren bzw. höheren Schaden
	SUE Patient*innen mit Ereignis: 4/101 (4,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Patient*innen mit Ereignis: 2/101 (2,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) Patient*innen mit Ereignis: 11/101 (10,9 %)	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Linksventrikuläre Dysfunktion	Jegliche UE Patient*innen mit Ereignis: 1/101 (1,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	SUE Patient*innen mit Ereignis: 0/101 (0,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Patient*innen mit Ereignis: 0/101 (0,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) Patient*innen mit Ereignis: 1/101 (1,0 %)	

a: Beurteilt gemäß BICR

BICR: Verblindeter, unabhängiger zentraler Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L VAS: Fragebogen der EuroQol Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: Nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Fragebogen zur Symptombeurteilung; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SLD: Summe der Durchmesser aller Zielläsionen; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Für die Patient*innen im AWG von T-DXd mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen, besteht aufgrund des palliativen Krankheitsstadiums keine Chance auf eine Heilung im weiteren Behandlungsverlauf. Darüber hinaus wird die per se ungünstige Krankheitsprognose der Patient*innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC durch die vorliegende HER2-Mutation zusätzlich verschlechtert. Patient*innen im AWG weisen außerdem einen weit höheren Anteil an Hirnmetastasen auf als unter anderen Treibermutationen, was unter anderem zu dem kürzeren Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation beiträgt.

Für die Patient*innen mit einem HER2-mutierten NSCLC standen bis zur Zulassung von T-DXd keine zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, sodass dieses Patientenkollektiv bisher nicht zielgerichtet und somit adäquat versorgt werden konnte. Der hohe therapeutische Bedarf im AWG ergibt sich jedoch nicht nur aus den generell fehlenden zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten, sondern insbesondere auch dadurch, dass die zum Einsatz kommenden unspezifischen Therapieoptionen die Überlebensraten nicht wesentlich verbessern können, nur unzureichende Ansprechraten bei HER2-mutierten Tumoren zeigen oder nach einem Ansprechen eine schnelle Krankheitsprogression beobachtet werden kann. Das mediane Überleben liegt für Patient*innen mit HER2-Mutation, mit jedoch geringerer Krankheitsschwere als im vorliegenden AWG, bei einer Behandlung mit nicht-zielgerichteten Therapien bei 16,44 Monaten (25). Bisher untersuchte, HER2-zielgerichtete Behandlungen haben auf Basis ihrer Studien aktuell noch zu keiner Zulassung geführt. Daraus lässt sich ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen und verträglichen zielgerichteten Therapie ableiten, die bei einem hohen Therapieansprechen die Krankheitsprogression hinauszögern und, das Gesamtüberleben verlängern sowie die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten kann.

T-DXd ist das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches in der Europäischen Union für die Behandlung von Lungenkrebs zugelassen ist. Für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC stellt T-DXd die erste wirksame und verträgliche zielgerichtete Therapieoption dar. Die positiven Effekte zur Wirksamkeit und Sicherheit konnten im Rahmen der multizentrischen, zweiarmigen, randomisierten klinischen Phase II-Studie DESTINY-Lung02 nachgewiesen werden. Anhand des Studiendesigns lässt sich für die Studie DESTINY-Lung02 ein niedriges Verzerrungspotenzial ableiten. Der Stellenwert der Therapie wird dadurch unterstrichen, dass T-DXd bereits vor Zulassung Einzug in deutsche und internationale Leitlinien gefunden hat (2).

In der Studie DESTINY-Lung02 konnte die Behandlung mit T-DXd bei den teils mehrfach vorbehandelten Patient*innen im palliativen Therapiesetting mit schlechter Krankheitsprognose nachfolgende Ergebnisse erzielen:

- ein klinisch relevantes medianes Gesamtüberleben von 19,5 Monaten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 67,0°% sowie eine nachgewiesene Wirksamkeit bei

Vorliegen von Hirnmetastasen mit einem medianen Gesamtüberleben von 14,9 Monaten;

- ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,9 Monaten und damit einhergehend eine relevante Hinauszögerung einer nachfolgenden unspezifischen Therapie;
- ein hohes Therapieansprechen bei 49 % (ORR) der Patient*innen, welches mit einer medianen Dauer von 16,8 Monaten als langanhaltend charakterisiert werden kann sowie mit einem Therapieansprechen von 1,8 Monaten eine schnelle Wirksamkeit bereits nach dem ersten Behandlungszyklus aufweist;
- eine Stabilisierung der Symptomatik sowie ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand unterschiedlicher validierter Fragebögen;
- eine hochwirksame Therapie mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil, welche im klinischen Alltag etabliert ist.

Zusammenfassend leistet die Behandlung mit T-DXd durch die bisher noch nie in diesem Patientenkollektiv erreichte mediane Überlebensdauer, das hohe Therapieansprechen, die Stabilisierung der Symptomatik/Lebensqualität und des Gesundheitszustandes bei einem verträglichen Sicherheitsprofil einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs der Patient*innen im AWG.

In der Gesamtschau ergibt sich für das Patientenkollektiv im AWG durch die Behandlung mit T-DXd daher ein deutlicher Therapievorteil. Daher lässt sich für T-DXd als erste zielgerichtete Therapie im AWG auch auf Grundlage des einen bewertungsrelevanten Studienarms ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A lautet folgendermaßen:

Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit besteht für die Behandlung mit T-DXd im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen (1)?

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen (1).

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 21. Juli 2023 das zugrunde liegende AWG in die nachfolgenden zwei Patientenpopulationen in Abhängigkeit ihrer Vortherapie und der Histologie differenziert (26):

Teilpopulation 1

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von T-DXd als Monotherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Zur Beantwortung der Fragestellung liegt die Zulassungsstudie DESTINY-Lung02, eine randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische, Phase II-Studie, welche zwei Dosierungen von T-DXd miteinander vergleicht, vor. Die Bewertung erfolgt auf Basis des bewertungsrelevanten Studienarmes (5,4 mg/kg) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Unter denjenigen Patient*innen, welche T-DXd als Monotherapie in der Dosierung von 5,4 mg/kg erhalten haben, hatten 27,5 % (Strata gemäß Interactive Response Technology [IRT]) bzw. 26,5 % (Strata gemäß elektronische Fallberichtsformulare [eCRF] Baseline-Faktoren) keine vorherige Anti-Programmed Death Rezeptor 1 (PD-1)- und/oder Anti-Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-Behandlung erhalten.

Teilpopulation 2

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von T-DXd als Monotherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC, nach Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-(L)1-Antikörper und einer platinbasierten Chemotherapie im Vergleich zur zVT zu bewerten?

Zur Beantwortung der Fragestellung liegt die Zulassungsstudie DESTINY-Lung02 vor. Die Bewertung erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Unter denjenigen Patient*innen, welche T-DXd als Monotherapie in der Dosierung von 5,4 mg/kg erhalten haben, hatten 72,5 % (Strata gemäß IRT) bzw. 73,5 % (Strata gemäß eCRF Baseline-Faktoren), eine vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung erhalten. Darüber hinaus wurden alle Patient*innen zuvor mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt.

Darstellung im Dossier

Im Hauptteil des vorliegenden Modul 4A werden die Ergebnisse des bewertungsrelevanten Studienarmes der Studie DESTINY-Lung02 ohne Differenzierung der Vorbehandlung dargestellt. Spezifische Ergebnisse zu den Teilpopulationen 1 und 2 können dem separaten Anhang 4G entnommen werden.

Intervention

Gemäß Fachinformation wird T-DXd im vorliegenden AWG als Monotherapie mit einer empfohlenen Dosis von 5,4 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA hat nachfolgende zVTs für die jeweilige Patientenpopulation definiert:

- **Teilpopulation 1**
  - Docetaxel (nur für Erwachsene mit PD-Ll negativen Tumoren)

  oder

  - Pemetrexed (nur für Erwachsene mit PD-Ll negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

  oder

  - Nivolumab

  oder

  - Pembrolizumab (nur für Erwachsene mit PD-Ll exprimierenden Tumoren [TPS ≥1 %])

  oder

  - Atezolizumab

  oder

  - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Erwachsene mit PD-Ll negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
- **Teilpopulation 2**
  - Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin

Endpunkte

In die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit eingeschlossen. Eine vollständige Auflistung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte einschließlich Beschreibung der Validität und Patientenrelevanz findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Die Zulassungsstudie DESTINY-Lung02 ist eine randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische Phase II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg) von T-DXd miteinander vergleicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist folglich nur ein Behandlungsarm aus der Studie DESTINY-Lung02 bewertungsrelevant. Studien, welche einen Vergleich gegenüber der zVT ermöglichen, konnten nicht identifiziert und herangezogen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Identifizierung relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Teilpopulationen wurden die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien unter Berücksichtigung der Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer sowie Publikationstyp definiert (siehe Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3).

Tabelle 4-2: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien zu T-DXd – Teilpopulation 1

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patienten-population	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. <u>Teilpopulation 1:</u> Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) gemäß Zulassung (5,4 mg/kg alle 21 Tage)	E2	Behandlung mit T-DXd abweichend von der Fach-information oder andere Intervention	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Vergleichs-therapie	• Docetaxel[b] oder • Pemetrexed[a,b] oder • Nivolumab oder • Pembrolizumab[c] oder • Atezolizumab oder • Docetaxel in Kombination mit Nintedanib[b,d]	E3	Andere Therapie	A3	Therapien der zVT gemäß Modul 3A, Abschnitt 3.1.1
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4	Endpunktkategorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Nicht-RCT	A5	Hochgradige Evidenz
Studiendauer	Keine Einschränkungen				
Publikations-typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E7	Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen liefern[e] oder Mehrfach-publikationen	A7	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungs-potenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich

a: Außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

b: Nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren

c: Nur für Patient*innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %)

d: Nur für Patient*innen mit Adenokarzinom-Histologie

e: 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).

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TPS: Tumor Proportion Score; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-3: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien zu T-DXd – Teilpopulation 2

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patienten-population	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. Teilpopulation 2: Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einer platinbasierten Chemotherapie.	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) gemäß Zulassung (5,4 mg/kg alle 21 Tage)	E2	Behandlung mit T-DXd abweichend von der Fach-information oder andere Intervention	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichs-therapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin	E3	Andere Therapie	A3	Therapien der zVT gemäß Modul 3A, Abschnitt 3.1.1
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	E4	Kein patientenrele-vanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidi-tät, gesundheitsbe-zogene Lebensqua-lität oder Neben-wirkungen berichtet	A4	Endpunktkate-gorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Nicht-RCT	A5	Hochgradige Evidenz
Studiendauer	Keine Einschränkungen				
Publikations-typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E7	Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebniss en liefern[a] oder Mehrfach-publikationen	A7	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungs-potenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
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). AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TPS: Tumor Proportion Score; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.					

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war für die Teilpopulationen 1 und 2 nach der Durchführung einer Suche nach RCT nachfolgend eine Recherche nach weiteren Untersuchungen erforderlich. Hierfür wurden wiederum Ein- und Ausschlusskriterien unter Berücksichtigung der Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer sowie Publikationstyp definiert (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5).

Tabelle 4-4: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen zu T-DXd – Teilpopulation 1

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patienten-population	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. Teilpopulation 1: Erstlinientherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) gemäß Zulassung (5,4 mg/kg alle 21 Tage)	E2	Behandlung mit T-DXd abweichend von der Fach-information oder andere Intervention	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkungen				
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	E4	Kein patientenrele-vanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidi-tät, gesundheitsbe-zogene Lebensqua-lität oder Neben-wirkungen berichtet	A4	Endpunktkate-gorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Studientyp	Nicht-RCT	E5	RCT oder alle niedrigeren Evidenzstufen als die bestverfügbare Evidenzstufe	A5	Berücksichtigung der bestmöglichen Evidenz, wenn keine hochgradige Evidenz in Form von RCT identifiziert werden kann
Studiendauer	Keine Einschränkungen				
Publikations-typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E7	Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen liefern[e] oder Mehrfach-publikationen	A7	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungs-potenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich

a: Außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

b: Nur für Erwachsene mit PD-L1 negativen Tumoren

c: Nur für Patient*innen mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %)

d: Nur für Patient*innen mit Adenokarzinom-Histologie

e: 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).

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TPS: Tumor Proportion Score; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4-5: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen zu T-DXd – Teilpopulation 2

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patienten-population	Erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen. <u>Teilpopulation 2:</u> Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einer platinbasierten Chemotherapie.	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Intervention	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) gemäß Zulassung (5,4 mg/kg alle 21 Tage)	E2	Behandlung mit T-DXd abweichend von der Fachinformation oder andere Intervention	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen				
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4	Endpunktkategorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
Studientyp	Nicht-RCT	E5	RCT oder alle niedrigeren Evidenzstufen als die bestverfügbare Evidenzstufe	A5	Berücksichtigung der bestmöglichen Evidenz, wenn keine hochgradige Evidenz in Form von RCT identifiziert werden kann
Studiendauer	Keine Einschränkungen				
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E7	Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen liefern[a] oder Mehrfachpublikationen	A7	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich

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).

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TPS: Tumor Proportion Score; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Nachfolgend werden diejenigen Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben, welche noch nicht in Abschnitt 4.2.1 näher erläutert wurden.

Studientyp

RCT weisen bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit auf, weshalb für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens bevorzugt Studien mit diesem Design berücksichtigt wurden. Da für die Nutzenbewertung allerdings keine relevanten RCT

identifiziert werden konnten, wurde auch nach Studien niedriger Evidenzstufe gesucht bzw. abschließend nur ein einzelner Studienarm aus einer RCT in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Publikationstyp

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

Studiendauer

Es erfolgte keine Einschränkung nach Studiendauer bzw. Behandlungszeitraum, da die Behandlung mit T-DXd gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt wird; eine minimale oder maximale Behandlungsdauer wird nicht angegeben (1). Weiterhin ist die Studiendauer im Rahmen von onkologischen Studien u. a. von der prädefinierten Ereigniszahl des primären Endpunktes abhängig ist.

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®) und Excerpta Medica Database (EMBASE) (Embase Classic + Embase) durchgeführt. Die Suche in CENTRAL erfolgte direkt in der Cochrane Library. Für jede Datenbank wurde eine eigene, jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Der jeweilige Zeitraum der Suche kann Anhang 4-A entnommen werden.

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 (27). Um die Sensitivität zu erhöhen wurde der RCT-Filter für die Suche in MEDLINE so modifiziert, dass beide Schreibweisen von „randomized/randomised“ erfasst wurden. Weitere Einschränkungen (z. B. Jahres- oder Spracheinschränkungen) wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A (Anhang 4-A1) dargestellt.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde die systematische bibliografische Literaturrecherche ohne Einschränkung hinsichtlich des Studientyps durchgeführt. Es wurden auch keine weiteren Einschränkungen (z. B. Jahres- oder Spracheinschränkungen) vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A (Anhang 4-A4) dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-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, EU-CTR und ICTRP der World Health Organization (WHO) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden identische Suchstrategien verwendet. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B – Abschnitt Anhang 4-B1 (RCT) und Anhang 4-B4 (weitere Untersuchungen) dargestellt.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der EMA sowie der Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welche AMIS seit dem Jahr 2020 ersetzt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten, im vorliegenden AWG 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[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

Im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde die Internetseite des G-BA nach Einträgen zu der zuvor identifizierten, im vorliegenden AWG relevanten Studie 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:

- Trastuzumab deruxtecan/T-DXd (Wirkstoffname), Enhertu® (Handelsname)
- DESTINY-Lung02/DS8201-A-U206 (relevante Studie), NCT04644237, EU-CTR2020-003427-42, jRCT2061200038 (Registernummern)

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 Rechercheschritte. 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 Duplikate bereinigt. Um relevante RCT zu identifizieren, wurden die resultierenden Treffer der nach Studientyp (RCT) eingeschränkten Suche (Anhang 4-A – Anhang 4-A1) anhand der in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 in Abschnitt 4.2.2 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Bewertung der Publikationen erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und sofern vorhanden des Abstracts beurteilt. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestufte Treffer wurden ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C (Anhang 4-C1) dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Um relevante weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu identifizieren, wurde analog vorgegangen. Dabei wurden die Treffer der Suche ohne Einschränkung nach Studientyp (Anhang 4-A – Anhang 4-A4) anhand der in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.2 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Bei der Selektion wurden nicht-RCT berücksichtigt (z. B. einarmige Studien). Es wurden nur solche Studien berücksichtigt, in denen für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Populationen bzw. Teilpopulationen enthalten waren, für die zuvor keine höherwertige Evidenz in Form von RCT identifiziert werden konnte.

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

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden ebenfalls von zwei Reviewern unabhängig voneinander anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; nötigenfalls wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D (Anhang 4-D1 und Anhang 4-D4) dokumentiert.

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Auf Basis der vorliegenden Studien wird die Aussagesicherheit des Zusatznutzens bestimmt. Im vorliegenden Modul 4A (Abschnitt 4.3.2.3.2.2 und Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 bis Abschnitt 4.3.2.3.3.1.11.4) wurden zunächst die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht.

Anschließend wurde die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von T-DXd in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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 DESTINY-Lung02 inklusive Flow-Chart erfolgt gemäß Formatvorlage anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) in Anhang 4-E.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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 unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Gegenstand der Bewertung ist die Studie DESTINY-Lung02.

Wann immer die Ergebnisse aus dem klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der Studie DESTINY-Lung02 für die vorliegenden Nutzenbewertung relevant waren, wurden diese verwendet. Ansonsten stammen die in diesem Dossier dargestellten Analysen aus den hierfür durchgeführten Zusatzanalysen. In der Studiendokumentation präspezifizierte Analysen stimmen in der Operationalisierung und den Ergebnissen mit dem klinischen Studienbericht überein.

Nachfolgend werden die in der Studie DESTINY-Lung02 erfassten demographischen Charakteristika und Angaben zur medizinischen Vorgeschichte beschrieben sowie die Patientenrelevanz der in der Studie erhobenen Endpunkte dargelegt.

Patientencharakteristika

Für den bewertungsrelevanten Studienarm in der Studie DESTINY-Lung02 wurden zur Beschreibung der relevanten Patientenpopulation folgende Charakteristika herangezogen:

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studie DESTINY-Lung02

Patientencharakteristika	**Statistische Maße**
Demographische Charakteristika	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	Mittelwert (STD) Median Minimum Maximum
Geographische Region, n (%)	Asien Nordamerika Europa Australien
Abstammung, n (%)	Ureinwohner Amerikas oder Alaska Asiatisch Afroamerikanisch Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln Weiß Andere
Ethnizität, n (%)	Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino Unbekannt
Größe bei Studienbeginn (in cm)	Mittelwert (STD) Median Minimum Maximum
Körpergewicht bei Studienbeginn (in kg)	Mittelwert (STD) Median Minimum Maximum
Body-Mass-Index bei Studienbeginn (in kg/m^2)	Mittelwert (STD) Median Minimum Maximum
ECOG-PS, n (%)	0 1
Strata (gemäß IRT), n (%)	Vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung Keine vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung
Strata (gemäß eCRF Baseline-Faktoren), n (%)	Vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung Keine vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung
Art der HER2-Mutation, n (%)	Kinase-Domäne Extrazelluläre Domäne Unbekannt Andere

Patientencharakteristika	Statistische Maße
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)	
Histologie, n (%)	Adenokarzinom Squamös Großzellig Kleinzellig Andere Nicht durchgeführt
Anzahl vorangegangener systemischer Therapien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, n (%)	≤ 2 > 2
ZNS-Metastasen zu Baseline, n (%)	Ja Nein
Lebermetastasen zu Baseline, n (%)	Ja Nein
Pleuraerguss zu Baseline, n (%)	Ja Nein
Vorherige Lungenresektion, n (%)	Ja Nein
Raucherstatus, n (%)	Niemals Ehemals Aktuell
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Fallberichtsformulare; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IRT: Interactive Response Technology; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PD.1: Programmed Death Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; STD: Standardabweichung; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; ZNS: Zentrales Nervensystem.	

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie DESTINY-Lung02 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben und für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Tabelle 4-7):

Tabelle 4-7: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	• OS

Morbidität	• PFS
	• Tumoransprechen mittels
	  ○ ORR
	  ○ TTR
	  ○ DOR
	  ○ SLD
	  ○ DCR
	• Zeit bis zur Hospitalisierung
	• EORTC QLQ-C30
	• EORTC QLQ-LC13
	• NSCLC-SAQ
	• EQ-5D-5L VAS
	• PGI

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• EORTC QLQ-C30
Sicherheit	**Gesamtraten jeglicher UE** • Jegliche UE • SUE • Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Tod führten • UE, die zum Therapieabbruch führten **UE von besonderem Interesse** • ILD • LVEF-Verringerung **UE nach SOC und PT** • UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei mindestens 10 Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Nutzendimension	Endpunkte
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LVEF: Linksventrikuläre Auswurffraktion; NSCLC: Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SAQ: Symptom Assessment Questionnaire; SLD: Summe der längsten Durchmesser; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (28). Eine Verlängerung des OS ist von unmittelbarer Patientenrelevanz für Patient*innen mit einer palliativen Erkrankung, wie dem fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC.

Operationalisierung

Das OS ist in der Studie DESTINY-Lung02 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund basierend auf den Einträgen in klinischen Datenbanken und öffentlichen Eintragungen, wo es gesetzlich zulässig war/ist.

Validität

Das OS stellt aufgrund seiner klaren und objektiven Definition einen validen und in der Onkologie anerkannten Endpunkt dar. Darüber hinaus dient das OS als ein zuverlässiges und direktes Maß zur Darstellung eines Therapieeffekts durch fehlende methodisch bedingte Unschärfen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Für die Patient*innen im AWG stehen keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten mehr zur Verfügung, die Behandlung erfolgt mit ausschließlich palliativer Intention. Dadurch rückt ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands und der Beibehaltung der Lebensqualität durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression in den Vordergrund (29). Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund einer oftmals späten Diagnose der Erkrankung in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium von besonderer Bedeutung (30).

Weiterhin zeichnen sich die Patient*innen im AWG dadurch aus, dass sie bereits eine oder mehrere Behandlungen in vorherigen Therapielinien erhalten haben (1). Jedes Verzögern einer

Progression bedeutet das Vermeiden weiterer, durch die nachfolgende Behandlung hervorgerufener Nebenwirkungen und Komplikationen. Folgetherapien sind u. a. verbunden mit dem Auftreten von Toxizitäten und einer damit einhergehenden Verschlechterung der Symptomatik. Weiterhin kann sich durch den Progress der Erkrankung auch eine durch Treibermutationen vermittelte Therapieresistenz entwickeln, welche die Wirksamkeit der nächsten Therapie vermindern kann (31). Zudem bilden die aktuell gültigen deutschen Leitlinien, neben T-DXd, derzeit keine zielgerichteten Therapien für Patient*innen mit fortgeschrittenen HER2-mutierten NSCLC ab, somit steht für die zugrundliegenden Patient*innen bis dato keine anderweitige zielgerichtete Therapie zur Verfügung (2, 3). Die Relevanz des Endpunktes PFS ist somit in einer Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik als auch in der Vermeidung des Bedarfs einer Folgetherapie zu sehen (32).

Operationalisierung

Das PFS ist in der Studie DESTINY-Lung02 definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Eintreten einer objektiv bestätigten, radiografischen Krankheitsprogression (gemäß [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST] Version 1.1), beurteilt gemäß BICR oder durch den Prüfarzt, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund.

Eine detaillierte Definition der Krankheitsprogression kann der Operationalisierung beim Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 entnommen werden.

Validität

Das PFS wird von der EMA, neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben, als primärer eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt bewertet (33, 34). Die Food and Drug Administration (FDA) akzeptiert das PFS als validen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit (35). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet das PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt, der im Rahmen der Nutzenbewertung bei der Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie zu berücksichtigen ist (34). Zusammenfassend ist das PFS ein wichtiger, aussagekräftiger und unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt, welcher sowohl seitens der regulatorischen Behörden EMA sowie FDA, als auch gemäß der DGHO als valide eingeschätzt wird (33-35).

Tumoransprechen

Patientenrelevanz

Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie stellt eines der wichtigsten Ziele der Behandlung dar und stellt den primären Endpunkt der Studie DESTINY-Lung02 dar. Das Tumoransprechen ist in vielen Indikationen, sowie auch beim Lungenkarzinom, oft mit einem direkten Nutzen für den/die Patient*in verbunden. Dieser kann in der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome oder im Hinauszögern von Folgetherapien mit zusätzlichen Nebenwirkungen liegen. Des Weiteren wird die Stabilisierung des Tumors von Patient*innen als relevant empfunden (36).

Weiterhin ist dem Therapieansprechen eine hohe klinische Relevanz beizumessen, da es eines der zentralen Elemente zur Therapiesteuerung in den Leitlinien darstellt (2, 3). Ein fehlendes Therapieansprechen sowie auch das Ausbleiben einer Stabilisierung der Erkrankung ist gleichbedeutend mit einem Therapieversagen, welches in der Folge einen direkten Behandlungswechsel erfordert.

Für die Patient*innen im AWG ist ein gutes Ansprechen auf die Therapie und damit eine mögliche Verzögerung der Progression sowie auch als Maß für die Therapiesteuerung unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt in der Studie DESTINY-Lung02 gemäß den Kategorien „Bestätigte objektive Ansprechrate“, „Zeit bis zum bestätigten Tumoransprechen“, „Dauer des Ansprechens“, „Summe der Durchmesser aller Zielläsionen“ sowie der „Bestätigte Krankheitskontrollrate“ jeweils beurteilt durch ein BICR oder den Prüfarzt.

Eine detaillierte Definition des Ansprechens bzw. der zuvor genannten Kategorien kann der Operationalisierung beim Endpunkt „Ansprechen“ in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3 entnommen werden.

Validität

Die EMA akzeptiert die objektive Ansprechrate (definiert als CR und PR) als Endpunkt bei der Bewertung neuer Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC (37). Auch die FDA sieht in der ORR ein direktes Maß für die Wirksamkeit der zu bewertenden onkologischen Therapie, da sie über die Verkleinerung der Tumorlast einen unmittelbaren und validen therapeutischen Effekt abbildet (35).

Zeit bis zur Hospitalisierung

Patientenrelevanz

Die Patient*innen im vorliegenden AWG sind geprägt durch eine palliative Erkrankung mit mindestens einer vorhergehenden Behandlung im fortgeschrittenen Stadium. Die Zeit bis zur Hospitalisierung stellt einen wichtigen Parameter dar, da gezeigt werden kann, dass trotz des Krankheitssettings unter Behandlung Krankenhausaufenthalte verzögert und sogar vermieden werden können. Daneben bekräftigt die Entlassung nach Hause gegenüber der Entlassung in Einrichtungen jeglicher Art die Wirksamkeit der Therapie.

Die Zeit bis zur Hospitalisierung hängt mit dem Gesundheitszustand der Patient*innen zusammen und stellt deshalb einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung

Die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung ist in der Studie DESTINY-Lung02 definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt des ersten stationären Krankenhausaufenthalts während der Studienbehandlung (vom Datum der ersten Dosis bis 47 Tage nach der letzten Dosis). Neben der Zeit bis zur Hospitalisierung fand eine deskriptive

Charakterisierung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Dauer auf der Intensivstation sowie des Entlassungsstatus aus dem Krankenhaus statt.

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts wurde berechnet als das Entlassungsdatum aus dem Krankenhaus – Aufnahmedatum in das Krankenhaus + 1. Bei Patient*innen, die während des Studienzeitraums mehr als einmal stationär behandelt wurden mussten, war die Dauer des Krankenhausaufenthalts als die Summe der Dauer aller Krankenhausaufenthalte definiert.

Die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation wurde berechnet als das Entlassungsdatum aus der Intensivstation – Aufnahmedatum in die Intensivstation + 1. Bei Patient*innen, die während des Studienzeitraums mehr als einmal auf die Intensivstation verlegt werden mussten, wurde für die Dauer des Intensivaufenthalts die Summe der Dauer aller Aufenthalte auf der Intensivstation gebildet.

Sofern das Entlassungsdatum fehlte, wurde dieses anhand des Datenschnittes, des Todesdatums oder des Datums der letzten Dosis + 47 Tage, berechnet.

Darüber hinaus stehen die Parameter Entlassungsstatus, Aufenthalt auf der Intensivstation (Tage) und Dauer des Aufenthalts (Tage) im Zusammenhang mit der Hospitalisierung.

Validität

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

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Patientenrelevanz

Eine Selbsteinschätzung der Symptomatik durch die Patient*innen ist im palliativen Setting des fortgeschrittenen NSCLC von großer Bedeutung für die Bewertung eines Arzneimittels. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium des NSCLC ist die Symptomatik insbesondere bei Vorliegen von Fernmetastasen stärker ausgeprägt als in den frühen Stadien. Die aus der Metastasierung resultierenden Symptome äußern sich häufig in Schmerzen (z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen), neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Gewichtsverlust, Ikterus oder Schwächegefühl (2, 3, 38, 39). Krankheitsspezifische Symptome des Lungenkarzinoms, zu denen Dyspnoe und Schmerz zugehören, sind für die Patient*innen besonders belastend und resultieren in einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität (3, 40-42). Die Erfassung der Symptome ist somit zur Einschätzung der therapiebedingten Symptomkontrolle erforderlich und dient ebenso der Bewertung der Beeinträchtigungen durch die erhaltene Therapie. Die Symptomatik von Patient*innen mit einer HER2-Mutation beim NSCLC, wie im vorliegenden AWG, ist noch nicht ausreichend untersucht und kann aus diesem Grund wichtige Erkenntnisse zur Verbesserung der Lebensqualität dieser speziellen Patientengruppe liefern (43).

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die in fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit/Erbrechen), einer Globalen Gesundheitsstatus- und Lebensqualitätsskala und sechs Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung) unterteilt sind. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen und sechs Einzel-Items zur Endpunktkategorie „Morbidität“.

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik von Patient*innen mit Lungenkarzinom, die aktuell eine Chemotherapie und/oder Radiotherapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 13 Fragen bezüglich lungenkrebsassoziierter Symptome (Dyspnoe, Husten, Bluthusten [Hämoptyse], wunder Mund, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen [Brust], Schmerzen [Arm oder Schulter] und Schmerzen [andere]).

Eine detaillierte Definition des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 kann der Operationalisierung bei den Endpunkten „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ bzw. „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13“ in den Abschnitten 4.3.2.3.3.1.5 und 4.3.2.3.3.1.6 entnommen werden.

Responsekriterium

Für den EORTC QLQ-C30 sowie das Ergänzungsmodul LC13 wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten auf der Skala 0–100 auf Patientenebene als klinisch relevant (Minimal Important Difference [MID]) angesehen (44). Die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sowie die klinisch relevante MID von 10 Punkten wurden bereits in anderen frühen Nutzenbewertungsverfahren beim NSCLC seitens G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptiert (45-51). Auch gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA wird für den EORTC einschließlich Ergänzungsmodul, abweichend zur Modulvorgabe einer Skalenspannweite von 15 %, die Verwendung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (52).

Validität

Mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und Einzel-Items des EORTC QLQ-LC13 stehen validierte Instrumente speziell zur Messung der Symptomatik von Patient*innen mit (Lungen-) Karzinom zur Verfügung.

Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ

Patientenrelevanz

Der NSCLC-SAQ wurde in Übereinstimmung mit der FDA PRO Guidance entwickelt und von der FDA als qualifiziertes Instrument zur Erhebung von Symptomen bei Patient*innen mit NSCLC anerkannt (53). Das Instrument NSCLC-SAQ umfasst die fünf Symptome Husten, Schmerz, Dyspnoe, Fatigue und Appetit, die für Patient*innen mit einem Lungenkarzinom von hoher Bedeutsamkeit und Relevanz sind (54). Er stellt damit ein wichtiges Instrument mit hoher Patientenrelevanz zur Beurteilung der Symptomatik bei Lungenkarzinom-Patient*innen dar.

Operationalisierung

Der NSCLC-SAQ ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patient*innen mit NSCLC. Der Fragebogen umfasst nachfolgende sieben Fragen zu fünf lungenkarzinomassoziierten Symptomen über den Zeitraum der letzten sieben Tage: Husten, Schmerz (zwei Fragen), Dyspnoe, Fatigue (zwei Fragen) und Appetit.

Eine detaillierte Definition des NSCLC-SAQ kann der Operationalisierung beim Endpunkt „Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ“ in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.7 entnommen werden.

Responsekriterium

Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowie des Methodenpapiers 7.0 wurde als klinisch relevante Verschlechterung eine Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite gewählt. Dies entspricht für den NSCLC-SAQ Total Score einem Punktwert von ≥ 3,0 Punkten sowie für die Einzelsymptome von ≥ 0,6 Punkten (55).

Validität

Die FDA gibt in einer Erklärung an, dass der NSCLC-SAQ eine adäquate Inhaltsvalidität und die Möglichkeit der Querschnittsmessung besitzt (53). Die Reliabilität des NSCLC-SAQ wird als hoch eingestuft, mit substanzieller Evidenz für eine Konstruktvalidität (43, 54, 56).

EQ-5D-5L VAS

Patientenrelevanz

Die EQ-5D-5L VAS ist ein standardisiertes Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes, das häufig in onkologischen Studien herangezogen wird (57).

Operationalisierung

Die EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Teilen, einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS).

Im ersten Teil, der Beschreibung des Gesundheitsstatus, sind fünf Dimensionen enthalten: Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Aus diesen fünf Items wird für jede*n

Patient*in ein Nutzwert gebildet. Im zweiten Teil bewerten die Patient*innen ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala. Für das vorliegende Dossier wurde ausschließlich die EQ-5D-5L VAS als Endpunkt zur Nutzenbewertung herangezogen.

Eine detaillierte Definition der EQ-5D-5L VAS kann der Operationalisierung beim Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8 entnommen werden.

Responsekriterium

Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowie des Methodenpapiers 6.1 wurde als klinisch relevante Verschlechterung eine Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite gewählt. Dies entspricht für die EQ-5D-5L VAS einem Punktwert von ≥ 15 Punkten (55).

Die EQ-5D-5L VAS ist validiert und wurden bereits in anderen frühen Nutzenbewertungsverfahren beim NSCLC vom G-BA und IQWiG akzeptiert (57-59).

PGI

Patientenrelevanz

Mittels des Endpunktes PGI kann die Schwere und die Veränderung von wichtigen Lungenkarzinom-spezifischen Symptomen dargestellt werden. Dies ist vor allem bei den teils mehrfach vorbehandelten, fortgeschrittenen Patient*innen von direkter Patienten- und Bewertungsrelevanz.

Operationalisierung

Hinsichtlich des Endpunktes PGI wurden nachfolgende drei Parameter erhoben:

Mittels des Fragebogens Patient Global Impression of Severity (PGI-S) konnten die Patient*innen beantworten, welcher Schweregrad ihre allgemeinen Tumorsymptome in den letzten sieben Tagen am besten beschreibt. Die Item-Skala reichte von 0–5 („keine“, „sehr leichte“, „leichte“, „mittelstarke“, „starke“ oder „sehr starke“ Symptome).

Anhand des Patient Global Impression of Change (PGI-C) konnte die gesamte Veränderung der Tumorsymptome seit Studienbeginn bewertet werden, mit einer Item-Skala von 0–6 („viel besser“, „mäßig besser“, „etwas besser“, „ungefähr gleich“, „etwas schlechter“, „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“).

Der Patient Global Impression of Treatment Tolerability (PGI-TT) erfasste, wie sehr sich die Patient*innen in den letzten sieben Tagen durch die Auswirkungen ihrer Tumorbehandlung gestört gefühlt haben. Die Skala beinhaltete folgende vier Items: „überhaupt nicht“, „ein wenig“, „etwas“, „ziemlich“ oder „sehr viel“.

Responsekriterium

Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowie des Methodenpapiers 6.1 wurde als klinisch relevante Verschlechterung eine Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite gewählt. Dies entspricht für den PGI-S einem Punktwert von ≥ 0,75 Punkten. Das Responder-Konzept

wurde nur für den PGI-S angewendet wird, da für PGI-C und PGI-TT keine Messungen zu Baseline vorliegen.

Validität

In der Literatur wird die Konstruktvalidität des PGI-S als hoch eingestuft, Weiterhin wurde der PGI-S in unterschiedlichen Indikationen validiert (60-63). Auch der PGI-C wird häufig in Zulassungsstudien verwendet (64). Seitens des G-BA liegt bereits eine Akzeptanz in verschiedenen Indikationen vor (65, 66).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Für Patient*innen im palliativen Setting des NSCLC, ohne Aussicht auf Heilung, ist die Aufrechterhaltung der Lebensqualität von direkter Relevanz. Dies trifft vor allem auf die Patient*innen im Anwendungsgebiet zu, die aufgrund der vorliegenden HER2-Mutation per se einen prognostischen Marker für eine schlechtere Prognose aufweisen (25). Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist somit von einer großen Bedeutung und gemäß § 2 Satz 3 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein unmittelbar patientenrelevanter therapeutischer Effekt (28). Gemäß Rapid Report des IQWiG kann das Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung „sich auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist daher ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ (67).

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 ist seitens IQWiG und G-BA als patientenrelevant anerkannt (50, 51, 58, 68-71).

Operationalisierung

Die Operationalisierung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ist unter dem Punkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ beschrieben. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie die fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und Rollenfunktion) herangezogen.

Eine detaillierte Definition des EORTC QLQ-C30 kann der Operationalisierung beim Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.10 entnommen werden.

Responsekriterium

Entsprechend der Auswertung zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 wurde auch für die Funktionsskalen eine klinisch relevante Verschlechterung von mindestens 10 Punkten definiert.

Validität

Mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 steht ein validiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient*innen mit (Lungen-) Karzinom zur Verfügung.

Sicherheit

Patientenrelevanz

Gemäß dem IQWiG-Methodenpapier können unerwünschte Wirkungen „einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden darstellen, der zu einer mehr oder weniger starken kurz- oder langfristigen Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann“ (55). Die aufgeführten Aspekte werden vom G-BA als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung betrachtet (72). Für die Patient*innen ist die Verringerung von Nebenwirkungen ein „Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ (55) und somit in Form von z. B. Reduzierung von Beschwerden oder Komplikationen direkt erfahrbar.

Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier wurden ausschließlich alle UE betrachtet, die unter der Behandlung auftreten. Ein unter der Behandlung auftretendes UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) war definiert als ein UE, das vor Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments nicht bestand oder als ein UE, das sich nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments bis 47 Tage nach Gabe der letzten Dosis des Studienmedikaments in Schweregrad oder Schwere verschlimmerte. Als UE von besonderem Interesse waren die beiden UE „Linksventrikuläre Dysfunktion” und „Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis“ im Studienprotokoll definiert.

Die Einteilung des Schweregrades der UE erfolgte basierend auf der National Cancer Institute (NCI) CTCAE Version 5.0. UE wurden nach der zum Zeitpunkt des Datenschnittes aktuellen Version nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 25.1) kodiert. Weiterhin werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patient*innen mit UE nach SOC und PT nach MedDRA dargestellt.

Nachfolgende Endpunktkategorien werden im vorliegenden Dossier für den Endpunkt „Sicherheit“ betrachtet:

- Jegliche UE
- UE mit CTCAE Grad <3
- UE mit CTCAE Grad ≥3
- SUE
- UE, die zum Behandlungsabbruch führen

- UE von besonderem Interesse
- Ausgewählte UE
- UE nach SOC und PT (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)

Eine detaillierte Definition der jeweiligen Bestandteile zur Sicherheit kann der Operationalisierung beim Endpunkt „Sicherheit“ im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.11 entnommen werden.

Validität

Die Analyse der Sicherheit erfolgt gemäß Good Clinical Practice (GCP) für jede Behandlungsgruppe separat mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 25.1). Die Einteilung des Schweregrads wurde gemäß CTCAE Version 5.0 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 schließt alle in die Studie randomisierten Patient*innen ein (N = 102 Patient*innen). Das FAS ist das primäre Analyse-Set für alle Wirksamkeitsanalysen. Entsprechend des Intention-to-treat- (ITT)-Prinzips wurden die Patient*innen jeweils gemäß der bei Randomisierung zugewiesenen Behandlungen und Strata analysiert.

Safety-Analysis-Set (SAS)

Das SAS schließt alle randomisierten Patient*innen ein, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (N = 101 Patient*innen). Die Patient*innen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst.

Datenschnitte

Für die Studie DESTINY-Lung02 wurden insgesamt vier Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 27.07.2021
- 2. Datenschnitt vom 24.03.2022
- Finaler Datenschnitt vom 23.12.2022 (Primäre Analyse gemäß SAP)

Im vorliegenden Dossier werden die Daten zum 2. Datenschnitt vom 24.03.2022 sowie zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 dargestellt. Der 1. Datenschnitt vom 27.07.2021 wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da zu diesem Zeitpunkt erst 25 Patient*innen eine Behandlung mit T-DXd erhalten haben. Eine Aussage zum Nutzen ist auf dieser Basis nicht möglich. Für den 2. Datenschnitt vom 24.03.2022 wurden keine Ergebnisse zu den PRO-

Endpunkten ausgewertet. Eine einheitliche Bewertung bzw. Einordnung der Ergebnisse findet daher auf Basis des zuletzt verfügbaren, finalen Datenschnittes vom 23.12.2022 statt.

Auswertungen der Endpunkte

Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Hospitalisierung

Die Auswertung der Endpunkte OS, PFS und Zeit bis zur Hospitalisierung erfolgte im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse anhand des FAS. Die Überlebensraten mit 95 %-KI zu festen Zeitpunkten und die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI (berechnet mit der Brookmeyer-Crowley-Methode) wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet und grafisch mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Zensierungsregeln werden im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 genauer beschrieben werden.

Tumoransprechen: TTR und DOR

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

Tumoransprechen: ORR und DCR

Die Auswertung der (bestätigten) ORR und der DCR erfolgte anhand des FAS. Die Anteile der Patient*innen mit einem objektiven Ansprechen bzw. mit einer stabilen Erkrankung wurden deskriptiv inkl. 95 %-KI (berechnet mit der Clopper-Pearson-Methode) dargestellt.

Tumoransprechen: SLD

Die beste prozentuale Veränderung der SLD im Vergleich zu Baseline wurde deskriptiv und grafisch ausgewertet.

PRO-Endpunkte

Es wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 sowie 15 % der Skalenbreite des NSCLC-SAQ, der EQ-5D-5L VAS und des PGI-S im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse (analog zur Analyse des OS, PFS und Zeit bis zur Hospitalisierung) ausgewertet. Zudem wurde die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der patientenberichteten Endpunkte mit zugehörigen 95 %-KI grafisch dargestellt.

Sicherheit – UE

Die Analysen aller UE beruhten auf dem SAS, für welche ebenso Ereigniszeitanalysen analog dem OS, PFS und Zeit bis zur Hospitalisierung durchgeführt wurden.

Für alle Analysen wurde die Software SAS® Version 9.4 verwendet. Alle graphischen Darstellungen (Kaplan-Meier-Kurven und Verlaufskurven) für den Datenschnitt vom 24.03.2022 befinden sich im Anhang 4-G.

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[5] 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[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die Durchführung von Meta-Analysen war im vorliegenden Dossier nicht möglich, da mit der Studie DESTINY-Lung02 nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

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, wurden im Studienverlauf folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

ORR

Für die bestätigte ORR wurden die nachfolgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Zur Bewertung der Auswirkungen der Stratifizierung auf die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde die ORR-Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen (5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg) ohne Berücksichtigung der Stratifizierung berechnet.

- Die vom BICR und dem Prüfarzt bewertete ORR wurde ohne Bestätigung eines vollständigen Ansprechens (Complete response, CR) oder eines partiellen Ansprechens (Partial response, PR) anhand derselben Analysen wie bei der primären Analyse durchgeführt.

- Im FAS wurden auch Analysen durchgeführt, die Probanden ohne messbaren Tumor im Nenner einschließen (als bestes Gesamtansprechen von "NE").

Diese Analysen werden als nicht relevant erachtet und daher nicht im vorliegenden Dossier dargestellt.

Covid-19-Analysen

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

- Sensitivitätsanalysen für die wichtigsten Sicherheitsendpunkte (z. B. jegliche UE, behandlungsbedingte UE, schwerwiegende UE, behandlungsbedingte schwerwiegende UE, UE von besonderem Interesse und behandlungsbedingte UE von besonderem Interesse) und den primären Wirksamkeitsendpunkt durch Ausschluss der Daten von Patient*innen aus Prüfzentren, die aufgrund von COVID-19 ausgeschlossen wurden.
- Zusammenfassung der wichtigsten Sicherheitsendpunkte (jegliche UE, UE nach PT, ILD und Linksventrikulärer Dysfunktion) getrennt für Patient*innen, die COVID-19-positiv getestet wurden, wenn bei mindestens 20 % der Patient*innen eine COVID-19-Infektion festgestellt wurde.
- Zusammenfassung der wichtigsten Sicherheitsendpunkte (wie oben beschrieben), getrennt für Patient*innen, die von COVID-19 betroffen sind, identifiziert anhand von Daten aus dem eCRF.
- Zusammenfassung der Todesfälle und unter der Behandlung auftretenden UE im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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.

Das Ziel von Subgruppenanalysen besteht in der Aufdeckung von möglichen Effektunterschieden zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen. Die Studienergebnisse wurden folglich hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, untersucht.

In der Studie DESTINY-Lung02 wurden die in Tabelle 4-8 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren a priori definiert und für die Endpunkte „Objektive Ansprechrate“, „Dauer des Ansprechens“, „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ untersucht. Weiterhin wurden für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ die in Tabelle 4-9 dargestellten Subgruppenanalysen überprüft. Die Effektmodifikatoren bezogen sich neben direkten Patientencharakteristika auch auf Spezifika der Behandlung. Mit dem Subgruppenmerkmal der vorherigen PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung wurde auch der Stratifizierungsfaktor der Studie in den a priori definierten Subgruppenanalysen berücksichtigt.

Die Schwellenwerte von quantitativen Subgruppenmerkmalen wurden entsprechend der Präspezifizierung gemäß Studienprotokoll gewählt. Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden die a priori definierten Kategorisierungen bzw. Schwellenwerte über alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte komplettiert.

Tabelle 4-8: A priori definierte Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in der Studie DESTINY-Lung02

Subgruppenmerkmal	**Ausprägung**
Alter-1	<65 Jahre, ≥65 Jahre
Alter-2	<75 Jahre, ≥75 Jahre
Geschlecht	Weiblich, männlich
Ethnie	Weiß, nicht-weiß[a]
Region[b]	Asien, Nordamerika und Australien, Europa
HER2-Status – Mutationsarten 1	Kinasedomäne, extrazelluläre Domäne, Transmembrandomäne
Raucherstatus	Momentan, früher, nie
Vorherige Therapie	Patient*innen, die eine vorangegangene Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung erhalten haben; Patient*innen, die keine der beiden Behandlungen erhalten haben.
ZNS-Metastasen	Ja, nein

Quelle: (73)

a: Für die post-hoc Analysen wurde die ursprüngliche Subgruppe „Weiß, asiatisch, andere“ gemäß Statistischen Analyseplans zu „Weiß, nicht-weiß“ zusammengefasst.

b: Die im Statistischen Analyseplan definierte Subgruppe „Japan, Rest der Welt“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als relevant erachtet.

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PD-1: Programmed cell death receptor-1; PD-L1: Programmed cell death ligand-1; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Tabelle 4-9: A priori definierte Subgruppenanalysen für die Sicherheit in der Studie DESTINY-Lung02

Subgruppenmerkmal	**Ausprägung**
Alter-1	<65 Jahre, ≥65 Jahre
Alter-2	<75 Jahre, ≥75 Jahre
Ethnie	Weiß, nicht-weiß[a]
Region[b]	Asien, Nordamerika und Australien, Europa
ECOG-PS	0, 1
Lebermetastasen	Ja, nein
12-Kanal-EKG	Normale Befunde, anormal klinisch nicht bedeutsame Befunde, klinisch bedeutsame Befunde
EKG/MUGA	Normale Befunde, anormal klinisch nicht bedeutsame Befunde, klinisch bedeutsame Befunde
Nierenfunktion zu Studienbeginn	Normale Nierenfunktion, leichte Nierenfunktionsstörung, moderate Nierenfunktionsstörung
Leberfunktion zu Studienbeginn	Normale Leberfunktion, leichte Leberfunktionsstörung

Quelle: (73)

a: Für die post-hoc Analysen wurde die ursprüngliche Subgruppe „Weiß, asiatisch, andere“ gemäß Statistischen Analyseplans zu „Weiß, nicht-weiß“ zusammengefasst.

b: Die im Statistischen Analyseplan definierte Subgruppe „Japan, Rest der Welt“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als relevant erachtet.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; MUGA: Multigated Akquisition Scan.

Die Wahl aller Trennpunkte für die Subgruppenanalysen basiert, sofern nicht anders in den Tabellen ausgewiesen, auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in der Studie DESTINY-Lung02.

Die Subgruppenmerkmale Lebermetastasen, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), 12-Kanal- Elektrokardiogramm (EKG), Untersuchungsverfahren, Nierenfunktion und Leberfunktion wurden ausschließlich für die Sicherheitsendpunkte analysiert.

Statistische Methoden

Für die Ereigniszeitanalysen wurde für jede Subgruppe die Verteilung der Überlebenszeit bis zum Auftreten der Endpunkte mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die Ergebnisse wurden grafisch dargestellt.

Für die dichotomen und stetigen Endpunkte erfolgte für jede Subgruppe eine deskriptive Auswertung.

Subgruppenanalysen werden gemäß Methodenpapier des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe vorliegen und im Falle binärer Daten und Ereigniszeitanalysen zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe vorliegen.

Da nur ein Behandlungsarm der Studie DESTINY-Lung02 bewertungsrelevant ist, ist eine Bewertung der Relevanz der Subgruppenanalysen mittels Interaktions-p-Wert nicht möglich. Daher werden alle Subgruppenanalysen deskriptiv im separaten Anhang 4-G dargestellt.

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

[13] 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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 4-10: 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-Lung02 (DS8201-A-U206)	ja	ja	laufend	03/2021 – noch laufend (geplantes Studienende: März 2024) <u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt vom 27. Juli 2021 2. Datenschnitt vom 24. März 2022 3. Datenschnitt vom 19. Juni 2022 (90 Tage Safety-Follow-up) Finaler Datenschnitt vom 23. Dezember 2022 (Primäre Analyse gemäß SAP)	1. Trastuzumab deruxtecan 6,4 mg/kg Q3W 2. Trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg Q3W
Abkürzungen: AUC: Fläche unter der Kurve; EMA: European Medicines Agency; Q3W: Alle drei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Die Angaben in Tabelle 4-10 geben den Stand zum 21.09.2023 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: 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-Lung02 (DS8201-A-U206)	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt (Vergleichstherapie).
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.

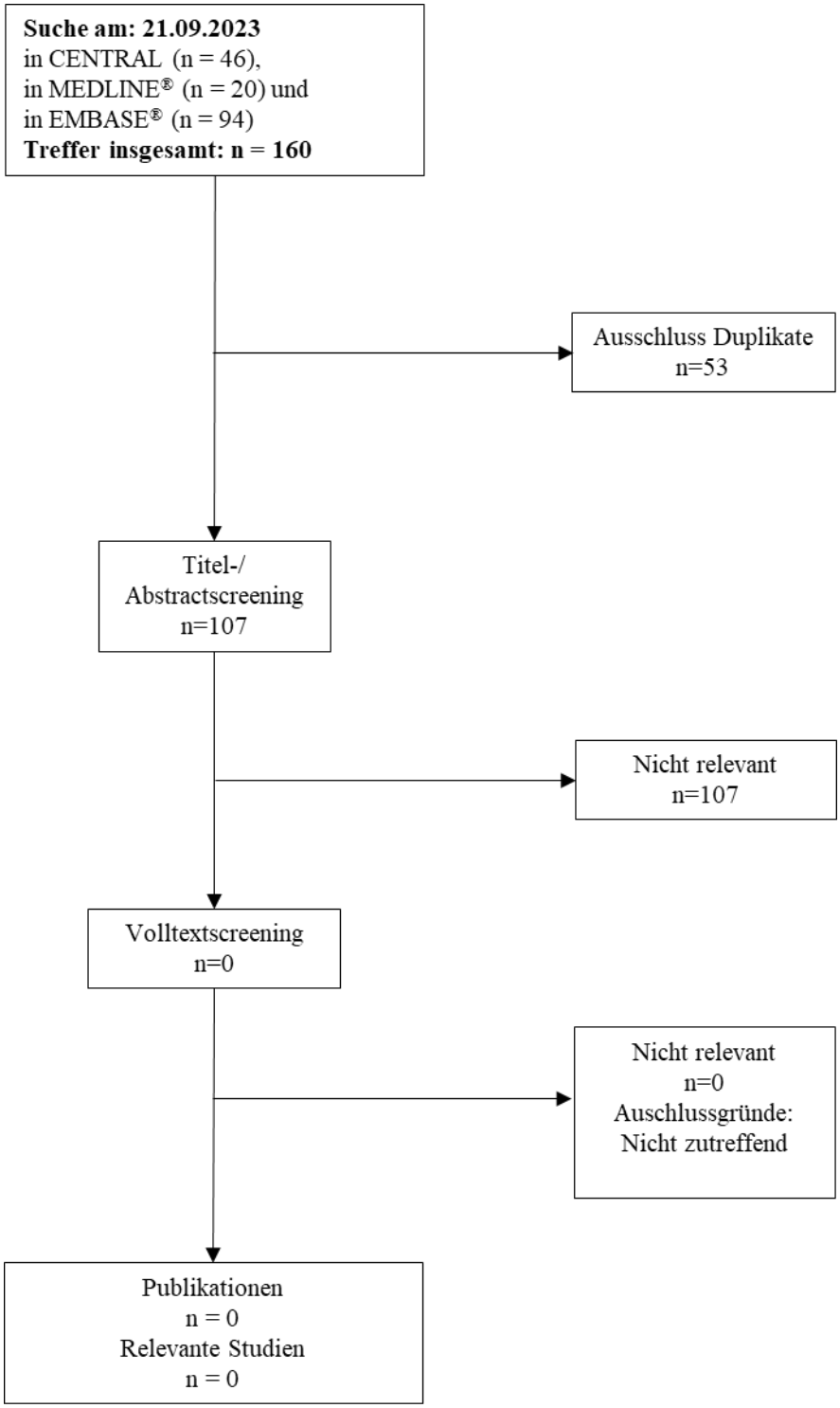


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden am 21.09.2023 über die Suchoberfläche Ovid in MEDLINE® 20 Treffer und in EMBASE® 94 Treffer identifiziert. Die Durchführung der Suche in CENTRAL erfolgte direkt über die Suchoberfläche der Cochrane Library und hat 46 Treffer ergeben. Insgesamt wurden über die drei Datenbanken somit 160 Treffer identifiziert (siehe Abbildung 4-1). Nach Ausschluss von Duplikaten (n=53) sind 107 Treffer verblieben. Diese wurden von zwei unabhängigen Reviewern entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis des Titels und des Abstracts selektiert. Hierbei wurde keine Publikation für eine relevante Studie identifiziert. Infolgedessen wurde nachfolgend eine bibliografische Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2).

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 4-10) 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.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend.				
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.				

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

Die Studienregisterrecherche erfolgte am 21.09.2023.

Es konnte bei der Suche in Studiendatenbanken/ Studienergebnisdatenbanken keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd identifiziert werden.

Da keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von T-DXd identifiziert wurde, wurde keine Suche über das Suchportal der EMA bzw. in der Datenbank AMIce durchgeführt.

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 4-10) 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.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Da keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von T-DXd identifiziert wurde, wurde keine Suche nach Studien auf der Webseite des G-BA durchgeführt (Stand 21.09.2023).

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 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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 4-15: 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**
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

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

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

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

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

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

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

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 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.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend.						

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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.1.3.2 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. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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

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

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 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.

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

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 4-26: 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>**
Nicht zutreffend.					

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

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 4-29: 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)
Nicht zutreffend.	

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 4.3.1.3.2.***

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 4-30: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

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 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

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 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
DESTINY-Lung01 (DS8201-A-U204)	nein	ja	laufend	05/2018 – voraussichtlich 03/2024 Datenschnitte 1. Datenschnitt vom 03. Mai 2021 2. Datenschnitt vom 03. Dezember 2021	NSCLC, HER2-überexpremierend Kohorte 1: T-DXd 6,4 mg/kg Q3W Kohorte 1a: T-DXd 5,4 mg/kg Q3W NSCLC, HER2-mutiert Kohorte 2: T-DXd 6,4 mg/kg Q3W
DESTINY-Lung02 (DS8201-A-U206)	ja	ja	laufend	03/2021 – voraussichtlich 03/2024 Datenschnitte 1. Datenschnitt vom 27.07.2021 2. Datenschnitt vom 24.03.2022 Finaler Datenschnitt vom 23.12.2022 (Primäre Analyse gemäß SAP)	1. T-DXd 6,4 mg/kg Q3W 2. T-DXd 5,4 mg/kg Q3W
DS8201-A-J101	nein	ja	laufend	09/2015 – voraussichtlich 09/2023 Datenschnitte 1. Datenschnitt vom 01. Februar 2019 2. Datenschnitt vom 01. August 2019	T-DXd, Q3W Teil 1 Dosiseskalation 0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 3,2 mg/kg, 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg, 8,0 mg/kg Teil 2: Dosisausweitung Teil 2a: HER2-positiver Brustkrebs (5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg) Teil 2b: HER2-positives Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Übergangs (5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg) Teil 2c: HER2-low Brustkrebs (5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg) Teil 2d: HER2-exprimierende solide Tumore andere als Brust und Magen (6,4 mg/kg), inklusive NSCLC Teil 2e: HER2-exprimierender Brustkrebs (6,4 mg/kg)
DS1103-074	nein	ja	laufend	05/2023 – voraussichtlich 06/2026	1. HER2-exprimierende oder HER2-mutierte fortgeschrittene solide Tumore (DS-1103a + T-DXd 5,4 mg/kg) 2. HER2-low Brustkrebs (DS-1103a + T-DXd 5,4 mg/kg)
DESTINY-Lung05 (D7811C00001)	nein	ja	laufend	07/2022 – voraussichtlich 06/2024	T-DXd 5,4 mg/kg Q3W
ENH-DS-22004	nein	ja	laufend	03/2023 – laufend	T-DXd 5,4 mg/kg Q3W
DS8201-A-U106	nein	ja	laufend	10/2020 – voraussichtlich 03/2024	Teil 1 Dosiseskalation HER2-positiver Brustkrebs, HER2-low Brustkrebs, NSCLC (HER2-überexpremier-end und HER2-mutiert (T-DXd 3,2 mg/kg Q3W und 5,4 mg/kg Q3W + Pembrolizumab 200 mg Q3W) Teil 2: Dosisausweitung T-DXd 3,2 mg/kg Q3W und 5,4 mg/kg Q3W +

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Pembrolizumab 200 mg Q3W: Teil 2a: HER2-positiver Brustkrebs Teil 2b: HER2-low Brustkrebs Teil 2c: NSCLC, HER2-überexpremier-end Teil 2d: NSCLC, HER2-mutiert (T-DXd + Pembrolizumab)
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Q3W: Alle drei Wochen; SAP: Statistischer Analyseplan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 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.

Die Angaben in Tabelle 4-34 geben den Stand zum 21.09.2023 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-34 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DESTINY-Lung01 (DS8201-A-U204)	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt (Intervention; 6,4 mg/kg)
DS8201-A-J101	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt (Intervention; 6,4 mg/kg)
DS1103-074	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt (Intervention; DS-1103a + T-DXd)
DESTINY-Lung05 (D7811C00001)	Einschlusskriterium E7 nicht erfüllt (Publikationstyp)
ENH-DS-22004	Einschlusskriterium E7 nicht erfüllt (Publikationstyp)
DS8201-A-U106	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt (Intervention; T-DXd + Pembrolizumab)

4.3.2.3.1.2 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.

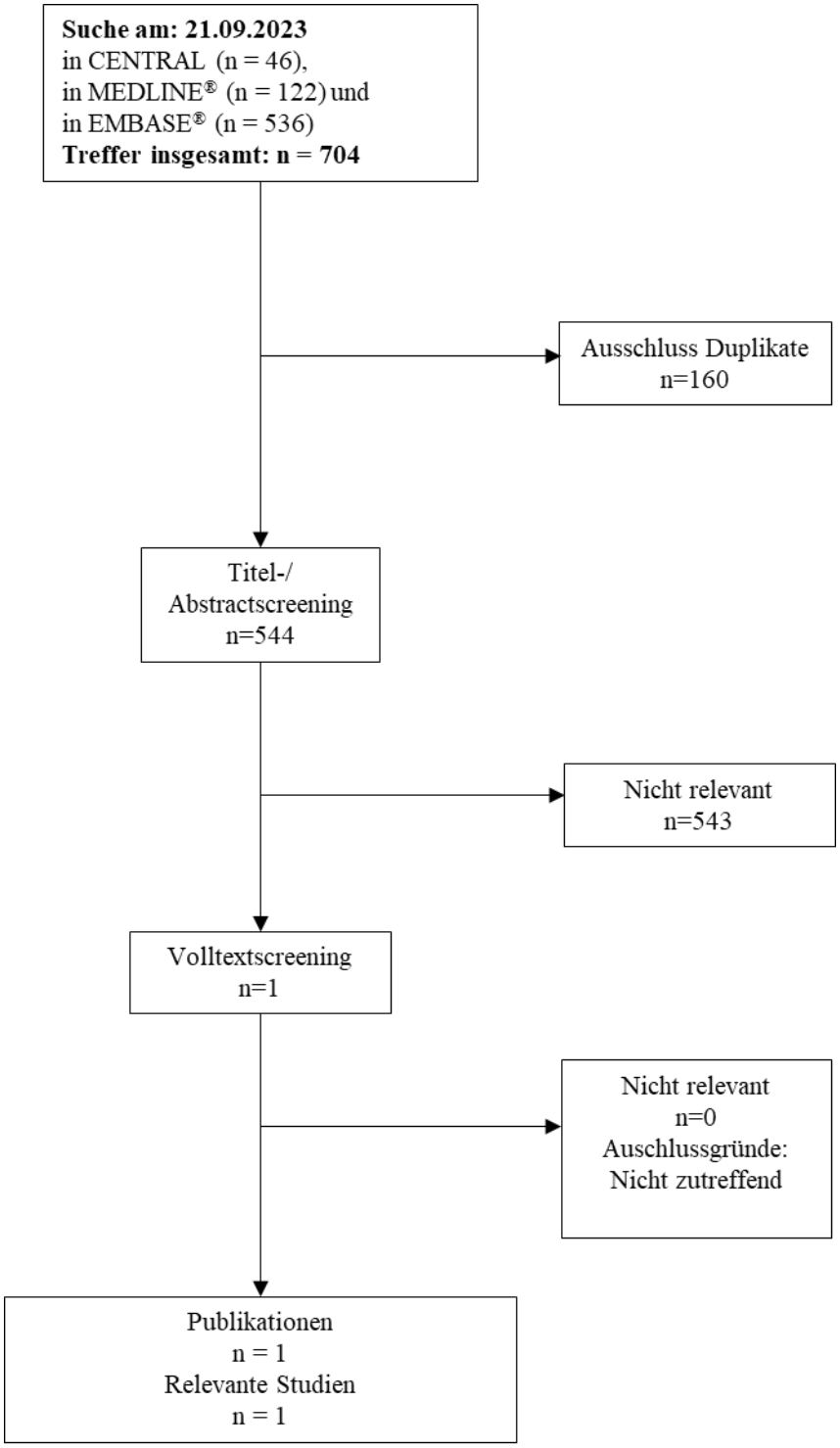


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittels der bibliografischen Recherche wurden am 21.09.2023 in den Datenbanken CENTRAL (Cochrane Library), MEDLINE® (Ovid) und EMBASE® (Ovid) insgesamt 704 Treffer (CENTRAL: 46, MEDLINE®: 122 und EMBASE®: 536) identifiziert (siehe Abbildung 4-2).

Nach Ausschluss der Duplikate (n=160) wurden die verbliebenen 544 Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien im Titel und Abstract durch zwei unabhängige Reviewer selektiert. Ein Treffer konnte auf Basis des Titels/Abstracts nicht abschließend bewertet werden und wurden deshalb im Volltext gesichtet. Dabei handelt es sich um die Publikation zur hier relevanten Studie DESTINY-Lung02 (74).

4.3.2.3.1.3 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 4-34) 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.

Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
DESTINY-Lung02 (DS8201-A-U206)	**ClinicalTrials.gov:** NCT04644237 (75) **EU Clinical Trials Register:** 2020-003427-42 (76) **ICTRP Search Portal:** NCT04644237 (77) EUCTR2020-003427-42 (78) JPRN-jRCT2061200038 (79)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 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.

Die Angaben in Tabelle 4-36 geben den Stand zum 21.09.2023 wieder.

Über das Suchportal der EMA oder über die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 21.09.2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

4.3.2.3.1.4 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 4-34) 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.

Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
DESTINY-Lung02 (DS8201-A-U206)	keine	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 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.

Die Angaben in Tabelle 4-37 geben den Stand zum 21.09.2023 wieder.

Die Suche auf der Webseite des G-BA am 21.09.2023 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie DESTINY-Lung02.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) 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 4.3.2.3.4 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 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
DESTINY-Lung02 (DS8201-A-U206)	ja	ja	nein	ja (80)	ja (75-79)	ja (74)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.

4.3.2.3.2.1 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 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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-Lung02	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational, Phase II-Studie	Erwachsene Patient*innen mit HER2-mutiertem NSCLC nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während/nach mindestens einer vorherigen Anti-Krebs-Therapie einschließlich einer platinbasierten Therapie.	Insgesamt wurden 152 Patient*innen im Verhältnis 2:1 randomisiert. 1. T-DXd 5,4 mg/kg (N = 102) 2. T-DXd 6,4 mg/kg (N = 50) Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der Studienarm in der Dosierung von 5,4 mg/kg von Relevanz.	19. März 2021 – noch laufend (geplantes Studienende gemäß clinicaltrials.gov: März 2024) 1. Datenschnitt vom 27.07.2021 2. Datenschnitt vom 24.03.2022 Finaler Datenschnitt vom 23.12.2022 (Primäre Analyse gemäß SAP) <u>Screening:</u> -28 Tage bis -1 Tag vor Studienbeginn <u>Behandlung:</u> Die Behandlung der Patient*innen erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch (Tod, UE, klinische Progression, Rücknahme der Einwilligung, Entscheidung des Arztes, Lost-to-Follow-up, Schwangerschaft, Protokollabweichung, Studienabbruch durch den Sponsor, andere). Patient*innen, die aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression, Tod, oder Lost-to-Follow-up die Behandlung abgebrochen haben,	19. März 2021 – noch laufend Die Studie wird in zehn Ländern in 47 Studienzentren durchgeführt. (Australien, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Spanien, Südkorea, Taiwan und Vereinigte Staaten)	**Primärer Endpunkt:** ORR, beurteilt gemäß BICR **Sekundäre Endpunkte:** • Bestätigte ORR, beurteilt durch den Prüfarzt • DOR, beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt • DCR, beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt • PFS, beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt • OS • Lebensqualität/PRO (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) • Sicherheit **Explorativer Endpunkt:** • TTR, beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt

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
				wurden alle sechs Wochen bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression beobachtet. 40-Tage-Sicherheits-Follow-up: 40 Tage (+7 Tage) nach Einnahme der letzten Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat) wurden die Patient*innen hinsichtlich der Sicherheit und weiteren Endpunkten, wie z. B. EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ LC13, NSCLC-SAQ, EQ-5D-5L, PGIS und PGI-S, nachbeobachtet. Langzeit-Überlebens-Follow-up (LTSFU): Im Rahmen der Langezeitnach-beobachtung wurden die Patient*innen alle drei Monate (±14 Tage) nach der Visite zum 40-Tage-Follow-up bis zum Tod, Rückzug der Einverständnis-erklärung, Lost-to-Follow-up oder dem Studienende, je nachdem was zuerst eintrat, hinsichtlich des Überlebensstatus sowie nachfolgender Anti-Krebs-Therapien beobachtet.		• Beste prozentuale Änderung der Summe der Durchmesser messbarer Tumore gegenüber dem Ausgangswert (Baseline), beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt • Lebensqualität/ PRO (NSCLC-SAQ, EQ-5D-5L, PGI) • Zeit bis zur Hospitalisierung

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**
Quelle: (73, 81) BICR: Verblindeter, unabhängiger zentraler Review; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L: Fragebogen der EuroQol Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level; HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2; LTSFU: Long-term survival Follow-up; N: Anzahl eingeschlossener Patient*innen in die Analyse; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI: Patient Global Impression; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**T-DXd in der Dosierung von 5,4 mg/kg**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
DESTINY-Lung02	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) wurde in einer Dosierung von 5,4 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion über 30–90 Minuten eines jeden 21-tägigen Zyklus (Q3W±2 Tage) verabreicht. Die erste Dosis wurde über 90±10 Minuten infundiert. Falls keine infusionsbedingte Reaktion nach der ersten Dosis auftrat, konnte die nächste T-DXd Dosis über 30±5 Minuten infundiert werden. Zur Berechnung der ersten Dosis wurde das Gewicht des*der Patienten*in zum Zeitpunkt des Screenings (Baseline) verwendet. Falls sich das Gewicht des*der Patient*in über den Verlauf der Behandlung um ≥10 % des Gewichts zu Baseline veränderte, wurde die Dosis des*r Patient*in auf Basis des aktuellen Gewichts neu berechnet.	Es wurde die Einnahme von Arzneimitteln ab dem Zeitpunkt, zu dem der*die Patient*in die Einwilligungserklärung (Informed Consent Form, ICF) für die Studienteilnahme unterzeichnet hatte, bis zur Follow-up-Visite zu Tag 40 (+7 Tage) nach der letzten Verabreichung von T-DXd dokumentiert. Die prophylaktische Behandlung im Rahmen der Studienbehandlung und alle Begleitmedikationen wurden in den elektronischen Fallberichtsformularen (electronic Case Report Forms, eCRF) erfasst. Alle Therapien, die die Patienten*innen innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung erhalten haben, wurden erfasst. Zu den Begleittherapien gehörten alle verschreibungspflichtigen, rezeptfreien und pflanzlichen Arzneimittel. **Erlaubte Vorbehandlung und Begleitmedikation:** 1. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren konnten nach klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt zur Prophylaxe oder Behandlung eingesetzt werden. 2. Von der gleichzeitigen Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln, nicht vom Prüfarzt verschriebenen Medikamenten und alternativen/ergänzenden Behandlungen wurde abgeraten, war aber nicht verboten. 3. Die prophylaktische oder supportive Behandlung von durch das Studienmedikament verursachten UE war nach Ermessen des Prüfarztes und gemäß den institutionellen Richtlinien zulässig. 4. Auf der Grundlage, der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verfügbaren klinischen Sicherheitsdaten war es empfohlen, dass die Patient*innen vor der Infusion mit T-DXd und an den folgenden Tagen prophylaktische Antiemetika erhalten. Antiemetika wie 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor (5-HT3) Antagonisten oder Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptorantagonisten und/oder Steroide (z. B. Dexamethason) sollten in Betracht gezogen und gemäß der Verordnungsinformationen oder institutionellen Richtlinien verabreicht werden. **Eingeschränkte Vorbehandlung und Begleitmedikation** 1. Von der Verwendung von Tabakerzeugnissen, E-Zigaretten und Vaping wurde dringend abgeraten, sie waren jedoch nicht verboten.

Studie	**T-DXd in der Dosierung von 5,4 mg/kg**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
		Verbotene Vorbehandlung und Begleitmedikation Folgende Arzneimittel und Produkte waren während des Behandlungszeitraums verboten. Der Sponsor musste benachrichtigt werden, wenn ein*e Patient*in eines der nachfolgenden Therapien/Arzneimittel während der Studie erhielt. 1. Andere Tumortherapien, einschließlich zytotoxischer, zielgerichteter Wirkstoffe, Immuntherapien, Antikörper, Retinoid- oder Hormonbehandlung gegen den Tumor (die gleichzeitige Verwendung von Hormonen für nicht Tumor-bedingte Erkrankungen [z. B. Insulin für Diabetes und Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT)] ist zulässig). 2. Andere therapeutische Prüfpräparate. 3. Strahlentherapie (mit Ausnahme der palliativen Bestrahlung bekannter Metastasenlokalisationen, sofern sie die Beurteilung des Ansprechens nicht beeinträchtigt oder die Behandlung nicht länger als die im Rahmen der Dosisänderung angegebene Höchstdauer unterbricht). 4. Gleichzeitige Verwendung von systemischen Kortikosteroiden (intravenös oder oral) bei chronischen Erkrankungen oder anderen Immunsuppressiva, außer zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen (UE); (Inhalative Steroide oder intraartikuläre Steroidinjektionen waren in dieser Studie zulässig). - Patient*innen mit bronchopulmonalen Störungen, die eine intermittierende Anwendung von Bronchodilatatoren (z. B. Albuterol) benötigen, wurden nicht von dieser Studie ausgeschlossen. 5. Strahlentherapie des Thorax. 6. Chloroquin oder Hydroxychloroquin; - Wenn eine Behandlung mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin wegen einer Erkrankung an SARS-CoV-2 erforderlich war, musste die Behandlung mit T-DXd unterbrochen werden und eine Wash out-Periode von >14 Tagen war erforderlich, bevor die Behandlung mit T-DXd wieder aufgenommen werden konnte.

eCRF: Elektronische Fallberichtsformulare; HRT: Hormonerstatztherapie; ICF: Informed Consent Form; NK1: Neurokinin-1; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis, 5-HT3: 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor.

Quelle: (81)

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulation zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Patientencharakteristika	**T-DXd in der Dosierung von 5,4 mg/kg**
Demographische Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	N=102
Männlich	37 (36,3)
Weiblich	65 (63,7)
Alter (Jahre)[a]	N=102
Mittelwert (STD)	59,8 (11,59)
Median	59,4
Minimum	31,0
Maximum	84,0
Geographische Region, n (%)	N=102
Asien	63 (61,8)
Nordamerika	4 (3,9)
Europa	33 (32,4)
Australien	2 (2,0)
Abstammung, n (%)	N=102
Ureinwohner Amerikas oder Alaska	0 (0,0)
Asiatisch	65 (63,7)
Afroamerikanisch	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)
Weiß	23 (22,5)
Andere	14 (13,7)
Ethnizität, n (%)	N=102
Hispanisch oder Latino	1 (1,0)
Nicht Hispanisch oder Latino	89 (87,3)
Unbekannt	12 (11,8)
Größe bei Studienbeginn (in cm)	N=101
Mittelwert (STD)	163,8 (9,70)
Median	162,8
Minimum	136,7
Maximum	190,0
Körpergewicht bei Studienbeginn (in kg)[a]	N=102
Mittelwert (STD)	63,6 (15,13)
Median	60,9
Minimum	40,0
Maximum	111,1
Body-Mass-Index bei Studienbeginn (in kg/m^2)	N=101
Mittelwert (STD)	23,4 (4,63)
Median	23,0
Minimum	15,8
Maximum	42,0

Patientencharakteristika	T-DXd in der Dosierung von 5,4 mg/kg
ECOG-PS, n (%)[a] 0 1	N=102 29 (28,4) 73 (71,6)
Strata (gemäß IRT), n (%) Vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung Keine vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung	N=102 74 (72,5) 28 (27,5)
Strata (gemäß eCRF Baseline-Faktoren), n (%) Vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung Keine vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung	N=102 75 (73,5) 27 (26,5)
Art der HER2-Mutation, n (%) Kinase-Domäne Extrazelluläre Domäne Unbekannt Andere	N=102 99 (97,1) 3 (2,9) 0 (0,0) 0 (0,0)
Histologie, n (%) Adenokarzinom Squamös Großzellig Kleinzellig Andere Nicht durchgeführt	N=102 100 (98,0) 1 (1,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 1 (1,0) 0 (0,0)
Anzahl vorangegangener systemischer Therapien im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, n (%) ≤ 2 > 2	N=102 69 (67,6) 33 (32,4)
ZNS-Metastasen zu Baseline, n (%)[a] Ja Nein	N=102 35 (34,3) 67 (65,7)
Lebermetastasen zu Baseline, n (%) Ja Nein	N=102 24 (23,5) 78 (76,5)
Pleuraerguss zu Baseline, n (%) Ja Nein	N=102 2 (2,0) 100 (98,0)
Vorherige Lungenresektion, n (%) Ja Nein	N=102 22 (21,6) 80 (78,4)
Raucherstatus, n (%) Niemals Ehemals Aktuell	N=102 55 (53,9) 47 (46,1) 0 (0,0)

Patientencharakteristika	T-DXd in der Dosierung von 5,4 mg/kg
a: Es ergaben sich geringfügige, unwesentliche Unterschiede zwischen den Auswertungen zu den Datenschnitten vom 24.03.2022 und 23.12.2022 aufgrund von abweichenden Berechnungsweisen oder Korrekturen einzelner Datenpunkte. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Fallberichtsformulare; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; IRT: Interactive Response Technology; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PD.1: Programmed Death Rezeptor 1; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; STD: Standardabweichung; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; ZNS: Zentrales Nervensystem. Quelle: (80)	

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.

Studie DESTINY-Lung02

Fragestellung

Die Studie DESTINYLung02 ist eine multizentrisch durchgeführte, zweiarmige, doppelt-verblindete randomisierte Phase II-Dosisfindungsstudie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd in den Dosierungen von 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg bei erwachsenen Patient*innen mit einem metastasierten HER2mutierten NSCLC untersuchte. Die rekrutierten Patient*innen hatten mindestens eine vorherige Therapielinie mit einer Platinbasierten Chemotherapie erhalten und während oder nach der Behandlung ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression erlitten.

Das primäre Studienziel bestand in der Untersuchung der bestätigten objektiven Ansprechrate (ORR) von Patient*innen mit metastasiertem HER2-mutiertem NSCLC, die entweder mit 5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg T-DXd behandelt worden waren.

Zeitraum und eingeschlossene Patient*innen

Die Studie wurde an 47 Zentren in Nordamerika, Europa und dem asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt. Studienbeginn war der 19. März 2021. Von den 176 Studienteilnehmer*innen, die an der Screeningphase teilgenommen haben, wurden insgesamt 152 Studienteilnehmer*innen in die Studie rekrutiert und im Verhältnis 2:1 den beiden

Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt (102 Studienteilnehmer*innen in den 5,4 mg/kg-Behandlungsarm bzw. 50 Studienteilnehmer*innen in den 6,4 mg/kg-Behandlungsarm).

In die Studie wurden erwachsene Patient*innen mit pathologisch dokumentiertem metastasiertem NSCLC und einer bekannten aktivierenden HER2-Mutation eingeschlossen. Die HER2-Mutation musste anhand einer archivierten oder frischen Tumorgewebeprobe nachgewiesen werden. Eine HER2-Mutation, die lediglich anhand einer flüssigen Biopsieprobe dokumentiert worden war, konnte nicht zum Einschluss eines Studienteilnehmers verwendet werden. Patient*innen mit anderen bekannten Treibermutationen (Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR]- oder Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 [BRAF]-Mutation, Anaplastische Lymphom Kinase [ALK]- oder Protoonkogen Tyrosine Protein Kinase 1 [ROS1]-Translokation) wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Weiterhin kamen für die Studie nur Patient*innen mit vorheriger Behandlung, einschließlich einer platinbasierten Vortherapie, die auf eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht ansprachen, infrage. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war zudem das Vorliegen mindestens einer messbaren Läsion, die durch das BICR auf Grundlage der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST Version 1.1) bestätigt wurde. Darüber hinaus mussten die Patient*innen einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Randomisierung/Stratifizierung

Die Screening-Visite fand für die Patient*innen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation statt. Die Randomisierung hatte innerhalb von sieben Tagen vor Studienbeginn zu erfolgen und wurde durch ein interaktives Antwortsystem (IRT)-System durchgeführt. Die Zuteilung der Patient*innen erfolgte im Verhältnis 2:1 auf einen der beiden Studienarme:

- 5,4 mg/kg T-DXd (N = 102)
- 6,4 mg/kg T-DXd (N = 50)

Die Studienteilnehmer*innen, Prüfärzte und das Studienpersonal waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Die Stratifizierung der Patient*innen erfolgte nach ihrer erhaltenen Vortherapie:

(i) Patient*innen, die vor Studienbeginn eine Therapie mit PD-1 und/oder PD-L1-Inhibitoren erhalten haben;

(ii) Patient*innen, die keine Therapie mit PD-1 und/oder PD-L1-Inhibitoren erhalten haben.

Intervention

Die eingeschlossenen Patient*innen erhielten die Dosis der Studienmedikation je nach Behandlungsarm, T-DXd in der Dosierung von 5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg Körpergewicht, an Tag 1 (± 2 Tage) jedes dreiwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 30 bis 90 Minuten bis zur Krankheitsprogression oder dem Eintreten weiterer Kriterien für einen

Behandlungsabbruch (z. B. Tod, Rücknahme der Einwilligung). Die erste Dosis der Studienmedikation wurde über 90 ± 10 Minuten infundiert. Falls keine infusionsbedingte Reaktion nach der ersten Dosis auftrat, konnte die nächste T-DXd-Dosis über 30 ± 5 Minuten infundiert werden. Zur Berechnung der ersten Dosis wurde das Gewicht des*r Patient*in zum Zeitpunkt des Screenings (Studienbeginn) verwendet. Falls sich das Gewicht des*r Patient*in über den Verlauf der Behandlung um ≥10 % des Gewichts zu Baseline veränderte, wurde die Dosis des*r Patient*in auf Basis des aktuellen Gewichts neu berechnet. Die Anweisungen der Apotheke mit detaillierten Informationen zur Verabreichung des Studienwirkstoffs waren zu beachten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der Studienarm in einer Dosierung von 5,4 mg/kg bewertungsrelevant.

Dosismodifikationen aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE) waren gemäß spezifizierten Kriterien erlaubt und eine Dosisreduktion in maximal zwei Schritten ebenfalls im Studienprotokoll definiert. Die Therapie mit T-DXd konnte für maximal 28 Tage ab dem geplanten Zeitpunkt der Verabreichung (49 Tage ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion) ausgesetzt werden, bei einer Unterbrechung der Therapie für länger als 28 Tage wurde der*die Patient*in von der Studie ausgeschlossen.

Endpunkte und Erhebung

Der primäre Endpunkt der Studie DESTINY-Lung02 war die bestätigte ORR, definiert als der Anteil an Patient*innen mit messbarer Erkrankung, die gemäß Beurteilung durch das BICR, basierend auf RECIST Version 1.1, ein bestätigtes CR oder PR aufwiesen.

Als sekundäre Endpunkte der Studie wurden die bestätigte ORR (beurteilt durch den Prüfarzt), die DOR, die DCR sowie das PFS (jeweils beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt), sowie das OS erhoben. Weiterhin wurden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) sowie die Sicherheit untersucht. Als explorative Endpunkte wurden unter anderem die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und die beste prozentuale Änderung der Summe der Durchmesser messbarer Tumore gegenüber dem Ausgangswert (Studienbeginn), jeweils beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt, die Zeit bis zur Hospitalisierung sowie die Symptomatik und Lebensqualität anhand NSCLC-SAQ, EQ-5D-5L und PGI analysiert.

Das PFS sowie die Endpunkte zum Therapieansprechen (ORR, DOR und DCR), die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation erhoben. Patient*innen, die die Behandlung mit der Studienmedikation aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression, dem Tod oder Lost-to-Follow-up abgebrochen hatten, wurden weiterhin alle sechs Wochen bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression untersucht. Nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation wurden alle Patient*innen für 40 Tage in Hinblick auf Sicherheit beobachtet. Die letzte Erhebung der PRO-Daten zu Symptomatik und Lebensqualität fand ebenfalls zum Zeitpunkt des 40-Tage-Follow-up statt. Nach der Visite zum 40-Tage-Follow-up gingen die Patient*innen in das Langzeit-Überlebens-Follow-up (Long-term survival

Follow-up, LTSFU) über. Die LTSFU zum OS und hinsichtlich nachfolgender Anti-Krebs-Therapien, erfolgte alle drei Monate bis zum Tod, dem Rückzug der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder dem Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat.

Charakterisierung des relevanten Behandlungsarms in der Studie

Patientenfluss

Zwischen dem 19. März 2021 (Studienbeginn und Einschluss der ersten Patient*innen) und dem Datenschnitt vom 24. März 2022 wurden 102 Patient*innen in die Studie eingeschlossen, von welchen 101 Patient*innen (99,0 %) behandelt wurden. Der häufigste Grund für die Beendigung der Therapie war eine Krankheitsprogression (21 Patient*innen), gefolgt von UEs, die zum Behandlungsende führten (10 Patient*innen) sowie der Eintritt des Todes (2 Patient*innen). Insgesamt 16 Patient*innen beendeten frühzeitig die Studie, wovon 12 Patient*innen während des Studienzeitraums verstarben, drei Patient*innen die Einwilligungserklärung zurücknahmen und eine Patientin oder ein Patient sonstige Gründe hatte. Infolgedessen waren noch 86 Patient*innen (84,3 %) in der Studie und 68 (67,3 %) der Teilnehmer*innen erhielten weiterhin die Studienmedikation T-DXd.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 23. Dezember 2022 waren noch 60 Patient*innen (58,8 %) in der Studie und 27 Patient*innen (26,7 %) unter Therapie. Die hauptsächlichen Gründe für die Beendigung der Therapie lagen weiterhin an einer Krankheitsprogression (46,5 %) oder unerwünschten Ereignissen (14,9 %). Die Gründe für die Beendigung der Studie waren mit 35,3 % aufgrund eines Versterbens, 4,9 % für einen Rücknahme der Einwilligungserklärung und 1,0 % für Sonstiges die gleichen wie zum Datenschnitt vom 24.03.2022.

Tabelle 4-42: Patientendisposition in der Studie DESTINY-Lung02 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**
Zuordnung der Patient*innen, n (%)		
In die Studie eingeschlossen	102	102
Randomisiert	102 (100,0)	102 (100,0)
Behandelt	101 (99,0)	101 (99,0)
Noch unter Therapie	68 (67,3)	27 (26,7)
Therapie beendet	33 (32,7)	74 (73,3)
Noch in der Studie	86 (84,3)	60 (58,8)
Studie beendet	16 (15,7)	42 (41,2)
Gründe für die Beendigung der Therapie, n (%[a])		
Tod	2 (2,0)	3 (3,0)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg**
UE	10 (9,9)	15 (14,9)
Krankheitsprogression	21 (20,8)	47 (46,5)
Klinische Progression	–	4 (4,0)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	–	1 (1,0)
Entscheidung des Arztes	–	3 (3,0)
Sonstiges	–	1 (1,0)
Gründe für die Beendigung der Studie, n (%)		
Tod	12 (11,8)	36 (35,3)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	3 (2,9)	5 (4,9)
Sonstiges	1 (1,0)	1 (1,0)
Analysepopulationen		
FAS	102 (100,0)	102 (100,0)
SAS	101 (99,0)	101 (99,0)

a: Prozentzahlen beziehen sich auf die SAS.
FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; SAS: Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.
Quelle: (80)

Patientencharakteristika

Die Teilnehmenden an der Studie DESTINY-Lung02 waren zu 36,3 % männlich und folglich zu 63,7 % weiblich. Das durchschnittliche Alter zum finalen Datenschnitt lag bei 59,8 Jahren. Die Patient*innen wurden zu 61,8 % in Studienzentren in Asien und zu 32,4 % in Studienzentren in Europa eingeschlossen. Die restlichen Patient*innen wurden in Nordamerika (3,9 %) und Australien (2,0 %) rekrutiert. Die Mehrzahl der Patient*innen war demnach von asiatischer Abstammung (65 Teilnehmende, 63,7 %) und nicht Hispanisch oder Latino (89 Teilnehmende, 87,3 %). Der mediane Body-Mass-Index betrug 23,0 kg/m^2 (Min–Max: 15,8–42,0 kg/m^2). Der Großteil der Patient*innen (71,6 %) wies zum finalen Datenschnitt einen ECOG-PS von 1 auf.

Zwei Drittel aller Patient*innen (67,6 %) erhielten in bis zu zwei vorherigen Linien eine systemische Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung. 74 bzw. 75 Patient*innen (72,5 % bzw. 73,5 %, abhängig von Strata: IRT oder eCRF) wurden zuvor mit einem Anti-PD-1 und/oder einem Anti-PD-L1-Inhibitor behandelt. Eine HER2-Mutation in der Kinase Domäne wurde bei 97,1 % aller Patient*innen festgestellt, ansonsten konnte sie der extrazellulären Domäne zugeordnet werden. Bis auf 2 Patient*innen (2,0 %) wurde der Tumor bei allen anderen (98,0 %) als Adenokarzinom klassifiziert. Alle Patient*innen hatten Metastasen zu Studienbeginn, wobei 35 der Patient*innen (34,3 %; finaler

Datenschnitt vom 23.12.2022) ZNS-Metastasen und 24 (23,5 %) Lebermetastasen aufwiesen. Die Mehrzahl der Teilnehmenden hatte zuvor keinen Pleuraerguss (98,0 %) und keine Lungenresektion (78,4 %). Fast die Hälfte der Patient*innen (46,1 %) hatten in der Vergangenheit geraucht, zum Zeitpunkt des Studienbeginns rauchte niemand mehr.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Die Patient*innen wurden zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022 im Median 3,71 Monate (Min–Max [0,7–11,8 Monate]) behandelt und sieben Patient*innen erhielten die Therapie für mehr als neun Monate. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 3,79 Monaten (Min–Max [0,0–11,7 Monate]).

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 23.12.2022 lag die mediane Behandlungsdauer bei 7,66 Monaten (Min–Max [0,7–20,8 Monate]) und die mediane Beobachtungsdauer bei 11,52 Monaten (Min–Max [1,1–20,6 Monate]). Insgesamt 22 Patient*innen wurden länger als ein Jahr und 4 Patienten länger als 18 Monate mit T-DXd behandelt.

Tabelle 4-43: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**
Behandlungsdauer (Monate)[a]		
N	101	101
Mittelwert (STD)	4,19 (2,605)	8,09 (5,077)
Median	3,71	7,66
Min; Max	0,7; 11,8	0,7; 20,8
Behandlungsdauer, n (%)		
0 bis ≤ 3 Monate	39 (38,6)	22 (21,8)
> 3 bis ≤ 6 Monate	43 (42,6)	20 (19,8)
> 6 bis ≤ 9 Monate	12 (11,9)	17 (16,8)
> 9 bis ≤ 12 Monate	7 (6,9)	16 (15,8)
> 12 bis ≤ 18 Monate	0 (0,0)	22 (21,8)
> 18 bis ≤ 24 Monate	0 (0,0)	4 (4,0)
Beobachtungsdauer (Monate)[b]		
N	102	102
Mittelwert (STD)	4,42 (2,695)	10,97 (4,558)
Median	3,79	11,52
Min; Max	0,0; 11,7	1,1; 20,6

DESTINY-Lung02	Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg	Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg
a: Berechnet ab Einnahme der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt der letzten Dosis + 21 Tage geteilt durch 30,4375. b: Die Dauer der Nachbeobachtung (Monate) ist definiert als (Datum der letzten Visite – Randomisierungsdatum + 1)/365,25*12. Das Datum der letzten Visite ist das Datum der letzten klinischen Visite bei laufenden Patient*innen, bei verstorbenen Patient*innen das Datum des Todes oder bei anderen Patient*innen, die die Studienbehandlung abgebrochen haben, das letzte bekannte Kontaktdatum in der Überlebensnachbeobachtung. N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der beobachteten Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; STD: Standardabweichung; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan Quelle: (80)		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie DESTINY-Lung02 wurden bis zum Datenschnitt vom 24.März 2022 102 Patient*innen in 47 Studienzentren in 10 verschiedenen Ländern eingeschlossen, wovon ein Drittel der Patient*innen in Europa behandelt wurde. Gemäß Fachinformation von T-DXd wurden in klinischen Studien der bereits zugelassenen Indikationen zwischen Patient*innen unterschiedlicher ethnischer Gruppen keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Exposition oder Wirksamkeit beobachtet (1). Weiterhin gibt es keine Besonderheiten in der medizinisch notwendigen Versorgung von NSCLC Patient*innen einzelner Ethnizitäten oder Regionen. Gemäß deutschen Leitlinien wurden die Patient*innen in der vorliegenden Indikation nach einer vorhergehenden, systemischen Therapie im fortgeschrittenen Setting eingeschlossen (2, 82). Der Versorgungskontext in den zertifizierten Studienzentren kann als ausreichend einheitlich betrachtet werden.

Patient*innen mit HER2-mutiertem NSCLC stellen ein besonderes Patientenkollektiv innerhalb des NSCLC dar, welches im Gegensatz zu anderen Mutationen häufiger bei Frauen und Niemals-Rauchern vorkommt sowie mit einem jüngeren Alter assoziiert ist (25, 83, 84). Dies deckt sich mit der Studienpopulation der DESTINY-Lung02, in welcher die Patient*innen im Mittel mit 58,9 Jahren (STD: 11,6) etwas jünger als die deutsche Referenzpopulation mit NSCLC ohne Aufteilung nach Mutationstyp (66–70 Jahre) ist. Gleichzeitig entspricht der Altersdurchschnitt der Studie DESTINY-Lung02 auch anderen Studienpopulationen mit HER2-mutiertem NSCLC (2, 25, 84). Die Studienpopulation der DESTINY-Lung02 umfasste zudem deutlich mehr Frauen (63,7 %) als Männer (36,3 %) sowie mehr Niemals-Raucher (53,9 %) als ehemalige Raucher (46,1 %). Dies stimmt ebenfalls mit anderen, unter anderem europäischen Studien überein, in denen eine HER2-Mutation häufiger bei Frauen und Niemals-Rauchern gefunden wurde (25, 83).

Die Patientencharakteristika und Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studie DESTINY-Lung02 sind folglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DESTINY-Lung02	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie. Die Randomisierung auf die beiden Behandlungsarme (5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg T-DXd) erfolgte im Verhältnis 2:1 durch ein IRT-System. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde dadurch gewährleistet. Die Randomisierungssequenz wurde durch einen unabhängigen Anbieter entwickelt, somit kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden.

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Weiterhin wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung und dem Fehlen weiterer endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte als niedrig bewertet.

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 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Darstellung in DESTINY-Lung02**
Mortalität	
OS	ja
Morbidität	
PFS	ja
Tumoransprechen	
Bestätigte ORR	ja
TTR	ja
Bestätigte DOR	ja
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen	ja
Bestätigte DCR	ja
Zeit bis zur Hospitalisierung	ja
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	ja
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	ja
Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ	ja
EQ-5D-5L VAS	ja
PGI	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	ja
Sicherheit	
Gesamtraten jeglicher UE	ja
UE von besonderem Interesse	ja
UE nach SOC und PT	ja

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L VAS: Fragebogen der EuroQol Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level und einer visuellen Analogskala; NSCLC-SAQ: NSCLC Fragebogen zur Symptombeurteilung; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI: Patient Global Impression; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Das OS ist in der Studie DESTINY-Lung02 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund basierend auf den Einträgen in klinischen Datenbanken und öffentlichen Eintragungen, wo es gesetzlich zulässig war/ist. Zensierung Patient*innen, von denen bekannt war, dass sie zum Zeitpunkt des Datenschnittes der OS-Analyse noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Erhebung Der Überlebensstatus wurde nach der Visite zum 40-Tage-Follow-up alle drei Monate (± 14 Tage) während der Langzeitnachbeobachtung dokumentiert. Die Langzeitnachbeobachtung erfolgte bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder Lost-to-Follow-up der Patient*innen sowie dem Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des Überlebensstatus wurde basierend auf Einträgen in klinischen Datenbanken und in öffentlichen Registern, sofern rechtlich zulässig, durchgeführt. Auswertung Die Darstellung des OS erfolgte für den Datenschnitt vom 24.03.2022 und für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS (berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode). Der Median sowie die Überlebensraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
FAS: Full-Analysis-Set; OS: Gesamtüberleben. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar, welcher eindeutig bestimmbar ist. Die Auswertung des Endpunkts OS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Gesamtüberleben**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
n (%)	13 (12,7)	37 (36,3)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	n. e. [8,5; n. e.]	19,5 [13,6; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95 %-KI		
zu Monat 3	92,8 [84,7; 96,7]	93,1 [86,0; 96,6]
zu Monat 6	82,5 [67,8; 90,9]	85,1 [76,5; 90,7]
zu Monat 9	65,9 [42,7; 81,5]	76,9 [67,3; 84,0]
zu Monat 12	n. e. [n. e.; n. e.]	67,0 [56,3; 75,6]

a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht.
Quelle: (85, 86)

Zum Datenschnitt vom 24.03.2022 verstarben in der Studie DESTINY-Lung02 insgesamt 13 Patient*innen (12,7 %). Auf Basis der erreichten Ereigniszahl wurde das mediane OS noch nicht erreicht (95 %-KI [8,5; n. e.]).

Nach längerer Beobachtungszeit konnten zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 bei etwa ein Drittel aller Patienten (37/102 Patient*innen; 36,3 %) das Ereignis eines Todes beobachtet werden. Das mediane Überleben betrug 19,5 Monate (95 %-KI [13,6; n. e.]) und zeigt damit ein markantes OS unter T-DXd. Zu Monat 12 waren zwei Drittel der Patient*innen (95 %-KI [56,3; 75,6]) noch nicht verstorben.

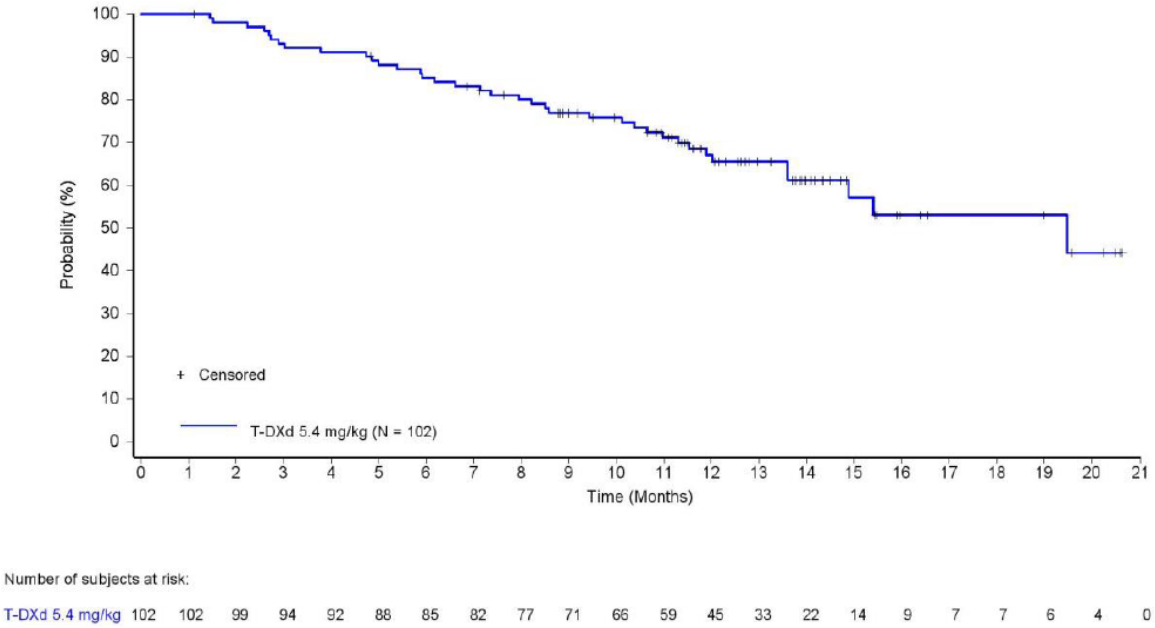


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 19,5 [13,6; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Das PFS ist in der Studie DESTINY-Lung02 definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Eintreten einer objektiv bestätigten, radiografischen Krankheitsprogression (gemäß RECIST Version 1.1), beurteilt gemäß BICR oder durch den Prüfarzt, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Eine Krankheitsprogression (PD) war definiert als eine mindestens 20 %-ige Zunahme in der Summe der Durchmesser (kurze Achse für nodale Läsionen) der Zielläsionen, wobei als Referenzwert die kleinste Summe der Durchmesser in der Studie (dies schließt die Summe zu Studienbeginn ein, wenn diese die kleinste im Verlauf der Studiendauer war) herangezogen wurden. Zusätzlich zur relativen Zunahme um 20 %, musste die Summe auch einer absoluten Zunahme von mindestens 5 mm entsprechen. Das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen wurde ebenfalls als Krankheitsprogression gewertet. <u>Zensierung</u> Patient*innen, bei denen zu oder nach Studienbeginn keine Tumorbeurteilung vorgenommen worden war, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Der Eintritt des frühzeitigen Todes (innerhalb von 14 Wochen seit der Randomisierung) wurde unabhängig von der Tumorbeurteilung als Ereignis gewertet. Dies traf auch bei radiographischer Progression oder Tod zu, wenn nicht zwei oder mehr aufeinanderfolgende Tumorbeurteilungen, die dem Ereignis unmittelbar vorausgehen, eintraten. Patient*innen mit einer Krankheitsprogression oder Tod nach ≥ 2 aufeinander folgenden fehlenden Tumorbewertungen (d. h. mehr als 14 Wochen) wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor Eintreten eines PFS-Ereignisses oder dem Datenschnitt zensiert. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes der PFS-Analyse am Leben waren und keine objektiv dokumentierte (radiologische) Krankheitsprogression erfahren hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. <u>Erhebung</u> Zur Bestimmung einer Krankheitsprogression wurden Tumorbeurteilungen aller bekannten oder vermuteten Krankheitslokalisationen zu Studienbeginn (Screening innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung) und danach alle sechs Wochen (± sieben Tage) ab Tag eins des ersten Zyklus bis zur radiologischen Krankheitsprogression, Tod, Lost-to-Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung durchgeführt. Bei Patient*innen, die die Behandlung mit der Studienmedikation aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrachen, erfolgte im Follow-up weiterhin alle sechs Wochen eine Tumorbewertung bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Therapie. Zur Tumorbewertung sollten eine Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) (Spiral-CT oder -MRT mit Cuts ≤5mm) der Brust, des Abdomens oder des Beckens durchgeführt werden, außer wenn ein anderes Verfahren für die Läsion notwendig war. Die zu Studienbeginn verwendeten bildgebenden Verfahren sollten während der gesamten Studie herangezogen werden. Eine Knochenszintigraphie war nur zu Studienbeginn und bei Vorhandensein von Knochenmetastasen zu Studienbeginn und nachfolgend alle 12 Wochen erforderlich. Andernfalls war eine Knochenszintigraphie nur bei Vermutung von neuen Knochenmetastasen notwendig. Wurden Tumorbeurteilungen einer Visite an unterschiedlichen Tagen durchgeführt, wurde für den Tag der Krankheitsprogression das früheste Datum des Scans erfasst, welcher eine Krankheitsprogression dokumentierte. <u>Auswertung</u>

Studie	Operationalisierung
	Die Darstellung des PFS erfolgte für den Datenschnitt vom 24.03.2022 und für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS (berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode). Der Median sowie die Überlebensraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Neben der Beurteilung anhand des BICR wird das PFS auch beurteilt durch den Prüfarzt dargestellt.
BICR: Blinded independent central review; CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte mittels RECIST Version 1.1 anhand klar definierter Kriterien. Die Auswertung des Endpunkts PFS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Progressionsfreies Überleben**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
Progressionsfreies Überleben beurteilt gemäß BICR		
n (%)	17 (16,7)	44 (43,1)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	n. e. [9,9; n. e.]	9,9 [7,4; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI		
zu Monat 3	84,2 [73,7; 90,8]	85,2 [76,3; 91,0]
zu Monat 6	69,9 [51,8; 82,3]	73,0 [62,3; 81,1]
zu Monat 9	69,9 [51,8; 82,3]	54,8 [43,1; 65,1]
zu Monat 12	n. e. [n. e.; n. e.]	44,6 [32,8; 55,8]
Progressionsfreies Überleben beurteilt durch den Prüfarzt		
n (%)	27 (26,5)	60 (58,8)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	8,4 [5,4; n. e.]	9,7 [8,2; 11,3]
Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95 %-KI		
zu Monat 3	80,3 [69,2; 87,7]	81,7 [72,5; 88,0]
zu Monat 6	62,5 [46,9; 74,6]	68,6 [58,3; 76,9]
zu Monat 9	46,9 [27,4; 64,1]	51,0 [40,2; 60,8]
zu Monat 12	n. e. [n. e.; n. e.]	39,4 [29,0; 49,6]

a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

BICR: Blinded independent central review; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht.

Quelle: (85, 86)

Bei insgesamt 17 Patient*innen (16,7 %) wurde eine Progression der Erkrankung oder der Tod, beurteilt gemäß BICR, zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022 beobachtet. Das mediane PFS wurde noch nicht erreicht. Zu Monat neun ab der ersten Gabe von T-DXd lag der Anteil der Patient*innen unter Risiko, die noch am Leben waren und bei denen noch keine Progression vorlag, bei 69,9 % (95 %-KI [51,8; 82,3]).

Bei Beurteilung des PFS gemäß Prüfarzt, konnte bei 27 (26,5 %) Patient*innen ein Ereignis mit einem medianen PFS von 8,4 Monaten (95 %-KI [5,4; n. e.]) festgestellt werden. Zu Monat neun lag die Wahrscheinlichkeit kein Ereignis einer Krankheitsprogression oder eines Todes aufzuweisen bei 46,9 % (95 %-KI [27,4; 64,1]).

Zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 wiesen 43,1 % (44/102) der Patient*innen ein PFS-Ereignis, beurteilt gemäß BICR, mit einer medianen Ereigniszeit von 9,9 Monaten (95 %-KI [7,4; n. e.]), auf. Die Wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten noch kein PFS-Ereignis zu erleiden betrug 44,6 % (95 %-KI [32,8; 55,8]).

Gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt trat zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 bei insgesamt 60 Patient*innen (58,8 %) eine Krankheitsprogression oder Tod auf. Das mediane PFS lag bei 9,7 Monaten (95 %-KI [8,2; 11,3]). Die Wahrscheinlichkeit für das Ausbleiben eines PFS-Ereignisses lag zu Monat 12 bei 39,4 % (95 %-KI [29,0; 49,6]).

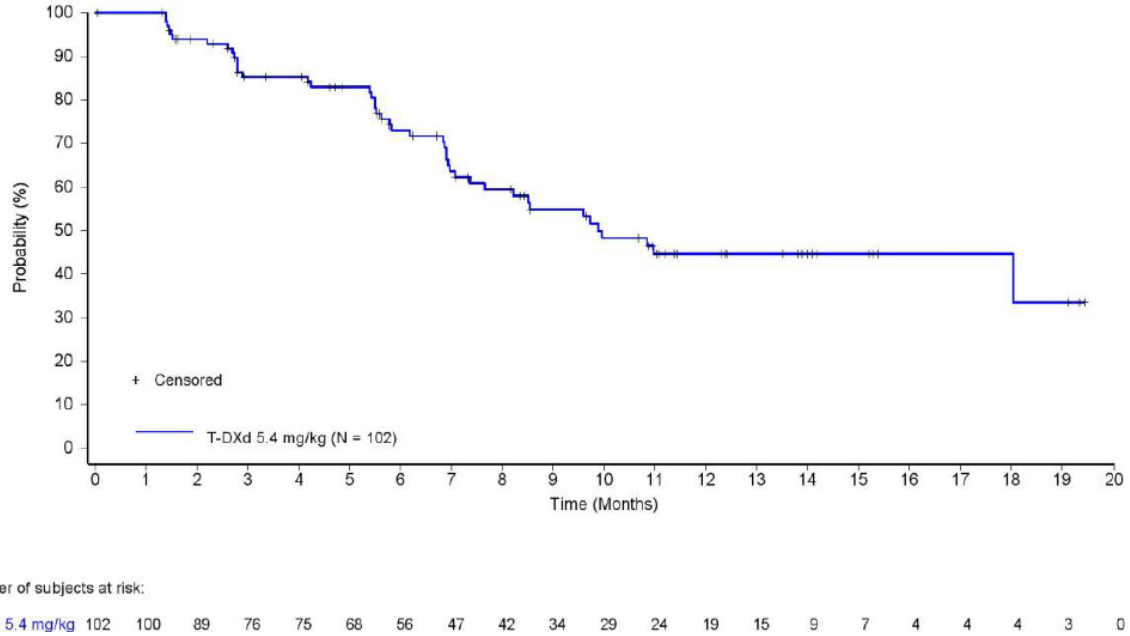


Abbildung 4-4:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben beurteilt gemäß BICR (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 9,9 [7,4; n. e.]

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

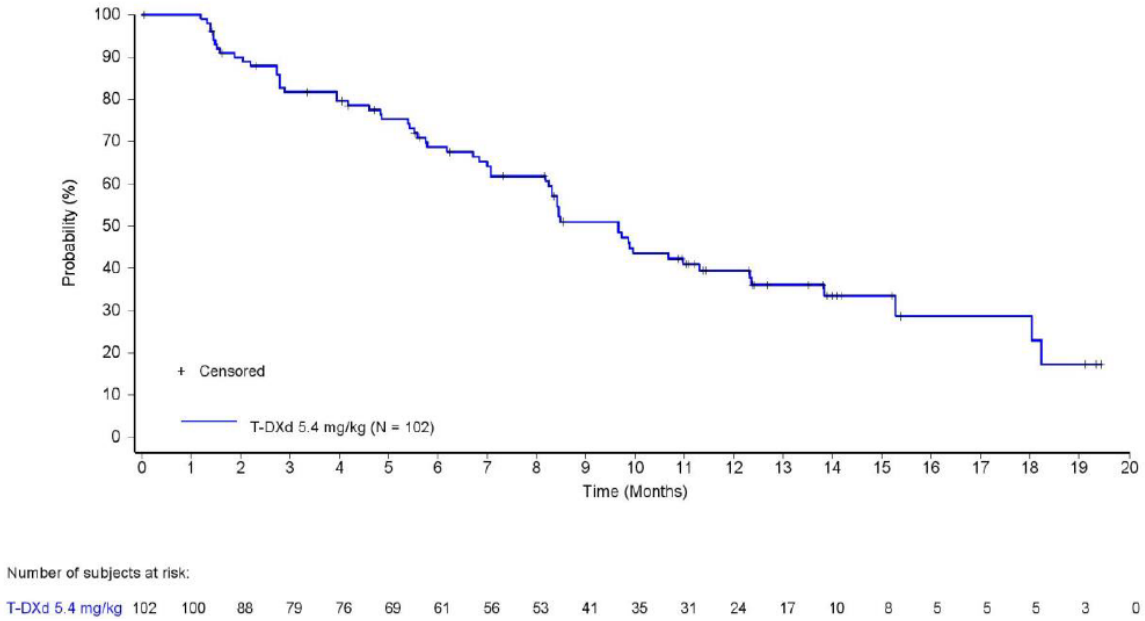


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben beurteilt durch den Prüfarzt (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: 9,7 [8,2; 11,3]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.3 Morbidität – Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Der Endpunkt Tumoransprechen wird gemäß den nachfolgenden Kategorien dargestellt, jeweils beurteilt durch ein BICR oder durch den Prüfarzt: • ORR • TTR • DOR • Summe der Durchmesser aller Zielläsionen aus weiteren Untersuchungen • DCR **ORR** Die bestätigte ORR wurde definiert als der Anteil an Patient*innen mit messbarer Erkrankung und einer bestätigten CR oder PR, die nicht früher als 28 Tage nach dem ersten Hinweis auf ein vollständiges oder partielles Tumoransprechen erfolgen konnte. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1, beurteilt gemäß BICR oder durch den Prüfarzt. Ein CR war definiert als das Verschwinden aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten (sowohl Ziel- als auch Nicht-Zielläsionen) mussten eine Reduktion der kurzen Achse auf <10 mm gegenüber der Messung zu Studienbeginn aufweisen. Ein PR war definiert als eine mindestens 30 %-ige Abnahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur Summe der Durchmesser bei Studienbeginn als Referenzwert. Das beste Gesamtansprechen (BOR) von CR und PR konnte frühestens vier Wochen (28 Tage) nach dem ersten Verdacht auf ein Ansprechen der CR und PR festgestellt werden. Das BOR wurde definiert als das beste bestätigte Tumoransprechen im Zeitraum von Studienbeginn bis zu Krankheitsprogression, Tod oder dem Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat. **TTR** Die Zeit bis zum Tumoransprechen wurde definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten dokumentierten objektiven Tumoransprechen (CR oder PR), beurteilt durch ein BICR oder durch den Prüfarzt. Entgegen der präspezifizierten Analyse zur TTR im SAP, in welcher nur Patient*innen mit einer bestätigten CR oder PR berücksichtigt wurden, wurde die Berechnung der TTR im vorliegenden Dossier unter Berücksichtigung der ITT-Population durchgeführt. **DOR** Die DOR wurde für Patient*innen mit CR oder PR definiert als der Zeitraum vom Datum des ersten vollständigen oder partiellen Tumoransprechens bis zum Datum einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die DOR wurde sowohl durch ein BICR als auch durch den Prüfarzt beurteilt. Die Definition einer Krankheitsprogression kann dem Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 entnommen werden. **Beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gegenüber dem Ausgangswert** Die prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gegenüber dem Ausgangswert (beurteilt durch ein BICR oder durch den Prüfarzt) wurde für alle Patient*innen mit messbaren Zielläsionen zu Studienbeginn durchgeführt. Alle Tumorbewertungen bis zu Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie oder bis zu Krankheitsprogression gingen in die Bewertung mit ein. Die Messung des Tumors zum Zeitpunkt der Screening-Visite wurde als

Studie	Operationalisierung
	Ausgangswert (Studienbeginn) für die Tumormessung verwendet. **DCR** Die DCR wurde definiert als der Anteil an Patient*innen mit einem BOR eines bestätigten CR oder PR sowie einer stabilen Erkrankung (SD) basierend auf RECIST-Kriterien Version 1.1, beurteilt durch ein BICR oder durch den Prüfarzt. Eine SD war definiert als eine weder ausreichend große Abnahme für eine PR noch ausreichend große Zunahme für eine Krankheitsprogression, wobei die kleinste Summe der Durchmesser (für jeweilige Definition siehe partielles Tumoransprechen und Krankheitsprogression) unter Behandlung als Referenzwert herangezogen wurde. <u>Zensierung</u> Die Zensierungsregeln der DOR entsprechen dem PFS, siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2. In Bezug auf die TTR wurden Patient*innen ohne Ansprechen frühestens zum Zeitpunkt des Todes, der letzten Einnahme der Studienmedikation + 47 Tage, dem Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie oder dem letzten Zeitpunkt des Kontakts zensiert. <u>Erhebung</u> Zur Bestimmung einer Krankheitsprogression wurden Tumorbeurteilungen aller bekannten oder vermuteten Krankheitslokalisationen zu Studienbeginn (Screening innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung) und danach alle sechs Wochen (± sieben Tage) ab Tag eins des ersten Zyklus bis zur radiologischen Krankheitsprogression, Tod, Lost-to-Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung durchgeführt. Bei Patient*innen, die die Behandlung mit der Studienmedikation aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrachen, erfolgte im Follow-up weiterhin alle sechs Wochen eine Tumorbewertung bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Therapie. Zur Tumorbewertung sollten eine CT und/oder ein MRT (Spiral-CT oder -MRT mit Cuts ≤5mm) der Brust, des Abdomens oder des Beckens durchgeführt werden, außer wenn ein anderes Verfahren für die Läsion notwendig war. Die zu Studienbeginn verwendeten bildgebenden Verfahren sollten während der gesamten Studie herangezogen werden. Eine Knochenszintigraphie war nur zu Studienbeginn und bei Vorhandensein von Knochenmetastasen zu Studienbeginn und nachfolgend alle 12 Wochen erforderlich. Andernfalls war eine Knochenszintigraphie nur bei Vermutung von neuen Knochenmetastasen notwendig. Wurden Tumorbeurteilungen einer Visite an unterschiedlichen Tagen durchgeführt, wurde für den Tag der Krankheitsprogression das früheste Datum des Scans erfasst, welcher eine Krankheitsprogression dokumentierte. <u>Auswertung</u> Die Darstellung der einzelnen Kategorien des Tumoransprechens erfolgte für den Datenschnitt vom 24.03.2022 und für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS (berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode). Der Median sowie die Überlebensraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Binäre Endpunkte wurden mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Neben der Beurteilung anhand des BICR wird das Tumoransprechen auch anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt dargestellt.
BOR: Bestes Gesamtansprechen; BICR: Blinded independent central review; CR: Vollständiges Ansprechen; CT: Computertomographie; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung. Quelle: (73, 81, 85)	

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.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Bestimmung des Tumoransprechens erfolgte mittels RECIST Version 1.1 anhand klar definierter Kriterien. Die Auswertung des Endpunkts Tumoransprechen 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 Tumoransprechen als niedrig bewertet.

4.3.2.3.3.1.3.1 Morbidität – Bestätigte objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt bestätigte objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**			**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**		
	N	**n (%)**	**[95 %-KI][a]**	**N**	**n (%)**	**[95 %-KI][a]**
Bestätigte ORR beurteilt gemäß BICR	102	35 (34,3)	[25,2; 44,4]	102	50 (49,0)	[39,0; 59,1]
Bestätigte ORR beurteilt durch den Prüfarzt	102	28 (27,5)	[19,1; 37,2]	102	47 (46,1)	[36,2; 56,2]

a: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode.
BICR: Blinded independent central review; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit (bestätigtem) Ansprechen; ORR: Objektive Ansprechrate.
Quelle: (85, 86)

Insgesamt 35 von 102 Patient*innen (34,3 %) erreichten bereits zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022 ein bestätigtes ORR (CR [eine Patientin bzw. ein Patient] oder PR [34 Patient*innen]) beurteilt gemäß BICR, mit einem 95 %-KI von [25,2; 44,4]. Eine SD wiesen 54 Patient*innen (52,9 %) und eine Krankheitsprogression vier Patient*innen (3,9 %) auf.

Gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt wiesen 28/102 Patient*innen (27,5 %) ein bestätigtes Tumoransprechen auf (95 %-KI [19,1; 37,2]).

Zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 erzielten bei längerer Nachbeobachtung mit 49,0 % fast die Hälfte der Patient*innen (50/102; 95 %-KI [39,0; 59,1]) und damit deutlich mehr Patient*innen im Vergleich zum Datenschnitt vom 24.03.2022 eine bestätigte ORR (CR [eine Patientin bzw. ein Patient] oder PR [49 Patient*innen]) beurteilt gemäß BICR. Eine SD hatten 45 Patient*innen (44,1 %) und eine Krankheitsprogression vier Patient*innen (3,9 %).

Die bestätigte ORR bei Beurteilung durch den Prüfarzt war mit 46,1 % (95 %-KI [36,2; 56,2]) vergleichbar zur BICR-Analyse.

4.3.2.3.3.1.3.2 Morbidität – Zeit bis zum bestätigten Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum bestätigten Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Zeit bis zum bestätigten Tumoransprechen**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
Zeit bis zum bestätigten Ansprechen beurteilt gemäß BICR		
n (%)	35 (34,3)	50 (49,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	5,8 [3,0; n. e.]	4,2 [2,8; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95 %-KI		
zu Monat 3	63,2 [51,1; 73,1]	57,9 [47,0; 67,3]
zu Monat 6	44,1 [26,8; 60,1]	42,6 [31,4; 53,4]
zu Monat 9	44,1 [26,8; 60,1]	40,5 [29,1; 51,6]
zu Monat 12	n. e. [n. e.; n. e.]	40,5 [29,1; 51,6]
Zeit bis zum bestätigten Ansprechen beurteilt durch den Prüfarzt		
n (%)	28 (27,5)	47 (46,1)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	n. e. [7,2; n. e.]	6,8 [2,9; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95 %-KI		
zu Monat 3	68,5 [57,0; 77,5]	60,6 [49,8; 69,8]
zu Monat 6	68,5 [57,0; 77,5]	51,4 [39,9; 61,6]
zu Monat 9	51,3 [20,1; 75,8]	45,0 [33,0; 56,2]
zu Monat 12	n. e. [n. e.; n. e.]	41,5 [28,8; 53,7]

a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

BICR: Blinded independent central review; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht.

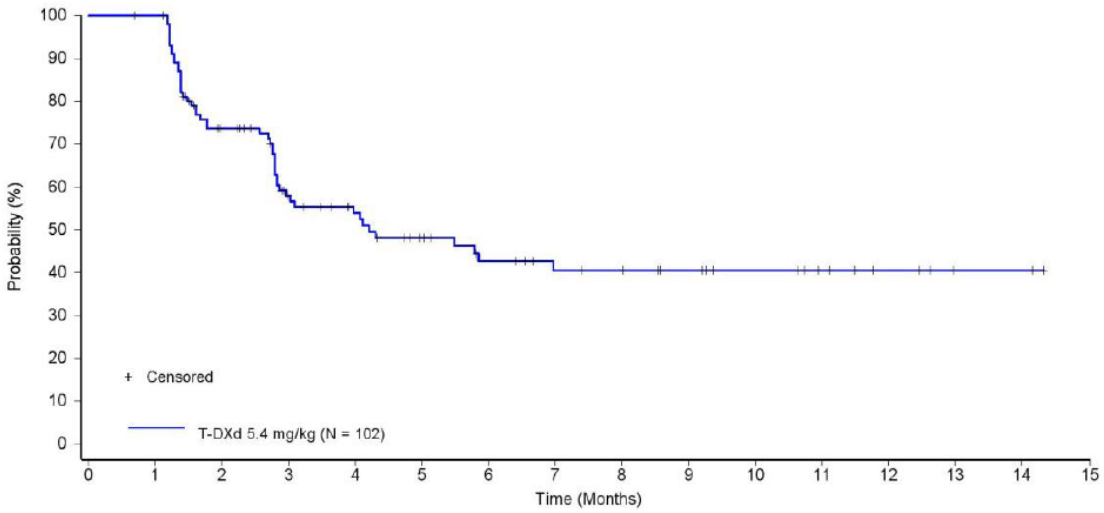
Quelle: (85, 86)

Die mediane TTR der Patienten mit einer bestätigten ORR, beurteilt gemäß BICR, betrug zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022 für die 35 Patient*innen (34,3 %) mit einem Tumoransprechen insgesamt 5,8 Monate (95 %-KI [3,0; n. e.]).

Die mediane Ereigniszeit beurteilt durch den Prüfarzt wurde für die 28 (27,5 %) Patient*innen mit einem Tumoransprechen noch nicht erreicht (95 %-KI [7,2; n. e.]).

Zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 lag die mediane TTR, beurteilt gemäß BICR, bei 4,2 Monaten (95 %-KI [2,8; n. e.]) für die 50 Patient*innen (49,0 %) mit einem Tumoransprechen.

Gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt wiesen 47 der Patient*innen (46,1 %) mit einem bestätigten ORR eine mediane TTR von 6,8 Monaten (95 %-KI [2,9; n. e.]) auf.



Number of subjects at risk:

T-DXd 5.4 mg/kg	102	101	67	45	37	29	23	19	18	15	11	8	5	2	2	0

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum bestätigten Tumoransprechen beurteilt gemäß BICR (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 4,2 [2,8; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

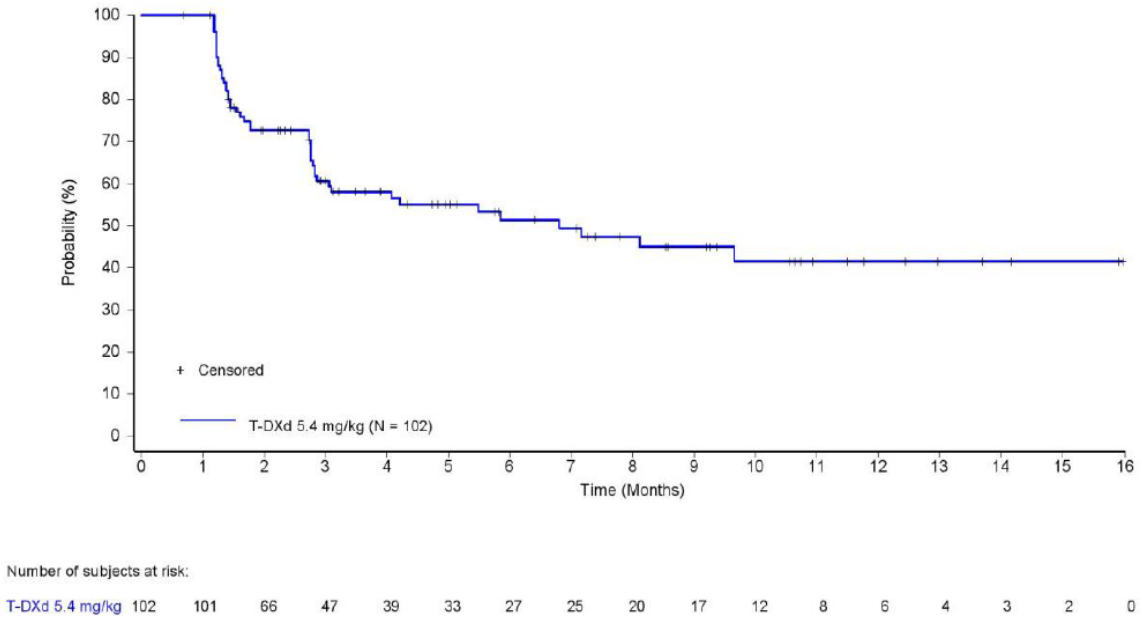


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum bestätigten Tumoransprechen beurteilt durch den Prüfarzt (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 6,8 [2,9; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

4.3.2.3.3.1.3.3 Morbidität – Dauer des bestätigten Tumoransprechens aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des bestätigten Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Dauer des bestätigten Tumoransprechens**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg**
Dauer des bestätigten Tumoransprechens beurteilt gemäß BICR		
N	**N = 35**	**N = 50**
n (%)	4 (11,4)	20 (40,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	n. e. [4,2; n. e.]	16,8 [6,4; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95 %-KI		
zu Monat 3	100,0 [100,0; 100,0]	97,9 [85,8; 99,7]
zu Monat 6	71,4 [33,0; 90,3]	66,5 [50,6; 78,3]
zu Monat 9	53,6 [15,0; 81,4]	57,8 [41,3; 71,3]
zu Monat 12	n. e. [n. e.; n. e.]	54,4 [37,6; 68,5]
Dauer des bestätigten Tumoransprechens beurteilt durch den Prüfarzt		
N	**N = 28**	**N = 47**
n (%)	5 (17,9)	22 (46,8)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	8,7 [4,3; n. e.]	9,9 [7,2; 17,0]
Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95 %-KI		
zu Monat 3	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]
zu Monat 6	71,3 [34,4; 89,8]	78,6 [62,9; 88,3]
zu Monat 9	44,6 [12,2; 73,3]	59,2 [41,8; 73,0]
zu Monat 12	n. e. [n. e.; n. e.]	47,5 [29,6; 63,5]

a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
BICR: Blinded independent central review; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht.
Quelle: (85, 86)

Bei den 35 Patient*innen, bei denen ein bestätigtes Tumoransprechen (beurteilt gemäß BICR) vorlag, wiesen nur 4 Patient*innen (11,4 %) ein Ereignis einer Krankheitsprogression oder des Todes zum Datenschnitt vom 24.03.2022 auf. Folglich wurde die mediane Dauer des Tumoransprechens noch nicht erreicht (95 %-KI [4,2; n. e.]).

Die DOR beurteilt durch den Prüfarzt lag im Median bei 8,7 Monaten (95 %-KI [4,3; n. e.]). Zum Datenschnitt vom 24.03.2022 wiesen insgesamt 5/28 Patient*innen (17,9 %) eine Progression der Erkrankung oder Tod auf.

Beim finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 erfuhren 20 von 50 Patient*innen mit einem bestätigten Tumoransprechen (40,0 %) ein DOR-Ereignis (beurteilt gemäß BICR). Die mediane Ereigniszeit belief sich auf 16,8 Monate (95 %-KI [6,4; n. e.]).

Die Beurteilung durch den Prüfarzt ergab, dass 22/47 Patient*innen (46,8 %) einen Progress der Erkrankung oder Tod erlitten. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 9,9 Monate (95 %-KI [7,2; 17,0]).

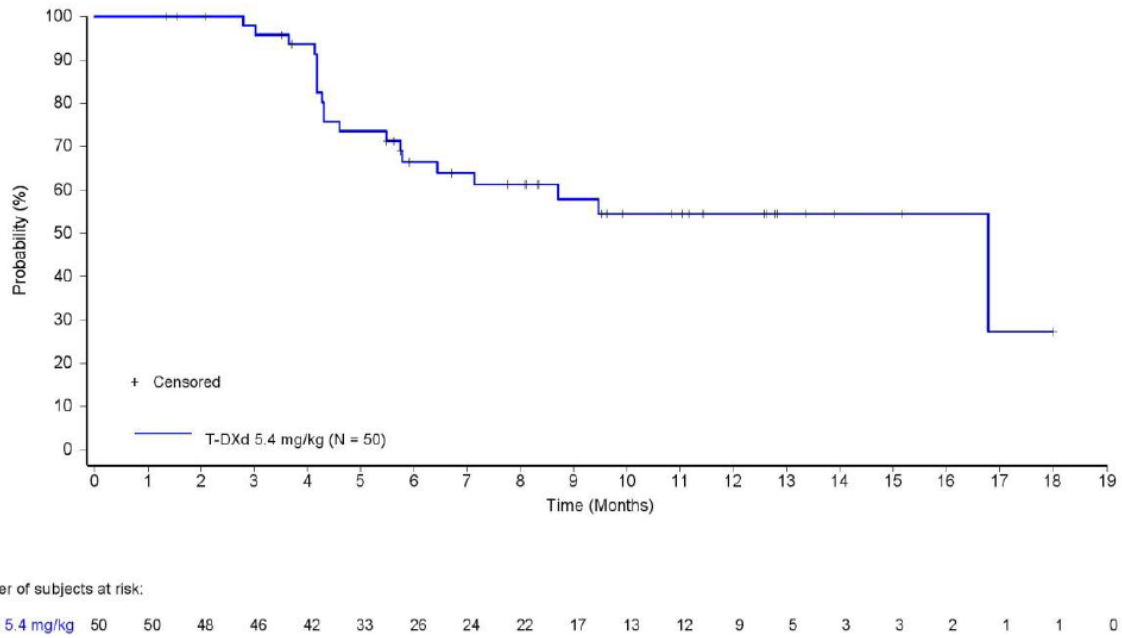


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer des bestätigten Tumoransprechens beurteilt gemäß BICR (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 16,8 [6,4; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

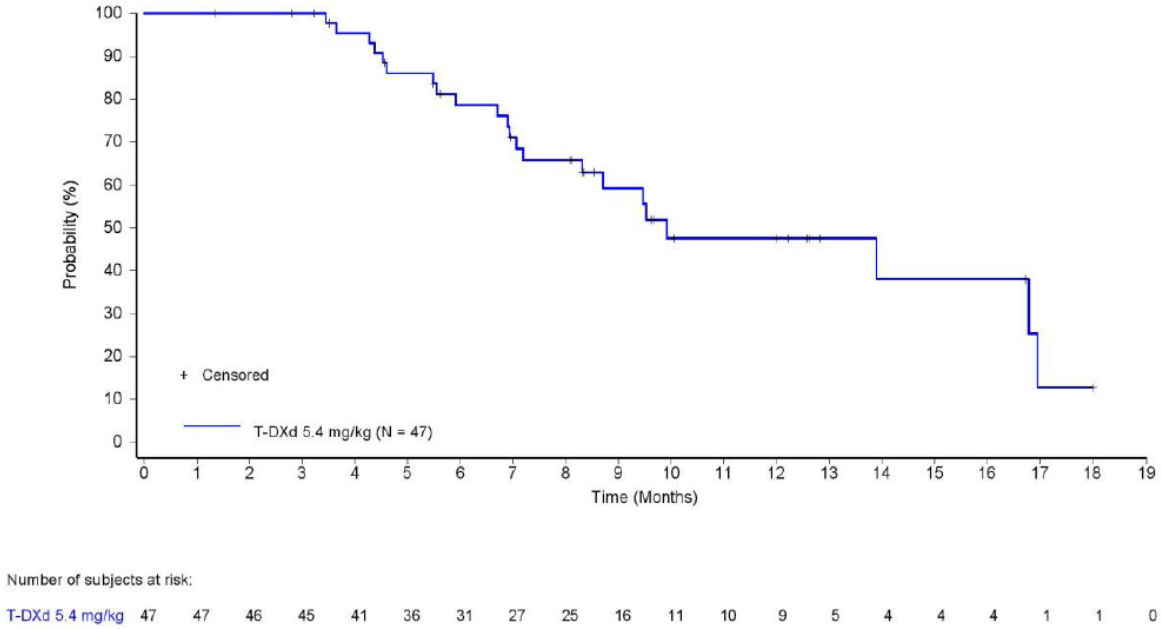


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer des bestätigten Tumoransprechens beurteilt durch den Prüfarzt (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 9,9 [7,2; 17,0]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

4.3.2.3.3.1.3.4 Morbidität – Summe der Durchmesser aller Zielläsionen aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Summe der Durchmesser aller Zielläsionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**						**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**					
	N[a]	**n**	**MW (STD)**	**Median**	**Q1; Q3**	**Min; Max**	**N[a]**	**n**	**MW (STD)**	**Median**	**Q1; Q3**	**Min; Max**
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen beurteilt gemäß BICR												
Beste prozentuale Veränderung (%)	102	93	-32,3 (24,4)	-30,0	-48,0; -11,0	-100,0; 10,0	102	99	-40,2 (28,6)	-39,0	-66,0; -16,0	-100,0; 12,0
Summe der Durchmesser aller Zielläsionen beurteilt durch den Prüfarzt												
Beste prozentuale Veränderung (%)	102	93	-28,7 (23,6)	-28,6	-43,9; -10,3	-83,7; 16,7	102	99	-33,4 (25,3)	-37,5	-52,5; -12,1	-100,0; 16,7

a: Patient*innen mit messbaren Zielläsionen zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert

BICR: Blinded independent central review; FAS: Full-Analysis-Set; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen; STD: Standardabweichung; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; SLD: Summe der längsten Durchmesser.

Quelle: (85, 86)

Die beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen beurteilt gemäß BICR lag im Median bei -30,0 % zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022. Die Beurteilung der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen durch den Prüfarzt bestätigte mit einem Median von -28,6 % das Ergebnis der Beurteilung gemäß BICR.

Während die beste prozentuale Veränderung zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 beurteilt gemäß BICR im Median -39,0 % betrug, wich der Median bei Beurteilung durch den Prüfarzt mit -37,5 % im Vergleich nur geringfügig ab.

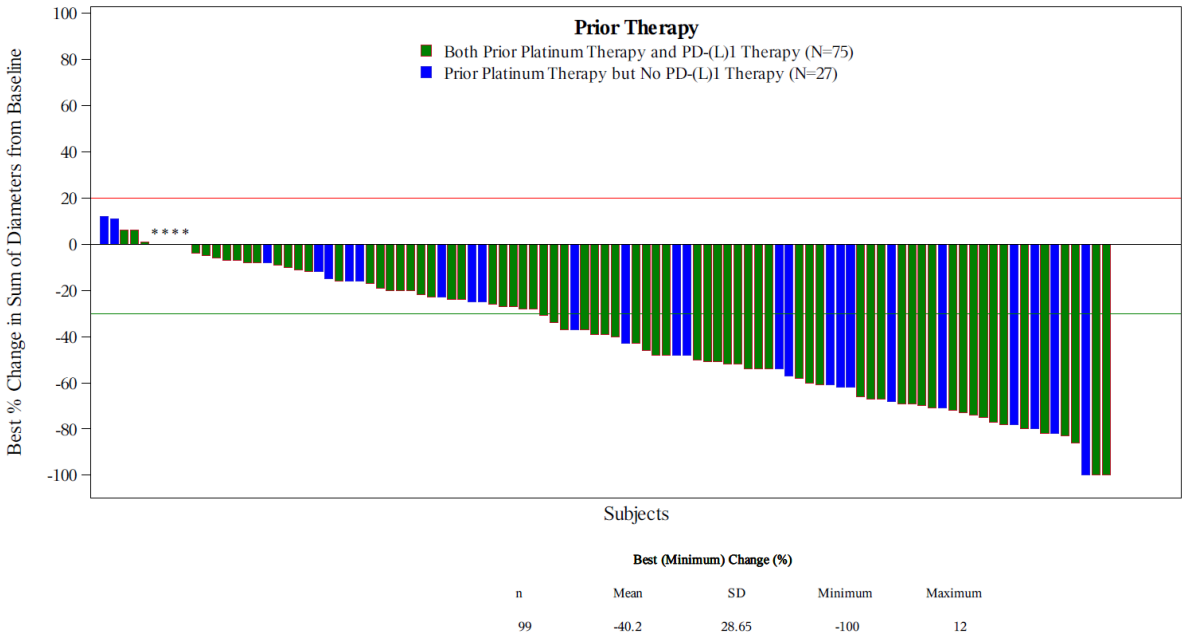


Abbildung 4-10: Wasserfalldiagramm für den Endpunkt Summe der Durchmesser aller Zielläsionen beurteilt gemäß BICR (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BICR: Blinded independent central review; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (80)

4.3.2.3.3.1.3.5 Morbidität – Bestätigte Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-58:Ergebnisse für den Endpunkt bestätigte Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**			**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**		
	N	**n (%)**	**[95 %-KI][a]**	**N**	**n (%)**	**[95 %-KI][a]**
Bestätigte DCR beurteilt gemäß BICR	102	89 (87,3)	[79,2; 93,0]	102	95 (93,1)	[86,4; 97,2]
Sensitivitätsanalyse: Bestätigte DCR beurteilt durch den Prüfarzt	102	87 (85,3)	[76,9; 91,5]	102	92 (90,2)	[82,7; 95,2]

a: Berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode
BICR: Blinded independent central review; DCR: Kontrollrate; FAS: Full-Analysis-Set;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit (bestätigtem) Ansprechen.
Quelle: (85, 86)

Insgesamt 89 von 102 Patient*innen (87,3 %; 95 %-KI [79,2; 93,0]) erreichten zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022 ein bestätigtes CR, PR oder eine SD als bestes Gesamtansprechen beurteilt gemäß BICR.

Bei Beurteilung durch den Prüfarzt ergab sich gegenüber der BICR-Analyse mit einem Anteil von 85,3 % der Patient*innen mit einer bestätigten DCR (95 %-KI [76,9; 91,5]) ein vergleichbarer Anteil.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 23.12.2022 hatten 95 Patient*innen (93,1 %) ein Ereignis (CR, PR oder SD) einer bestätigten DCR beurteilt gemäß BICR (95 %-KI [86,4; 97,2]). Bei Beurteilung durch den Prüfarzt konnte bei 90,2 % der Patient*innen (95 %-KI [82,7; 95,2] ein DCR-Ereignis festgestellt werden.

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.4 Morbidität – Zeit bis zur Hospitalisierung aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur Hospitalisierung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung ist in der Studie DESTINY-Lung02 definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt des ersten stationären Krankenhausaufenthalts während der Studienbehandlung (vom Datum der ersten Dosis bis 47 Tage nach der letzten Dosis). Neben der Zeit bis zur Hospitalisierung fand eine deskriptive Charakterisierung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Dauer auf der Intensivstation sowie des Entlassungsstatus aus dem Krankenhaus statt. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts wurde berechnet als das Entlassungsdatum aus dem Krankenhaus – Aufnahmedatum in das Krankenhaus + 1. Bei Patient*innen, die während des Studienzeitraums mehr als einmal stationär behandelt wurden mussten, war die Dauer des Krankenhausaufenthalts als die Summe der Dauer aller Krankenhausaufenthalte definiert. Die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation wurde berechnet als das Entlassungsdatum aus der Intensivstation – Aufnahmedatum in die Intensivstation + 1. Bei Patient*innen, die während des Studienzeitraums mehr als einmal auf die Intensivstation verlegt werden mussten, wurde für die Dauer des Intensivaufenthalts die Summe der Dauer aller Aufenthalte auf der Intensivstation gebildet. Sofern das Entlassungsdatum fehlte, wurde dieses anhand des Datenschnittes, des Todesdatums oder des Datums der letzten Dosis + 47 Tage, berechnet. Darüber hinaus stehen die Parameter Entlassungsstatus, Aufenthalt auf der Intensivstation (Tage) und Dauer des Aufenthalts (Tage) im Zusammenhang mit der Hospitalisierung. <u>Zensierung</u> Alle Hospitalisierungsereignisse, die nach dem Datum der Randomisierung aufgetreten sind, wurden als Ereignis gewertet. Patient*innen, die kein Hospitalisierungsereignis im Studienverlauf aufwiesen, wurden frühestens zum Zeitpunkt des Todesdatums, der letzten Behandlung + 47 Tage, Beginns einer neuen Anti-Krebs-Therapie oder des letzten Kontakts zensiert. <u>Erhebung</u> Bei jeder geplanten Visite sollte das Studienzentrum die klinischen Aufzeichnungen auf alle nicht studienbezogenen Krankenhauseinweisungen und -besuche überprüfen. <u>Auswertung</u> Für den Datenschnitt vom 24.03.2022 wurden keine Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Lung02 für die Zeit zur Hospitalisierung ausgewertet. Die Darstellung der Zeit bis zur Hospitalisierung erfolgte für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS (berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode). Der Median sowie die Überlebensraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
FAS: Full-Analysis-Set. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Zeit bis zur Hospitalisierung stellt einen Endpunkt dar, welcher klar definierten Kriterien unterliegt bzw. für den Kriterien zum Gesundheitszustand der Patienten für die stationäre Aufnahme vorliegen. 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 der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Zeit bis zur Hospitalisierung**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
n (%)	–	34 (33,3)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	n. e. [n. e.; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer inkl. 95 %-KI		
zu Monat 3	–	75,9 [66,3; 83,2]
zu Monat 6	–	68,9 [58,5; 77,2]
zu Monat 9	–	66,3 [55,7; 75,0]
zu Monat 12	–	62,6 [51,2; 72,0]
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Tage)		
Durchschnitt (STD)	–	19,1 (16,91)
Median	–	13,5
Min; Max	–	2; 70
Entlassungsstatus aus dem Krankenhaus (n [%])[b]		
Verstorben	–	7 (20,6)
Entlassung nach Hause	–	21 (61,8)
Entlassung in die häusliche Krankenpflege	–	2 (5,9)
Entlassung in ein Pflegeheim	–	1 (2,9)
Entlassung in eine Langzeitpflege	–	2 (5,9)
Anderes	–	1 (2,9)
Inanspruchnahme von Intensivpflegeleistungen im Krankenhaus n (%)		
Ja	–	2 (5,9)
Nein	–	32 (94,1)

a: Berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

b: Bei mehreren Krankenhausaufenthalten und Entlassungen wird der letzte zusammengefasst.

Anmerkung: Die Anzahl der Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte kann mehrere Besuche für eine Patientin oder einen Patienten darstellen.

FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; STD: Standardabweichung.

Quelle: (85, 86)

Zum Datenschnitt vom 24.03.2022 wurde in der Studie DESTINY-Lung02 die Zeit bis zur Hospitalisierung nicht ausgewertet.

Ein Drittel der Patient*innen (34/102) benötigten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 23.12.2022 einen stationären Aufenthalt. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode jedoch noch nicht erreicht. Zu Monat 12 lag die Wahrscheinlichkeit der Patient*innen, welche noch nicht hospitalisiert wurden, bei 62,6 % (95 %-KI [51,2; 72,0]). Insgesamt 21 der 34 Patient*innen konnten nach dem Krankenhausaufenthalt wieder in das gewohnte häusliche Umfeld zurückkehren. Nur zwei Patient*innen sind verstorben und drei Patient*innen wurden aus dem Krankenhaus außerhalb des häuslichen Umfelds entlassen. Weiterhin mussten nur zwei Patient*innen Intensivpflegeleistungen in Anspruch nehmen.

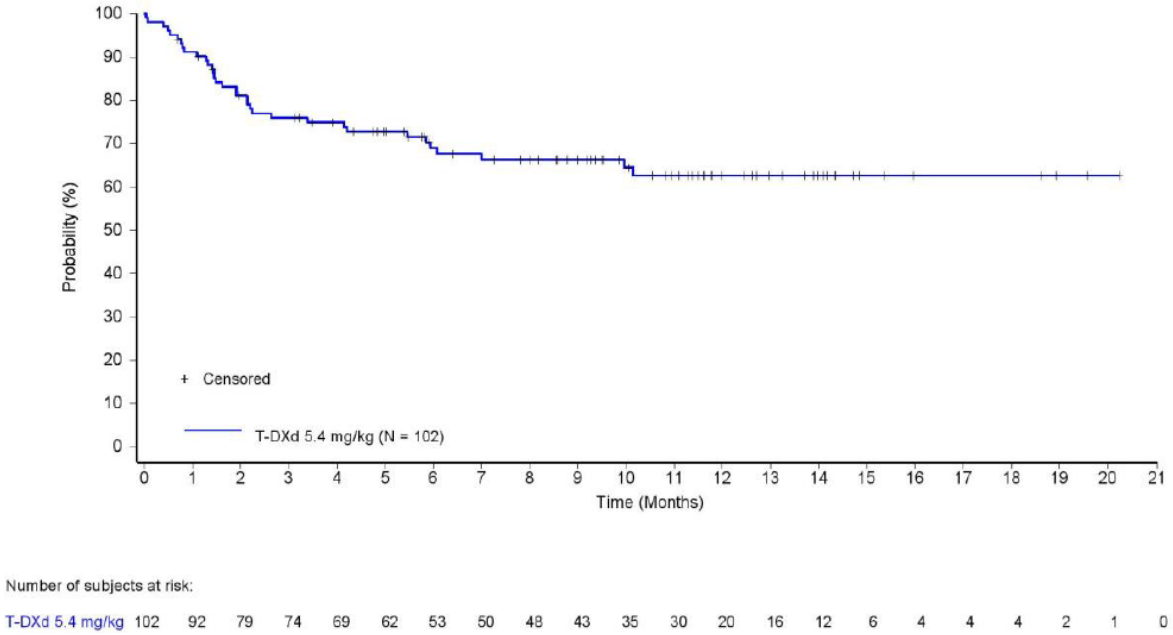


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [n. e.; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.5 Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Die Symptomatik ist in der Studie DESTINY-Lung02 mittels des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30, einem generischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Die Einschätzung und Beantwortung der Lebensqualität und Symptomatik wird durch die Patient*innen selbst vorgenommen. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, von welchen neben den Fragen zur Lebensqualität insgesamt drei Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerz) und sechs Einzel-Items (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung) der Symptomatik zugeordnet werden. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen und sechs Einzel-Items zur Endpunktkategorie „Morbidität“. Die Fragen der Symptomskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend wird der Gesundheitszustand auf einer Skala von null („sehr schlecht“) bis sieben („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Jede Skala umfasst Werte von 0–100. Höhere Werte auf der Skala bedeuten ein höheres Ausmaß. Somit bildet ein höherer Wert auf der Symptomskala eine Verschlechterung der Symptomatik ab. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung. <u>Responsekriterium</u> Für den EORTC QLQ-C30 wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevante MID angesehen. Auch gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA wird für den EORTC einschließlich Ergänzungsmodul die Verwendung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant angesehen. <u>Zensierung</u> Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Patient*innen, bei denen zu Studienbeginn keine Messung der Symptomatik und/oder keine Bewertung nach Studienbeginn vorlag, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient*innen, die keine Verschlechterung um 10 Punkte zum Zeitpunkt des Datenschnittes aufwiesen, Lost-to-Follow-up waren oder die Einwilligung zurückgezogen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte an Tag eins (± drei Tage) jedes Zyklus, am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie zur Visite zur 40-Tage-Nachbeobachtung. Der Wert zu Studienbeginn wurde definiert als die letzte Beantwortung des Fragebogens vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung / dem Datum der ersten Administration der Studienmedikation, je nachdem, was später eintrat. Lag keine Bewertung des Fragebogens vor oder zu Baseline vor, wurde die Beurteilung des Fragebogens vor oder am Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation, welche zeitlich am nächsten zum Datum zur Baseline lag, als Studienbeginn-Bewertung herangezogen.

Studie	Operationalisierung
	Auswertung Die Darstellung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS: - Deskriptive Angaben zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Ereigniszeitanalyse, berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI sowie Kaplan-Meier-Kurve) - Graphische Darstellung der mittleren Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigen 95 %-KI. Für den Datenschnitt vom 24.03.2022 liegen für die PRO-Endpunkte keine Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Lung02 vor.
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; LTSFU: Long-term survival Follow-up; MID: Minimal Important Difference. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Bestimmung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte auf Basis des FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht wurde (94,1 %; siehe Tabelle 4-64).

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet.

Tabelle 4-64: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den EORTC QLQ-C30 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 EORTC QLQ-C30	**T-DXd 5,4 mg/kg**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102	**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**
Fatigue, n (%)	–	96 (94,1)
Übelkeit/Erbrechen, n (%)	–	96 (94,1)
Schmerz, n (%)	–	96 (94,1)
Dyspnoe, n (%)	–	96 (94,1)
Appetitlosigkeit, n (%)	–	96 (94,1)
Schlaflosigkeit, n (%)	–	96 (94,1)
Obstipation, n (%)	–	96 (94,1)
Diarrhö, n (%)	–	96 (94,1)
Finanzielle Schwierigkeiten, n (%)	–	96 (94,1)
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan. Quelle: (86)		

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 EORTC QLQ-C30 – Gesamt[a]	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102		**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[b]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[b]**
Studienbeginn	–	–	102	98 (96,1)
Zyklus 2, Tag 1	–	–	99	92 (92,9)
Zyklus 3, Tag 1	–	–	89	85 (95,5)
Zyklus 4, Tag 1	–	–	83	80 (96,4)
Zyklus 5, Tag 1	–	–	80	76 (95,0)
Zyklus 6, Tag 1	–	–	76	71 (93,4)
Zyklus 7, Tag 1	–	–	71	67 (94,4)
Zyklus 8, Tag 1	–	–	66	61 (92,4)

DESTINY-Lung02 **EORTC QLQ-C30 – Gesamt[a]**	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **N = 102**		**Datenschnitt vom 23.12.2022** **N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[b]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[b]**
Zyklus 9, Tag 1	–	–	60	56 (93,3)
Zyklus 10, Tag 1	–	–	57	53 (93,0)
Zyklus 11, Tag 1	–	–	52	48 (92,3)
Zyklus 12, Tag 1	–	–	50	44 (88,0)
Zyklus 13, Tag 1	–	–	44	43 (97,7)
Zyklus 14, Tag 1	–	–	43	37 (86,0)
Zyklus 15, Tag 1	–	–	36	34 (94,4)
Zyklus 16, Tag 1	–	–	32	28 (87,5)
Zyklus 17, Tag 1	–	–	29	24 (82,8)
Zyklus 18, Tag 1	–	–	25	21 (84,0)
Zyklus 19, Tag 1	–	–	21	18 (85,7)
Zyklus 20, Tag 1	–	–	18	13 (72,2)
Zyklus 21, Tag 1	–	–	14	8 (57,1)
Zyklus 22, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 23, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 24, Tag 1	–	–	6	2 (33,3)
Zyklus 25, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 26, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 27, Tag 1	–	–	4	1 (25,0)
Zyklus 28, Tag 1	–	–	2	1 (50,0)
Ende der Studienbehandlung	–	–	75	41 (54,7)
40 Tage Follow-up	–	–	75	15 (20,0)

a: Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 wurden beispielhaft anhand des EORTC QLQ-C30 – Gesamt dargestellt.

b: Die Prozentsätze basieren auf dem Anteil der lebenden Patient*innen, von denen erwartet wird, dass sie den Fragebogen zu jeder Visite ausfüllen.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

Quelle: (86)

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
Fatigue		
n (%)	–	54 (52,9)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	2,9 [1,4; n. e.]
Übelkeit/Erbrechen		
n (%)	–	67 (65,7)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	2,1 [1,4; 2,9]
Schmerz		
n (%)	–	49 (48,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	6,2 [3,5; 12,9]
Dyspnoe		
n (%)	–	43 (42,2)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	n. e. [4,1; n. e.]
Appetitlosigkeit		
n (%)	–	55 (53,9)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	2,8 [2,1; 7,0]
Schlaflosigkeit		
n (%)	–	37 (36,3)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	11,7 [6,2; n. e.]
Obstipation		
n (%)	–	63 (61,8)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	2,9 [2,2; 6,2]
Diarrhö		
n (%)	–	49 (48,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	4,8 [3,0; 11,8]

DESTINY-Lung02	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
Finanzielle Schwierigkeiten		
n (%)	–	24 (23,5)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	n. e. [13,0; n. e.]
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie, n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan. Quelle: (86)		

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurden für den Datenschnitt zum 24.03.2022 keine Daten ausgewertet.

Hinsichtlich der Auswertungen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 hatten zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 unter der Behandlung mit T-DXd, bei Berücksichtigung der klinischen Symptome, zwischen 36,3 % (Schlaflosigkeit) und 65,7 % (Übelkeit/Erbrechen) der Patient*innen ein Ereignis. Für die Items Dyspnoe und finanzielle Schwierigkeiten wurde die mediane Zeit noch nicht erreicht. Ansonsten trat eine Verschlechterung im Median bezüglich Übelkeit/Erbrechen mit 2,1 Monaten (95 %-KI [1,4; 2,9]) am frühesten und Schlaflosigkeit mit 11,7 Monaten (95 %-KI [6,2; n. e.]) am spätesten ein.

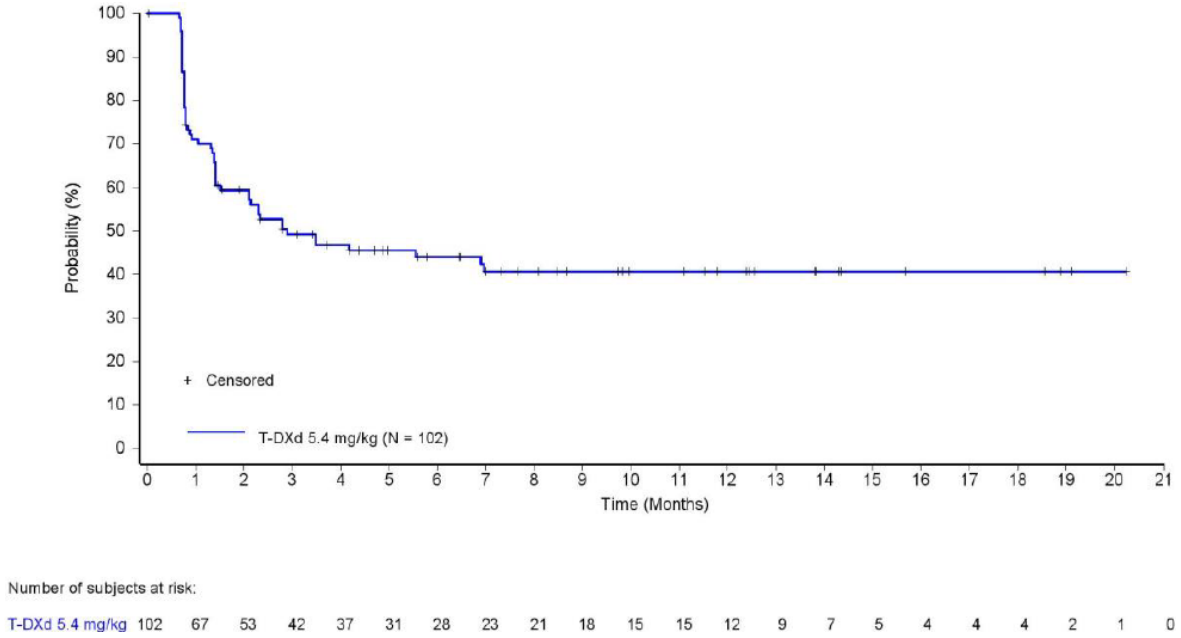


Abbildung 4-12:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Fatigue (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 2,9 [1,4; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

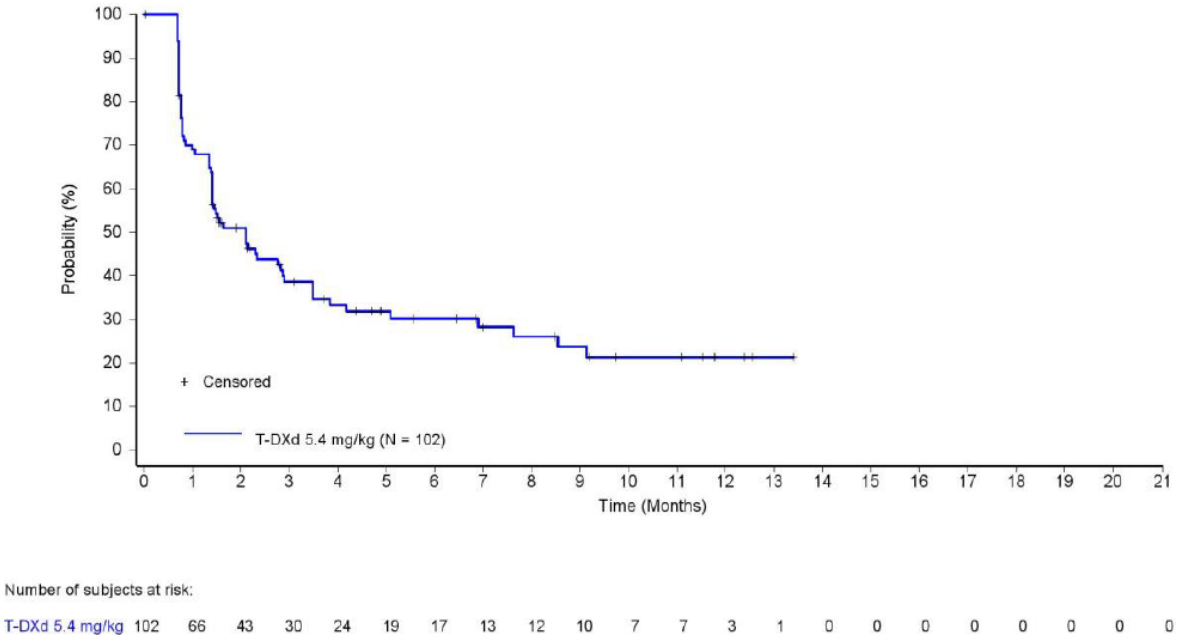


Abbildung 4-13:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 2,1 [1,4; 2,9]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

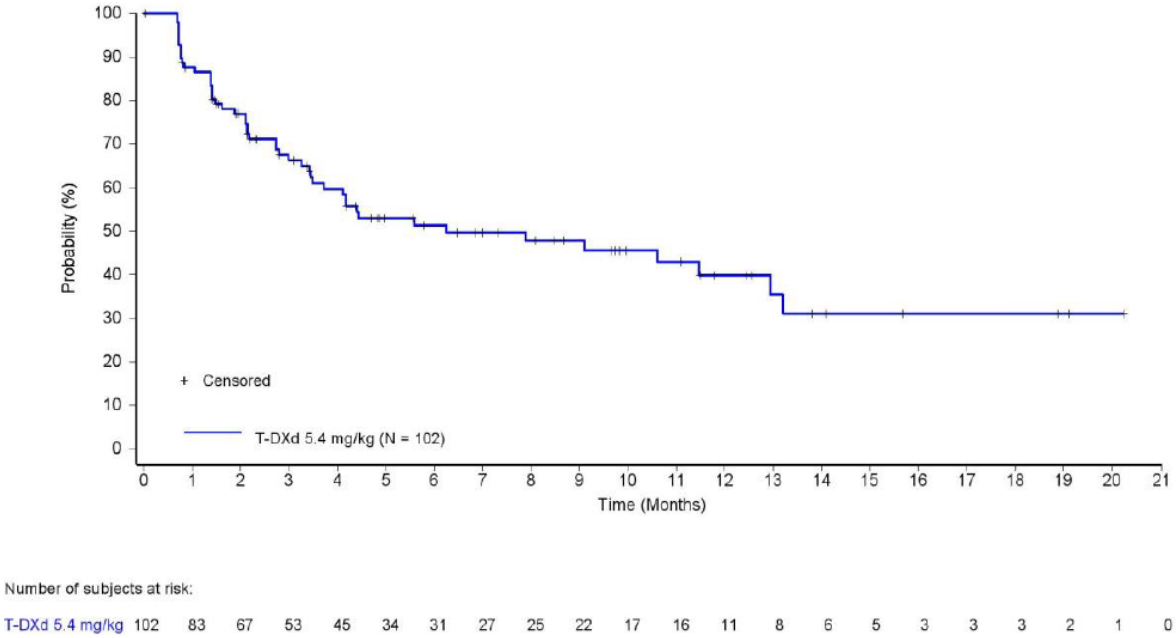


Abbildung 4-14:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Schmerz (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 6,2 [3,5; 12,9]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

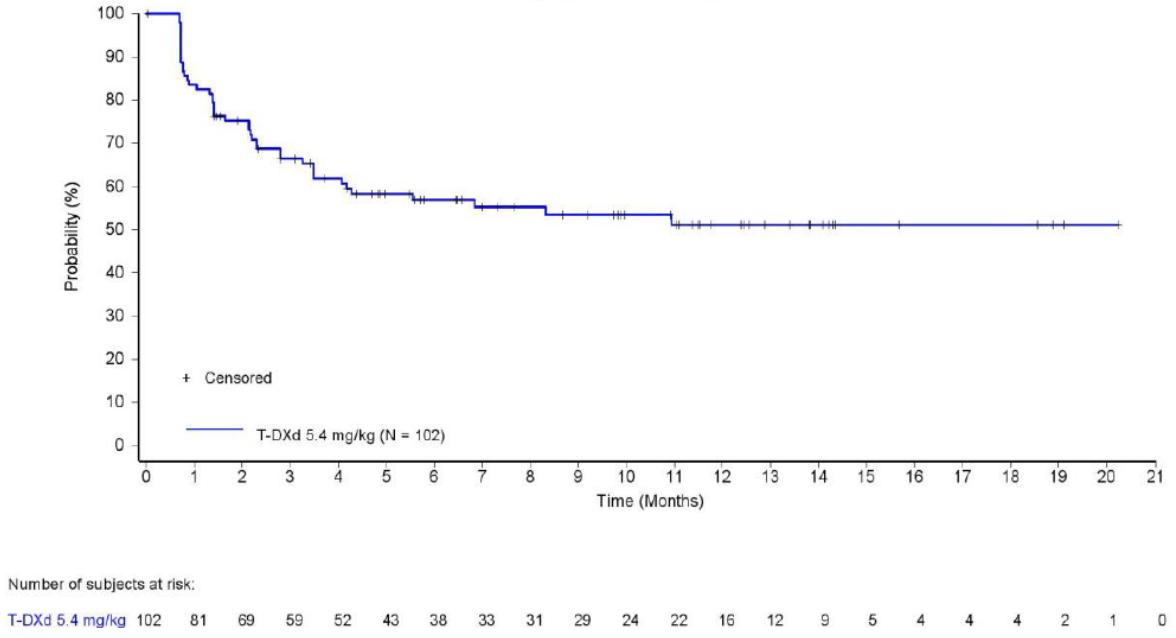


Abbildung 4-15:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [4,1; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

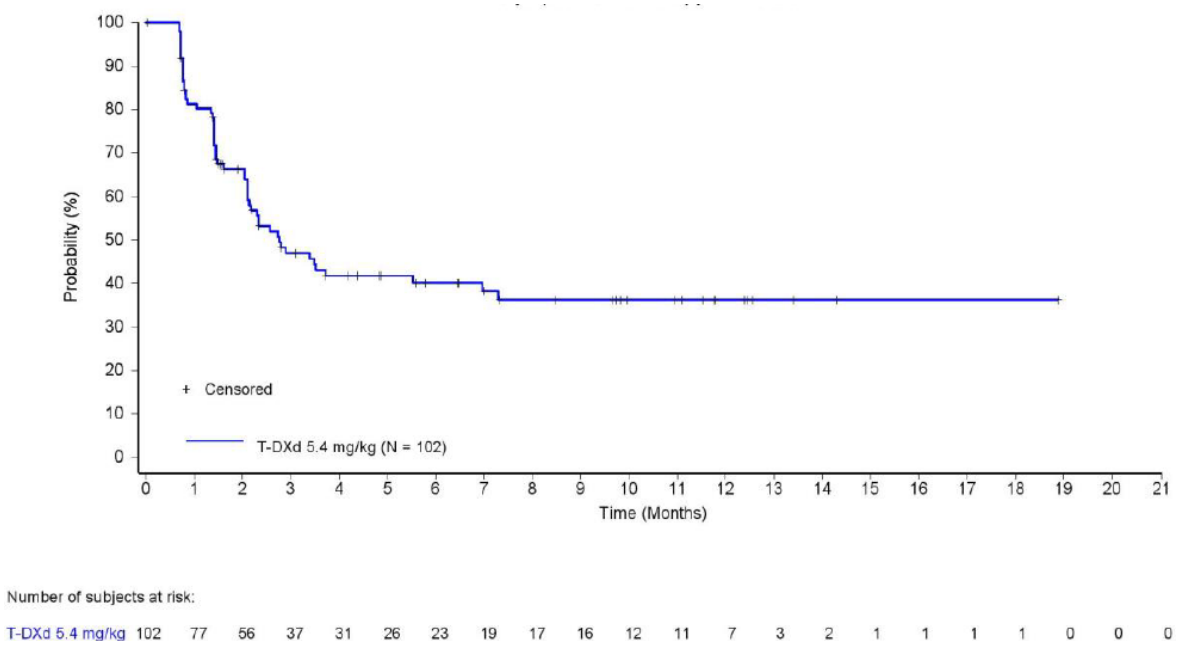


Abbildung 4-16:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 2,8 [2,1; 7,0]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

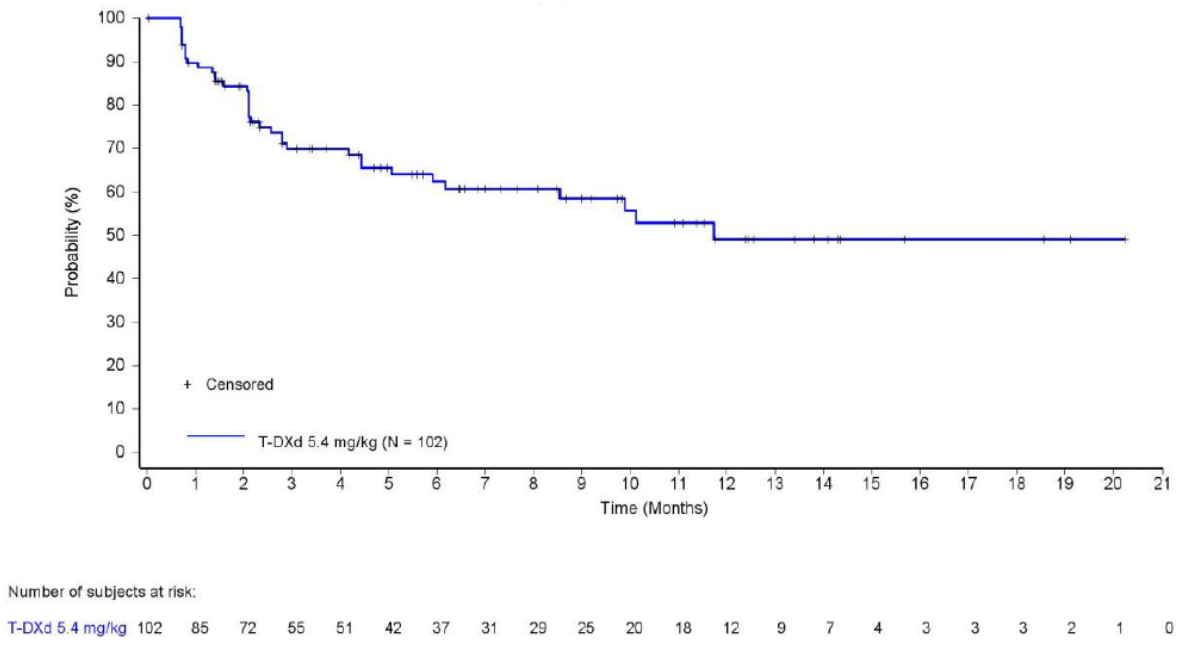


Abbildung 4-17:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 11,7 [6,2; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

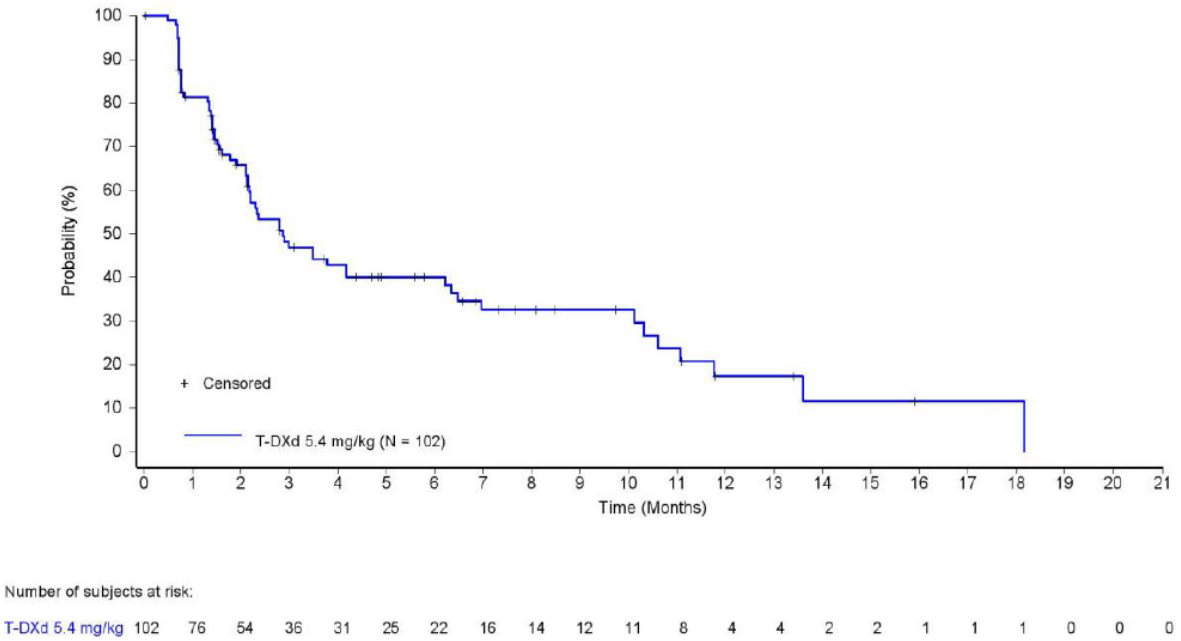


Abbildung 4-18:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Obstipation (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 2,9 [2,2; 6,2]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

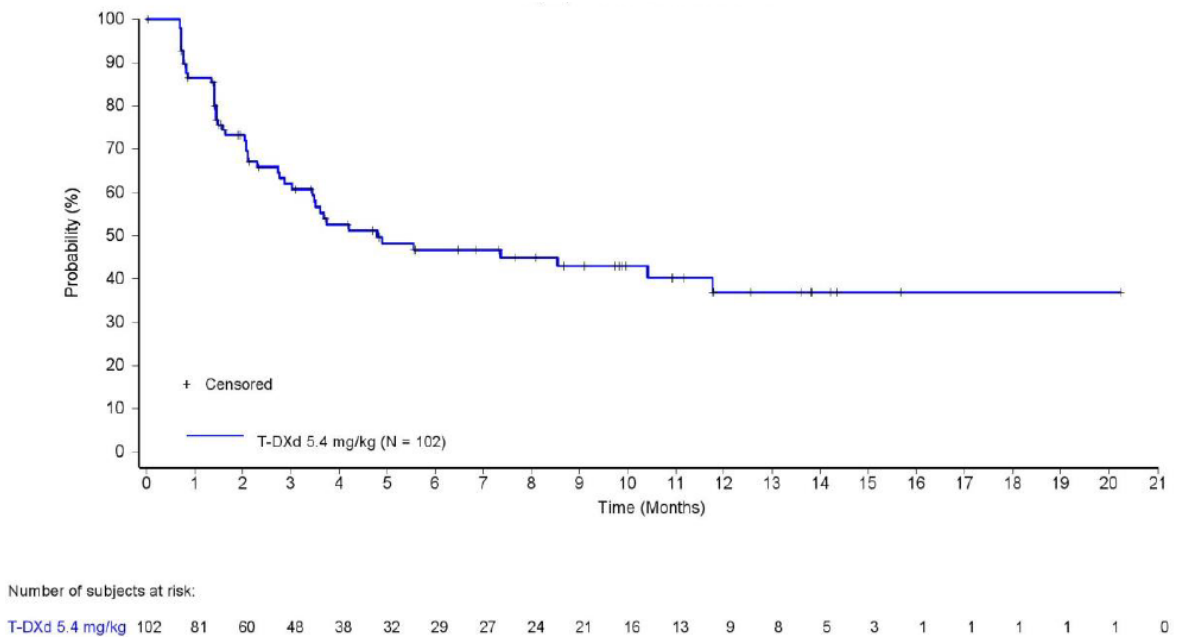


Abbildung 4-19:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 4,8 [3,0; 11,8]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

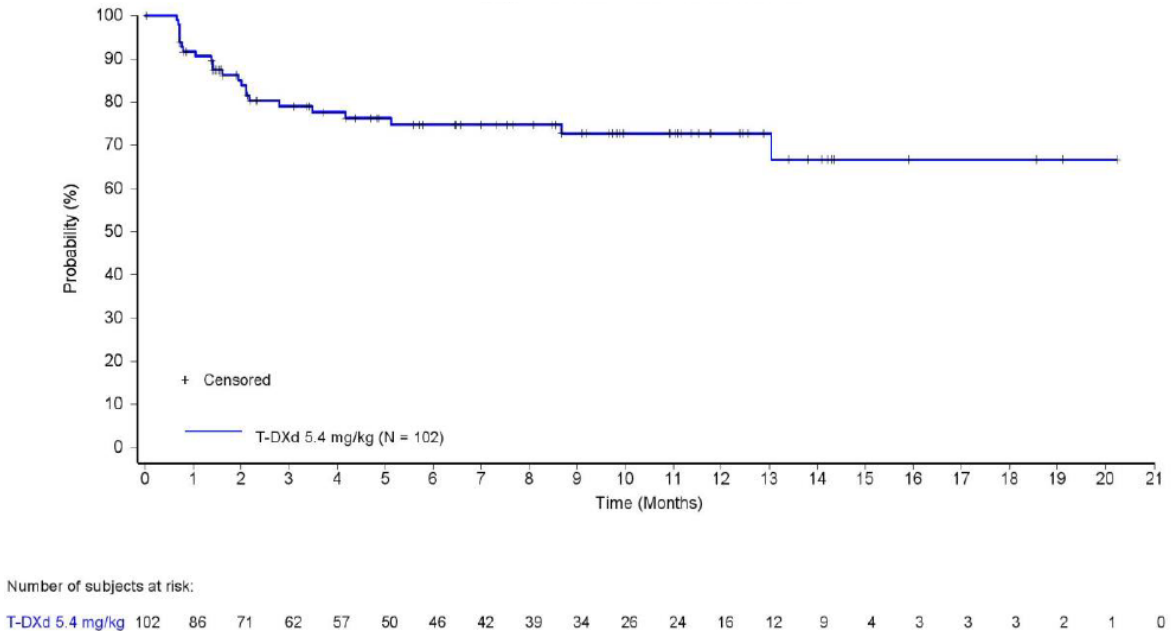


Abbildung 4-20:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [13,0; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

Die Verlaufskurven zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn sind für die Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 in der nachfolgenden Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-29 dargestellt.

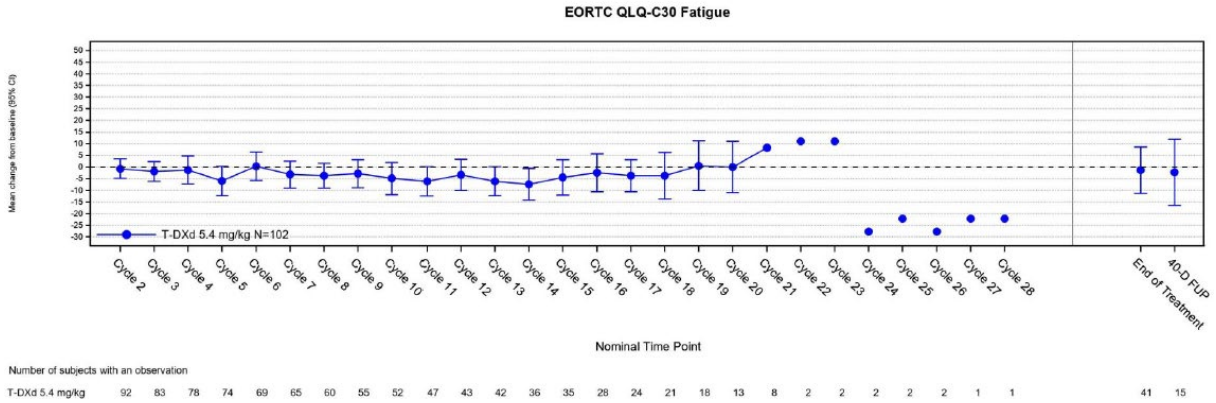


Abbildung 4-21: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Fatigue (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

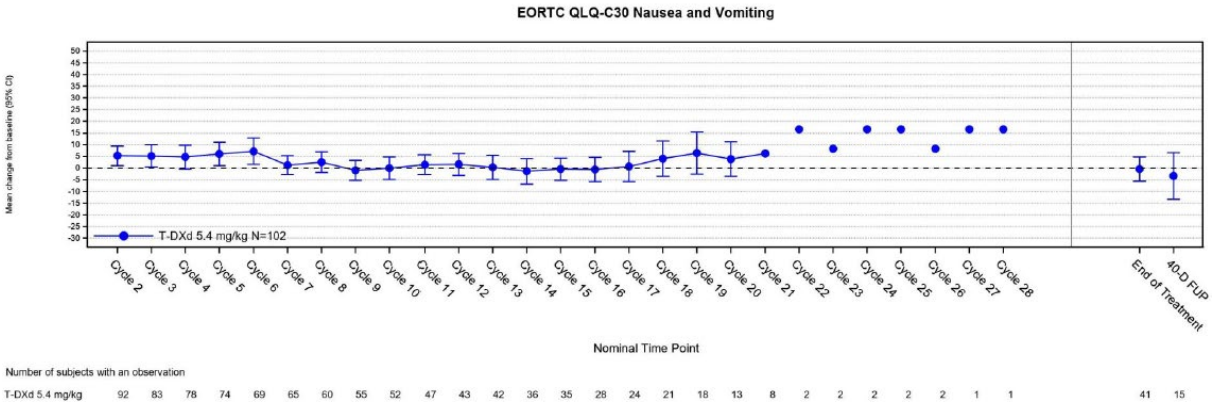


Abbildung 4-22: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

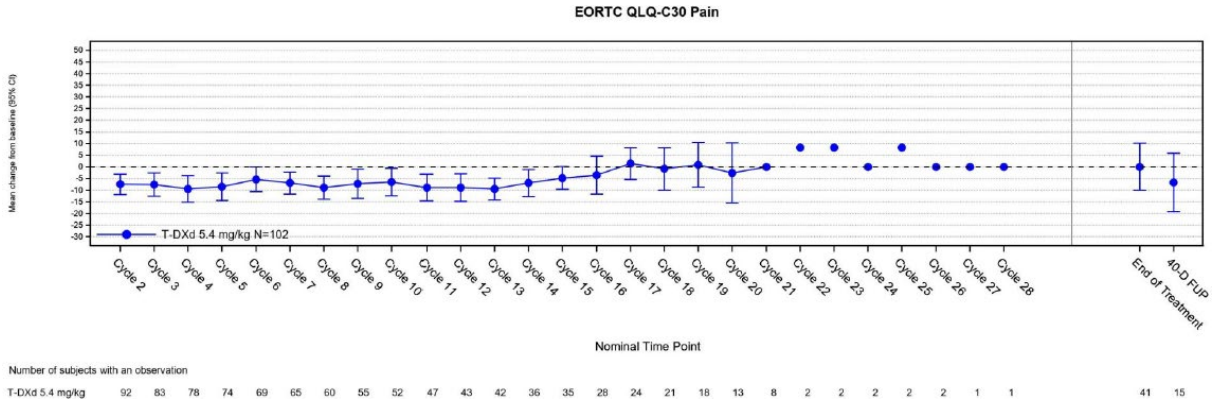


Abbildung 4-23: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Schmerz (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

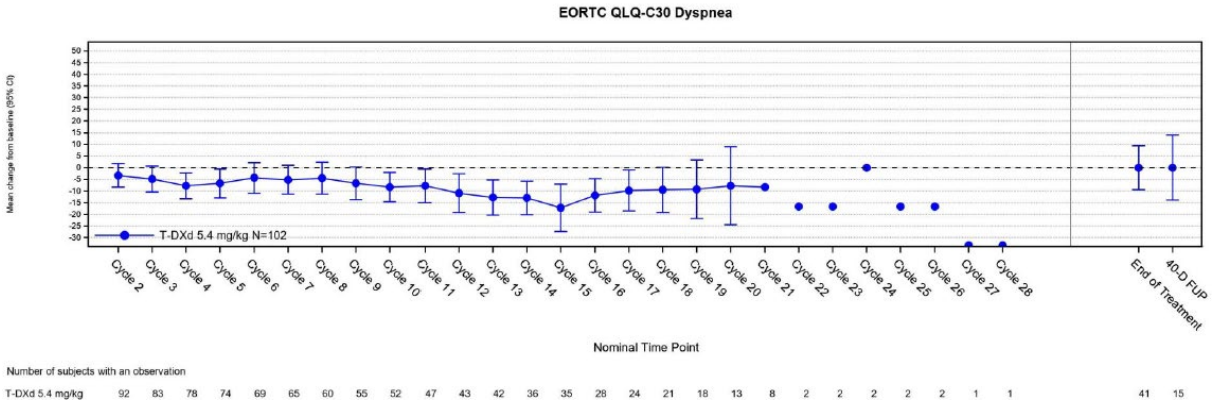


Abbildung 4-24: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

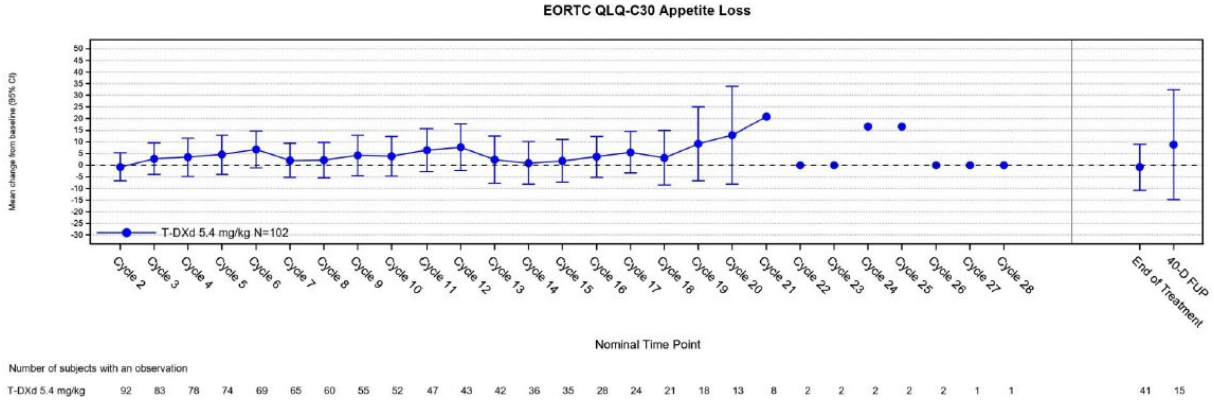


Abbildung 4-25: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

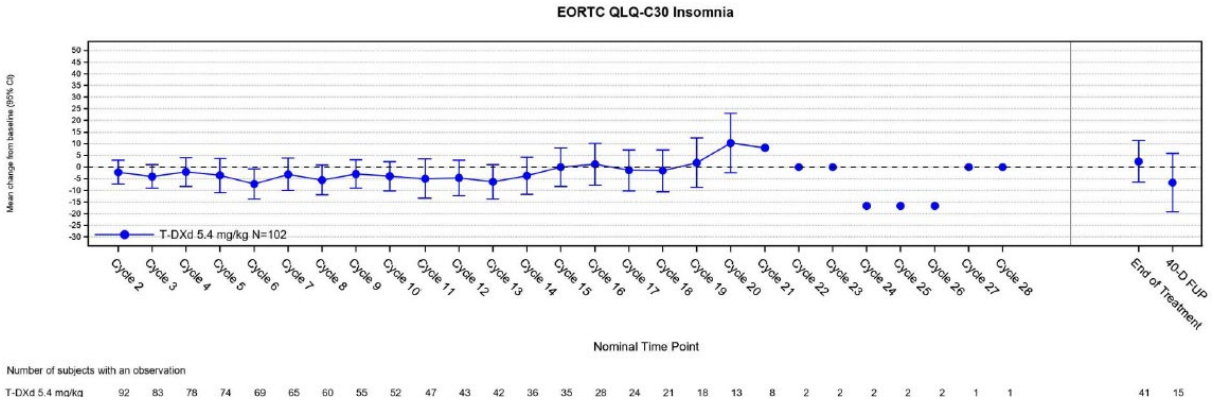


Abbildung 4-26: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

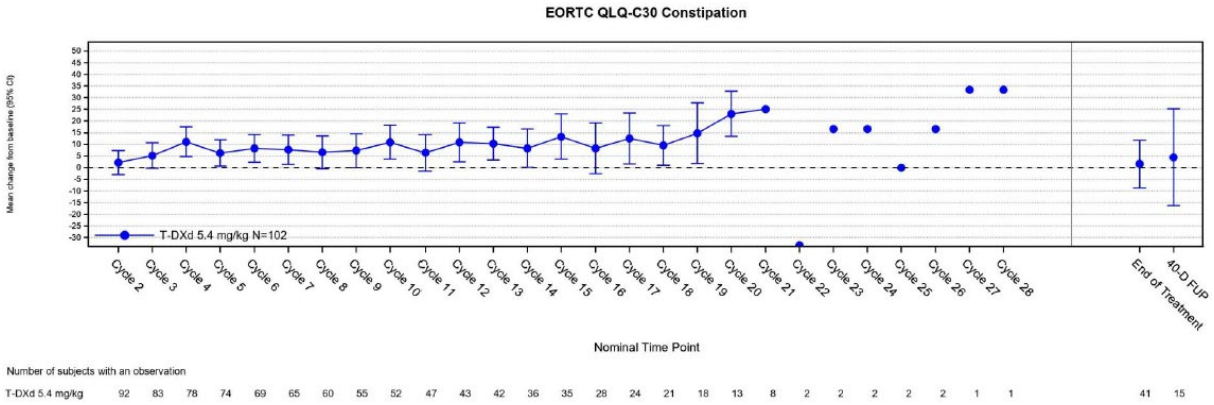


Abbildung 4-27: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Obstipation (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

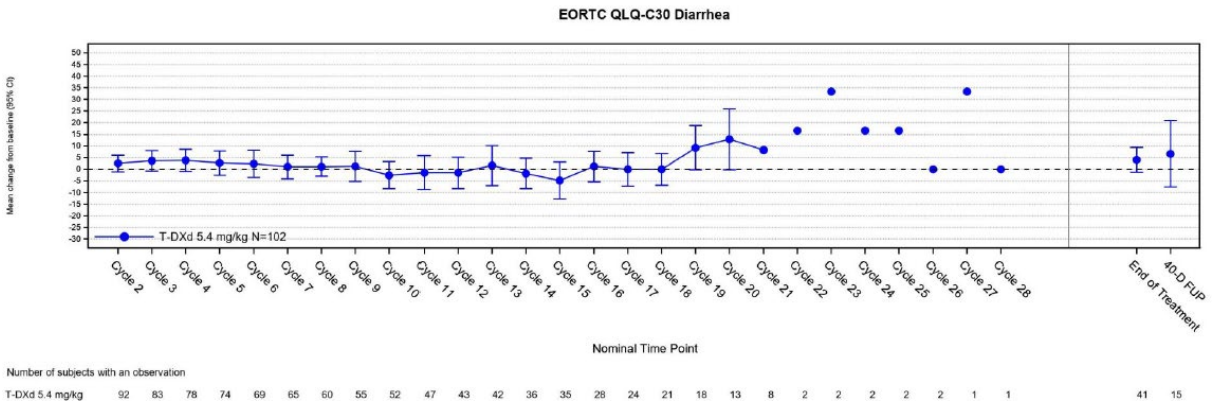


Abbildung 4-28: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

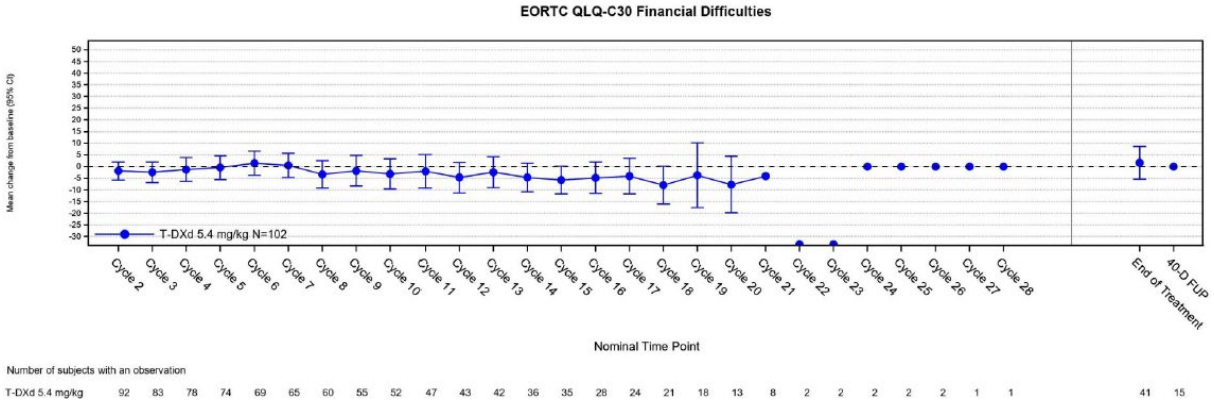


Abbildung 4-29: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.6 Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Der EORTC QLQ-LC13 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik von Patient*innen mit Lungenkarzinom, die aktuell eine Chemotherapie und/oder Radiotherapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 13 Fragen bezüglich lungenkrebsassoziierter Symptome (Dyspnoe, Husten, Bluthusten [Hämoptyse], wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen [Brust], Schmerzen [Arm oder Schulter] und Schmerzen [andere]). Jede Skala umfasst Werte von 0–100, wobei höhere Werte auf der Symptomskala mit einer Verschlechterung der Symptomatik einhergehen. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung. <u>Responsekriterium</u> Für den EORTC QLQ-LC13 wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevante MID angesehen. Auch gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA wird für den EORTC einschließlich Ergänzungsmodul die Verwendung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant angesehen. <u>Zensierung</u> Die Angaben zur Zensierung können dem Abschnitt 4.3.2.3.3.1.4 entnommen werden. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-LC13-Fragebogens erfolgte an Tag eins (± drei Tage) jedes Zyklus, am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie zur Visite zur 40-Tage-Nachbeobachtung. Der Wert zu Studienbeginn wurde definiert als die letzte Beantwortung des Fragebogens vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung / dem Datum der ersten Administration der Studienmedikation, je nachdem, was später eintrat. Lag keine Bewertung des Fragebogens vor oder zu Baseline vor, wurde die Beurteilung des Fragebogens vor oder am Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation, welche zeitlich am nächsten zum Datum zur Baseline lag, als Studienbeginn-Bewertung herangezogen. <u>Auswertung</u> Die Darstellung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 erfolgte für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS: - Deskriptive Angaben zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Ereigniszeitanalyse, berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI sowie Kaplan-Meier-Kurve) - Graphische Darstellung der mittleren Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigen 95 %-KI. Für den Datenschnitt vom 24.03.2022 liegen für die PRO-Endpunkte keine Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Lung02 vor.
EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; FAS: Full-Analysis-Set. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Bestimmung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 erfolgte auf Basis des FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht wurde (91,2 %; siehe Tabelle 4-69).

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet.

Tabelle 4-69: Anteil der Patient*innen mit einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den EORTC QLQ-LC13 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 EORTC QLQ-LC13	**T-DXd 5,4 mg/kg**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102	**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**
Dyspnoe, n (%)	–	93 (91,2)
Husten, n (%)	–	93 (91,2)
Bluthusten (Hämoptyse), n (%)	–	93 (91,2)
Wunder Mund, n (%)	–	93 (91,2)
Dysphagie, n (%)	–	93 (91,2)
Periphere Neuropathie, n (%)	–	93 (91,2)
Alopezie, n (%)	–	93 (91,2)
Schmerzen in der Brust, n (%)	–	93 (91,2)
Schmerzen in Arm/Schulter, n (%)	–	93 (91,2)
Schmerzen (andere), n (%)	–	93 (91,2)

EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.
Quelle: (86)

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 EORTC QLQ-LC13 – Gesamt[a]	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102		**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[b]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[b]**
Studienbeginn	–	–	102	96 (94,1)
Zyklus 2, Tag 1	–	–	99	88 (88,9)
Zyklus 3, Tag 1	–	–	89	84 (94,4)
Zyklus 4, Tag 1	–	–	83	79 (95,2)
Zyklus 5, Tag 1	–	–	80	75 (93,8)
Zyklus 6, Tag 1	–	–	76	70 (92,1)
Zyklus 7, Tag 1	–	–	71	65 (91,5)
Zyklus 8, Tag 1	–	–	66	60 (90,9)
Zyklus 9, Tag 1	–	–	60	56 (93,3)
Zyklus 10, Tag 1	–	–	57	53 (93,0)
Zyklus 11, Tag 1	–	–	52	48 (92,3)
Zyklus 12, Tag 1	–	–	50	44 (88,0)

DESTINY-Lung02 **EORTC QLQ-LC13 – Gesamt[a]**	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **N = 102**		**Datenschnitt vom 23.12.2022** **N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[b]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[b]**
Zyklus 13, Tag 1	–	–	44	43 (97,7)
Zyklus 14, Tag 1	–	–	43	37 (86,0)
Zyklus 15, Tag 1	–	–	36	34 (94,4)
Zyklus 16, Tag 1	–	–	32	28 (87,5)
Zyklus 17, Tag 1	–	–	29	24 (82,8)
Zyklus 18, Tag 1	–	–	25	21 (84,0)
Zyklus 19, Tag 1	–	–	21	18 (85,7)
Zyklus 20, Tag 1	–	–	18	13 (72,2)
Zyklus 21, Tag 1	–	–	14	8 (57,1)
Zyklus 22, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 23, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 24, Tag 1	–	–	6	2 (33,3)
Zyklus 25, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 26, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 27, Tag 1	–	–	4	1 (25,0)
Zyklus 28, Tag 1	–	–	2	1 (50,0)
Ende der Studienbehandlung	–	–	75	40 (53,3)
40 Tage Follow-up	–	–	75	14 (18,7)

a: Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13 wurden beispielhaft anhand des EORTC QLQ-LC13 – Gesamt dargestellt.

b: Die Prozentsätze basieren auf dem Anteil der lebenden Patient*innen, von denen erwartet wird, dass sie den Fragebogen zu jeder Visite ausfüllen.

EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

Quelle: (86)

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
Dyspnoe		
n (%)	–	55 (53,9)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	3,6 [1,4; 5,6]
Husten		
n (%)	–	36 (35,3)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	13,3 [6,7; n. e.]
Bluthusten (Hämoptyse)		
n (%)	–	9 (8,8)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	n. e. [n. e.; n. e.]
Wunder Mund		
n (%)	–	48 (47,1)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	5,1 [3,0; 13,2]
Dysphagie		
n (%)	–	28 (27,5)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	n. e. [11,1; n. e.]
Periphere Neuropathie		
n (%)	–	39 (38,2)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	10,6 [4,7; n. e.]
Alopezie		
n (%)	–	68 (66,7)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	1,5 [1,4; 2,1]

DESTINY-Lung02	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
Schmerzen in der Brust		
n (%)	–	23 (22,5)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	n. e. [13,0; n. e.]
Schmerzen in Arm/Schulter		
n (%)	–	24 (23,5)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	n. e. [n. e.; n. e.]
Schmerzen (andere)		
n (%)	–	45 (44,1)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	10,8 [3,4; n. e.]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie, n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

Quelle: (86)

Bezüglich des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 wurden für den Datenschnitt zum 24.03.2022 keine Daten ausgewertet.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 23.12.2022 trat am häufigsten unter den lungenkrebsassoziierten Symptomen, erfasst anhand des EORTC QLQ-LC13, eine Alopezie bei zwei Drittel der Patient*innen (68/102) und einer medianen Ereigniszeit bis zur ersten Verschlechterung von 1,5 Monaten (95 %-KI [1,4; 2,1]) auf. Hingegen wurde eine Hämoptyse nur bei 9 Patient*innen (8,8 %) festgestellt, wobei die mediane Zeit bis zum Eintreten einer ersten Verschlechterung noch nicht erreicht wurde.

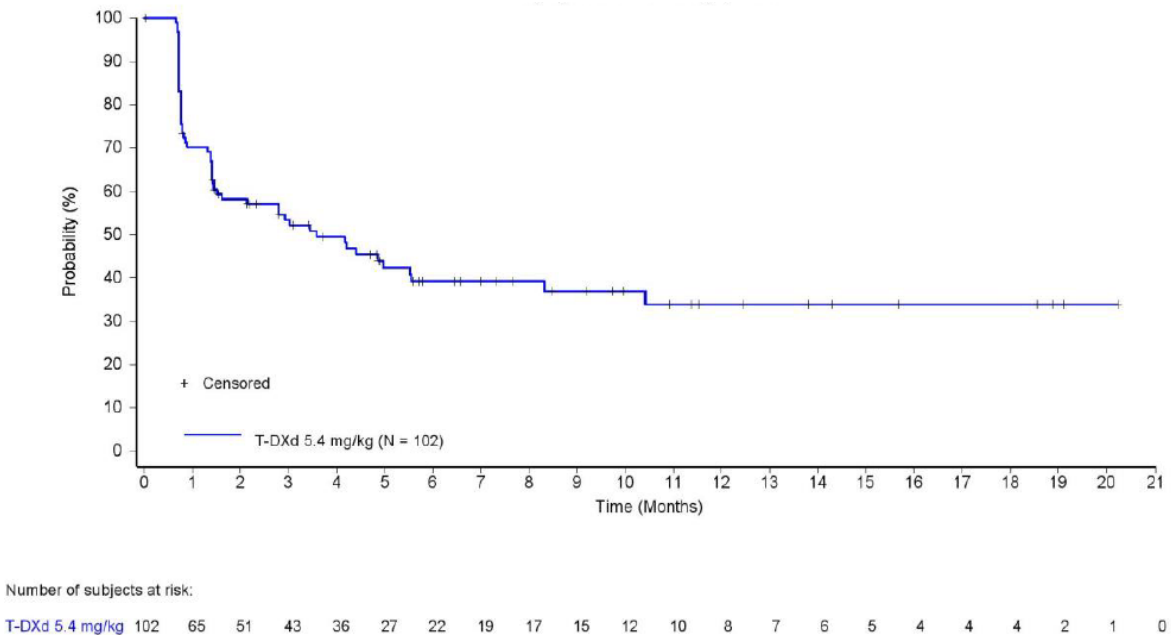


Abbildung 4-30:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 3,6 [1,4; 5,6]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

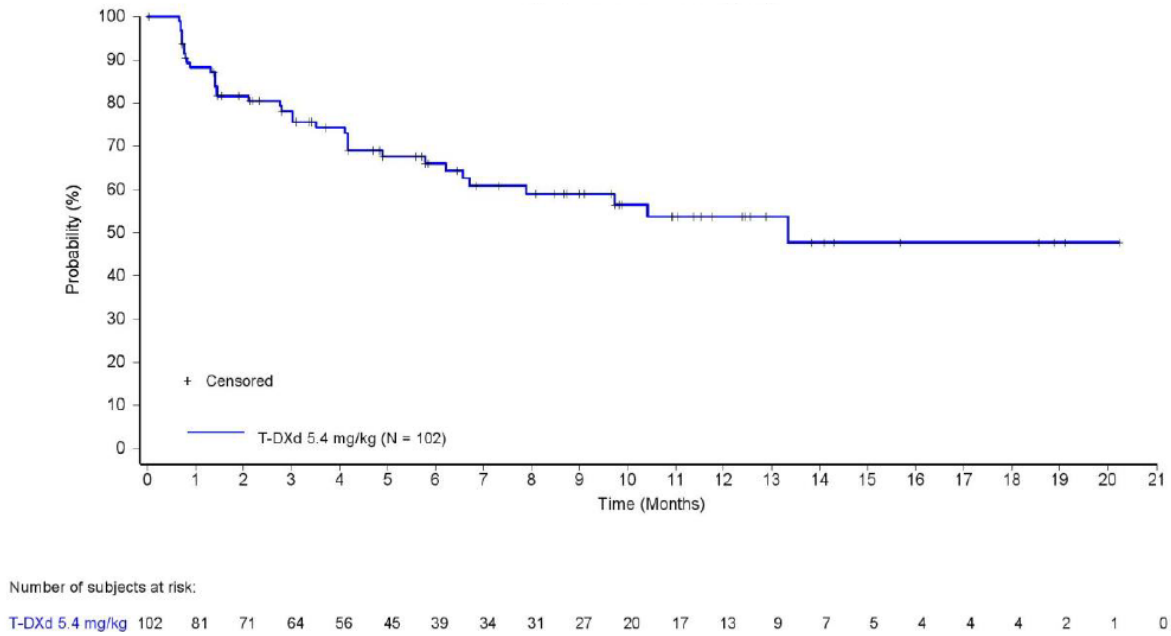


Abbildung 4-31:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Husten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 13,3 [6,7; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

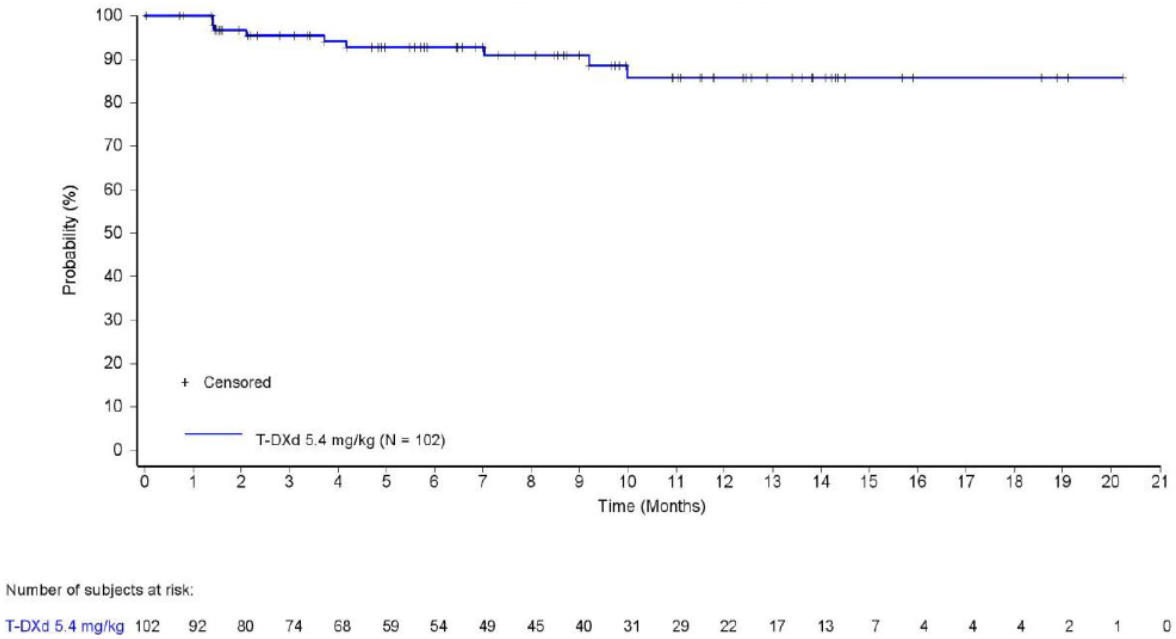


Abbildung 4-32:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Bluthusten (Hämoptyse) (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [n. e.; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

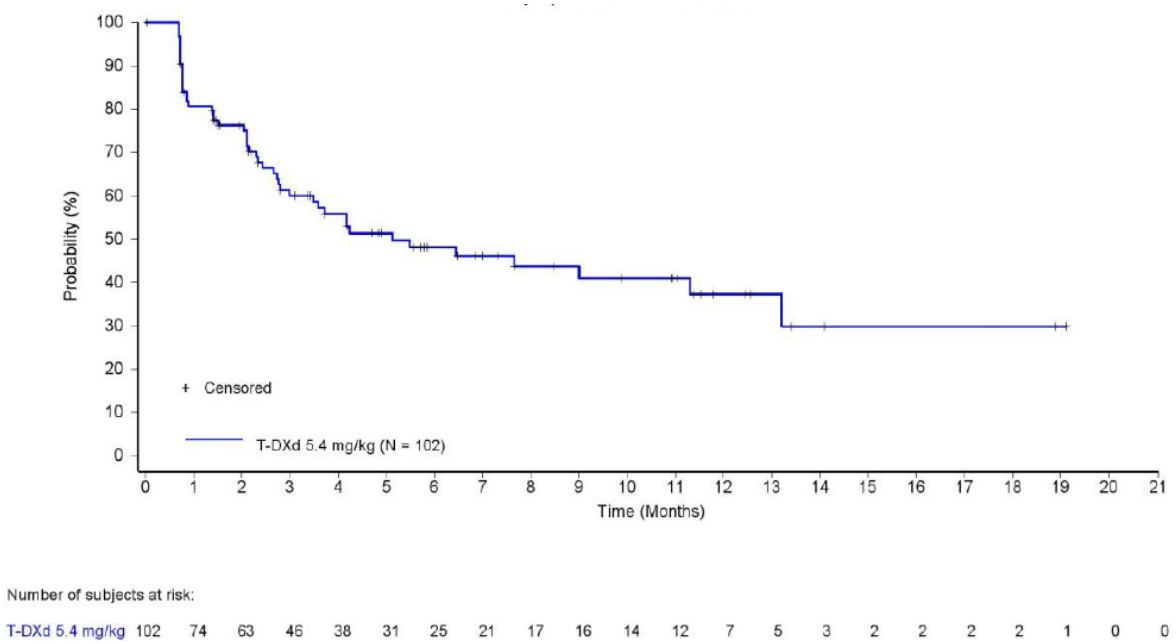


Abbildung 4-33:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Wunder Mund (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 5,1 [3,0; 13,2]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

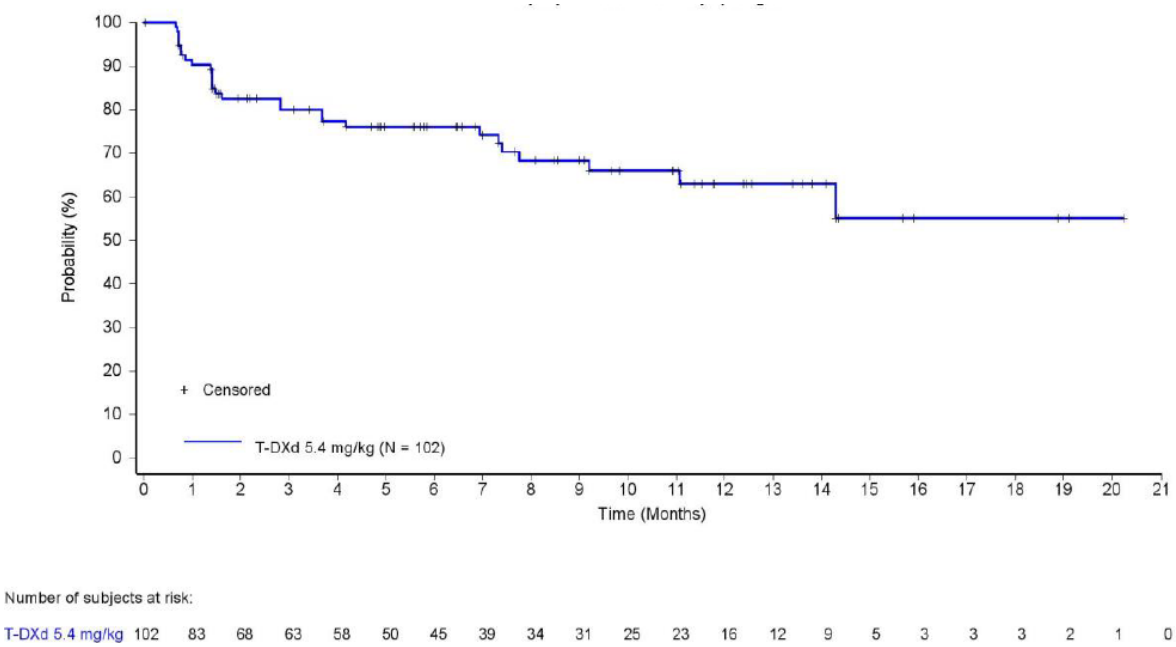


Abbildung 4-34:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [11,1; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

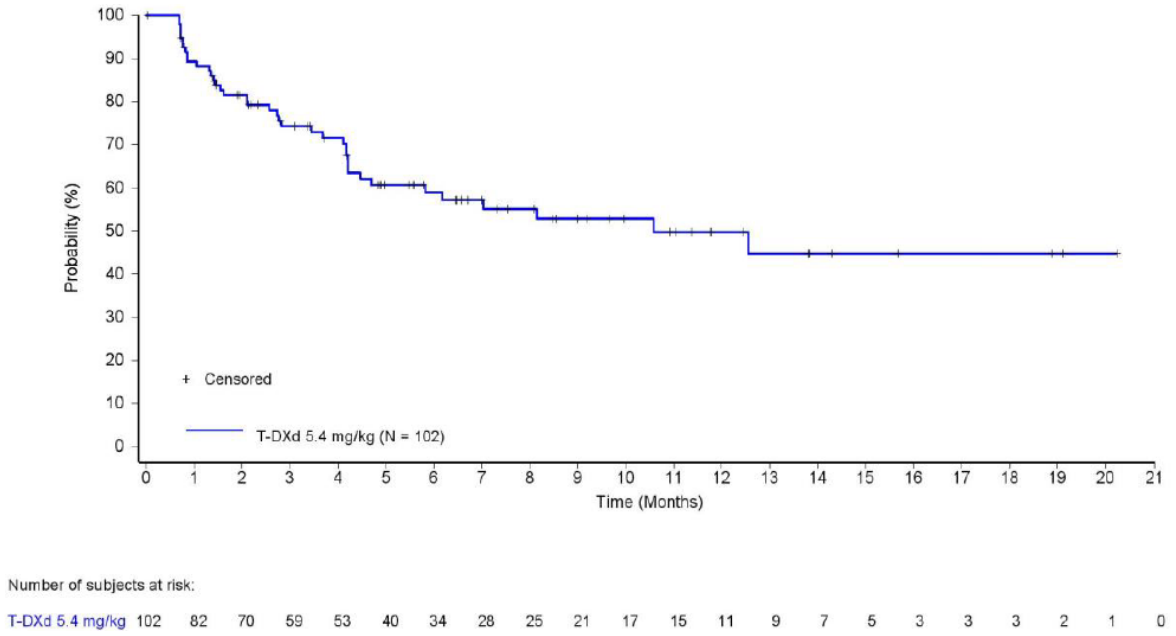


Abbildung 4-35:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – periphere Neuropathie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 10,6 [4,7; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

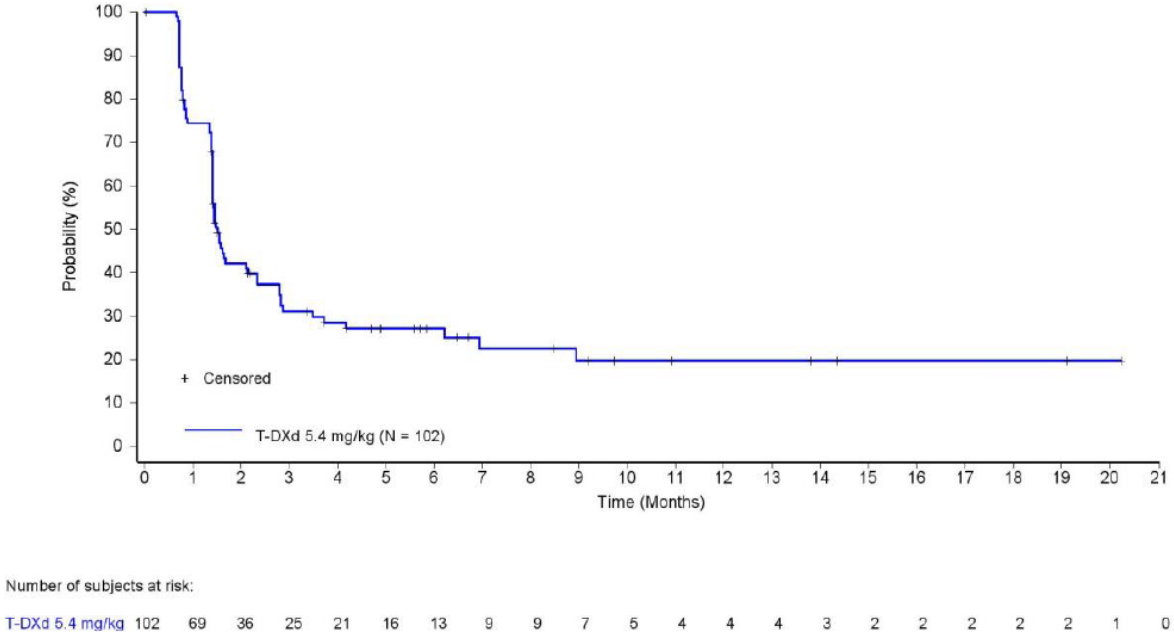


Abbildung 4-36:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Alopezie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 1,5 [1,4; 2,1]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

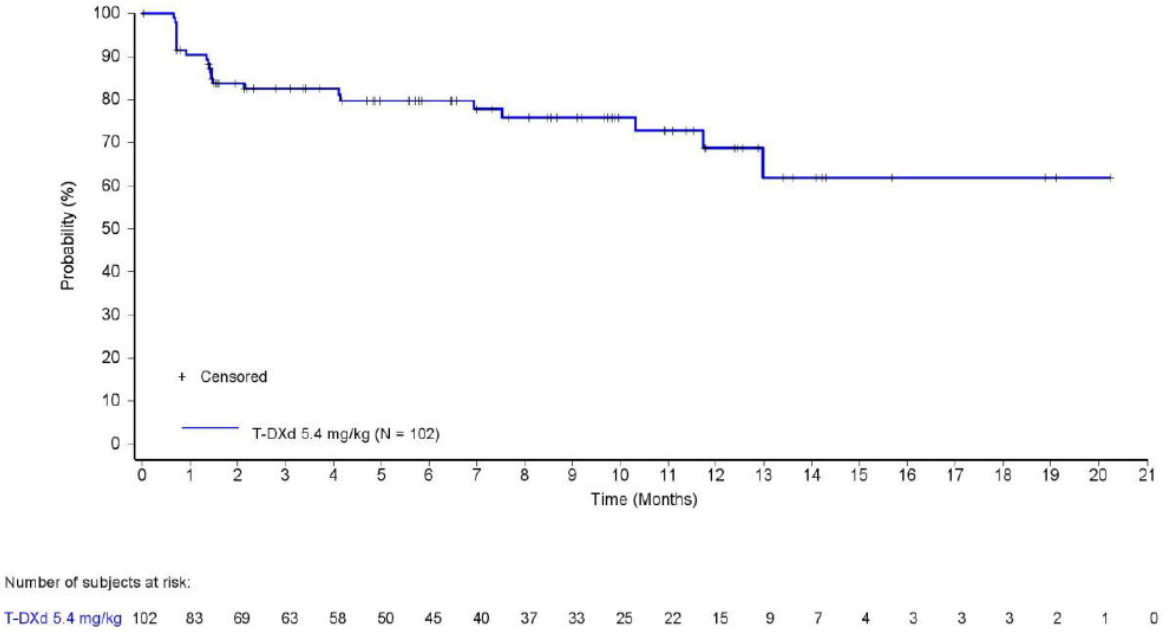


Abbildung 4-37:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in der Brust (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [13,0; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

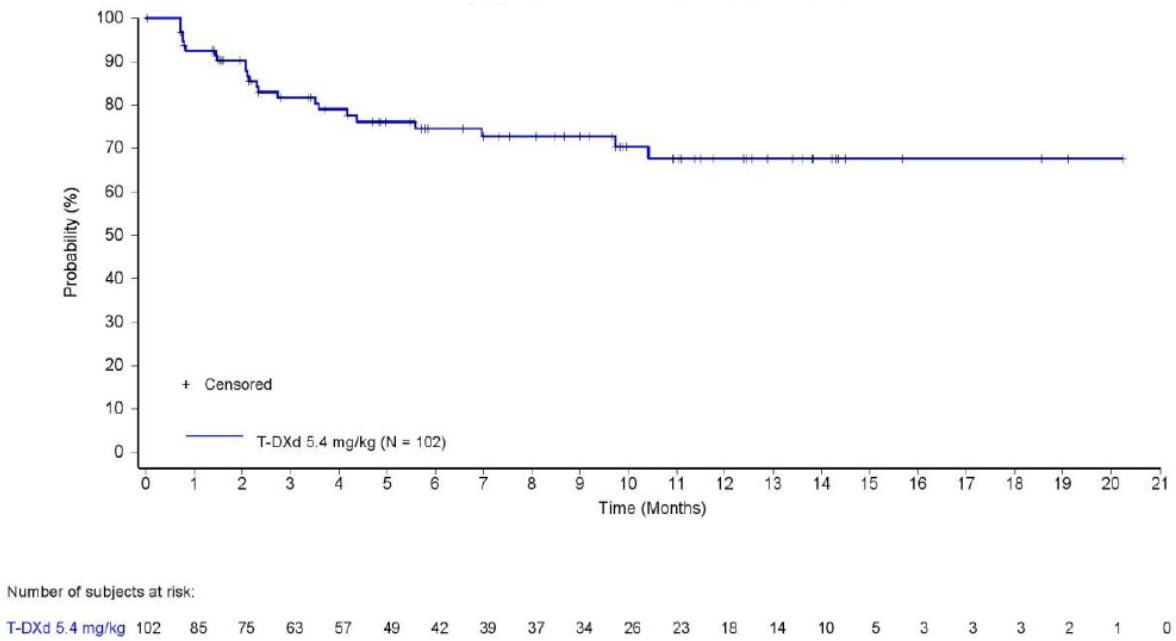


Abbildung 4-38:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm/Schulter (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [n. e.; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

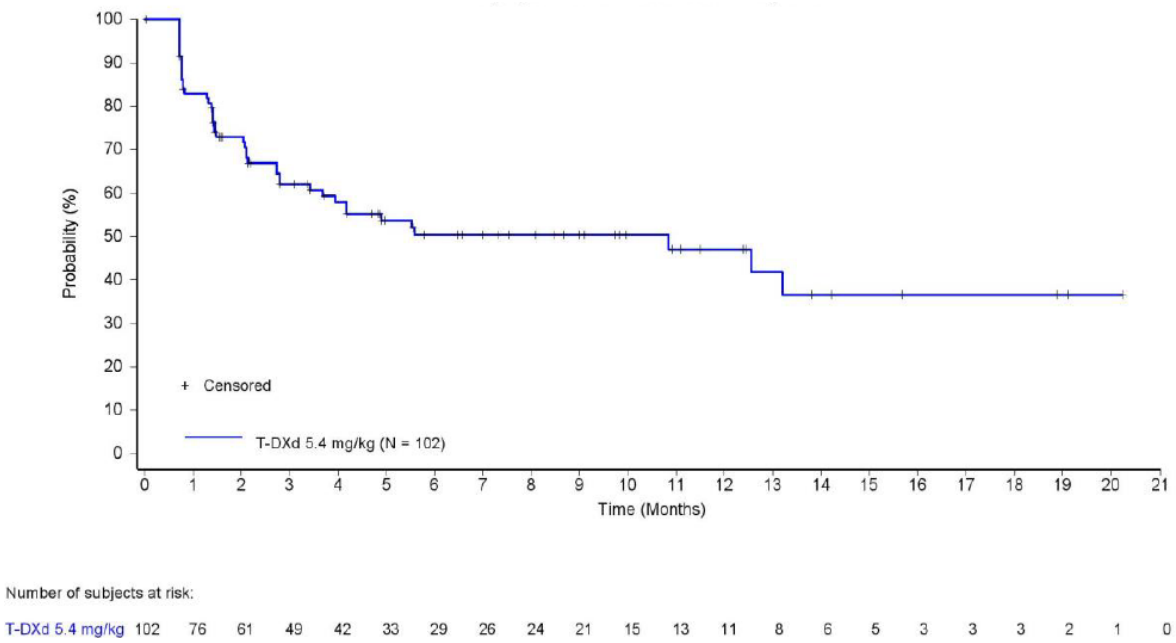


Abbildung 4-39:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen (andere) (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 10,8 [3,4; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

Die Verlaufskurven zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn sind für die lungenkarzinomassoziierten Symptome des EORTC QLQ-LC13 in der nachfolgenden Abbildung 4-40 bis Abbildung 4-49 dargestellt.

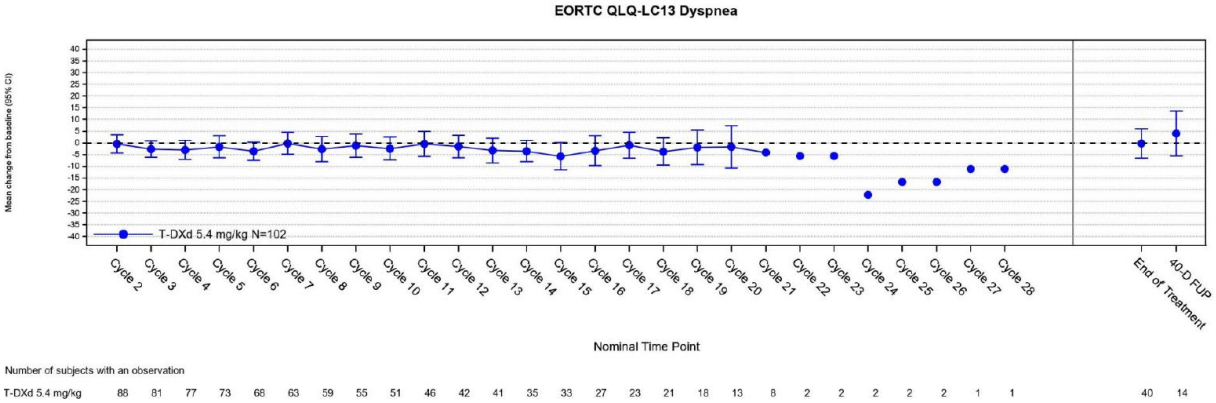


Abbildung 4-40: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

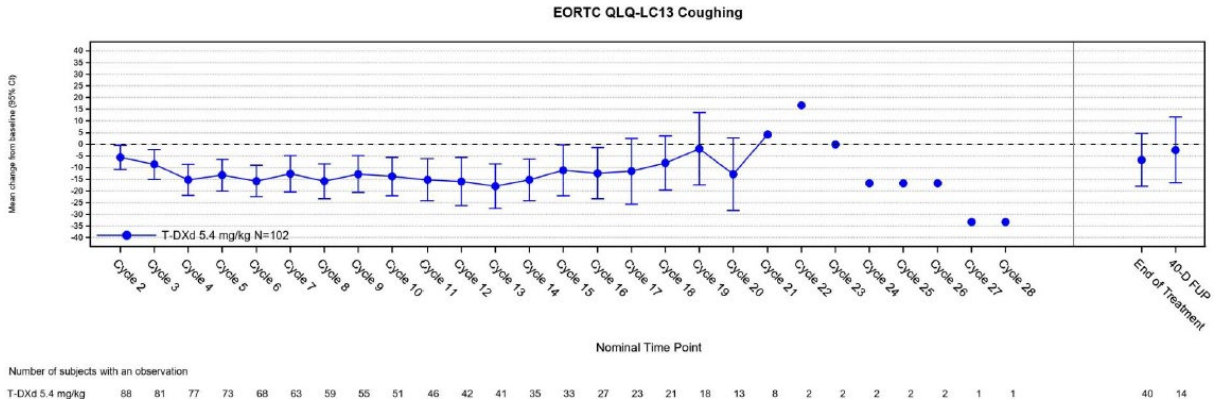


Abbildung 4-41: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Husten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

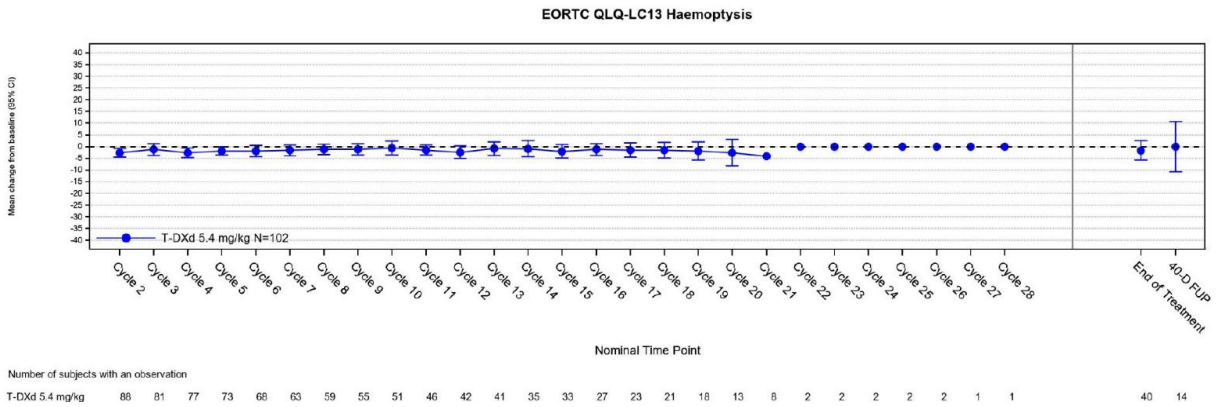


Abbildung 4-42: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Bluthusten (Hämoptyse) (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

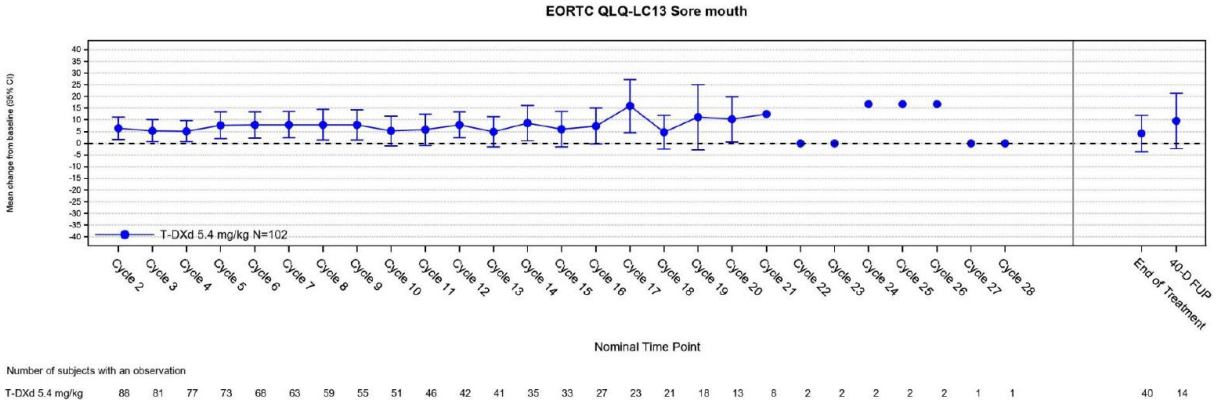


Abbildung 4-43: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Wunder Mund (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

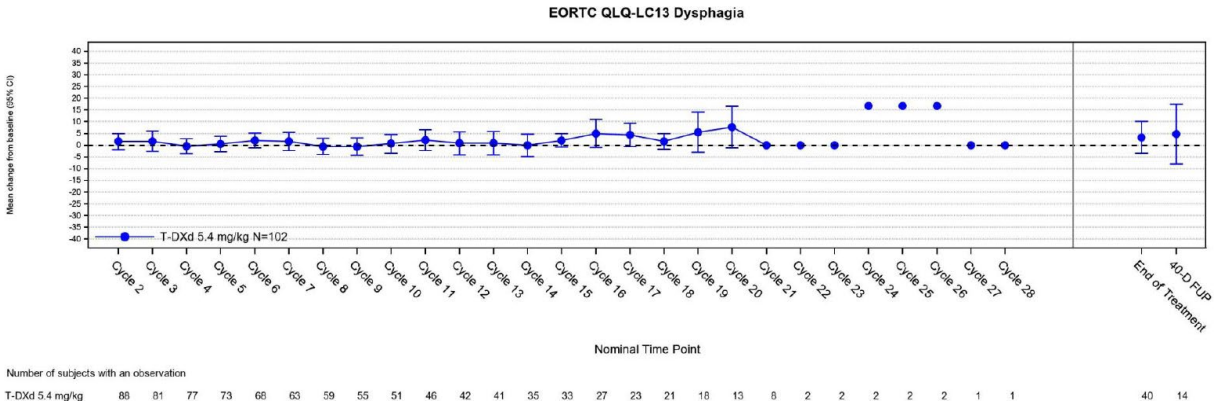


Abbildung 4-44: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

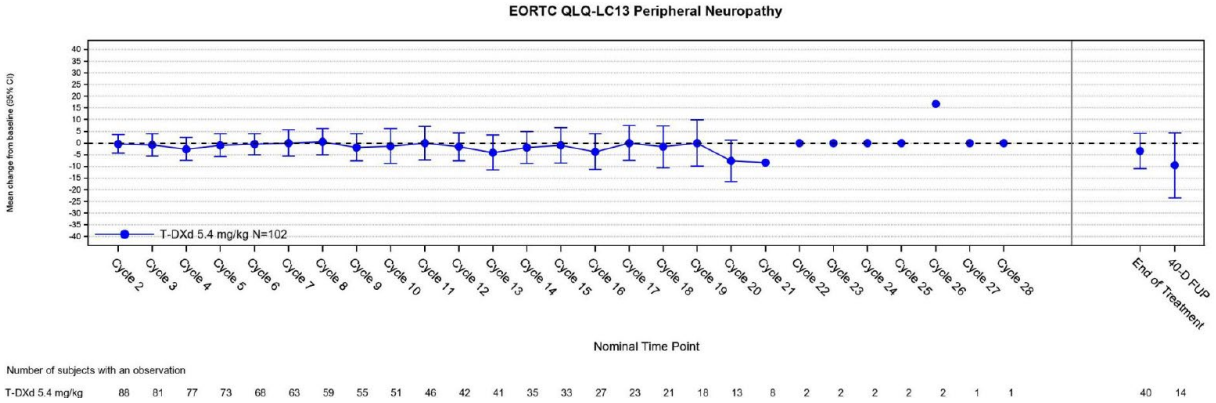


Abbildung 4-45: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – periphere Neuropathie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

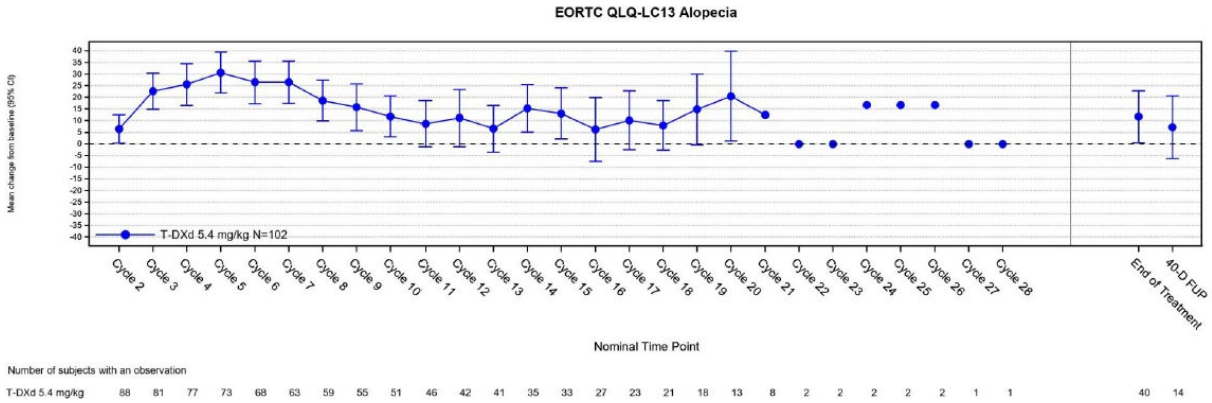


Abbildung 4-46: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Alopezie (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

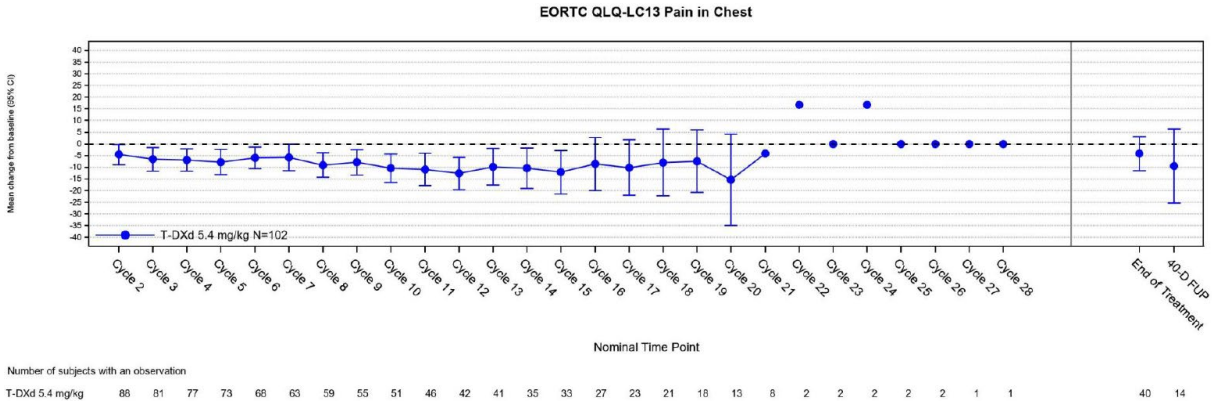


Abbildung 4-47: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in der Brust (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

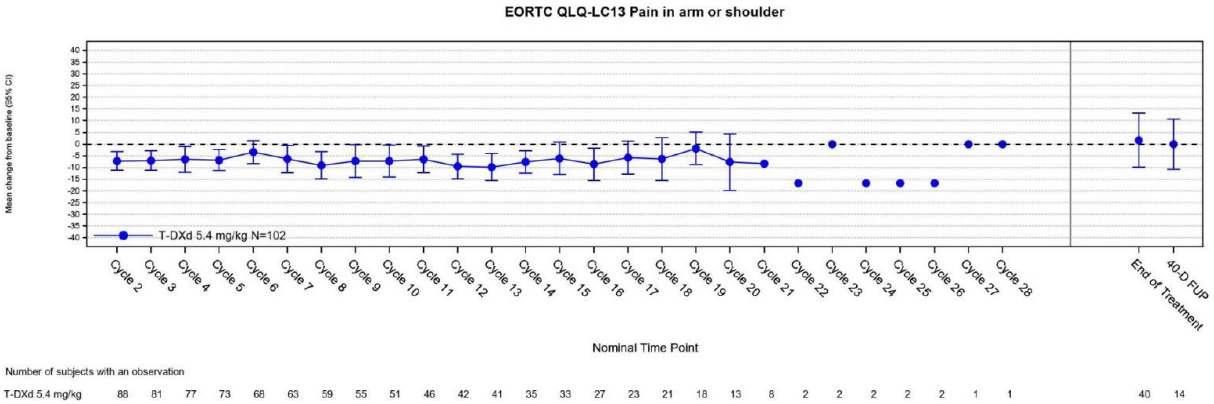


Abbildung 4-48: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm/Schulter (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

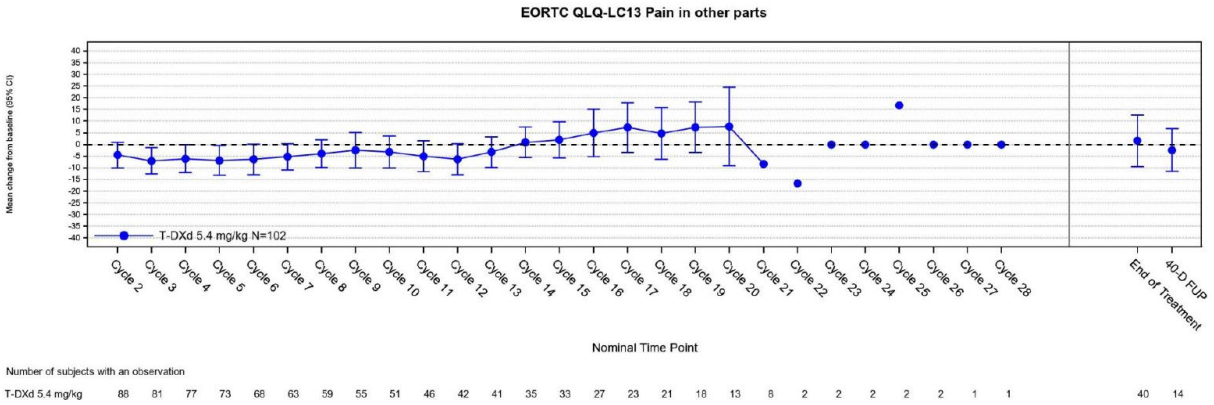


Abbildung 4-49: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen (andere) (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.7 Morbidität – Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Der NSCLC-SAQ ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patient*innen mit NSCLC. Der Fragebogen umfasst sieben Fragen zu fünf lungenkarzinomassoziierten Symptomen über einen Zeitraum der letzten sieben Tage: Husten, Schmerz (zwei Fragen), Dyspnoe, Fatigue (zwei Fragen) und Appetit. Die Fragen werden jeweils anhand einer 5-Punkte-Skala eingeschätzt (von „Überhaupt nicht“ bis Sehr stark“ bzw. von „Niemals“ bis „Immer“, in Abhängigkeit von der Fragestellung entweder nach Intensität oder Häufigkeit). Zur Auswertung wird die Summe der Scores aller fünf Gruppen gebildet, welcher insgesamt maximal 20 Punkte erreichen kann. Bei fehlenden Werten wird kein Gesamtscore berechnet. Höhere Werte auf der Skala bedeuten eine stärkere Ausprägung der Symptomatik. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung. <u>Responsekriterium</u>Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowie des Methodenpapiers 6.1 wurde als klinisch relevante Verschlechterung eine Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite gewählt. Dies entspricht für den NSCLC-SAQ Total Score einem Punktwert von ≥ 3,0 Punkten sowie für die Einzelsymptome von ≥ 0,6 Punkten. <u>Zensierung</u> Die Angaben zur Zensierung können dem Abschnitt 4.3.2.3.3.1.4 entnommen werden. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des NSCLC-SAQ-Fragebogens erfolgte an Tag eins (± drei Tage) jedes Zyklus, am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie zur Visite zur 40-Tage-Nachbeobachtung. Der Wert zu Studienbeginn wurde definiert als die letzte Beantwortung des Fragebogens vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung / dem Datum der ersten Administration der Studienmedikation, je nachdem, was später eintrat. Lag keine Bewertung des Fragebogens vor oder zu Baseline vor, wurde die Beurteilung des Fragebogens vor oder am Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation, welche zeitlich am nächsten zum Datum zur Baseline lag, als Studienbeginn-Bewertung herangezogen. <u>Auswertung</u> Die Darstellung der Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ erfolgte für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS: - Deskriptive Angaben zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Ereigniszeitanalyse, berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI sowie Kaplan-Meier-Kurve) - Graphische Darstellung der mittleren Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigen 95 %-KI. Für den Datenschnitt vom 24.03.2022 liegen für die PRO-Endpunkte keine Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Lung02 vor.
FAS: Full-Analysis-Set; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Bestimmung der Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ erfolgte auf Basis des FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht wurde (90,2 %; siehe Tabelle 4-74).

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet.

Tabelle 4-74: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den NSCLC-SAQ – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 NSCLC-SAQ	**T-DXd 5,4 mg/kg**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102	**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**
Total Score, n (%)	–	92 (90,2)
Husten, n (%)	–	92 (90,2)

DESTINY-Lung02 NSCLC-SAQ	**T-DXd 5,4 mg/kg**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102	**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**
Schmerz, n (%)	–	92 (90,2)
Dyspnoe, n (%)	–	92 (90,2)
Fatigue, n (%)	–	92 (90,2)
Appetit, n (%)	–	92 (90,2)
N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan. Quelle: (86)		

Tabelle 4-75: Rücklaufquoten des NSCLC-SAQ – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 NSCLC-SAQ – Gesamt[a]	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102		**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[b]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[b]**
Studienbeginn	–	–	102	95 (93,1)
Zyklus 2, Tag 1	–	–	99	88 (88,9)
Zyklus 3, Tag 1	–	–	89	83 (93,3)
Zyklus 4, Tag 1	–	–	83	79 (95,2)
Zyklus 5, Tag 1	–	–	80	75 (93,8)
Zyklus 6, Tag 1	–	–	76	70 (92,1)
Zyklus 7, Tag 1	–	–	71	65 (91,5)
Zyklus 8, Tag 1	–	–	66	60 (90,9)
Zyklus 9, Tag 1	–	–	60	55 (91,7)
Zyklus 10, Tag 1	–	–	57	53 (93,0)
Zyklus 11, Tag 1	–	–	52	48 (92,3)
Zyklus 12, Tag 1	–	–	50	44 (88,0)
Zyklus 13, Tag 1	–	–	44	43 (97,7)
Zyklus 14, Tag 1	–	–	43	37 (86,0)
Zyklus 15, Tag 1	–	–	36	34 (94,4)
Zyklus 16, Tag 1	–	–	32	28 (87,5)
Zyklus 17, Tag 1	–	–	29	24 (82,8)
Zyklus 18, Tag 1	–	–	25	21 (84,0)
Zyklus 19, Tag 1	–	–	21	18 (85,7)
Zyklus 20, Tag 1	–	–	18	13 (72,2)

DESTINY-Lung02 NSCLC-SAQ – Gesamt[a]	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102		**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[b]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[b]**
Zyklus 21, Tag 1	–	–	14	8 (57,1)
Zyklus 22, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 23, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 24, Tag 1	–	–	6	2 (33,3)
Zyklus 25, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 26, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 27, Tag 1	–	–	4	1 (25,0)
Zyklus 28, Tag 1	–	–	2	1 (50,0)
Ende der Studienbehandlung	–	–	75	41 (54,7)
40 Tage Follow-up	–	–	75	14 (18,7)

a: Die Rücklaufquoten des NSCLC-SAQ wurden beispielhaft anhand des NSCLC-SAQ – Gesamt dargestellt.

b: Die Prozentsätze basieren auf dem Anteil der lebenden Patient*innen, von denen erwartet wird, dass sie den Fragebogen zu jeder Visite ausfüllen.

N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

Quelle: (86)

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
NSCLC-SAQ Total Score		
n (%)	–	38 (37,3)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	n. e. [5,5; n. e.]
Husten		
n (%)	–	42 (41,2)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	11,1 [5,8; n. e.]
Schmerz		
n (%)	–	42 (41,2)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	11,3 [5,6; n. e.]
Dyspnoe		
n (%)	–	45 (44,1)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	7,2 [2,8; n. e.]
Fatigue		
n (%)	–	49 (48,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	7,0 [3,0; n. e.]
Appetit		
n (%)	–	54 (52,9)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	2,9 [2,0; 7,0]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie, n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

Quelle: (86)

Für den Fragebogen NSCLC-SAQ wurden für den Datenschnitt zum 24.03.2022 keine Daten ausgewertet.

Insgesamt 38 Patient*innen (37,3 %) wiesen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 23.12.2022 eine klinisch relevante Verschlechterung anhand der Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite für den NSCLC-SAQ Total Score auf. Die mediane Ereigniszeit wurde noch nicht erreicht. Unter den fünf erhobenen lungenkarzinomassoziierten Symptomen nahm am häufigsten der Appetit bei 52,9 % der Patient*innen ab. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Appetits lag bei 2,9 Monaten (95 %-KI [2,0; 7,0]). Alle weiteren Symptome traten mit 41,2 % [Husten sowie Schmerz] bis 48,0 % [Fatigue] in einer ähnlichen Häufigkeit auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug zwischen 7,0 Monaten (95 %-KI [3,0; n. e.]) hinsichtlich einer Fatigue und 11,3 Monaten (95 %-KI [5,6; n. e.]) bezüglich eines Schmerzes. Infolgedessen konnte mittels des NSCLC-SAQ gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit T-DXd eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden kann.

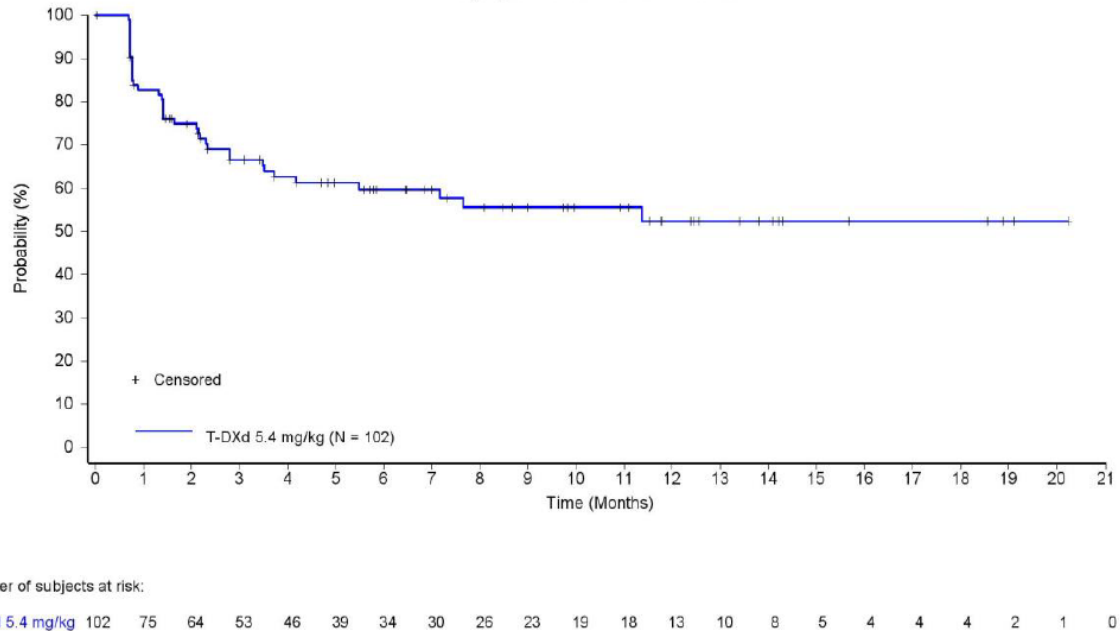


Abbildung 4-50:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ Total Score (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [5,5; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

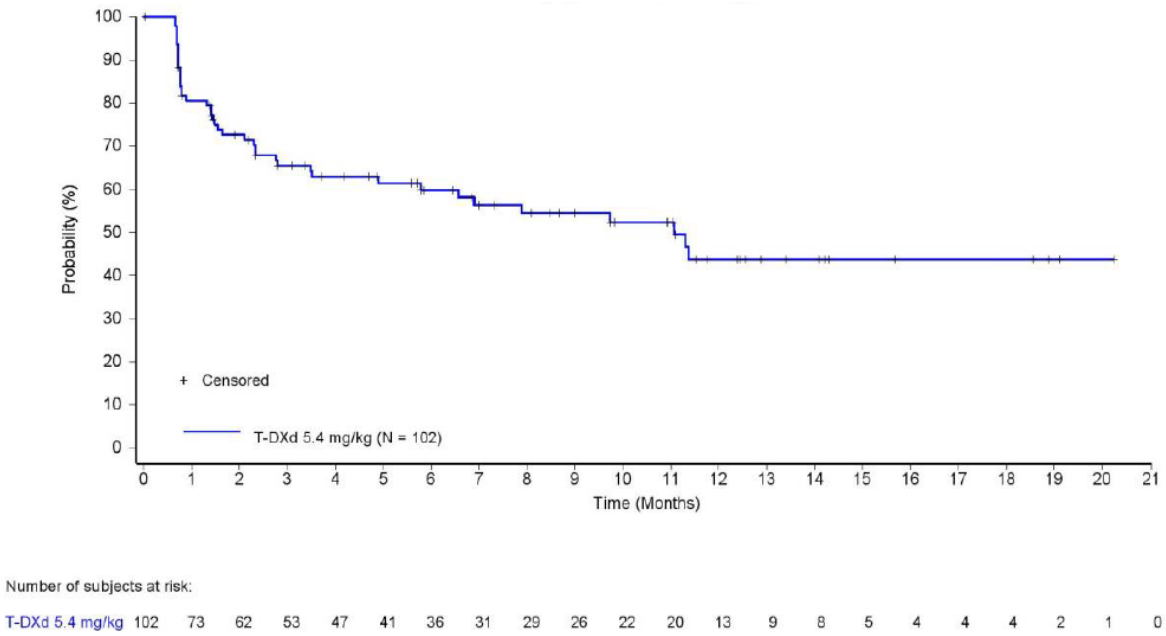


Abbildung 4-51:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Husten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 11,1 [5,8; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

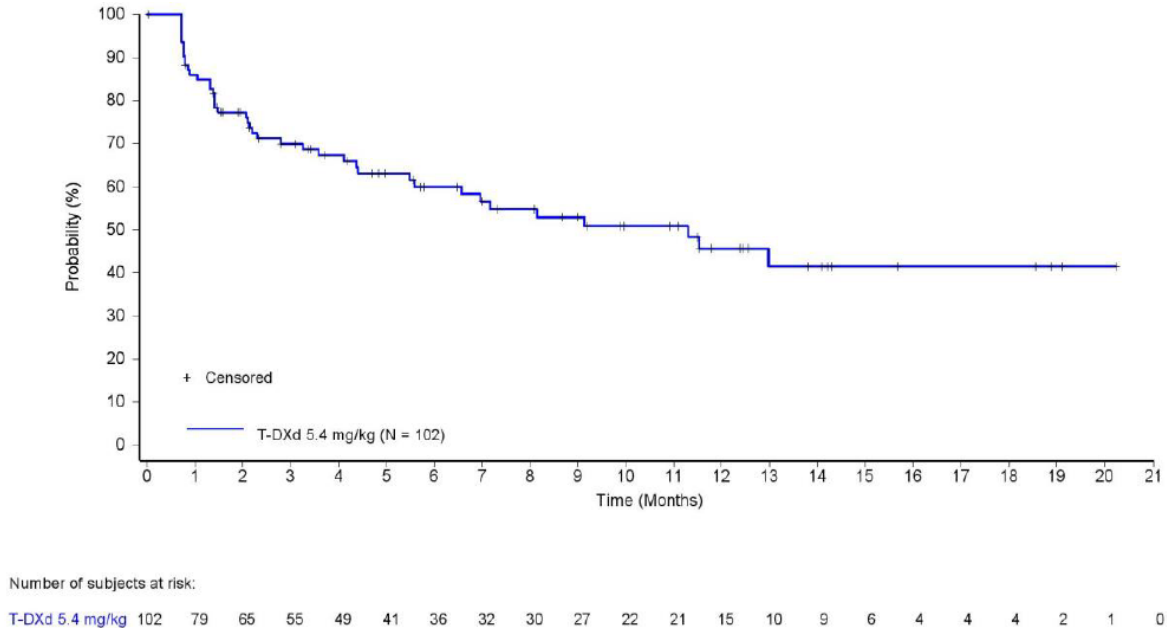


Abbildung 4-52:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Schmerz (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 11,3 [5,6; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

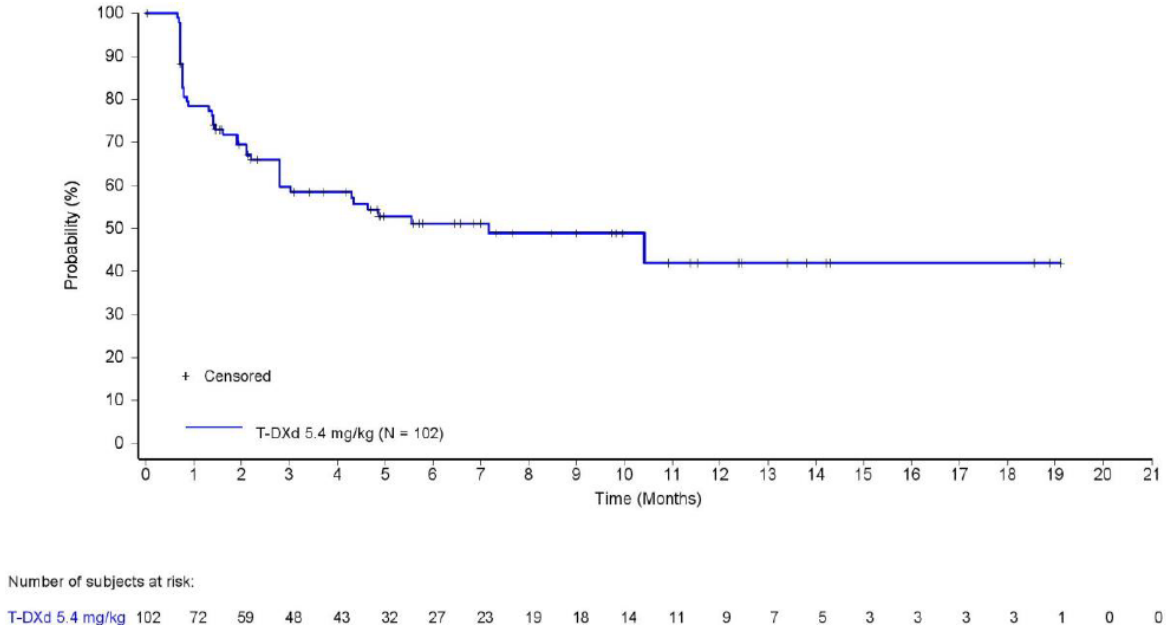


Abbildung 4-53:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 7,2 [2,8; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

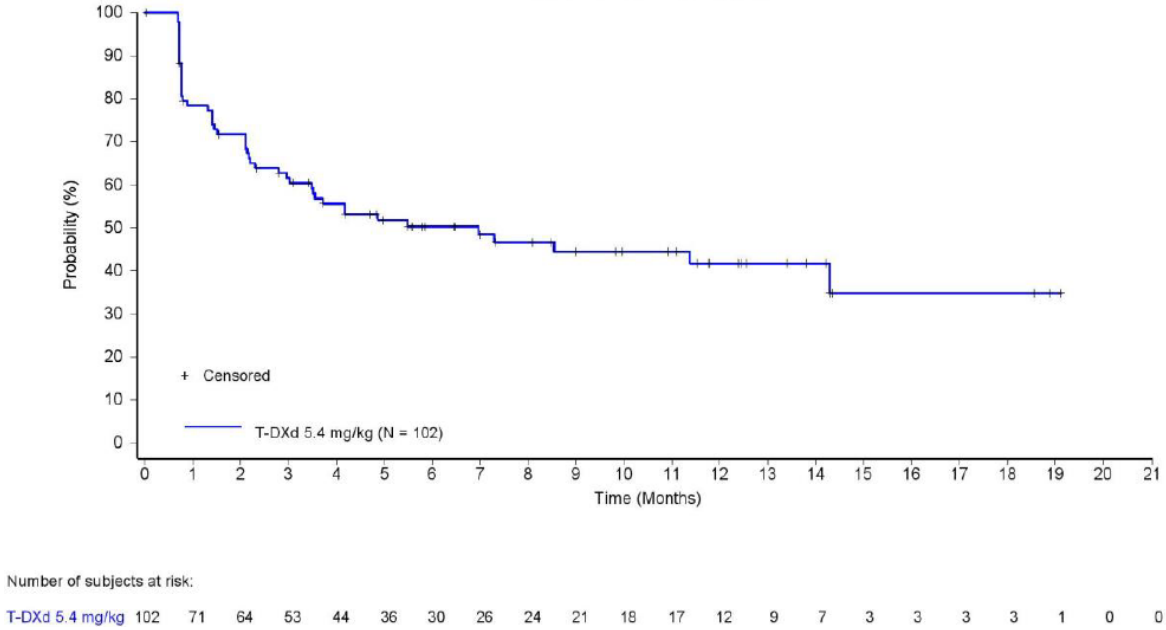


Abbildung 4-54:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Fatigue (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 7,0 [3,0; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

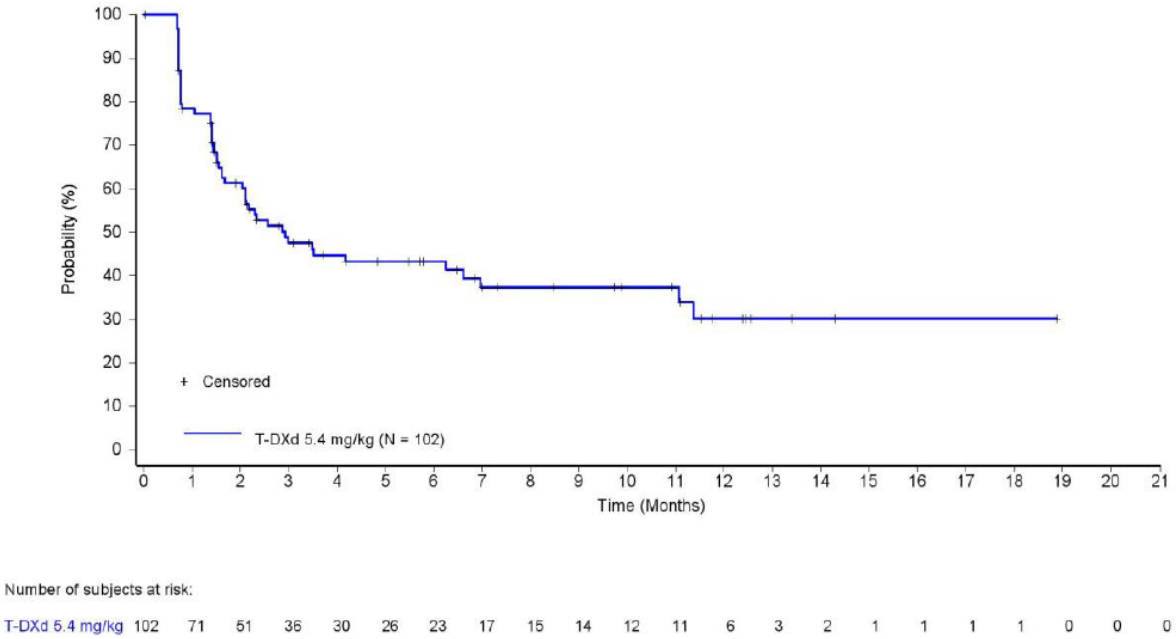


Abbildung 4-55:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Appetit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: 2,9 [2,0; 7,0]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

Die Verlaufskurven zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn sind für die tumorspezifischen Symptome des NSCLC-SAQ in der nachfolgenden Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-61 dargestellt.

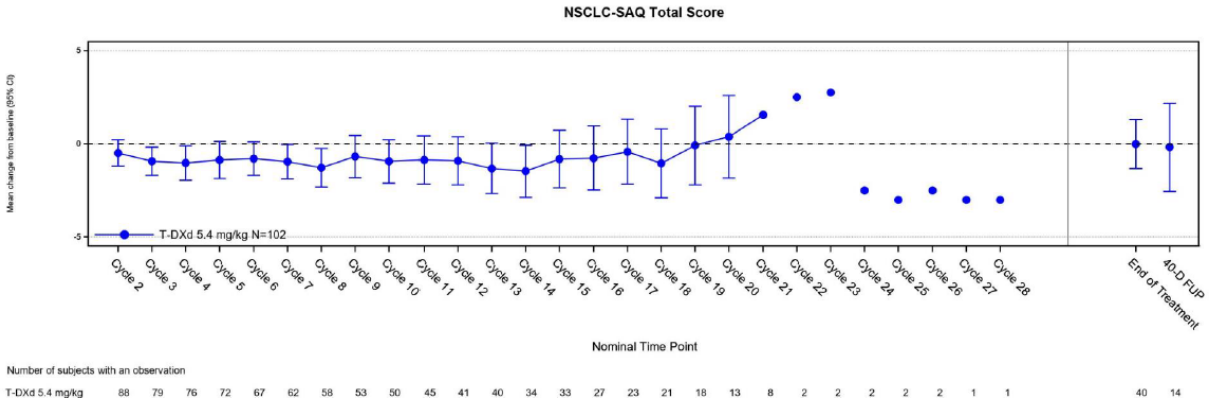


Abbildung 4-56: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ Total Score (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

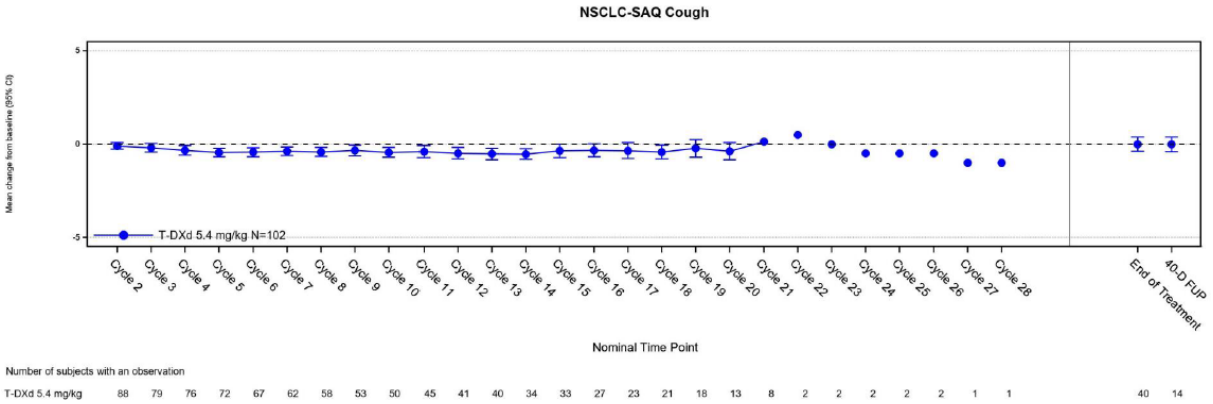


Abbildung 4-57: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Husten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

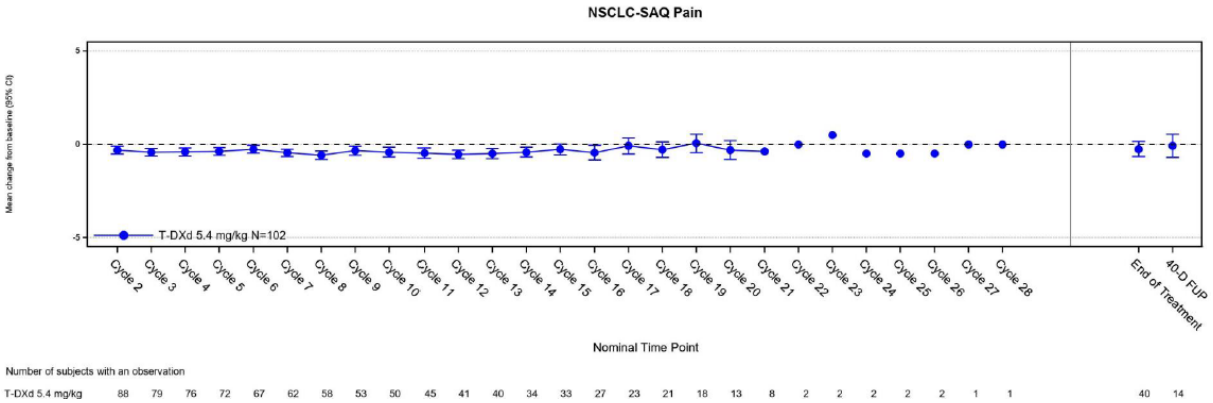


Abbildung 4-58: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Schmerz (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

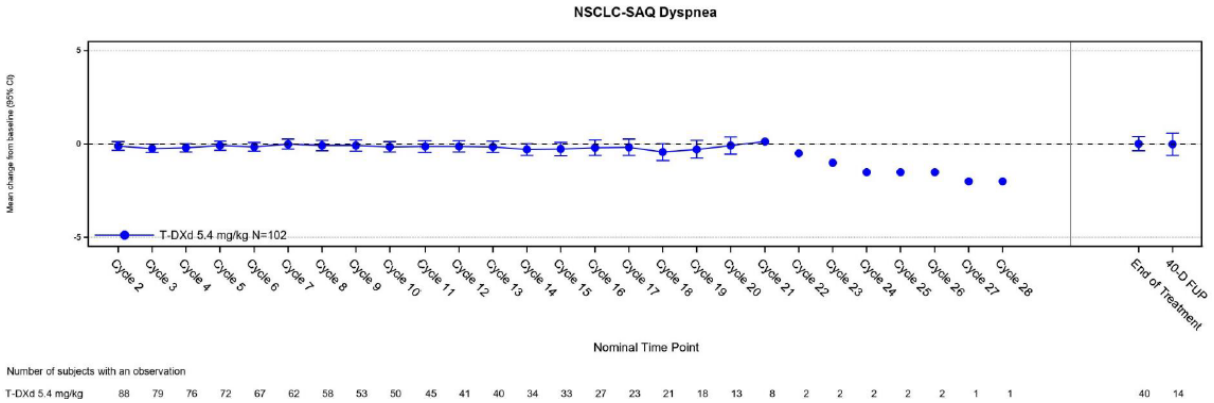


Abbildung 4-59: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Dyspnoe (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

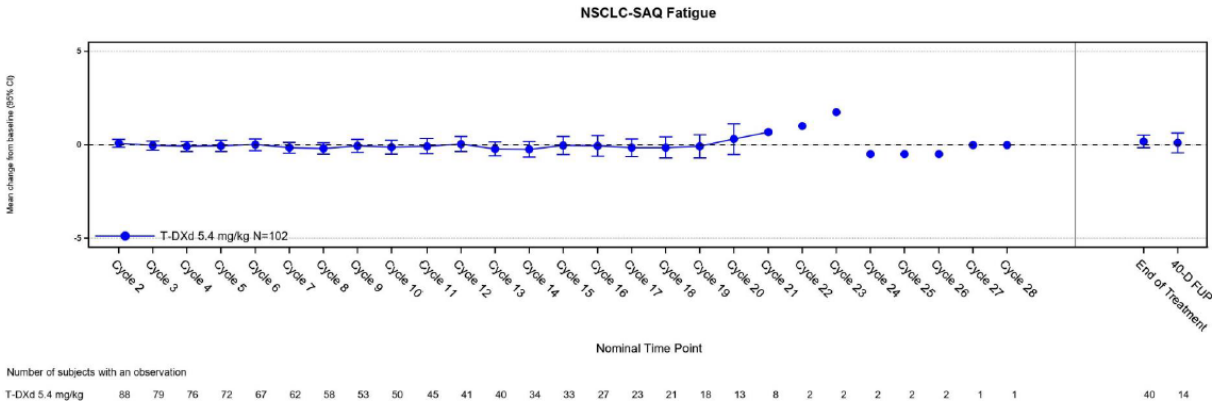


Abbildung 4-60: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Fatigue (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

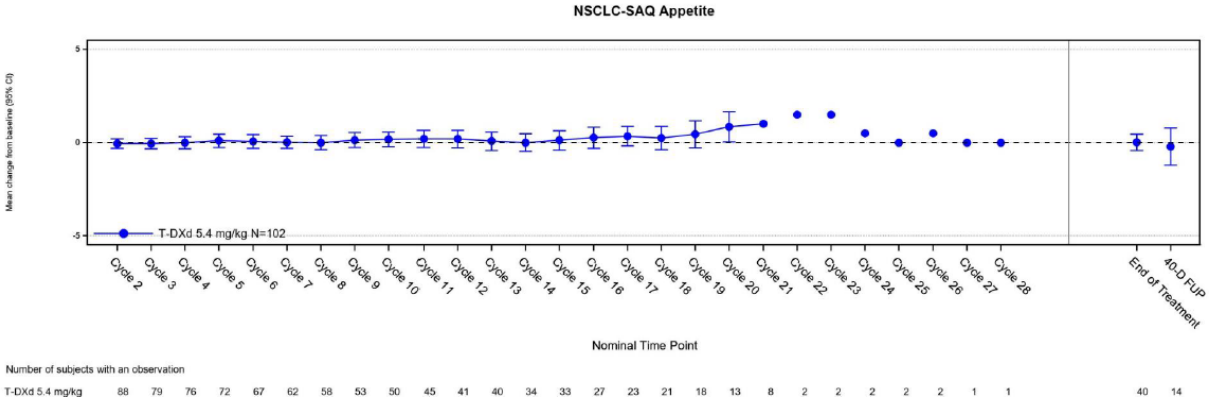


Abbildung 4-61: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt NSCLC-SAQ – Appetit (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.8 Morbidität – EQ-5D-5L VAS aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes. Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und VAS. Im ersten Teil, der Beschreibung des Gesundheitsstatus, sind fünf Dimensionen enthalten: Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Aus diesen fünf Items wird für jede*n Patient*in ein Nutzwert gebildet. Im zweiten Teil bewerten die Patient*innen ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer VAS (100 Punkte-Skala). Dabei stellt ein Wert von 0 den schlechtmöglichsten, ein Wert von 100 hingegen den bestmöglichen Gesundheitszustand dar. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung. Zur Bestimmung des Gesundheitszustandes wird ausschließlich die EQ-5D-5L VAS im vorliegenden Modul 4A herangezogen. <u>Responsekriterium</u> Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowie des Methodenpapiers 6.1 wurde als klinisch relevante Verschlechterung eine Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite gewählt. Dies entspricht für die EQ-5D-5L VAS einem Punktwert von ≥ 15 Punkten. <u>Zensierung</u> Die Angaben zur Zensierung können dem Abschnitt 4.3.2.3.3.1.4 entnommen werden. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des EQ-5D-5L-Fragebogens erfolgte an Tag eins (± drei Tage) jedes Zyklus, am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie zur Visite zur 40-Tage-Nachbeobachtung. Der Wert zu Studienbeginn wurde definiert als die letzte Beantwortung des Fragebogens vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung / dem Datum der ersten Administration der Studienmedikation, je nachdem, was später eintrat. Lag keine Bewertung des Fragebogens vor oder zu Baseline vor, wurde die Beurteilung des Fragebogens vor oder am Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation, welche zeitlich am nächsten zum Datum zur Baseline lag, als Studienbeginn-Bewertung herangezogen. <u>Auswertung</u> Die Darstellung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-5L VAS erfolgte für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS: - Deskriptive Angaben zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Ereigniszeitanalyse, berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI sowie Kaplan-Meier-Kurve) - Graphische Darstellung der mittleren Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigen 95 %-KI. Für den Datenschnitt vom 24.03.2022 liegen für die PRO-Endpunkte keine Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Lung02 vor.
EQ-5D-5L: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level; FAS: Full-Analysis-Set; VAS: Visual Analogue Scale. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Bestimmung des Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D-5L VAS erfolgte auf Basis des FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht wurde (90,2 %; siehe Tabelle 4-79).

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D-5L VAS aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet.

Tabelle 4-79: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den EQ-5D-5L VAS – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 EQ-5D-5L VAS	**T-DXd 5,4 mg/kg**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102	**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**
EQ-5D-5L VAS, n (%)	–	92 (90,2)

EQ-5D-5L: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visual Analogue Scale.

Quelle: (86)

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten des EQ-5D-5L VAS – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 EQ-5D-5L VAS	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102		**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[a]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[a]**
Studienbeginn	–	–	102	95 (93,1)
Zyklus 2, Tag 1	–	–	99	88 (88,9)
Zyklus 3, Tag 1	–	–	89	83 (93,3)
Zyklus 4, Tag 1	–	–	83	79 (95,2)
Zyklus 5, Tag 1	–	–	80	75 (93,8)
Zyklus 6, Tag 1	–	–	76	70 (92,1)
Zyklus 7, Tag 1	–	–	71	65 (91,5)
Zyklus 8, Tag 1	–	–	66	60 (90,9)
Zyklus 9, Tag 1	–	–	60	55 (91,7)
Zyklus 10, Tag 1	–	–	57	53 (93,0)
Zyklus 11, Tag 1	–	–	52	48 (92,3)
Zyklus 12, Tag 1	–	–	50	44 (88,0)
Zyklus 13, Tag 1	–	–	44	43 (97,7)
Zyklus 14, Tag 1	–	–	43	36 (83,7)
Zyklus 15, Tag 1	–	–	36	34 (94,4)
Zyklus 16, Tag 1	–	–	32	27 (84,4)
Zyklus 17, Tag 1	–	–	29	24 (82,8)
Zyklus 18, Tag 1	–	–	25	21 (84,0)
Zyklus 19, Tag 1	–	–	21	18 (85,7)
Zyklus 20, Tag 1	–	–	18	13 (72,2)

DESTINY-Lung02 EQ-5D-5L VAS	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102		**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[a]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[a]**
Zyklus 21, Tag 1	–	–	14	8 (57,1)
Zyklus 22, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 23, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 24, Tag 1	–	–	6	2 (33,3)
Zyklus 25, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 26, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 27, Tag 1	–	–	4	1 (25,0)
Zyklus 28, Tag 1	–	–	2	1 (50,0)
Ende der Studienbehandlung	–	–	75	41 (54,7)
40 Tage Follow-up	–	–	75	14 (18,7)

a: Die Prozentsätze basieren auf dem Anteil der lebenden Patient*innen, von denen erwartet wird, dass sie den Fragebogen zu jeder Visite ausfüllen.

EQ-5D-5L: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visual Analogue Scale.

Quelle: (86)

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Symptomatik anhand des EQ-5D-5L VAS**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
EQ-5D-5L VAS		
n (%)	–	33 (32,4)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	13,6 [10,6; n. e.]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

EQ-5D-5L: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie, n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis;
n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visual Analogue Scale.

Quelle: (86)

Für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS liegen zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022 keine Daten vor.

Zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 verschlechterte sich bei insgesamt 33 von 102 Patient*innen (32,4 %) die EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn. Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung betrug 13,6 Monate (95 %-KI [10,6; n. e.]).

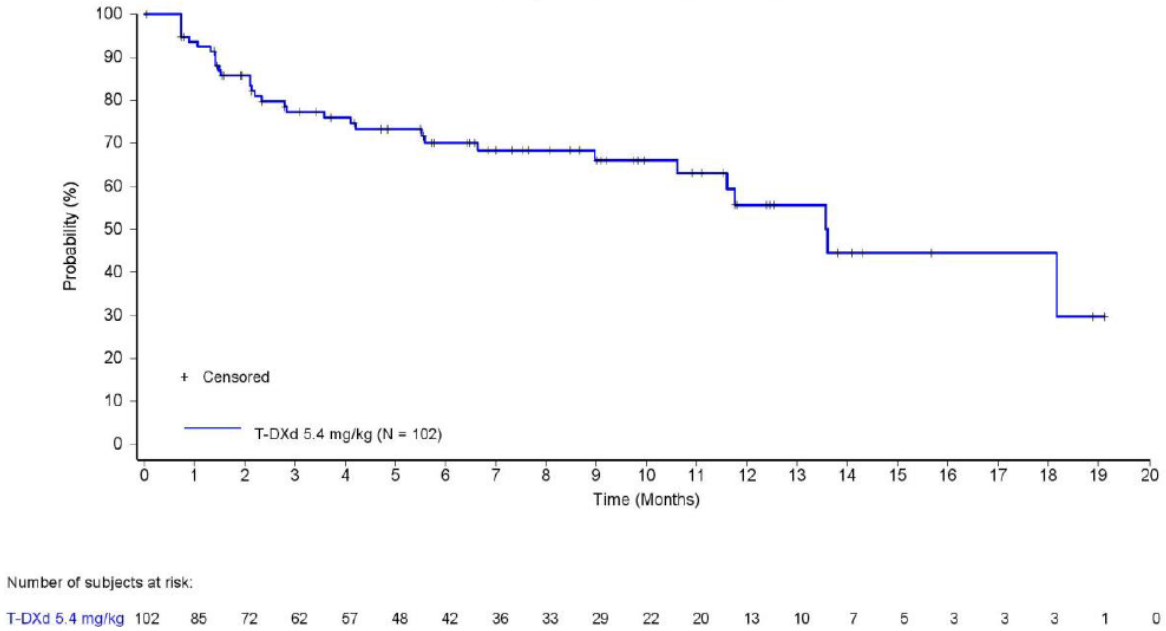


Abbildung 4-62:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: 13,6 [10,6; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

Die Verlaufskurven zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn sind für die EQ-5D-5L VAS in der nachfolgenden Abbildung 4-63 dargestellt.

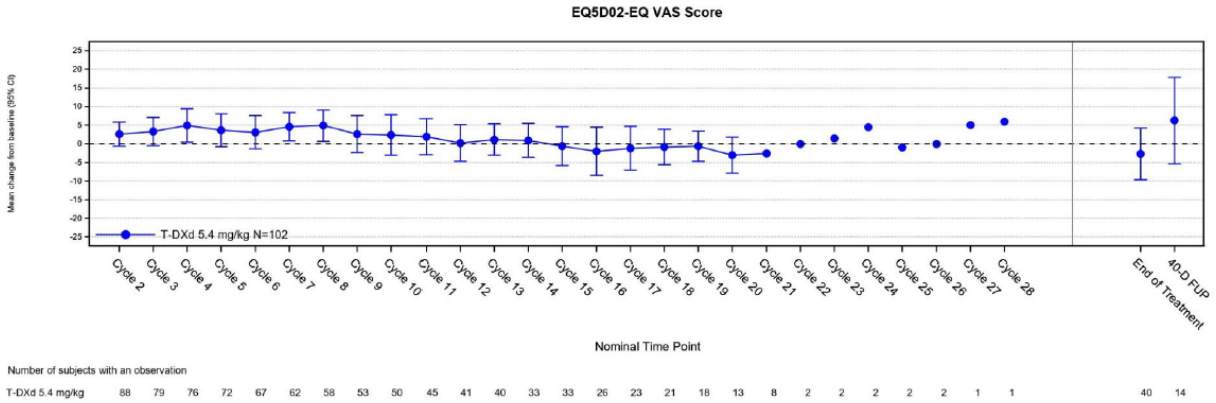


Abbildung 4-63: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.9 Morbidität – PGI aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts PGI – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Hinsichtlich des Endpunktes Patient Global Impression (PGI) wurden nachfolgende drei Parameter erhoben: Mittels des Fragebogens PGI-S konnten die Patient*innen beantworten, welcher Schweregrad ihre allgemeinen Tumorsymptome in den letzten sieben Tagen am besten beschreibt. Die Item-Skala reichte von 0–5 („keine“, „sehr leichte“, „leichte“, „mittelstarke“, „starke“ oder „sehr starke“ Symptome). Anhand des PGI-C konnte die gesamte Veränderung der Tumorsymptome seit Studienbeginn bewertet werden, mit einer Item-Skala von 0–6 („viel besser“, „mäßig besser“, „etwas besser“, „ungefähr gleich“, „etwas schlechter“, „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“). Der PGI-TT erfasste, wie sehr sich die Patient*innen in den letzten sieben Tagen durch die Auswirkungen ihrer Tumorbehandlung gestört gefühlt haben. Die Skala beinhaltete folgende vier Items: „überhaupt nicht“, „ein wenig“, „etwas“, „ziemlich“ und „sehr viel“. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung. <u>Responsekriterium</u> Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowie des Methodenpapiers 6.1 wurde als klinisch relevante Verschlechterung eine Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite gewählt. Dies entspricht für den PGI-S einem Punktwert von ≥ 0,75 Punkten. Das Responder-Konzept wurde nur für den PGI-S angewendet, da für den PGI-C und PGI-TT keine Messungen zu Baseline vorliegen. <u>Zensierung</u> Die Angaben zur Zensierung können dem Abschnitt 4.3.2.3.3.1.4 entnommen werden. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des PGI-S erfolgte an Tag eins (± drei Tage) jedes Zyklus, am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie zur Visite zur 40-Tage-Nachbeobachtung. Der Wert zu Studienbeginn wurde definiert als die letzte Beantwortung des Fragebogens vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung / dem Datum der ersten Administration der Studienmedikation, je nachdem, was später eintrat. Lag keine Bewertung des Fragebogens vor oder zu Baseline vor, wurde die Beurteilung des Fragebogens vor oder am Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation, welche zeitlich am nächsten zum Datum zur Baseline lag, als Studienbeginn-Bewertung herangezogen. Der PGI-C wurde abweichend davon nicht an Tag 1 des ersten Zyklus erhoben. Für den PGI-TT erfolgte die Erhebung, neben Tag 1 des ersten Zyklus, auch zur Visite zur 40-Tage-Nachbeobachtung nicht. <u>Auswertung</u> Für den Datenschnitt vom 24.03.2022 liegen für die PRO-Endpunkte keine Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Lung02 vor. Die Darstellung des PGI erfolgte für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS: - Deskriptive Angaben zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den PGI-S (Ereigniszeitanalyse, berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI sowie Kaplan-Meier-Kurve) - Graphische Darstellung der mittleren Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigen 95 %-KI für alle drei Parameter.
FAS: Full-Analysis-Set; PGI: Patient Global Impression; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-TT: Patient Global Impression of Treatment Tolerability. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Bestimmung des PGI erfolgte auf Basis des FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht wurde (90,2 %; siehe Tabelle 4-84).

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustandes anhand des PGI aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet.

Tabelle 4-84: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem Wert zu Baseline und post-Baseline für den PGI – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 **PGI**	**T-DXd 5,4 mg/kg**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **N = 102**
PGI-S, n (%)	–	92 (90,2)
N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan. Quelle: (86)		

Tabelle 4-85: Rücklaufquoten des PGI – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DESTINY-Lung02 PGI-S[a]	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 N = 102		**Datenschnitt vom 23.12.2022 N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[b]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[b]**
Studienbeginn	–	–	102	95 (93,1)
Zyklus 2, Tag 1	–	–	99	88 (88,9)
Zyklus 3, Tag 1	–	–	89	82 (92,1)
Zyklus 4, Tag 1	–	–	83	79 (95,2)
Zyklus 5, Tag 1	–	–	80	75 (93,8)
Zyklus 6, Tag 1	–	–	76	70 (92,1)
Zyklus 7, Tag 1	–	–	71	65 (91,5)
Zyklus 8, Tag 1	–	–	66	60 (90,9)
Zyklus 9, Tag 1	–	–	60	55 (91,7)
Zyklus 10, Tag 1	–	–	57	53 (93,0)
Zyklus 11, Tag 1	–	–	52	48 (92,3)
Zyklus 12, Tag 1	–	–	50	44 (88,0)
Zyklus 13, Tag 1	–	–	44	43 (97,7)
Zyklus 14, Tag 1	–	–	43	37 (86,0)
Zyklus 15, Tag 1	–	–	36	34 (94,4)
Zyklus 16, Tag 1	–	–	32	27 (84,4)
Zyklus 17, Tag 1	–	–	29	24 (82,8)
Zyklus 18, Tag 1	–	–	25	21 (84,0)
Zyklus 19, Tag 1	–	–	21	18 (85,7)
Zyklus 20, Tag 1	–	–	18	13 (72,2)
Zyklus 21, Tag 1	–	–	14	8 (57,1)
Zyklus 22, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 23, Tag 1	–	–	7	2 (28,6)
Zyklus 24, Tag 1	–	–	6	2 (33,3)
Zyklus 25, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 26, Tag 1	–	–	4	2 (50,0)
Zyklus 27, Tag 1	–	–	4	1 (25,0)
Zyklus 28, Tag 1	–	–	2	1 (50,0)
Ende der Studienbehandlung	–	–	75	41 (54,7)
40 Tage Follow-up	–	–	75	14 (18,7)
a: Die Rücklaufquoten des NSCLC-SAQ wurden beispielhaft anhand des NSCLC-SAQ – Gesamt dargestellt.				

DESTINY-Lung02 **PGI-S[a]**	**T-DXd 5,4 mg/kg**			
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **N = 102**		**Datenschnitt vom 23.12.2022** **N = 102**	
	Erwartet, n	**Erhalten, n (%)[b]**	**Erwartet, n**	**Erhalten, n (%)[b]**
b: Die Prozentsätze basieren auf dem Anteil der lebenden Patient*innen, von denen erwartet wird, dass sie den Fragebogen zu jeder Visite ausfüllen. N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan. Quelle: (86)				

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand des PGI (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Symptomatik anhand des PGI**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
PGI-S		
n (%)	–	44 (43,1)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	9,7 [3,5; n. e.]
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie, n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan. Quelle: (86)		

Bezüglich des Fragebogens PGI-S wurden für den Datenschnitt zum 24.03.2022 keine Daten ausgewertet.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 23.12.2022 hatten 43,1 % der Patient*innen (44/102) eine Verschlechterung der Tumorsymptomatik um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung betrug 9,7 Monate (95 %-KI [3,5; n. e.]).

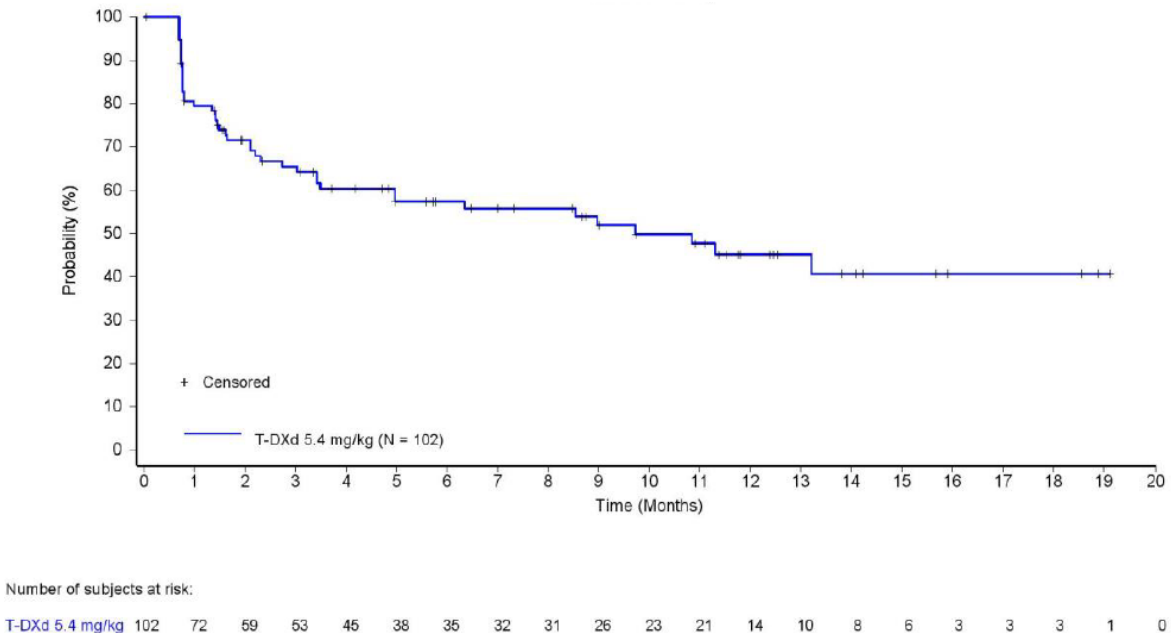


Abbildung 4-64:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PGI-S (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: 9,7 [3,5; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

Die Verlaufskurven zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn sind für die tumorspezifischen Symptome des PGI in der nachfolgenden Abbildung 4-65 bis Abbildung 4-67 dargestellt. Zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 zeigte sich für die Patient*innen für den PGI-C im Mittel über den gesamten Verlauf, dass sie ihren Zustand im Vergleich zum Studienstart zwischen „mäßig besser“ und „etwas besser“ sehen. Hinsichtlich des PGI-TT konnte beobachtet werden, dass die Patient*innen sich im Mittel nur „ein wenig“ bis „etwas“ wegen ihrer Nebenwirkungen beeinträchtigt gefühlt haben.

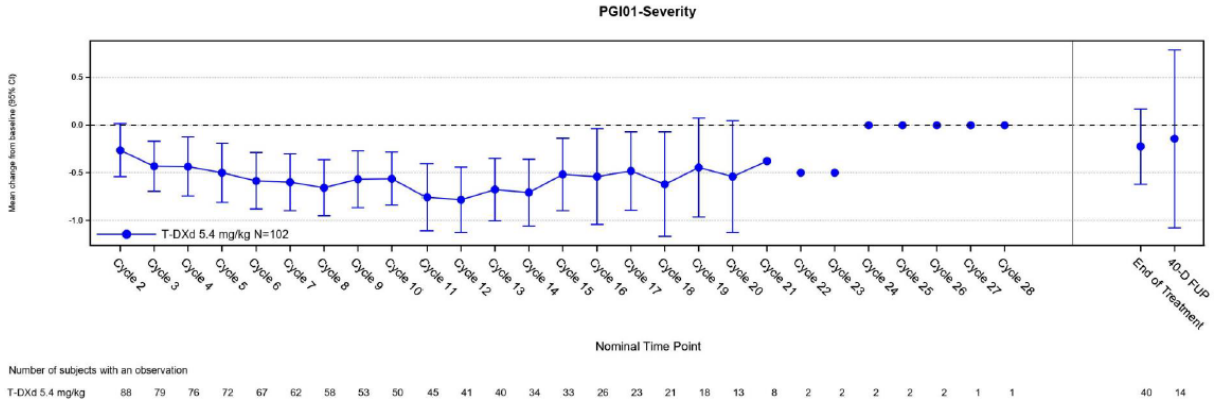


Abbildung 4-65: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGI-S (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

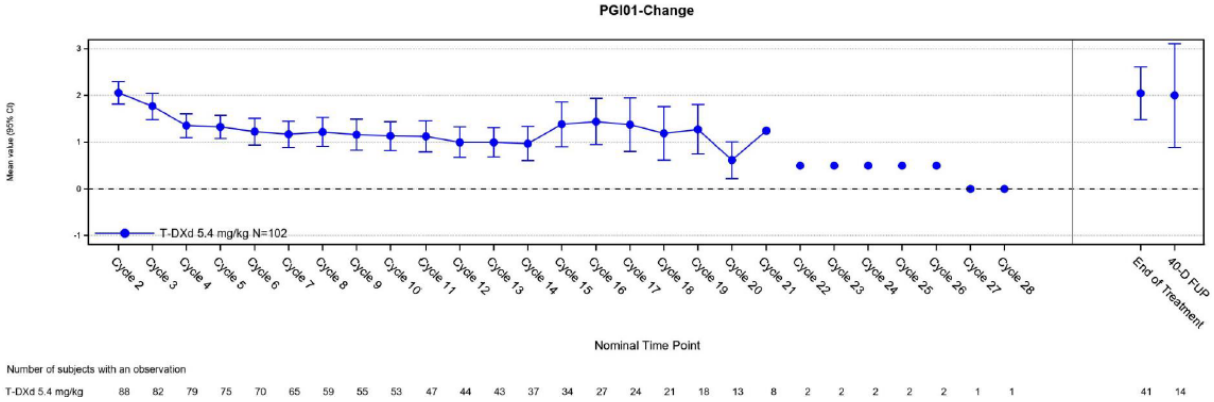


Abbildung 4-66: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGI-C (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

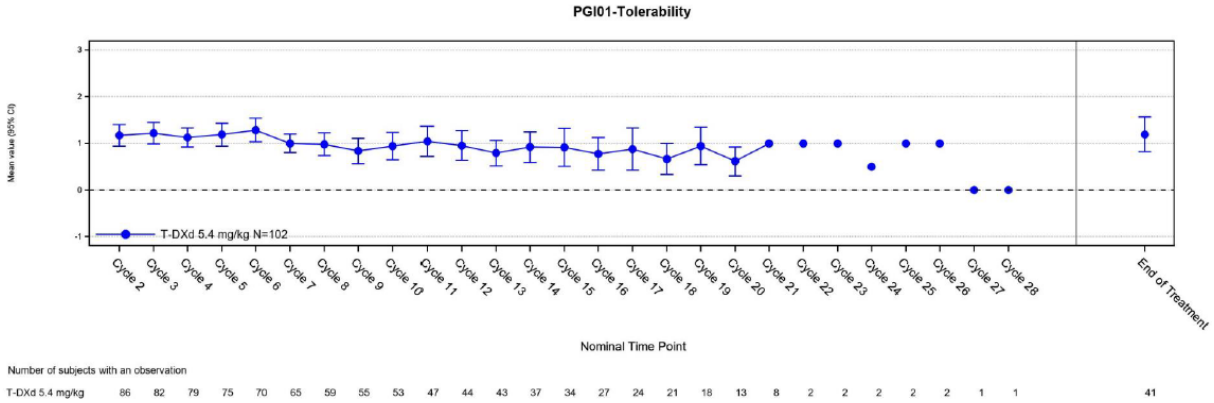


Abbildung 4-67: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt PGI-TT (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Lung02	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30, einem generischen Fragebogen, erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten. Die Einschätzung und Beantwortung der Lebensqualität und Symptomatik wird durch die Patient*innen selbst vorgenommen. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, von welchen fünf Funktionsskalen (Physische, Emotionale, Kognitive und Soziale Funktion sowie Rollenfunktion), sowie ein Globaler Gesundheitsstatus die Lebensqualität abbilden. Während die Funktionsskalen der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet werden, gehören die Symptomskalen und sechs Einzel-Items zur Endpunktkategorie „Morbidität“. Die Fragen der Funktionsskalen werden jeweils anhand einer 4-Punkte-Skala („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) bewertet. Abschließend wird die Lebensqualität auf einer Skala von null („sehr schlecht“) bis sieben („ausgezeichnet“) eingeschätzt. Jede Skala umfasst Werte von 0–100. Höhere Werte auf der Skala bedeuten ein höheres Ausmaß, sodass höhere Werte auf der Funktionsskala eine bessere Funktion widerspiegeln. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung. <u>Responsekriterium</u> Für den EORTC QLQ-C30 wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevante MID angesehen. Auch gemäß den Antworten zu häufig gestellten Fragen auf der Webseite des G-BA wird für den EORTC einschließlich Ergänzungsmodul die Verwendung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant angesehen. <u>Zensierung</u> Die Angaben zur Zensierung können dem Abschnitt 4.3.2.3.3.1.4 entnommen werden. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte an Tag eins (± drei Tage) jedes Zyklus, am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie zur Visite zur 40-Tage-Nachbeobachtung. Der Wert zu Studienbeginn wurde definiert als die letzte Beantwortung des Fragebogens vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung / dem Datum der ersten Administration der Studienmedikation, je nachdem, was später eintrat. Lag keine Bewertung des Fragebogens vor oder zu Baseline vor, wurde die Beurteilung des Fragebogens vor oder am Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation, welche zeitlich am nächsten zum Datum zur Baseline lag, als Studienbeginn-Bewertung herangezogen. <u>Auswertung</u> Die Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des FAS: - Deskriptive Angaben zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Ereigniszeitanalyse, berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode. Kaplan-Meier-Überlebensraten mit zugehörigen 95 %-KI sowie Kaplan-Meier-Kurve) - Graphische Darstellung der mittleren Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigen 95 %-KI.

Studie	Operationalisierung
	Für den Datenschnitt vom 24.03.2022 liegen für die PRO-Endpunkte keine Ergebnisse aus der Studie DESTINY-Lung02 vor.
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; LTSFU: Long-term survival Follow-up; MID: Minimal Important Difference. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte auf Basis des FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht wurde (94,1 % siehe Tabelle 4-64).

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

DESTINY-Lung02	**Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**	
	Datenschnitt vom 24.03.2022 **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 102**
Globaler Gesundheitsstatus		
n (%)	–	50 (49,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	4,9 [2,9; n. e.]
Physische Funktion		
n (%)	–	51 (50,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	5,5 [2,3; n. e.]
Emotionale Funktion		
n (%)	–	34 (33,3)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	n. e. [9,9; n. e.]
Kognitive Funktion		
n (%)	–	51 (50,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	7,2 [2,9; 11,5]
Soziale Funktion		
n (%)	–	50 (49,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	5,5 [2,2; n. e.]
Rollenfunktion		
n (%)	–	51 (50,0)
Mediane Ereigniszeit [95 %-KI][a] in Monaten	–	7,5 [2,8; 18,0]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie, n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

Quelle: (86)

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurden für den Datenschnitt zum 24.03.2022 keine Daten ausgewertet.

Unter den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, mittels welchen die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Behandlung mit T-DXd zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 gemessen werden konnte, trat jeweils bei etwa der Hälfte der Patient*innen bezüglich des globalen Gesundheitsstatus, physischer, kognitiver, sozialer und Rollenfunktion sowie bei einem Drittel hinsichtlich der emotionalen Funktion eine Verschlechterung ein. Die mediane Ereigniszeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung wurde für die emotionale Funktion noch nicht erreicht. Ansonsten lag diese zwischen 4,9 Monaten (95 %-KI [2,9; n. e.]; globaler Gesundheitsstatus) und 7,5 Monaten (95 %-KI [2,8; 18,0]; Rollenfunktion).

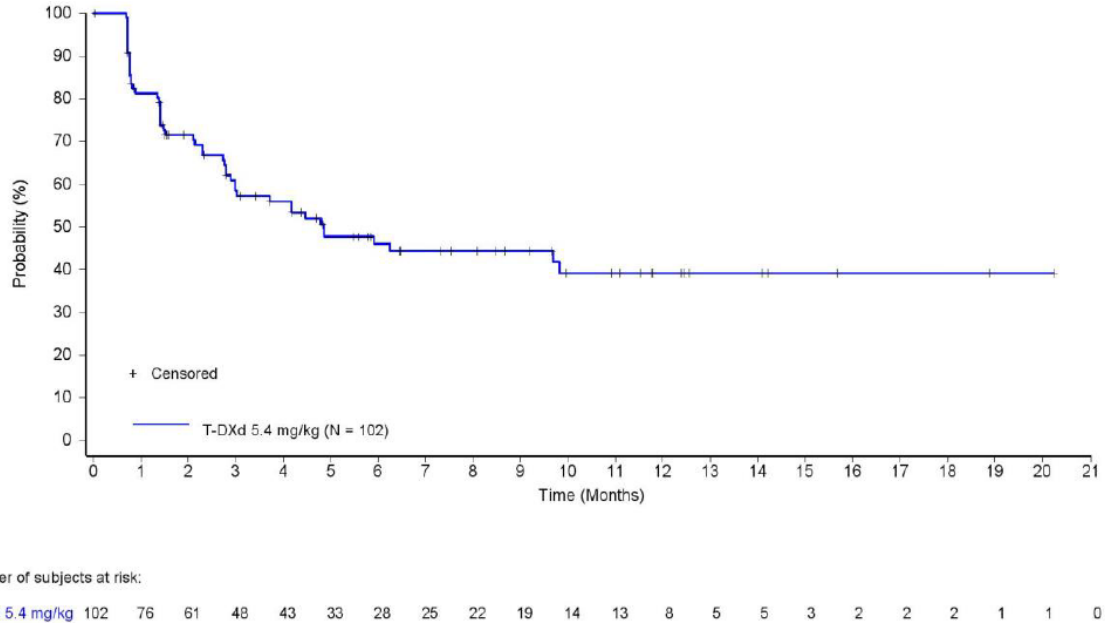


Abbildung 4-68:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 4,9 [2,9; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

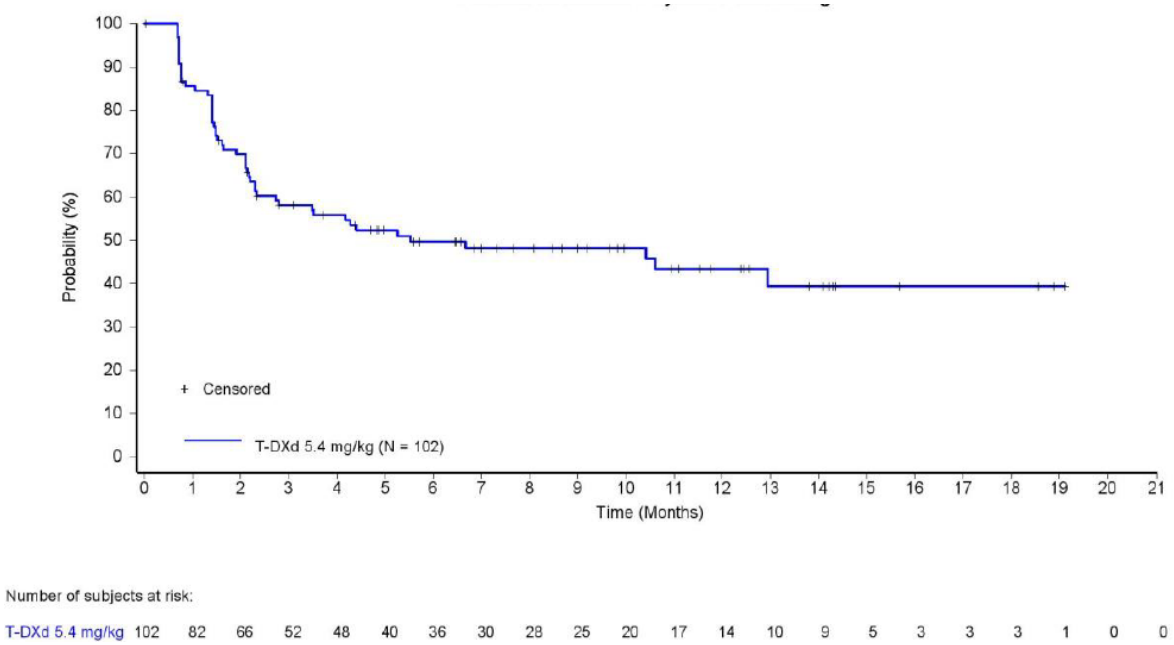


Abbildung 4-69:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 5,5 [2,3; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

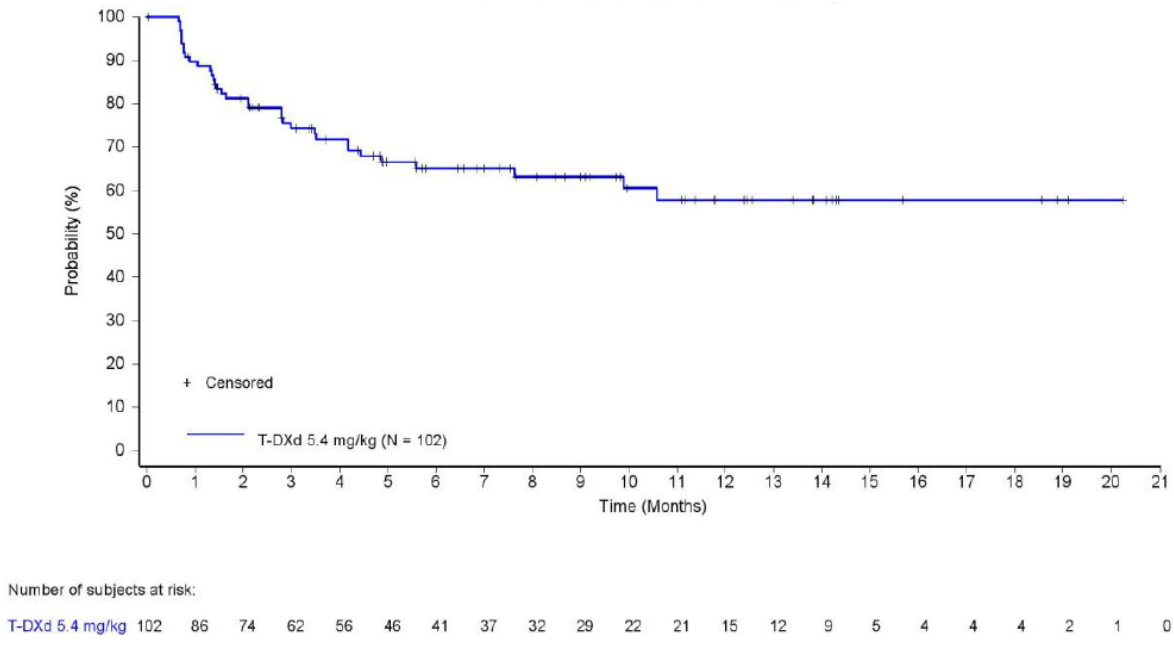


Abbildung 4-70:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [9,9; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

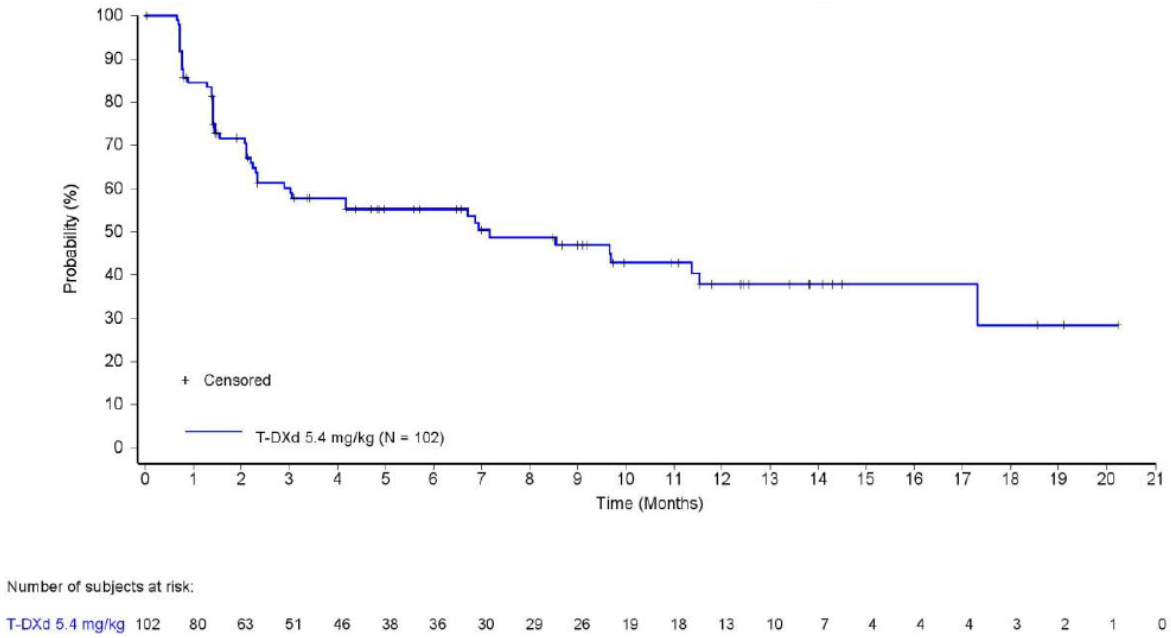


Abbildung 4-71:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 7,2 [2,9; 11,5]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

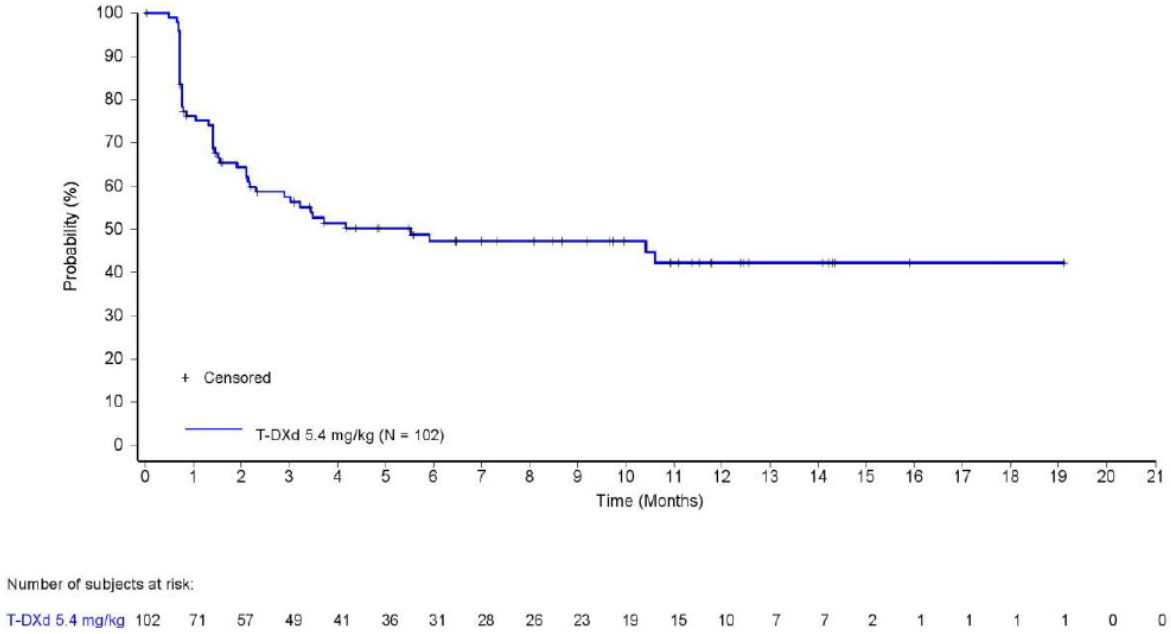


Abbildung 4-72:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 5,5 [2,2; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

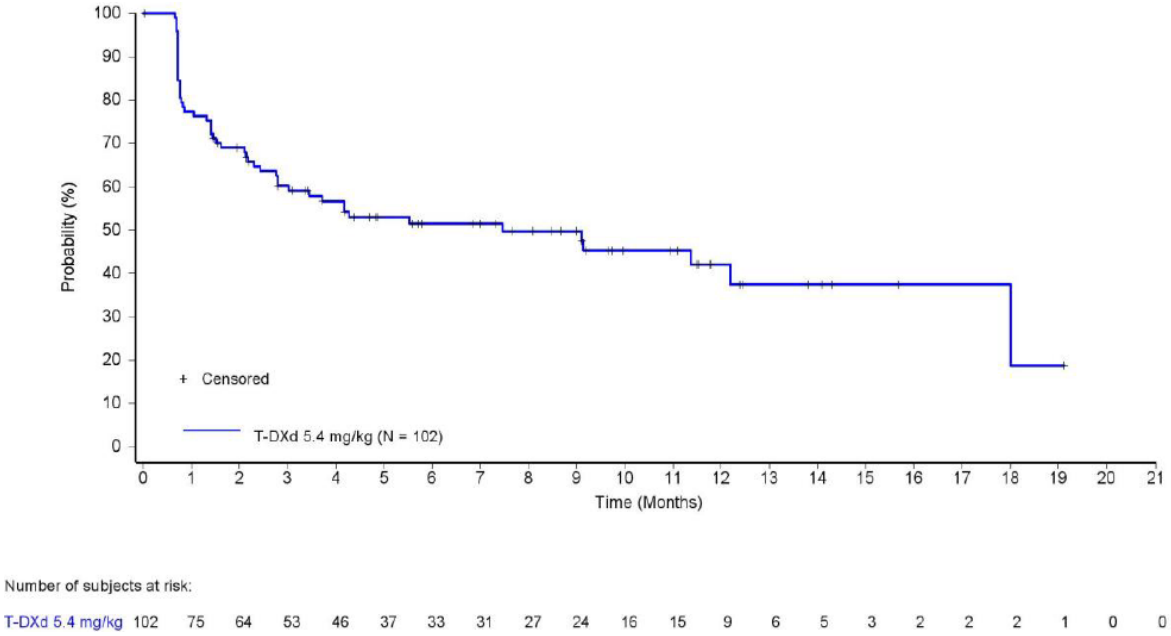


Abbildung 4-73:Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: 7,5 [2,8; 18,0]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

Die Verlaufskurven zur mittleren Veränderung gegenüber Studienbeginn sind für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der nachfolgenden Abbildung 4-74 bis Abbildung 4-79 dargestellt.

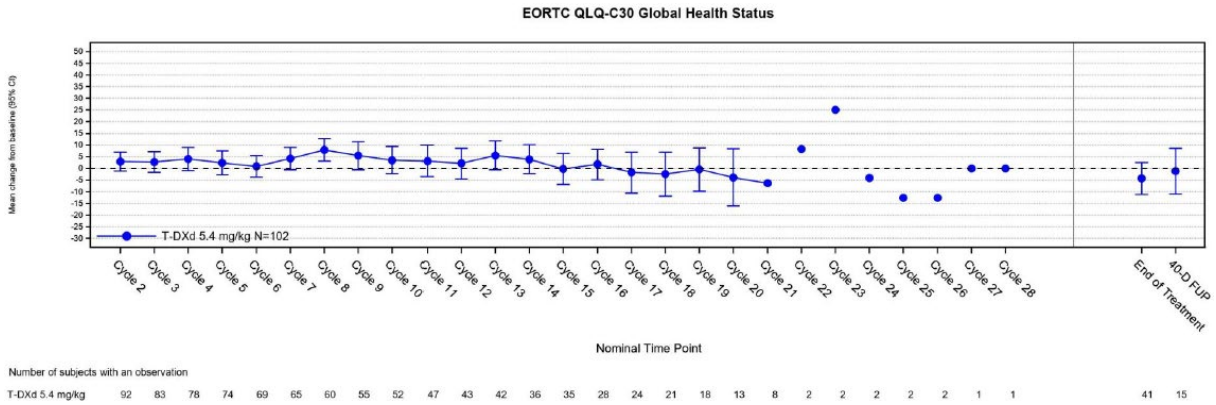


Abbildung 4-74: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

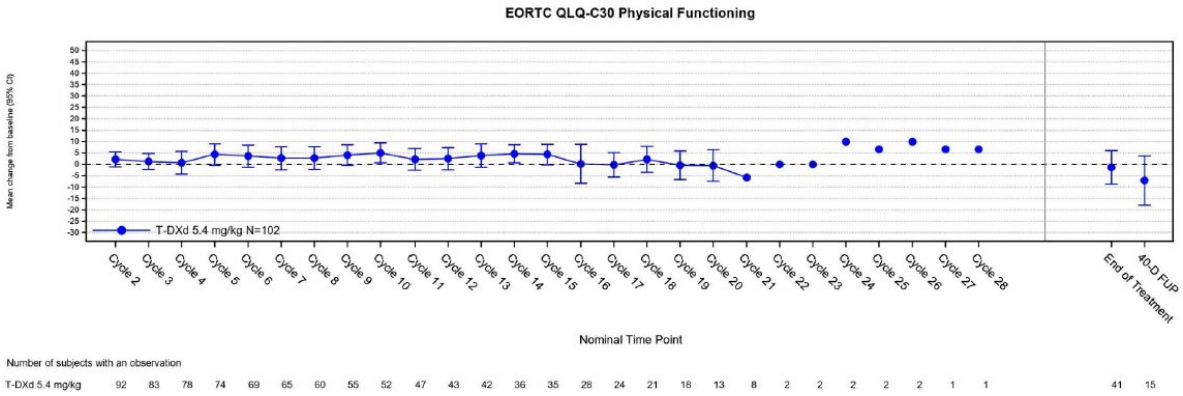


Abbildung 4-75: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

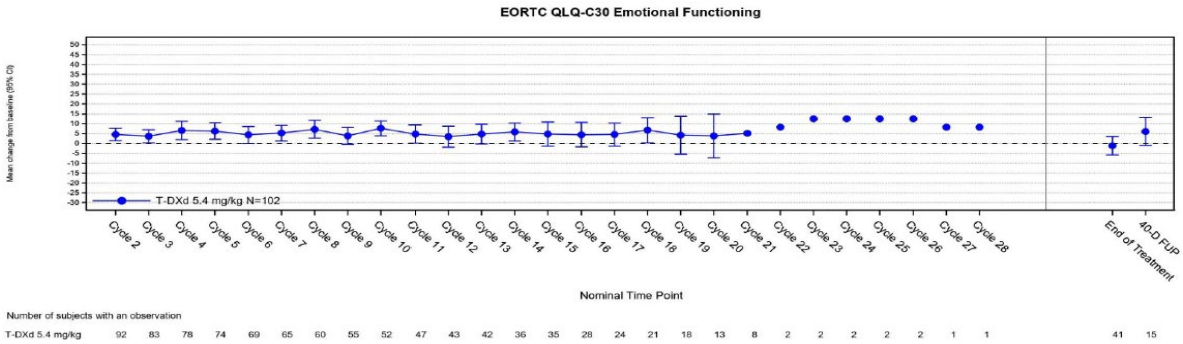


Abbildung 4-76: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

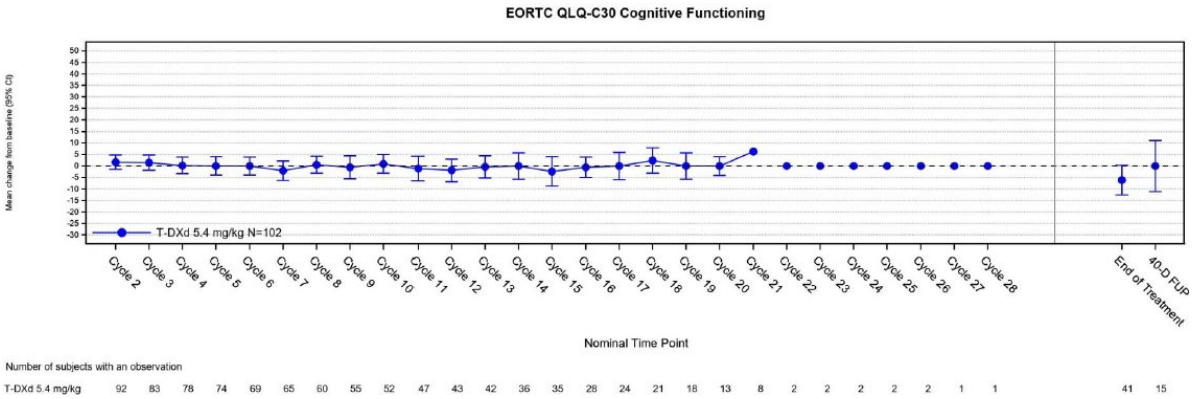


Abbildung 4-77: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

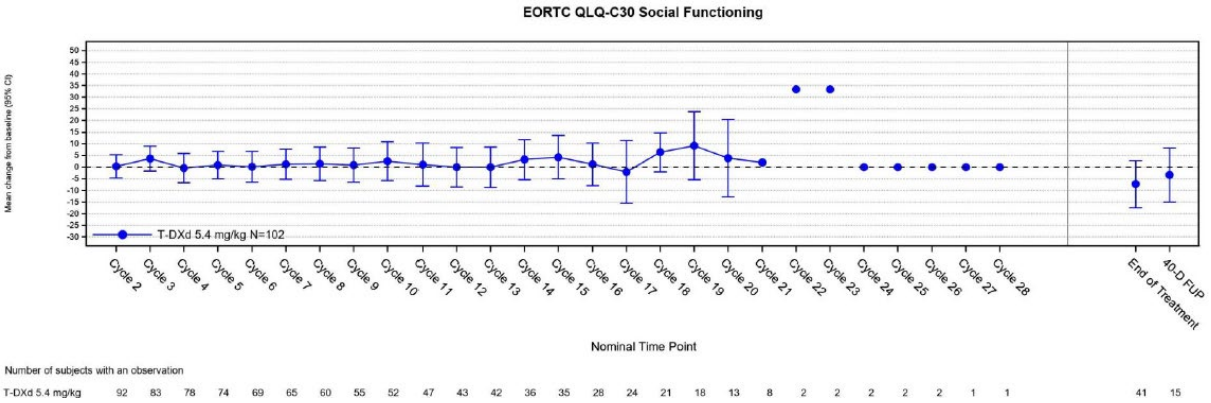


Abbildung 4-78: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

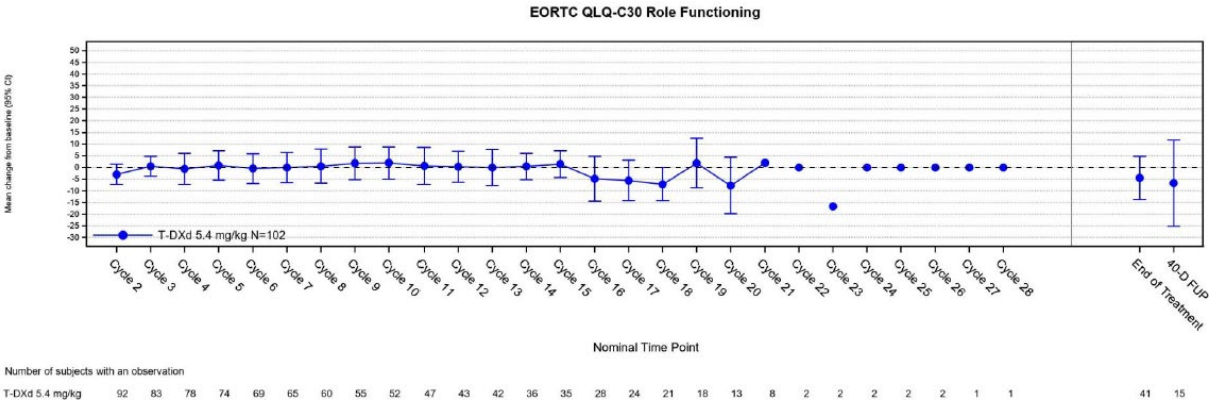


Abbildung 4-79: Verlauf über die Zeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
40-D FUP: 40 Tage Follow-up Periode; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.1.11 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung

DESTINY-Lung02	Ein UE ist in der Studie DESTINY-Lung02 definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem*r Patient*in nach Anwendung eines Arzneimittels, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Ein UE konnte daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wurde oder nicht.
	Die Einteilung der Schweregrade der UE erfolgte basierend auf der NCI CTCAE Version 5.0. Eine Einteilung in nicht schwer bzw. schwer kann wie folgt vorgenommen werden:
	• Nicht schwer
	  o Grad 1 (mild)
	  o Grad 2 (moderat)
	• Schwer
	  o Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend)
	  o Grad 4 (lebensbedrohlich)
	  o Grad 5 (Tod)
	Die Progression der Erkrankung sollte nicht als UE/SUE gemeldet werden. Starb ein*e Patient*in dennoch an einer PD ohne andere unmittelbare Ursachen, so sollte „Progression der Erkrankung“ als SUE berichtet und im dafür vorgesehenen eCRF erfasst werden.
	TEAE
	Ein unter der Behandlung auftretendes UE (treatment-emergent adverse events, TEAE) war definiert als ein UE, das vor Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments nicht bestand oder als ein UE, das sich nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments bis 47 Tage nach Gabe der letzten Dosis des Studienmedikaments in Schweregrad oder Schwere verschlimmerte. TEAE wurden nach der zum Zeitpunkt des Datenschnittes aktuellen Version nach MedDRA 25.1 kodiert.
	Weiterhin werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patient*innen mit TEAE nach SOC und PT nach MedDRA dargestellt. Die nachfolgend aufgeführten Sicherheitsendpunkte und Endpunktdarstellungen beziehen sich allesamt auf die unter der Behandlung auftretenden UE.
	SUE
	SUE waren definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei jeder Dosierung der Studienmedikation
	• tödlich verlief;
	• lebensbedrohlich war (ein UE wurde als „lebensbedrohlich“ im Zusammenhang mit „schwerwiegend“ angesehen, wenn dessen Auftreten den*die Patient*in einem unmittelbaren Todesrisikos aussetzte. UEs, deren Auftreten in einer schwereren Form den Tod versursacht hätten können, wurden nicht eingeschlossen);
	• eine stationäre Hospitalisierung erforderlich machte oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des*r Patient*in nach sich zog
	• eine bleibende oder signifikante Behinderung/Unfähigkeit oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten, nach sich zog;

Studie	Operationalisierung
	• zu einer angeborenen Anomalie/einem angeborenen Geburtsdefekt führte; • andere medizinisch wichtige Ereignisse nach sich zog. • Bei der Entscheidung, ob die Meldung von SUE in anderen Situationen angemessen ist, sollte ärztliches oder wissenschaftliches Urteilsvermögen angewandt werden, wie z. B. bei wichtigen medizinischen Ereignissen, die zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder zum Tod oder zu einem Krankenhausaufenthalt führten, aber den*die Patient*in gefährden konnten oder einen medizi¬nischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Diese Ereignisse sollten in der Regel als schwerwiegend angesehen werden. Schwerwiegende Ereignisse, die ebenso Wirksamkeitsendpunkte (z. B. PD) und/oder Sicherheitsendpunkte waren, wurden von der SUE-Erfassung und der beschleunigten Berichterstattung ausgenommen. **UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten** Als UE, die zum Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation geführt haben, wurden alle Abbrüche gewertet, die aufgrund von UE erfolgten. **UE von besonderem Interesse** Die folgenden UE von besonderem Interesse waren im Studienprotokoll definiert: • Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis • Linksventrikuläre Dysfunktion **UE nach SOC und PT** Die Darstellung der UE nach SOC und PT je Schweregrad erfolgt nach folgenden Kriterien: • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer*innen oder bei 10 Studienteilnehmern*innen und ≥ 1 % der Studienteilnehmer*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. • Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) nach SOC und PT, die bei ≥5 % der Studienteilnehmer*innen oder bei 10 Studienteilnehmern*innen und ≥1 % der Studienteilnehmer*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. • SUE nach SOC und PT, die bei ≥5 % der Studienteilnehmer*innen oder bei 10 Studienteilnehmern*innen und ≥1 % der Studienteilnehmer*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. <u>Zensierung</u> Die Auswertung der Time-to-Event-Analyse bezieht sich auf den Zeitpunkt der ersten Administration der Studienmedikation und wurde bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gemessen. Für die Sicherheitsendpunkte erfolgte die Zensierung bei Patient*innen ohne Auftreten eines UE frühestens zum Zeitpunkt des Todes, des Beginns einer neuen Anti-Krebs-Therapie, des letzten Behandlungsdatums + 47 Tage oder des letzten Zeitpunkt des Kontaktes. <u>Erhebungszeitpunkte</u> UE (außer SUE): UE wurden ab der ersten Einnahme der Studienmedikation, an Tag eins (±drei Tage) jedes Zyklus, am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie zur Visite zur 40-Tage-Nachbeobachtung dokumentiert. SUE wurden ab dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung, an Tag eins (±drei Tage) jedes Zyklus, am Ende der Behandlung mit der Studienmedikation sowie zur Visite zur 40-Tage-Nachbeobachtung dokumentiert. SUE, die nach dem 40-Tage-Follow-up eintraten oder sich verschlimmerten, wurden ebenfalls als TEAE bewertet und im eCRF dokumentiert, wenn sie in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. SUE wurden bis zu ihrer Rückbildung, bis sie der Prüfarzt als stabil bewertete, Lost-to-Follow-up oder bis eine andere Begründung für das Ereignis vorlag, nachverfolgt.

Studie	Operationalisierung
	Auswertung Die Darstellung der Sicherheitsendpunkte erfolgte für den Datenschnitt vom 24.03.2022 und für den finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 deskriptiv auf Basis des SAF (berechnet mit Brookmeyer-Crowley-Methode). Der Median sowie die Überlebensraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: (73, 81)	

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.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Lung02	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie, für welche anhand des Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden kann. Weder die Patient*innen, noch die Prüfärzte waren in Kenntnis der erhaltenen Dosis T-DXd.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA Version 25.1 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der National Cancer Institut (NCI)-CTCAE-Kriterien Version 5.0. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAS-Population, in welcher alle Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Da in der Studie T-DXd als alleiniger

Wirkstoff verabreicht wurde, kann es zum übermäßigen Berichten von üblichen UEs kommen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE folglich als hoch bewertet.

4.3.2.3.3.1.11.1 Sicherheit – Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg N = 101**		**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg N = 101**	
	n (%)	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**
Jegliche UE	97 (96,0)	0,1 [0,1; 0,1]	101 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]
SUE	30 (29,7)	n. e. [6,1; n. e.]	37 (36,6)	n. e. [10,1; n. e.]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	41 (40,6)	7,2 [4,7; n. e.]	53 (52,5)	7,2 [4,1; n. e.]
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	97 (96,0)	0,1 [0,1; 0,1]	101 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]
UE, die zum Therapieabbruch führten	8 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15 (14,9)	n. e. [14,5; n. e.]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.
Quelle: (85, 86)

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022 trat bei 97/101 Patient*innen (96,0 %) in der Studie DESTINY-Lung02 mindestens ein UE auf, wobei die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten 0,1 Monate (95 %-KI [0,1; 0,1]) betrug. Alle Patient*innen mit einem UE wiesen gleichzeitig auch mindestens ein nicht schweres UE gemäß CTCAE Grad < 3 auf. Mindestens ein SUE konnte bei 30 Patient*innen (29,7 %) beobachtet werden, der Median wurde zum Datenschnitt noch nicht erreicht (95 %-KI [6,1; n. e.]). Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 konnten bei 41 Patient*innen (40,6 %) mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 7,2 Monaten (95 %KI [4,7; n. e.]) festgestellt werden. Bei insgesamt 8 Patient*innen (7,9 %) führte ein UE zum Therapieabbruch, wobei der Median noch nicht erreicht wurde.

Jegliche und nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE konnten zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 bei allen der 101 Patient*innen des SAS festgesellt werden. Die mediane Zeit inkl. 95 %-KI waren dabei identisch zum Datenschnitt vom 24.03.2022. Bei etwa einem Drittel der Patient*innen (37/101; 36,6 %) trat mindestens ein SUE auf, die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde weiterhin noch nicht erreicht (95 %-KI [10,1; n. e.]). Der Median der

schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE belief sich bei den 53 betroffenen Patient*innen (52,5 %) auf 7,2 Monate (95 %-KI [4,1; n. e.]). Bei den 14,9 % der Patient*innen (15/101), deren UE zu einem Therapieabbruch führte, wurde der Median weiterhin noch nicht erreicht (95 %-KI [14,5; n. e.]).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse unterteilt nach CTCAE-Grad (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 101**	**Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **N = 101**
	n (%)	**n (%)**
UE CTCAE-Grad 1	93 (92,1)	98 (97,0)
UE CTCAE-Grad 2	83 (82,2)	92 (91,1)
UE CTCAE-Grad 3	38 (37,6)	49 (48,5)
UE CTCAE-Grad 4	9 (8,9)	12 (11,9)
UE CTCAE-Grad 5	4 (4,0)	6 (5,9)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: (85, 86)		

Der höchste Anteil an Patient*innen, welche zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022 mindestens ein UE aufwiesen, war von geringem Schweregrad (92,1 % mit CTCAE-Grad 1 und 82,2 % mit CTCAE-Grad 2). Im Umkehrschluss hatten nur sehr wenige Patient*innen ein schweres UE-Ereignis (8,9 % mit CTCAE-Grad 4 und 4,0 % mit CTCAE-Grad 5).

Auch zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 23.12.2022 zeigte die Mehrheit der Patient*innen ein UE von CTCAE-Grad 1 (97,0 %) oder Grad 2 (91,1 %). Mit 11,9 % (CTCAE-Grad 4) bzw. 5,9 % (CTCAE-Grad 5) wies nur ein geringer Prozentsatz an Patient*innen ein schwerwiegendes bzw. tödliches UE-Ereignis auf.

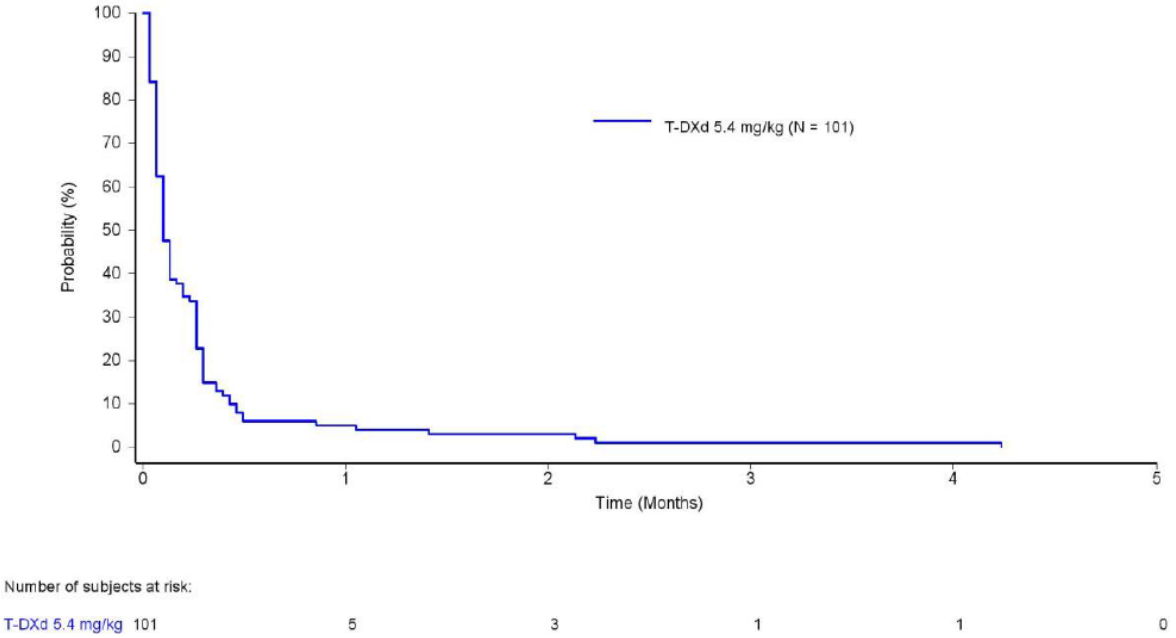


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtrate UE (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: 0,1 [0,1; 0,1]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

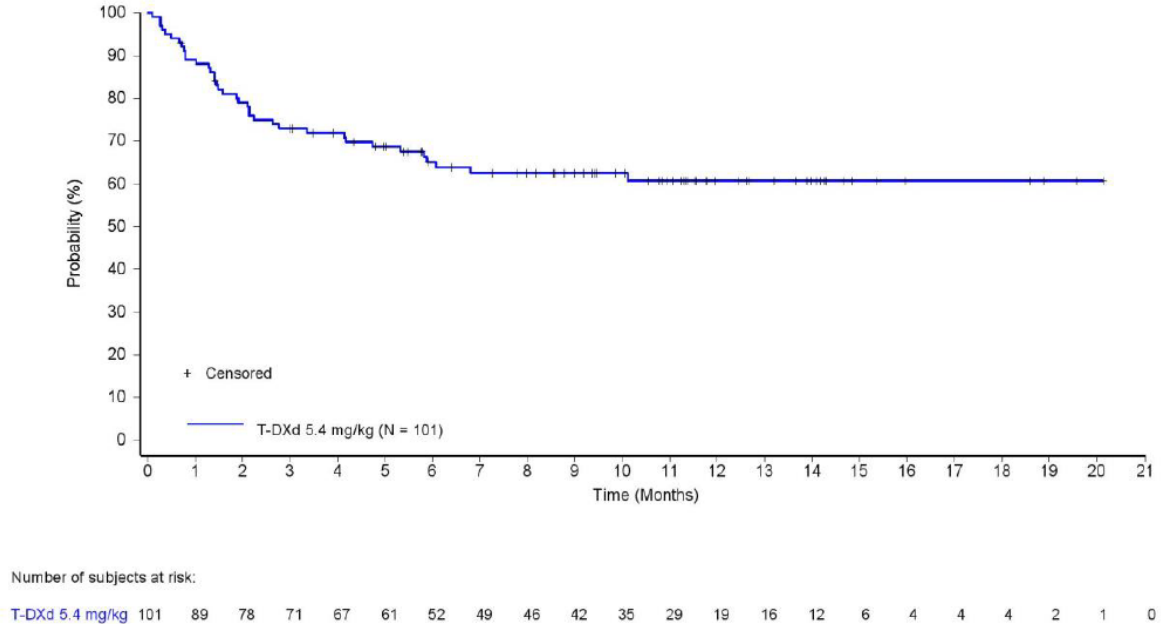


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Median [KI]: n. e. [10,1; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

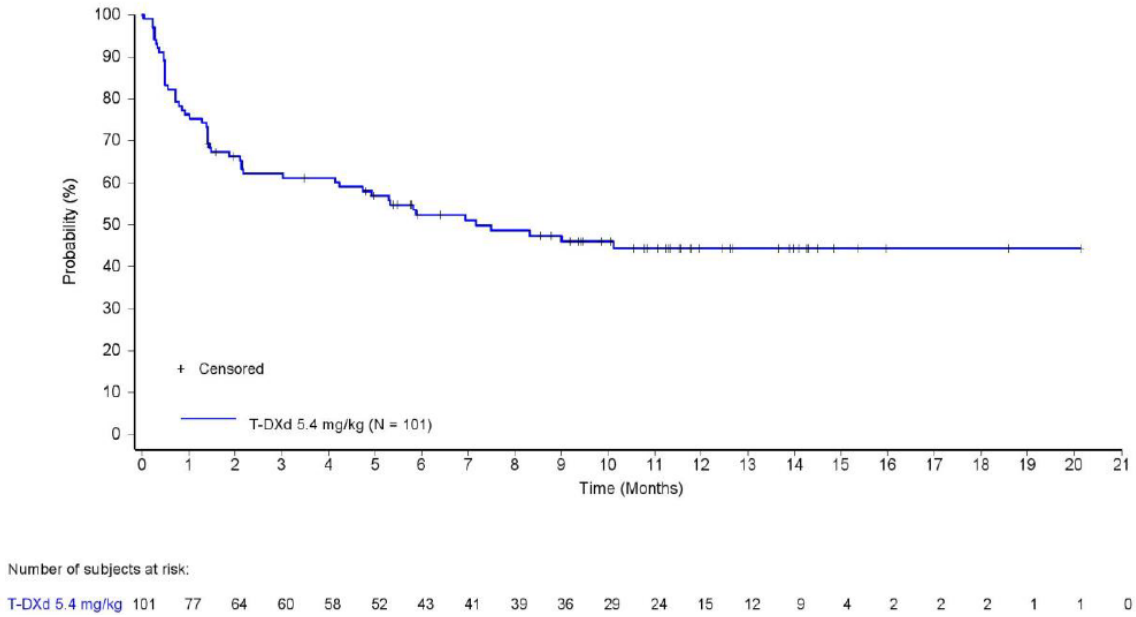


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 7,2 [4,1; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

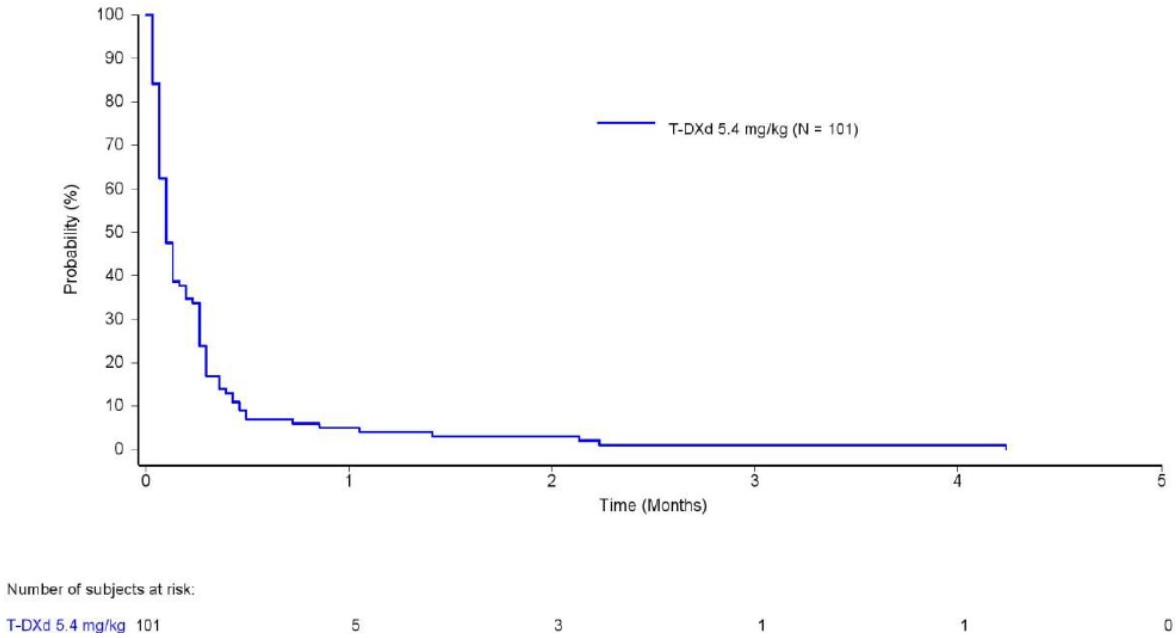


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt nicht schwere unerwünschte Ereignisse (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: 0,1 [0,1; 0,1]
KI: Konfidenzintervall; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

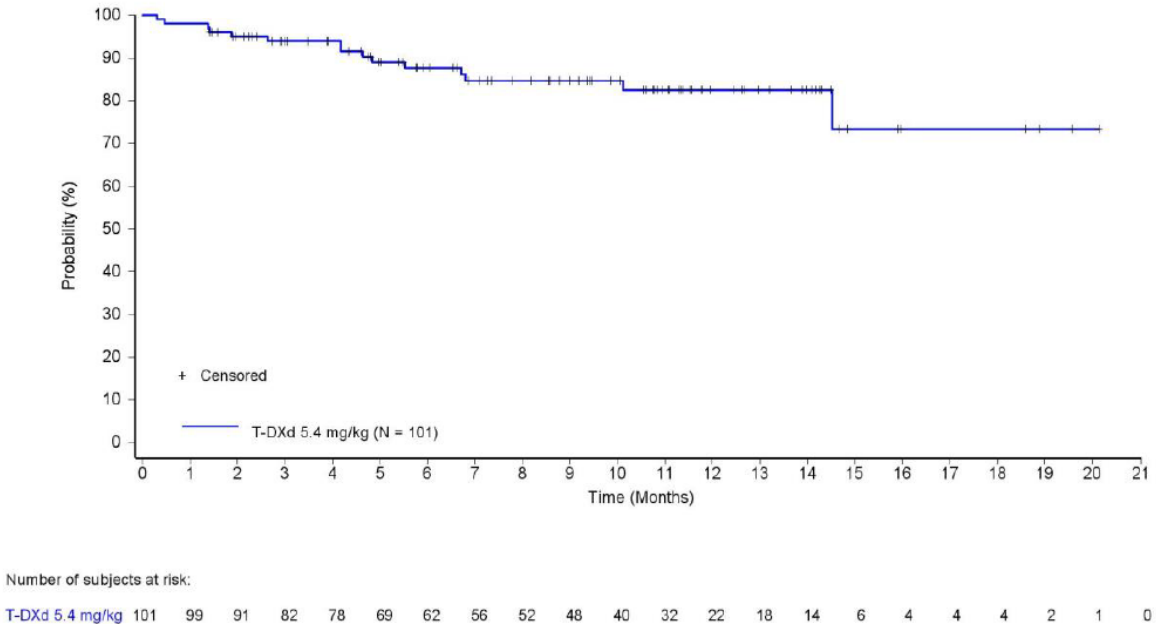


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [14,5; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

4.3.2.3.3.1.11.2 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**		**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**	
	n (%)	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**
Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	6 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
Linksventrikuläre Dysfunktion	1 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht.
Quelle: (85, 86)

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**		**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**	
	n (%)	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**
Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]
Linksventrikuläre Dysfunktion	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht.
Quelle: (85, 86)

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**		**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**	
	n (%)	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**
Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	1 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]
Linksventrikuläre Dysfunktion	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht.
Quelle: (85, 86)

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt nicht schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad < 3) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**		**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**	
	n (%)	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**
Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	5 (5,0)	–	11 (10,9)	–
Linksventrikuläre Dysfunktion	1 (1,0)	–	1 (1,0)	–

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht.
Quelle: (85, 86)

Bei insgesamt 6 Patient*innen (5,9 %) wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 24.03.2022 eine adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis festgestellt. Darunter wurde lediglich bei 2 Patient*innen (2,0 %) diese als schwerwiegend eingestuft. Nur bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,0 %) wurde eine linksventrikuläre Dysfunktion

beobachtet; diese wurde als nicht schwer (CTCAE-Grad < 3) bewertet. Der Median wurde bislang nicht erreicht.

Zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 trat bei 13 Patient*innen (12,9 %) eine adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und lediglich bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,0 %) eine linksventrikuläre Dysfunktion auf. Letztere war von nicht schwerem Ausmaß (CTCAE-Grad < 3). Insgesamt 4 Patient*innen (4,0 %) hatten eine schwerwiegende, 2 Patient*innen (2,0 %) eine schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Großteil an Patient*innen (11/101; 10,9 %) eine nicht schwere (CTCAE-Grad < 3) adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis. Der Median wurde weiterhin für alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg noch nicht erreicht.

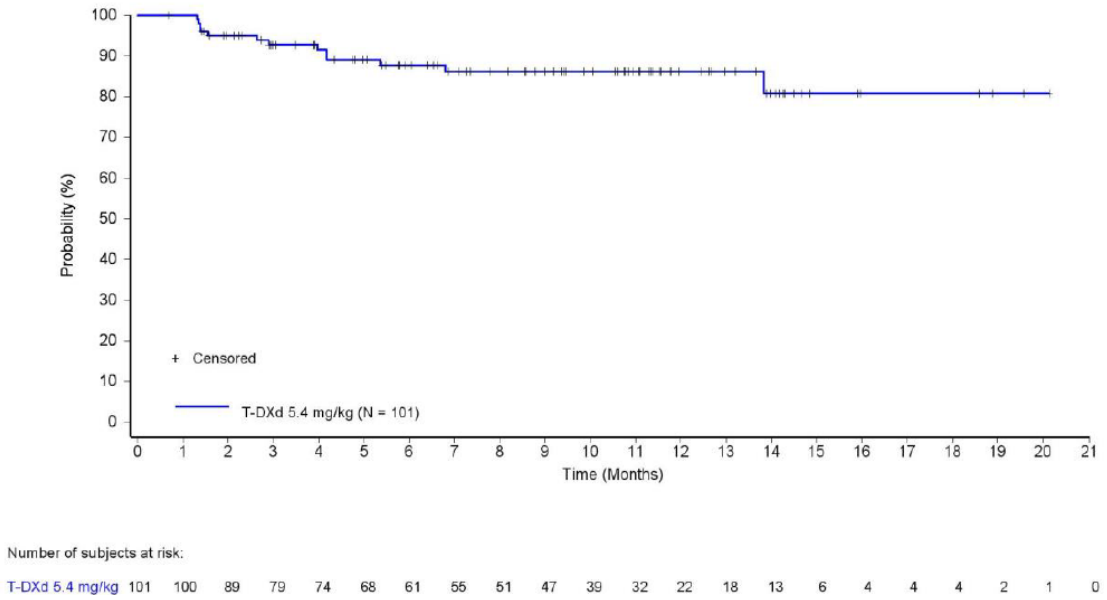


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [n. e.; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

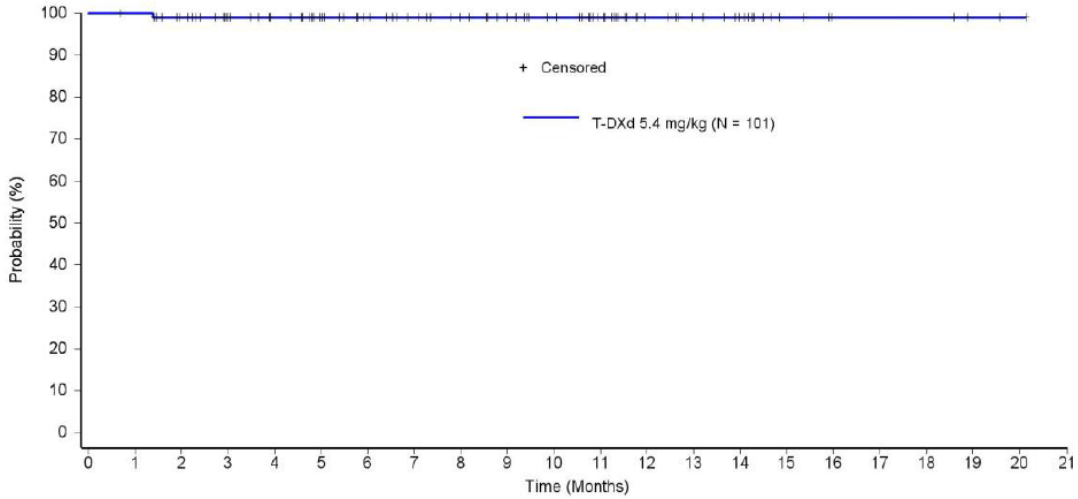


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Linksventrikuläre Dysfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [n. e.; n. e.]

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

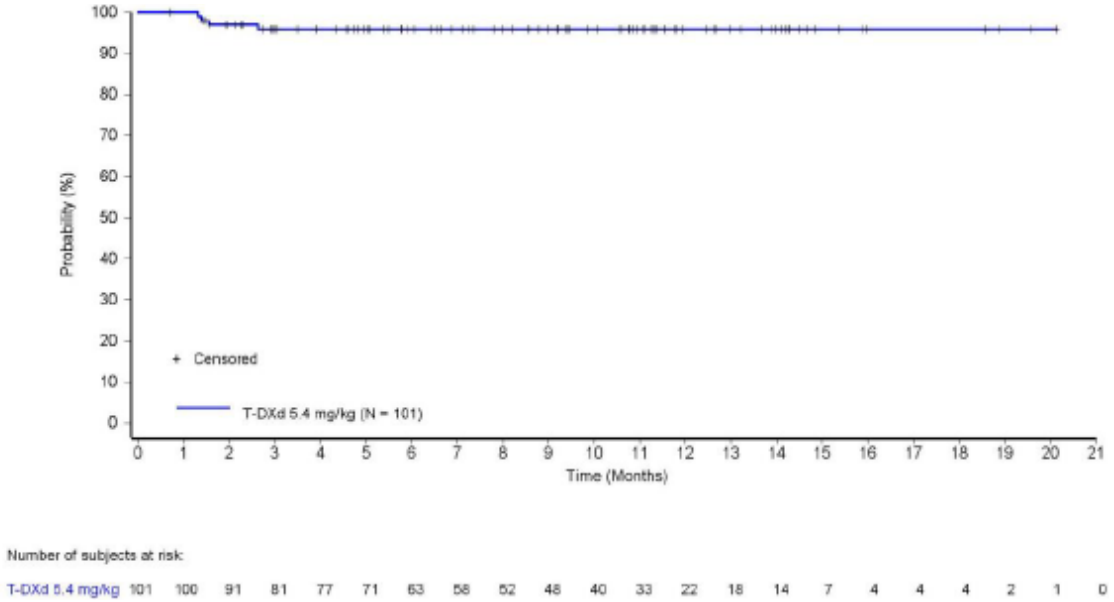


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [n. e.; n. e.]

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

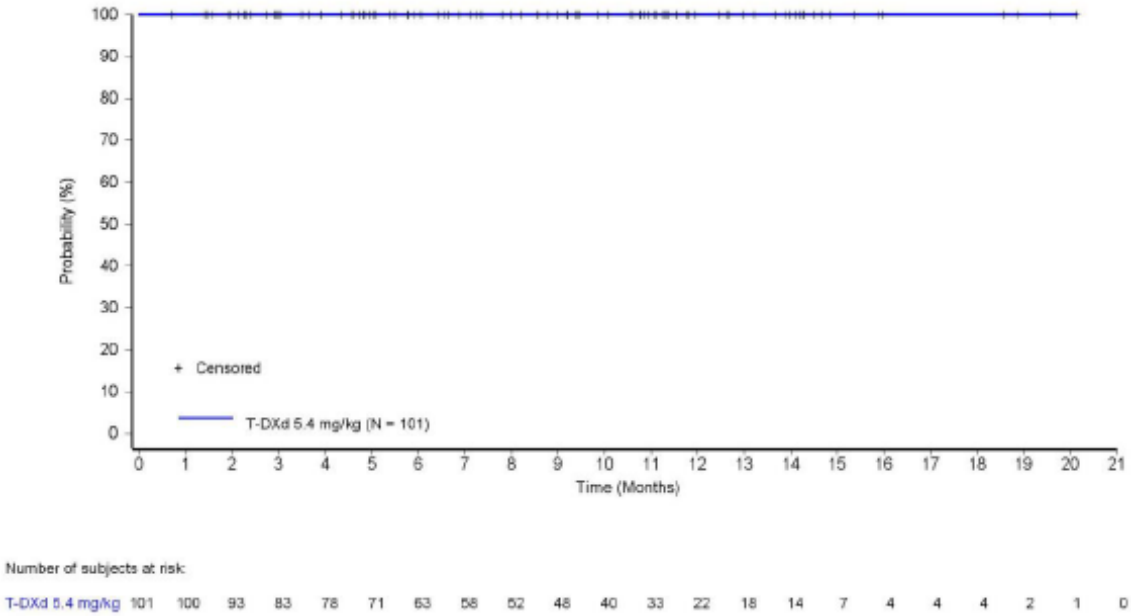


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Linksventrikuläre Dysfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [n. e.; n. e.]

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

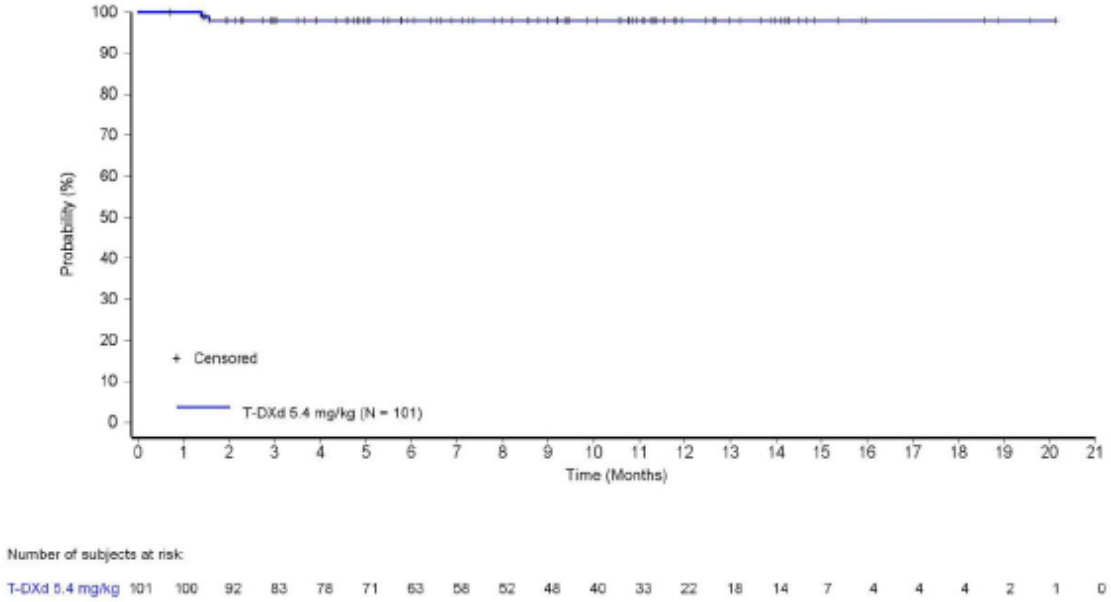


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) – Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [n. e.; n. e.]

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Quelle: (86)

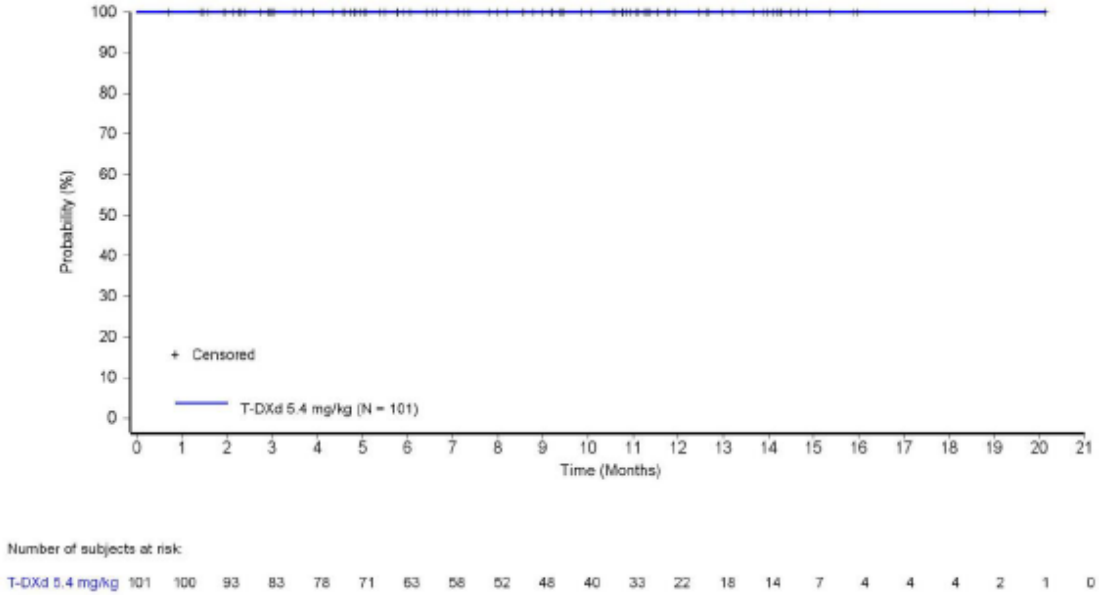


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) – Linksventrikuläre Dysfunktion (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Median [KI]: n. e. [n. e.; n. e.]
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan
Quelle: (86)

4.3.2.3.3.1.11.3 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % oder bei 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**		**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**	
	n (%)	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gesamt	38 (37,6)	n. e. [4,1; n. e.]	43 (42,6)	11,7 [4,2; n. e.]
PT: Anämie	34 (33,7)	n. e. [4,2; n. e.]	37 (36,6)	n. e. [10,8; n. e.]
PT: Neutropenie	–	–	12 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamt	82 (81,2)	0,2 [0,1; 0,3]	88 (87,1)	0,1 [0,1; 0,3]
PT: Obstipation	31 (30,7)	n. e. [6,0; n. e.]	37 (36,6)	n. e. [12,6; n. e.]
PT: Diarrhö	19 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	23 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Übelkeit	62 (61,4)	0,3 [0,2; 0,8]	68 (67,3)	0,3 [0,2; 0,5]
PT: Stomatitis	11 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Erbrechen	25 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	32 (31,7)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Gesamt	41 (40,6)	7,0 [3,2; n. e.]	57 (56,4)	4,4 [2,6; 12,7]
PT: Asthenie	12 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	16 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Fatigue	13 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	17 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Unwohlsein	–	–	16 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Fieber	–	–	13 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamt	25 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	41 (40,6)	9,7 [6,2; n. e.]
PT: COVID-19	–	–	14 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]

DESTINY-Lung02	Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)		Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)	
	n (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten
SOC: Untersuchungen				
Gesamt	58 (57,4)	2,1 [0,7; 4,2]	65 (64,4)	2,1 [0,9; 5,9]
PT: Alaninamino-transferase erhöht	13 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Aspartatamino-transferase erhöht	14 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	19 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	28 (27,7)	9,9 [5,4; n. e.]	32 (31,7)	n. e. [10,7; n. e.]
PT: Thrombozytenzahl vermindert	18 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	25 (24,8)	n. e. [15,0; n. e.]
PT: Gewicht erniedrigt	–	–	11 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	23 (22,8)	8,5 [5,8; n. e.]	26 (25,7)	n. e. [12,3; n. e.]
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gesamt	42 (41,6)	n. e. [1,5; n. e.]	54 (53,5)	4,2 [1,4; n. e.]
PT: Appetit vermindert	30 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	40 (39,6)	12,9 [10,3; n. e.]
PT: Hypokalämie	–	–	13 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und Bindegewebes				
Gesamt	18 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	26 (25,7)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamt	22 (21,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	31 (30,7)	n. e. [10,3; n. e.]
PT: Schwindelgefühl	–	–	13 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Psychiatrische Erkrankungen				
Gesamt	–	–	15 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	28 (27,7)	n. e. [5,7; n. e.]	42 (41,6)	13,1 [6,2; n. e.]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Gesamt	28 (27,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	32 (31,7)	16,2 [16,2; n. e.]
PT: Alopezie	21 (20,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	22 (21,8)	n. e. [n. e.; n. e.]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (85, 86)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % oder bei 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**		**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**	
	n (%)	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamt	6 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	7 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Gesamt	–	–	6 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	9 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.
Quelle: (85, 86)

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % oder bei 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**		**Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)**	
	n (%)	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**	**n (%)**	**Median [95 %-KI][a] in Monaten**
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gesamt	12 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	16 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Anämie	10 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamt	8 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Gesamt	–	–	8 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]

DESTINY-Lung02	Datenschnitt vom 24.03.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)		Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg (N = 101)	
	n (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI][a] in Monaten
SOC: Untersuchungen				
Gesamt	19 (18,8)	n. e. (7,2; n. e.)	25 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (9,9)	n. e. (7,2; n. e.)	14 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Gesamt	6 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
PT: Hypokalämie	–	–	7 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Gesamt	–	–	6 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gesamt	6 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode; mediane Zeit bis zum ersten Ereignis mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (85, 86)

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes traten bei den Patient*innen u. a. am häufigsten UE in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (81,2 %), Untersuchungen (57,4 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (41,6 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (40,6 %) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (37,6 %) auf. Die häufigsten PT waren Übelkeit (61,4 %), Anämie (33,7 %), Obstipation (30,7 %) Appetit vermindert (29,7 %), Neutrophilenzahl erniedrigt (27,7 %), Erbrechen (24,8 %) Leukozytenzahl erniedrigt (22,8 %) und Alopezie (20,8 %). Mit 6 (5,9 %) und 9 Patient*innen (8,9 %) konnten nur wenige schwerwiegende Ereignisse in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums beobachtet werden. Hinsichtlich der schweren UE haben die Patient*innen Ereignisse in den SOC Untersuchungen (18,8 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (11,9 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,9 %), sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils 5,9 %) erfahren. Weiterhin traten die beiden PT Anämie und Neutrophilenzahl erniedrigt bei jeweils 9,9 % der Patient*innen als schwere Ereignisse auf.

Zu den UE nach SOC und PT, welche zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 am häufigsten auftraten, gehörten weiterhin die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (87,1 %), Untersuchungen (64,4 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (56,4 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (53,5 %), Erkrankungen des Blutes und des

Lymphsystems (42,6 %) und zudem Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (41,6 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (40,6 %). Das häufigste PT war wiederum die Übelkeit (67,3 %), gefolgt von Appetit vermindert (39,6 %), Anämie und Obstipation (jeweils 36,6 %), Erbrechen und Neutrophilenzahl erniedrigt (jeweils 31,7 %). Zu den schwerwiegenden SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, welche mit 11,9 % und 6,9 % weiterhin in sehr geringer Häufigkeit auftraten, kam die SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) mit 5,9 % im Vergleich zum Datenschnitt vom 24.03.2022 hinzu. Bezüglich der schweren UE wiesen die Patient*innen am häufigsten die SOC Untersuchungen (24,8 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (15,8 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (10,9 %) auf. Neben den beiden PT Anämie und Neutrophilenzahl erniedrigt bei 10,9 % und 13,9 % der Patient*innen, welche bereits zum Datenschnitt vom 24.03.2022 auftraten, wurde zusätzlich zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 das PT Hypokalämie (6,9 %) als schweres Ereignisse beobachtet.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.3.3.1.11.4 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben aus weiteren Untersuchungen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

DESTINY-Lung02	**Datenschnitt vom 24.03.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg** **(N = 101)**	**Datenschnitt vom 23.12.2022[a]** **T-DXd 5,4 mg/kg** **(N = 101)**
	n (%)	**n (%)**
Gesamtrate an Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE	8 (7,9)	15 (14,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (5,9)	13 (12,9)
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	3 (3,0)	6 (5,9)
PT: Pneumonitis	2 (2,0)	5 (5,0)
PT: Pleuraerguss	–	1 (1,0)
PT: Lungentoxizität	1 (1,0)	1 (1,0)
SOC: Herzerkrankungen	1 (1,0)	1 (1,0)
PT: Myokarditis	1 (1,0)	1 (1,0)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,0)	–
PT: Diarrhö	1 (1,0)	–
PT: Erbrechen	1 (1,0)	–
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,0)	1 (1,0)
PT: Hypokaliämie	1 (1,0)	1 (1,0)
PT: Hypomagnesiämie	1 (1,0)	–

a: Zum Datenschnitt vom 24.03.2022 waren Mehrfachnennungen möglich. Hingegen wurde zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 nur jeweils ein Ereignis pro Patient als UE, dass zum Abbruch der Studienmedikation geführt hat, gelistet.

N: Anzahl Patient*innen in der Studie; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; n. e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (85, 86)

Zum Datenschnitt vom 24.03.2022 haben insgesamt 8 Patient*innen (7,9 %) die Studienmedikation aufgrund von UE abgebrochen, welche den SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zuzuordnen sind. Die Abbruchgründe der 15 Patient*innen (14,9 %) zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 basieren auf den gleichen SOC, mit dem einzigen Unterschied, dass keine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts auftrat, was sich aufgrund einer anderen Kodierung ergab.

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.

Die Durchführung von Meta-Analysen war nicht möglich, da nur eine relevante Studie im AWG vorlag.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

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 4.3.1.3.2.***

Da aus der RCT DESTINY-Lung02 lediglich ein Behandlungsarm zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens relevant ist, wurden keine Interaktions- und Homogenitätstests durchgeführt. Da es sich bei den a priori geplanten Subgruppenanalysen um explorative Analysen eines Behandlungsarms handelt, werden diese rein informativ in Anhang 4-G dargestellt, ohne daraus mögliche Effektmodifikationen ableiten zu können.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-102: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Quellen
DESTINY-Lung02	Klinischer Studienbericht (80) Statistische Analysepläne (73, 87) Studienprotokoll (81) Publikation (74) Studienregistereinträge (75-79) Post-hoc Analysen (85, 86)

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-Lung02 vorgenommen. Die Zulassungsstudie DESTINY-Lung02 ist eine randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische Phase II-Dosisfindungsstudie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg) von T-DXd miteinander vergleicht. Sie entspricht daher der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO). RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (72). Anhand des Studiendesigns kann ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden. Da für die Nutzenbewertung keine relevanten RCT gegenüber einer der vom G-BA definierten Vergleichstherapie identifiziert werden konnten, wurde ein einzelner Studienarm in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist somit nur ein Behandlungsarm aus der Studie DESTINY-Lung02 (5,4 mg/kg) bewertungsrelevant.

Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind im AWG 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, Tumoransprechen und Zeit bis zur Hospitalisierung von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, NSCLC-SAQ, EQ-5D-5L VAS und PGI) sowie die Sicherheit wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Verabreichung von T-DXd als alleinigen Wirkstoff in der Studie und damit Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet.

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 4.3.2.3.2).

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.

T-DXd ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen, zugelassen (1).

Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und erfolgter Vorbehandlung befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Die wichtigsten Ziele der palliativen medikamentösen Tumortherapie sind mittels einer verträglichen und zielgerichteten Behandlung ein hohes Therapieansprechen, das Hinauszögern der Krankheitsprogression und die Verlängerung des Gesamtüberleben zu erreichen, bei gleichzeitiger Symptomkontrolle und ohne Verschlechterung der Lebensqualität.

Die medizinischen Fortschritte beim NSCLC der letzten Jahren beruhen primär auf der Entwicklung von zielgerichteten Therapien, deren bedeutsame Fortschritte die Therapielandschaft deutlich verändert haben. T-DXd stellt für das HER2-mutierte NSCLC in

Deutschland die erste zugelassene zielgerichtete Therapie dar, sodass dieses Patientenkollektiv nun adäquat versorgt werden kann. Darüber hinaus ist T-DXd das erste zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat für das Lungenkarzinom in der Europäischen Union, mit mittlerweile der vierten Indikationserweiterung. T-DXd wurde bereits aufgrund der positiven Ergebnisse aus klinischen Studien im AWG in einige versorgungsrelevante Leitlinien aufgenommen (2-6). Bis zur Zulassung von T-DXd kamen nur unspezifische Chemo- oder Immuntherapien mit breiter Zulassung zur Behandlung der Patient*innen infrage (7-16). Die zur Anwendung kommenden Therapien konnten demnach keinen Nutzennachweis bei HER2-mutierten Patient*innen im Rahmen von klinischen Studien, wie z. B. eine Verlängerung des OS aufweisen. Weiterhin sprechen Patient*innen mit einer HER2-Mutation auf diese Therapien nur begrenzt an. Folglich besteht im vorliegenden AWG ein hoher therapeutischer Bedarf nach zielgerichteten Therapien, die eine verbesserte Effektivität mit einem gut handhabbarem Sicherheitsprofil besitzen. Mit T-DXd steht nun somit erstmals eine spezifische, zielgerichtete und effektive Behandlungsoption für HER2-mutierte NSCLC-Patient*innen zur Verfügung. T-DXd als HER2-gerichtete Therapie ist bereits in anderen Indikationen zugelassen und im Versorgungsalltag etabliert (z. B. beim HER2-positiven Magen- und Brustkrebs) (17, 18). Die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd konnte damit bereits in anderen AWGs gezeigt werden.

Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden AWG erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse der randomisierten, zweiarmigen, doppelblinden, multizentrischen Phase II-Studie DESTINY-Lung02, welche die Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen (6,4 mg/kg vs. 5,4 mg/kg) von T-DXd miteinander vergleicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der Behandlungsarm in der Dosierung von 5,4 mg/kg bewertungsrelevant. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 23.12.2022. Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-103 dargestellt.

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des therapeutischen Fortschrittes der patientenrelevanten Endpunkte zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist das übergeordnete Ziel in der onkologischen Palliativtherapie. In der Studie DESTINY-Lung02 betrug das mediane OS der Patient*innen unter T-DXd zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes 19,5 Monate (95 %-KI [13,6; n. e.]) und zeigt damit ein markantes medianes OS unter T-DXd vor dem Hintergrund der HER2-Mutation mit einer schlechten Krankheitsprognose. Mit bisherigen, nicht HER2-gerichteten Behandlungsoptionen in der Zweitlinie lag das mediane Gesamtüberleben der Patient*innen im AWG bei 10,0 Monaten (19, 20). Nach einem Jahr betrug in der Studie

DESTINY-Lung02 die Wahrscheinlichkeit, am Leben zu sein bei den mit T-DXd behandelten Patienten noch 67,0 % (95 %-KI [56,3; 75,6]). T-DXd ist das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches in der Europäischen Union für die Behandlung von Lungenkrebs zugelassen ist. Für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC stellt T-DXd die erste wirksame und verträgliche zielgerichtete Therapieoption dar.andelten Patienten noch 67,0 % (95 %-KI [56,3; 75,6]). Dies entspricht zwei Drittel der in den Studienarm randomisierten Patient*innen. Auch bei Vorliegen von Hirnmetastasen, welche bei den Patient*innen mit HER2-Mutation vergleichsweise häufig auftreten, konnte ein therapierelevantes medianes OS von 14,9 Monaten (95 %-KI [11,0; n. e.]) unter der Behandlung mit T-DXd erreicht werden.

Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich aus der klinisch relevanten Gesamtüberlebensdauer in einem bisher nicht untersuchten Patientenkollektiv ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für T-DXd.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die dokumentierte Progression des fortgeschrittenen NSCLC 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 einem fortgeschrittenen NSCLC, 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. Ein Ereignis einer Krankheitsprogression oder Tod, beurteilt gemäß BICR, erfuhren insgesamt 43,1 % (44/102) der Patient*innen. Die mediane Ereigniszeit lag bei 9,9 Monaten (95 %-KI [7,4; n. e.]). Die Wahrscheinlichkeit ein PFS-Ereignis nach 12 Monaten zu erleiden, wird auf 44,6 % (95 %-KI [32,8; 55,8]) geschätzt. Bisher lag das mediane PFS für Patient*innen im AWG zwischen 2,8 und 6,9 Monaten (19-24).

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. In der Studie DESTINY-Lung02 erzielten zum finalen Datenschnitt mit 49,0 % fast die Hälfte der Patient*innen (50/102; 95 %-KI [39,0; 59,1]) eine bestätigte ORR beurteilt gemäß BICR. Im Vergleich dazu erreichen die bisher verfügbaren, nicht HER2-gerichteten Behandlungsoptionen objektive Ansprechraten von 0–36,0 % (20, 21). Die mediane TTR anhand des FAS, beurteilt gemäß BICR, lag bei 4,2 Monaten (95 %-KI [2,8; n. e.]). Werden allerdings nur die Patient*innen mit einem bestätigten CR oder PR in die Analyse einbezogen, liegt die mediane TTR bei nur 1,8 Monaten. Dies bedeutet, dass T-DXd bereits nach dem ersten Behandlungszyklus wirksam ist und die Patient*innen mit

einem Ansprechen schnell von einer Behandlung profitieren, was im klinischen Alltag bedeutend für die Therapiesteuerung ist.

Darüber hinaus erfuhren nur 20 der 50 Patient*innen (40,0 %) mit einem bestätigten Tumoransprechen eine Krankheitsprogression. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 16,8 Monate (95 %-KI [6,4; n. e.]). Nach einem Jahr wiesen die Patient*innen weiterhin noch eine Wahrscheinlichkeit von 54,4 % für ein andauerndes Tumoransprechen auf (95 %-KI [37,6; 68,5]).

Die beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen beurteilt gemäß BICR betrug im Median -39,0 %. Von den 102 Patient*innen hatten 95 (93,1 %) und damit fast alle ein Ereignis (CR, PR oder stabile Erkrankung [SD]) einer bestätigten DCR beurteilt gemäß BICR (95 %-KI [86,4; 97,2]).

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 machte. 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. Lediglich ein Drittel der teils mehrfach vorbehandelten Patient*innen (34/102) in dem vorliegenden weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium benötigten im Verlauf der Studie einen stationären Aufenthalt. Die mediane Zeit bis zur Hospitalisierung wurde auf Basis der Kaplan-Meier-Methode bislang noch nicht erreicht. Zu Monat 12 lag die Wahrscheinlichkeit keinen Krankenhausaufenthalt zu benötigen bei 62,6 % (95 %-KI [51,2; 72,0]). Im Durchschnitt dauerte es 83,2 Tage bis die Patient*innen ins Krankenhaus eingewiesen werden mussten, die Länge des Aufenthalts betrug dabei durchschnittlich 19,1 Tage. Insgesamt 21 von 34 Patient*innen kamen nach dem Krankenhausaufenthalt direkt nach Hause. Nur zwei Patient*innen sind verstorben und drei Patient*innen wurden aus dem Krankenhaus außerhalb des häuslichen Umfelds entlassen. Weiterhin mussten nur zwei Patient*innen Intensivpflegeleistungen in Anspruch nehmen.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

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. Eine Verbesserung bzw. auch bereits das Verhindern einer Verschlechterung des individuell wahrgenommenen Gesundheitszustands ist somit von großem Wert für die Patient*innen. Hinsichtlich der Auswertungen der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen sowie Schmerz und den Items Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten hatten unter der Behandlung mit T-DXd, bei Berücksichtigung der klinischen Symptome, zwischen

36,3 % (Schlaflosigkeit) und 65,7 % (Übelkeit/Erbrechen) der Patient*innen ein Ereignis. Für die Items Dyspnoe und finanzielle Schwierigkeiten wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung noch nicht erreicht. Abgesehen davon trat eine Verschlechterung im Median bezüglich einer Übelkeit/Erbrechen mit 2,1 Monaten (95 %-KI [1,4; 2,9]) am frühesten und einer Schlaflosigkeit mit 11,7 Monaten (95 %-KI [6,2; n. e.]) am spätesten ein.

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Tumorpatient*innen dienten in der Studie DESTINY-Lung02 die validierten Fragebögen EORTC QLQ-LC13, NSCLC-SAQ, PGI und die EQ-5D-5L VAS.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

In der Studie DESTINY-Lung02 wurden anhand des EORTC QLQ-LC13 die lungenkarzinomassoziierten Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten (Hämoptyse), wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm oder Schulter) und Schmerzen (andere) erfasst. Am häufigsten wurde eine Alopezie bei zwei Drittel der Patient*innen (68/102) und einer medianen Ereigniszeit bis zur ersten Verschlechterung von 1,5 Monaten (95 %-KI [1,4; 2,1]) beobachtet. Eine Hämoptyse trat unter den zuvor genannten Symptomen des EORTC QLQ-LC13 mit nur 9 Patient*innen (8,8 %) am seltensten auf, wobei die mediane Zeit bis zum Eintreten einer ersten Verschlechterung noch nicht erreicht wurde.

Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ

Insgesamt 38 Patient*innen (37,3 %) und damit gerade einmal etwas mehr als ein Drittel wiesen eine klinisch relevante Verschlechterung anhand der Responderschwelle ≥ 15 % der Skalenspannweite für den NSCLC-SAQ Total Score auf. Die mediane Ereigniszeit wurde bislang noch nicht erreicht. Unter den fünf erhobenen lungenkarzinomassoziierten Symptomen (Husten, Schmerz, Dyspnoe, Fatigue und Appetit) nahm am häufigsten der Appetit bei 52,9 % der Patient*innen ab. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Appetits lag bei 2,9 Monaten (95 %-KI [2,0; 7,0]). Alle weiteren Symptome traten mit 41,2 % (Husten sowie Schmerz) bis 48,0 % (Fatigue) in einer ähnlichen Häufigkeit auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung belief sich hinsichtlich des NSCLC-SAQ insgesamt auf eine Spanne zwischen 7,0 Monaten (95 %-KI [3,0; n. e.]) hinsichtlich einer Fatigue und 11,3 Monaten (95 %-KI [5,6; n. e.]) bezüglich eines Schmerzes. Infolgedessen konnte mittels des NSCLC-SAQ gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit T-DXd eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert bzw. eine Stabilisierung der Symptomatik unter T-DXd erreicht werden kann.

EQ-5D-5L VAS

Hinsichtlich des generellen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS, ergab sich eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei insgesamt 33 von 102 Patient*innen (32,4 %). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten ersten Verschlechterung betrug 13,6 Monate (95 %-KI [10,6; n. e.]).

PGI

Hinsichtlich des PGI-S, mittels welchem die Patient*innen den Schweregrad der allgemeinen Tumorsymptome in den letzten sieben Tagen bewerteten, zeigten mit 43,1 % der Patient*innen (44/102) weniger als die Hälfte eine Verschlechterung der Tumorsymptomatik um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrug 9,7 Monate (95 %-KI [3,5; n. e.]).

Fazit Morbidität

Zusammenfassend lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität vor dem Hintergrund der deutlichen Hinauszögerung der Krankheitsprogression um mediane 9,9 Monate, der guten objektiven Ansprechrate von fast 50 %, einem schnellen Therapieansprechen von bis zu 1,8 Monaten sowie auch eines langanhaltenden Ansprechens und der Stabilisierung der Symptomatik, gemessen anhand mehrerer validierter Instrumente, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für T-DXd ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhaltung einer hohen Lebensqualität und die Vorbeugung und Linderung von Leiden sind patientenrelevante Ziele der Palliativmedizin. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DESTINY-Lung02 mittels des EORTC QLQ-C30, unter Verwendung der Funktionsskalen physische, emotionale, kognitive, soziale sowie Rollenfunktion und des globalen Gesundheitsstatus erhoben. Bei etwa der Hälfte der Patient*innen trat bezüglich des globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen physische, kognitive, soziale und Rollenfunktion bzw. bei zwei Drittel hinsichtlich der emotionalen Funktion keine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde für die emotionale Funktion noch nicht erreicht. Ansonsten lag diese zwischen 4,9 Monaten (95 %-KI [2,9; n. e.]; globaler Gesundheitsstatus) und 7,5 Monaten (95 %-KI [2,8; 18,0]; Rollenfunktion).

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis der Hinauszögerung der Verschlechterung bzw. des Erhalts der Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für T-DXd.

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.

Gesamtraten jeglicher unerwünschten Ereignisse

Jegliche und nicht schwere (CTCAE Grad < 3) UE konnten in der Studie DESTINY-Lung02 zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 bei allen der 101 Patient*innen des Safety-Analysis-Set (SAS) festgestellt werden. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der UE bzw. nicht schweren UE betrug 0,1 Monate (95 %-KI [0,1; 0,1]). Bei etwa einem Drittel der

Patient*innen (37/101; 36,6 %) trat mindestens ein SUE auf, die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde noch nicht erreicht (95 %-KI [10,1; n. e.]). Der Median der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE belief sich bei den 53 betroffenen Patient*innen (52,5 %) auf 7,2 Monate (95 %-KI [4,1; n. e.]). Bei 14,9 % der Patient*innen (15/101) führte das aufgetretene UE zu einem Therapieabbruch. Gesamthaft gesehen wies die Mehrheit der Patient*innen ein UE von CTCAE-Grad 1 (97,0 %) oder Grad 2 (91,1 %) auf. Mit einem Anteil von 11,9 % an Patient*innen, die ein UE mit CTCAE-Grad 4 aufwiesen, zeigte nur ein geringer Prozentsatz an Patient*innen SUE-Ereignisse. Bei 5,9 % der Patient*innen war das UE mit CTCAE-Grad 5 tödlich.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse waren die adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und die linksventrikuläre Dysfunktion präspezifiziert. Zum finalen Datenschnitt trat bei 13 Patient*innen (12,9 %) eine adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis in einem Fall (1,0 %) auf. Insgesamt 4 Patient*innen (4,0 %) hatten eine schwerwiegende, 2 Patient*innen (2,0 %) eine schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Großteil an betroffenen Patient*innen (11/101; 10,9 %) eine nicht schwere (CTCAE-Grad < 3) adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis. Eine linksventrikuläre Dysfunktion trat lediglich in einem Fall (1,0 %) auf. Diese war von nicht schwerem Ausmaß (CTCAE-Grad < 3). Der Median wurde für alle UE von besonderem Interesse über alle Schweregrade hinweg noch nicht erreicht.

UE nach SOC und PT

Zu den UE nach SOC und PT, welche zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 am häufigsten auftraten, gehörten die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Untersuchungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und zudem Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Das häufigste PT war die Übelkeit mit 67,3 %, gefolgt von Appetit vermindert, Anämie und Obstipation und Erbrechen und Neutrophilenzahl erniedrigt, welche jeweils in zwischen 30–40 % der Patient*innen auftraten. Zu den SUE gehören die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), welche mit jeweils unter 12 % der Fälle in sehr geringer Häufigkeit auftraten. Bezüglich der schweren (CTCAE Grad ≥ 3) UE wiesen mit jeweils maximal einem Viertel der Patient*innen am häufigsten die SOC Untersuchungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen der Atemwege sowie des Brustraums und Mediastinums auf. Als schwere (CTCAE Grad ≥ 3) PT wurden die Anämie, Neutrophilenzahl erniedrigt und die Hypokalämie bei einer geringen Anzahl an Patient*innen berichtet.

Zusammenfassend ist das Sicherheitsprofil von T-DXd aufgrund der bereits zugelassenen Indikationen bei anderen Tumorentitäten bekannt und es zeigen sich keine neuen Sicherheitssignale beim HER2-mutierten NSCLC. Für die auftretenden Nebenwirkungen existieren bereits etablierte Schemata zur Dosisreduktion. Darüber hinaus sind in der

Fachinformation weitere Hinweise und geeignete Maßnahmen beschrieben (1). Allgemein ist der Umgang mit Nebenwirkungen unter T-DXd in der klinischen Praxis etabliert. UE wie Erbrechen oder ILD, die im Zusammenhang mit T-DXd vermehrt auftreten können, können durch geeignete Maßnahmen wie eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe bzw. eine Risikoanamnese im Hinblick auf ILD, sorgfältige Aufklärung und strenge Überwachung der Patient*innen begegnet werden. Auch in Bezug auf den Erhalt bzw. der verzögerten Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich demnach ein konsistentes Bild.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit unter Berücksichtigung des gut handhabbaren Sicherheitsprofils vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung ein **Anhaltspunkt für keinen geringeren oder höheren Schaden** für T-DXd.

Subgruppen

Aus der Studie DESTINY-Lung02 ist lediglich ein Behandlungsarm zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens relevant. Die Beurteilung von Subgruppenanalysen ist demnach aufgrund auf der fehlenden Durchführbarkeit von Interaktionstests bei einem Behandlungsarm nicht möglich. Aus diesem Grund entfällt der Einbezug der im Anhang 4-G dargestellten Subgruppenanalysen in die Zusatznutzenableitung.

Tabelle 4-103: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd 5,4 mg/kg zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
OS	Patient*innen mit Ereignis: 37/102 (36,3 %) Median (Monate): 19,5 95 %-KI: [13,6; n. e.] 1-Jahres-Überlebensrate: 67,0°% (95°%-KI [56,3; 75,6])	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität		
PFS[a]	Patient*innen mit Ereignis: 44/102 (43,1 %) Monate (Median): 9,9 95 %-KI: [7,4; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02** **Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Tumoransprechen	ORR[a] Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) 95 %-KI: [39,0; 59,1]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	TTR[a] Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) Median (Monate): 4,2 95 %-KI: [2,8; n. e.] *Median bei Patient*innen mit bestätigtem CR oder PR: 1,8 Monate*	
	DOR[a] Patient*innen mit Ereignis: 20/50 (40,0 %) Median (Monate): 16,8 95 %-KI: [6,4; n. e.]	
	SLD – Beste prozentuale Veränderung (%) Patient*innen mit Ereignis: 99/102 MW (STD): -40,2 (28,6) Median: -39,0	
	DCR[a] Patient*innen mit Ereignis: 95/102 (93,1 %) 95 %-KI: [86,4; 97,2]	
Zeit bis zur Hospitalisierung	Patient*innen mit Ereignis: 34/102 (33,3 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	Fatigue Patient*innen mit Ereignis: 54/102 (52,9 %) Median (Monate): 2,9 95 %-KI: [1,4; n. e.]	
	Übelkeit/Erbrechen Patient*innen mit Ereignis: 67/102 (65,7 %) Median (Monate): 2,1 95 %-KI: [1,4; 2,9]	
	Schmerz Patient*innen mit Ereignis: 49/102 (48,0 %) Median (Monate): 6,2 95 %-KI: [3,5; 12,9]	
	Dyspnoe Patient*innen mit Ereignis: 43/102 (42,2 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [4,1; n. e.]	
	Appetitlosigkeit Patient*innen mit Ereignis: 55/102 (53,9 %) Median (Monate): 2,8 95 %-KI: [2,1; 7,0]	

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Fortsetzung)	Schlaflosigkeit Patient*innen mit Ereignis: 37/102 (36,3 %) Median (Monate): 11,7 95 %-KI: [6,2; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Obstipation Patient*innen mit Ereignis: 63/102 (61,8 %) Median (Monate): 2,9 95 %-KI: [2,2; 6,2]	
	Diarrhö Patient*innen mit Ereignis: 49/102 (48,0 %) Median (Monate): 4,8 95 %-KI: [3,0; 11,8]	
	Finanzielle Schwierigkeiten Patient*innen mit Ereignis: 24/102 (23,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [13,0; n. e.]	
EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	Dyspnoe Patient*innen mit Ereignis: 55/102 (53,9 %) Median (Monate): 3,6 95 %-KI: [1,4; 5,6]	
	Husten Patient*innen mit Ereignis: 36/102 (35,3 %) Median (Monate): 13,3 95 %-KI: [6,7; n. e.]	
	Bluthusten (Hämoptyse) Patient*innen mit Ereignis: 9/102 (8,8 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Wunder Mund Patient*innen mit Ereignis: 48/102 (47,1 %) Median (Monate): 5,1 95 %-KI: [3,0; 13,2]	
	Dysphagie Patient*innen mit Ereignis: 28/102 (27,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [11,1; n. e.]	
	Periphere Neuropathie Patient*innen mit Ereignis: 39/102 (38,2 %) Median (Monate): 10,6 95 %-KI: [4,7; n. e.]	
	Alopezie Patient*innen mit Ereignis: 68/102 (66,7 %) Median (Monate): 1,5 95 %-KI: [1,4; 2,1]	

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02** **Datenschnitt vom 23.12.2022** **T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung – Fortsetzung)	Schmerzen in der Brust Patient*innen mit Ereignis: 23/102 (22,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [13,0; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Schmerzen in Arm/Schulter Patient*innen mit Ereignis: 24/102 (23,5 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Schmerzen (andere) Patient*innen mit Ereignis: 45/102 (44,1 %) Median (Monate): 10,8 95 %-KI: [3,4; n. e.]	
NSCLC-SAQ (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	NSCLC-SAQ Total Score Patient*innen mit Ereignis: 38/102 (37,3 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [5,5; n. e.]	
	Husten Patient*innen mit Ereignis: 42/102 (41,2 %) Median (Monate): 11,1 95 %-KI: [5,8; n. e.]	
	Schmerz Patient*innen mit Ereignis: 42/102 (41,2 %) Median (Monate): 11,3 95 %-KI: [5,6; n. e.]	
	Dyspnoe Patient*innen mit Ereignis: 45/102 (44,1 %) Median (Monate): 7,2 95 %-KI: [2,8; n. e.]	
	Fatigue Patient*innen mit Ereignis: 49/102 (48,0 %) Median (Monate): 7,0 95 %-KI: [3,0; n. e.]	
	Appetit Patient*innen mit Ereignis: 54/102 (52,9 %) Median (Monate): 2,9 95 %-KI: [2,0; 7,0]	
EQ-5D-5L VAS	Patient*innen mit Ereignis: 33/102 (32,4 %) Median (Monate): 13,6 95 %-KI: [10,6; n. e.]	
PGI-S (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	Patient*innen mit Ereignis: 44/102 (43,1 %) Median (Monate): 9,7 95 %-KI: [3,5; n. e.]	

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	Globaler Gesundheitsstatus Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) Median (Monate): 4,9 95 %-KI: [2,9; n. e.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Physische Funktion Patient*innen mit Ereignis: 51/102 (50,0 %) Median (Monate): 5,5 95 %-KI: [2,3; n. e.]	
	Emotionale Funktion Patient*innen mit Ereignis: 34/102 (33,3 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [9,9; n. e.]	
	Kognitive Funktion Patient*innen mit Ereignis: 51/102 (50,0 %) Median (Monate): 7,2 95 %-KI: [2,9; 11,5]	
	Soziale Funktion Patient*innen mit Ereignis: 50/102 (49,0 %) Median (Monate): 5,5 95 %-KI: [2,2; n. e.]	
	Rollenfunktion Patient*innen mit Ereignis: 51/102 (50,0 %) Median (Monate): 7,5 95 %-KI: [2,8; 18,0]	
Sicherheit		
Jegliche UE	Patient*innen mit Ereignis: 101/101 (100,0 %) Median (Monate): 0,1 95 %-KI: [0,1; 0,1]	Anhaltspunkt für keinen geringeren bzw. höheren Schaden
SUE	Patient*innen mit Ereignis: 37/101 (36,6 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [10,1; n. e.]	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Patient*innen mit Ereignis: 53/101 (52,5 %) Median (Monate): 7,2 95 %-KI: [4,1; n. e.]	
Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	Patient*innen mit Ereignis: 101/101 (100,0 %) Median (Monate): 0,1 95 %-KI: [0,1; 0,1]	
UE, die zum Therapieabbruch führten	Patient*innen mit Ereignis: 15/101 (14,9 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [14,5; n. e.]	

Endpunkt	**Studie DESTINY-Lung02 Datenschnitt vom 23.12.2022 T-DXd 5,4 mg/kg**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	Jegliche UE Patient*innen mit Ereignis: 13/101 (12,9 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	Anhaltspunkt für keinen geringeren bzw. höheren Schaden
	SUE Patient*innen mit Ereignis: 4/101 (4,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Patient*innen mit Ereignis: 2/101 (2,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) Patient*innen mit Ereignis: 11/101 (10,9 %)	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Linksventrikuläre Dysfunktion	Jegliche UE Patient*innen mit Ereignis: 1/101 (1,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	SUE Patient*innen mit Ereignis: 0/101 (0,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Patient*innen mit Ereignis: 0/101 (0,0 %) Median (Monate): n. e. 95 %-KI: [n. e.; n. e.]	
	Nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) Patient*innen mit Ereignis: 1/101 (1,0 %)	

a: Beurteilt gemäß BICR

BICR: Verblindeter, unabhängiger zentraler Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13; EQ-5D-5L VAS: Fragebogen der EuroQol Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n. e.: Nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Fragebogen zur Symptombeurteilung; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SLD: Summe der Durchmesser aller Zielläsionen; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Für die Patient*innen im AWG von T-DXd mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen, besteht aufgrund des palliativen Krankheitsstadiums keine Chance auf eine Heilung im weiteren Behandlungsverlauf. Darüber hinaus verschlechtert die vorliegende HER2-Mutation die per se ungünstige Krankheitsprognose der Patient*innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC zusätzlich. Patient*innen im AWG weisen außerdem einen weit höheren Anteil an Hirnmetastasen auf als unter anderen Treibermutationen, was unter anderem zu dem kürzeren Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation beiträgt.

Für die Patient*innen mit einem HER2-mutierten NSCLC standen bis zur Zulassung von T-DXd keine zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, sodass dieses Patientenkollektiv bisher nicht zielgerichtet und somit adäquat versorgt werden konnte. Der hohe therapeutische Bedarf im AWG ergibt sich jedoch nicht nur aus den generell fehlenden zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten, sondern insbesondere auch dadurch, dass die zum Einsatz kommenden unspezifischen Therapieoptionen die Überlebensraten nicht wesentlich verbessern können, nur unzureichende Ansprechraten bei HER2-mutierten Tumoren zeigen oder nach einem Ansprechen eine schnelle Krankheitsprogression beobachtet werden kann. Das mediane Überleben liegt für Patient*innen mit HER2-Mutation, mit jedoch geringerer Krankheitsschwere als im vorliegenden AWG, bei einer Behandlung mit nicht-zielgerichteten Therapien bei 16,44 Monaten (25). Bisher untersuchte, HER2-zielgerichtete Behandlungen haben auf Basis ihrer Studien aktuell noch zu keiner Zulassung geführt. Daraus lässt sich ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen und verträglichen zielgerichteten Therapie ableiten, die bei einem hohen Therapieansprechen die Krankheitsprogression hinauszögern, das Gesamtüberleben verlängern sowie die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten kann.

T-DXd ist das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches in der Europäischen Union für die Behandlung von Lungenkrebs zugelassen ist. Für Patient*innen mit fortgeschrittenem HER2-mutiertem NSCLC stellt T-DXd die erste wirksame und verträgliche zielgerichtete Therapieoption dar. Die positiven Effekte zur Wirksamkeit und Sicherheit konnten im Rahmen der multizentrischen, zweiarmigen, randomisierten klinischen Phase II-Studie DESTINY-Lung02 nachgewiesen werden. Anhand des Studiendesigns lässt sich für die Studie DESTINY-Lung02 ein niedriges Verzerrungspotenzial ableiten. Der Stellenwert der Therapie wird dadurch unterstrichen, dass T-DXd bereits vor Zulassung Einzug in deutsche und internationale Leitlinien gefunden hat (2).

In der Studie DESTINY-Lung02 konnte die Behandlung mit T-DXd bei den teils mehrfach vorbehandelten Patient*innen im palliativen Therapiesetting mit schlechter Krankheitsprognose nachfolgende Ergebnisse erzielen:

- ein klinisch relevantes medianes Gesamtüberleben von 19,5 Monaten mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 67,0°% sowie eine nachgewiesene Wirksamkeit bei

Vorliegen von Hirnmetastasen mit einem medianen Gesamtüberleben von 14,9 Monaten;

- ein progressionsfreies Überleben von medianen 9,9 Monaten und damit einhergehend eine relevante Hinauszögerung einer nachfolgenden unspezifischen Therapie;
- ein hohes Therapieansprechen bei 49 % (ORR) der Patient*innen, welches mit einer medianen Dauer von 16,8 Monaten als langanhaltend charakterisiert werden kann sowie mit einem Therapieansprechen von 1,8 Monaten eine schnelle Wirksamkeit bereits nach dem ersten Behandlungszyklus aufweist;
- eine Stabilisierung der Symptomatik sowie ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand unterschiedlicher validierter Fragebögen;
- eine hochwirksame Therapie mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil, welche im klinischen Alltag etabliert ist.

Zusammenfassend leistet die Behandlung mit T-DXd durch die bisher noch nie in diesem Patientenkollektiv erreichte mediane Überlebensdauer, das hohe Therapieansprechen, die Stabilisierung der Symptomatik/Lebensqualität und des Gesundheitszustandes bei einem verträglichen Sicherheitsprofil einen wichtigen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs der Patient*innen im AWG.

In der Gesamtschau ergibt sich für das Patientenkollektiv im AWG durch die Behandlung mit T-DXd daher ein deutlicher Therapievorteil. Daher lässt sich für T-DXd als erste zielgerichtete Therapie im AWG auch auf Grundlage des einen bewertungsrelevanten Studienarms ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

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 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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.

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung waren keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien gegenüber der zVT verfügbar. Anhand der systematischen bibliografischen Recherche sowie Studienregisterrecherche zu T-DXd ergab sich, dass der Einbezug des relevanten Studienarms in einer Dosierung von 5,4 mg/kg aus der RCT DESTINY-Lung02 die bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung darstellt. Trotz des vergleichenden Designs der Zulassungsstudie DESTINY-Lung02 (Vergleich gegen T-DXd in einer Dosierung von 6,4 mg/kg) war auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Der relevante Studienarm aus der Zulassungsstudie DESTINY-Lung02 stellt daher die Grundlage für die Nutzenbewertung dar.

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[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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[19]) 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[20]) 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

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.

[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Enhertu: Fachinformation [online]. Stand: 10.2023. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 26.10.2023]. 2023.

2. Griesinger, F., Absenger, G., Eberhardt, W., Eichhorn, M., Früh, M. et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 11.2022. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html [Zugriff: 04.09.2023]. 2022.

3. Schütte, W., Gütz, S., Nehls, W., Rückert, J. C., Blum, T. G. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 2.2 – Juli 2023. AWMF-Registernummer: 020-007OL [online]. Stand: 07.2023. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2023.

4. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2023 – April 13, 2023 [online]. Stand: 13.04.2023. URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450 [Zugriff: 09.10.2023]. 2023.

5. Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U. et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2023; 34(4): 339-357.

6. Singh, N., Temin, S., Baker, S., Blanchard, E., Brahmer, J. R. et al. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline. Journal of Clinical Oncology 2022; 40(28): 3310-3322.

7. Zentiva Pharma GmbH. Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2021. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/docetaxel-zentiva/fi_docetaxel-zentiva.pdf [Zugriff: 26.09.2023]. 2021.

8. Boehringer Ingelheim International GmbH. GIOTRIF® Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 12.2021. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 26.09.2023]. 2021.

9. Boehringer Ingelheim International GmbH. Vargatef® Weichkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 10.2021. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 26.09.2023]. 2021.

10. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2023. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.

11. Eli Lilly Nederland B.V. Cyramza® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2022. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 26.09.2023]. 2022.

12. Merck Sharp & Dohme B. V. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2023. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.

13. Pharma Resources GmbH. Vinorelbin PhaRes 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2023. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 04.09.2023]. 2023.

14. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg/1 200 mg Fachinformation [online]. Stand: 05.2023. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.

15. Zentiva Pharma GmbH. Pemetrexed Zentiva 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2023. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/pemetrexed-zentiva/fi_pemetrexed-zentiva.pdf [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.

16. STADAPHARM GmbH. Erlotinib STADA® 25 mg/- 100 mg/- 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2022. URL: https://www.stada.de/media/55qlvwiy/erlotinib-stada-25-mg_100-mg_150-mg-filmtabletten_202211_vero-ff20230213.pdf [Zugriff: 26.09.2023]. 2022.

17. Zhao, J., Xia, Y. Targeting HER2 Alterations in Non–Small-Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review. JCO Precis. Oncol 2020(4): 411-425.

18. Peters, S., Stahel, R., Bubendorf, L., Bonomi, P., Villegas, A. et al. Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients with Previously Treated HER2-Overexpressing Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer: Efficacy, Safety, and Biomarkers. Clin Cancer Res 2019; 25(1): 64-72.

19. Saalfeld, F. C., Wenzel, C., Christopoulos, P., Merkelbach-Bruse, S., Reissig, T. M. et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. J. Thorac. Oncol. 2021; 16(11): 1952-1958.

20. Fan, Y., Chen, J., Zhou, C., Wang, H., Shu, Y. et al. Afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations, previously treated with chemotherapy: A phase II trial. Lung Cancer 2020; 147: 209-213.

21. Wang, Y., Zhang, S., Wu, F., Zhao, J., Li, X. et al. Outcomes of Pemetrexed-based chemotherapies in HER2-mutant lung cancers. BMC Cancer 2018; 18(1): 326.

22. Vathiotis, I. A., Charpidou, A., Gavrielatou, N., Syrigos, K. N. HER2 Aberrations in Non-Small Cell Lung Cancer: From Pathophysiology to Targeted Therapy. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14(12).

23. Riudavets, M., Sullivan, I., Abdayem, P., Planchard, D. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. ESMO Open 2021; 6(5): 100260.

24. Mazieres, J., Drilon, A., Lusque, A., Mhanna, L., Cortot, A. B. et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann. Oncol. 2019; 30(8): 1321-1328.

25. Pillai, R. N., Behera, M., Berry, L. D., Rossi, M. R., Kris, M. G. et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2017; 123(21): 4099-4105.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-111. Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Stand: 18.09.2023. 2023.

27. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. 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.

28. 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) [online]. Stand: 19.07.2023. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf [Zugriff: 26.09.2023]. 2023.

29. Blumenthal, G. M., Karuri, S. W., Zhang, H., Zhang, L., Khozin, S. et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol 2015; 33(9): 1008-1014.

30. Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., Adjei, A. A. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin. Proc. 2008; 83(5): 584-594.

31. Liu, W. J., Du, Y., Wen, R., Yang, M., Xu, J. Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer. Pharmacol Ther 2020; 206: 107438.

32. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [online]. Stand: 11.2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2012.

33. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [online]. Stand: 09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2017.

34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. Stand: 11.2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2010.

35. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry [online]. Stand: 12.2018. URL: https://www.fda.gov/media/71195/download [Zugriff: 08.08.2023]. 2018.

36. Dabisch, I., Dethling, J., Dintsios, C. M., Drechsler, M., Kalanovic, D. et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev 2014; 4(1): 2.

37. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 12.2015. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2015.

38. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., American College of Chest, P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3 Suppl): 149S-160S.

39. Simmons, C. P., Macleod, N., Laird, B. J. Clinical management of pain in advanced lung cancer. Clin. Med. Insights Oncol. 2012; 6: 331-346.

40. Choi, S., Ryu, E. Effects of symptom clusters and depression on the quality of life in patients with advanced lung cancer. Eur. J. Cancer Care (Engl.) 2018; 27(1).

41. Cleeland, C. S. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2007(37): 16-21.

42. Houlihan, N. G., Inzeo, D., Joyce, M., Tyson, L. B. Symptom Management of Lung Cancer. Clin. J. Oncol. Nurs. 2004; 8(6): 645-652.

43. Horn, M. K., Liu, K., Mathias, S. D., Colwell, H. H., Li, T. et al. Evaluating the Content Validity, Clarity, and Relevance of Two Patient-Reported Outcomes for Use With Adults With EGFR-Mutated NSCLC. JTO Clin Res Rep 2021; 2(8): 100198.

44. 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.

45. 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 Durvalumab [online]. Stand: 04.04.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3744/2019-04-04_AM-RL-XII_Durvalumab_D-402_BAnz.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2019.

46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 162. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Auftrag: A13-13 [online]. Stand: 15.04.2013. URL: https://www.iqwig.de/download/a13-13_addendum-zum-auftrag-a12-15_crizotinib.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2013.

47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 950. Brigatinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-42 [online]. Stand: 30.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3700/2020-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Brigatinib_D-542.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2020.

48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 800. Dacomitinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-39 [online]. Stand: 30.07.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3070/2019-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dacomitinib-D-442.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2019.

49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 612. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet). Auftrag: A17-67 [online]. Stand: 28.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2247/2018-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib-D-326.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2018.

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 859. Atezolizumab (NSCLC, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-84 [online]. Stand: 30.03.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3343/2020-04-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-486.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2020.

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 318. Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A15-17 [online]. Stand: 13.08.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2015.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. Dossiererstellung [online]. Stand: 2023. URL: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/ [Zugriff: 08.08.2023]. 2023.

53. Food and Drug Administration (FDA). Qualification Statement Qualification of Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ): A Patient-Reported Outcome Instrument [online]. Stand: 04.2018. URL: https://www.fda.gov/media/119250/download [Zugriff: 08.08.2023]. 2018.

54. Bushnell, D. M., Atkinson, T. M., McCarrier, K. P., Liepa, A. M., DeBusk, K. P. et al. Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire: Psychometric Performance and Regulatory Qualification of a Novel Patient-Reported Symptom Measure. Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2021; 95: 100642.

55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden 7.0 [online]. Stand: 19.09.2023. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff: 29.09.2023]. 2023.

56. McCarrier, K. P., Atkinson, T. M., DeBusk, K. P., Liepa, A. M., Scanlon, M. et al. Qualitative Development and Content Validity of the Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ), A Patient-reported Outcome Instrument. Clin. Ther. 2016; 38(4): 794-810.

57. Pickard, A. S., Wilke, C. T., Lin, H. W., Lloyd, A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics 2007; 25(5): 365-84.

58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 509. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A17-06 [online]. Stand: 10.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2017.

59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1074. Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-118 [online]. Stand: 11.03.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4276/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-628.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2021.

60. Bjelic-Radisic, V., Trutnovsky, G., Tamussino, K., Aigmüller, T., Hanzal, E. et al. Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013; 73(05): P66.

61. Snyder, E. S., Tao, P., Svetnik, V., Lines, C., Herring, W. J. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. J. Sleep Res. 2021; 30(1): e13141.

62. Viktrup, L., Hayes, R. P., Wang, P., Shen, W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. BMC Urol. 2012; 12: 30.

63. Yalcin, I., Bump, R. C. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 189(1): 98-101.

64. Bansal, D., Bhagat, A., Schifano, F., Gudala, K. Role of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in the drug approval process in Europe (2008-2012). J Epidemiol Glob Health 2015; 5(4): 385-395.

65. 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 Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. Stand: 17.10.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2019.

66. 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 Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) [online]. Stand: 20.05.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2021.

67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report [online]. Stand: 11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2011.

68. 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2017.

69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 674. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 10.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2507/2018-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-369.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2018.

70. 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 – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 17.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2019.

71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1193. Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A21-69 [online]. Stand: 10.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4848/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-671.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2021.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 22.07.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf [Zugriff: 04.09.2023]. 2023.

73. Daiichi Sankyo Inc. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN SUBJECTS WITH HER2 MUTATED METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) [DESTINY_LUNG02] DS8201-A-U206. VERSION 2.0. Stand: 13.02.2023. 2023.

74. Goto, K., Goto, Y., Kubo, T., Ninomiya, K., Kim, S.-W. et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. Journal of Clinical Oncology 2023: JCO.23.01361.

75. Daiichi Sankyo, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT04644237. Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02) [online]. Stand: 27.07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04644237?term=NCT04644237&draw=2&rank=1 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.

76. Daiichi Sankyo, Inc. EUCTR: 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] [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003427-42 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.

77. Daiichi Sankyo, Inc. ICTRP: NCT04644237. A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02) [online]. Stand: 07.08.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644237 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.

78. Daiichi Sankyo, Inc. ICTRP: 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] [online]. Stand: 07.09.2021. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003427-42-ES [Zugriff: 21.09.2023]. 2021.

79. DAIICHI SANKYO Co., Ltd. ICTRP: 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 [online]. Stand: 25.08.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200038 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.

80. Daiichi Sankyo Inc. CLINICAL STUDY REPORT: A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN SUBJECTS WITH HER2-MUTATED METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) [DESTINY-LUNG02]. Version 1.0. Stand: 03.08.2023. 2023.

81. Daiichi Sankyo, Inc. CLINICAL STUDY PROTOCOL: A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN SUBJECTS WITH HER2-MUTATED METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) [DESTINY-LUNG02]. VERSION 2.0. Stand: 22.10.2020. 2020.

82. Hardtstock, F., Myers, D., Li, T., Cizova, D., Maywald, U. et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. BMC Cancer 2020; 20(1): 260.

83. Arcila, M. E., Chaft, J. E., Nafa, K., Roy-Chowdhuri, S., Lau, C. et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res 2012; 18(18): 4910-4918.

84. Mazieres, J., Peters, S., Lepage, B., Cortot, A. B., Barlesi, F. et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013; 31(16): 1997-2003.

85. Daiichi Sankyo. Post-hoc Analysen zum Datenschnitt vom 24.03.2022 für die Studie DESTINY-Lung02. Stand: 24.03.2023. 2023.

86. Daiichi Sankyo. Post-hoc Analysen zum finalen Datenschnitt vom 23.12.2022 für die Studie DESTINY-Lung02. Stand: 15.05.2023. 2023.

87. Daiichi Sankyo, Inc. INTERIM ANALYSIS STATISTICAL ANALYSIS PLAN (IA DCO 27 JUL 2021 SAP): A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN SUBJECTS WITH HER2 MUTATED METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) [DESTINY_LUNG02] DS8201-A-U206. VERSION 1.0. Stand: 15.07.2021. 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	21.09.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung: Trials	
#	**Suchbegriffe[a]**	**Ergebnis**
#1	(Trastuzumab AND Deruxtecan) (Word variations have been searched)	142
#2	Enhertu (Word variations have been searched)	2
#3	("T-DXd" OR TDXd) (Word variations have been searched)	104
#4	"fam-Trastuzumab Deruxtecan" (Word variations have been searched)	7
#5	("DS-8201" OR DS8201 OR "DS-8201a" OR DS8201a OR "DS-8201-a" OR "DS8201-a") (Word variations have been searched)	65
#6	"1826843-81-5" (Word variations have been searched)	2
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	153
#8	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	6.101
#9	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	112.562
#10	#8 AND #9	530
#11	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	10.515
#12	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	5.820
#13	(lung* OR pulmon* OR thora* OR bronch* OR peribronch* OR respirator* OR NSCLC) (Word variations have been searched)	226.883
#14	(cancer* OR carcino* OR tumo?r* OR neoplas* OR malign* OR adenocarcino* OR sarcom*) (Word variations have been searched)	280.803
#15	#13 AND #14	46.662
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #15	46.713
#17	#7 AND #16	46
#18	#7 AND #16 [Einschränkung nach Trials]	**46**
a: Die Suche aller Suchschritte erfolgte in "All Text".		

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	21.09.2023
Zeitsegment	1946 to 2023 September 20
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006[a] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity[a]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Trastuzumab AND Deruxtecan).mp.	462
2	Enhertu.mp.	25
3	(T-DXd OR TDXd).mp.	178
4	fam-Trastuzumab Deruxtecan.mp.	35
5	(DS-8201 OR DS8201 OR DS-8201a OR DS8201a OR DS-8201-a OR DS8201-a).mp.	79
6	1826843-81-5.mp.	0
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	496
8	exp Lung/	306.747
9	exp Neoplasms/	3.877.048
10	8 AND 9	37.738
11	exp Lung Neoplasms/	276.641
12	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	71.373
13	(lung* OR pulmon* OR thora* OR bronch* OR peribronch* OR respirator* OR NSCLC).mp.	2.310.530
14	(cancer* OR carcino* OR tumo?r* OR neoplas* OR malign* OR adenocarcino* OR sarcom*).mp.	5.012.215
15	13 AND 14	584.818
16	10 OR 11 OR 12 OR 15	589.275
17	randomi#ed controlled trial.pt.	600.203
18	randomi#ed.mp.	1.081.149
19	placebo*.mp.	263.961
20	17 OR 18 OR 19	1.157.637
21	7 AND 16 AND 20	20
22	Remove duplicates from 21	**20**

a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-455.

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	21.09.2023
Zeitsegment	1974 to 2023 September 20
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity[a]

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Trastuzumab Deruxtecan/	1.361
2	(Trastuzumab AND Deruxtecan).mp.	1.560
3	Enhertu.mp.	130
4	(T-DXd OR TDXd).mp.	446
5	fam-Trastuzumab Deruxtecan.mp.	69
6	(DS-8201 OR DS8201 OR DS-8201a OR DS8201a OR DS-8201-a OR DS8201-a).mp.	340
7	1826843-81-5.rn.	1.309
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	1.637
9	exp Lung/	389.225
10	exp Neoplasms/	5.535.533
11	9 AND 10	85.348
12	exp Lung Neoplasms/	481.503
13	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	154.602
14	(lung* OR pulmon* OR thora* OR bronch* OR peribronch* OR respirator* OR NSCLC).mp.	3.555.638
15	(cancer* OR carcino* OR tumo?r* OR neoplas* OR malign* OR adenocarcino* OR sarcom*).mp.	6.694.374
16	14 AND 15	1.031.348
17	11 OR 12 OR 13 OR 16	1.043.429
18	random*.tw.	1.975.294
19	placebo*.mp.	524.615
20	double-blind*.tw.	244.864
21	18 OR 19 OR 20	2.253.733
22	8 AND 17 AND 21	96
23	Remove duplicates from 22	**94**

a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association: JMLA. 2006;94(4):451-455.

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	21.09.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung: Trials	
#	**Suchbegriffe[a]**	**Ergebnis**
#1	(Trastuzumab AND Deruxtecan) (Word variations have been searched)	142
#2	Enhertu (Word variations have been searched)	2
#3	("T-DXd" OR TDXd) (Word variations have been searched)	104
#4	"fam-Trastuzumab Deruxtecan" (Word variations have been searched)	7
#5	("DS-8201" OR DS8201 OR "DS-8201a" OR DS8201a OR "DS-8201-a" OR "DS8201-a") (Word variations have been searched)	65
#6	("1826843-81-5") (Word variations have been searched)	2
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	153
#8	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	6.101
#9	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	112.562
#10	#8 AND #9	530
#11	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	10.515
#12	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	5.820
#13	(lung* OR pulmon* OR thora* OR bronch* OR peribronch* OR respirator* OR NSCLC) (Word variations have been searched)	226.883
#14	(cancer* OR carcino* OR tumo?r* OR neoplas* OR malign* OR adenocarcino* OR sarcom*) (Word variations have been searched)	280.803
#15	#13 AND #14	46.662
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #15	46.713
#17	#7 AND #16	46
#18	#7 AND #16 [Einschränkung in Trials]	**46**
a: Die Suche aller Suchschritte erfolgte in "All Text".		

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	21.09.2023
Zeitsegment	1946 to 2023 September 20
Suchfilter	Keine

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Trastuzumab AND Deruxtecan).mp.	462
2	Enhertu.mp.	25
3	(T-DXd OR TDXd).mp.	178
4	fam-Trastuzumab Deruxtecan.mp.	35
5	(DS-8201 OR DS8201 OR DS-8201a OR DS8201a OR DS-8201-a OR DS8201-a).mp.	79
6	1826843-81-5.mp.	0
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	496
8	exp Lung/	306.747
9	exp Neoplasms/	3.877.048
10	8 AND 9	37.738
11	exp Lung Neoplasms/	276.641
12	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	71.373
13	(lung* OR pulmon* OR thora* OR bronch* OR peribronch* OR respirator* OR NSCLC).mp.	2.310.530
14	(cancer* OR carcino* OR tumo?r* OR neoplas* OR malign* OR adenocarcino* OR sarcom*).mp.	5.012.215
15	13 AND 14	584.818
16	10 OR 11 OR 12 OR 15	589.275
17	7 AND 16	125
18	Remove duplicates from 17	**122**

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	21.09.2023
Zeitsegment	1974 to 2023 September 20
Suchfilter	Keine

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Trastuzumab Deruxtecan/	1.361
2	(Trastuzumab AND Deruxtecan).mp.	1.560
3	Enhertu.mp.	130
4	(T-DXd OR TDXd).mp.	446
5	fam-Trastuzumab Deruxtecan.mp.	69
6	(DS-8201 OR DS8201 OR DS-8201a OR DS8201a OR DS-8201-a OR DS8201-a).mp.	340
7	1826843-81-5.rn.	1.309
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	1.637
9	exp Lung/	389.225
10	exp Neoplasms/	5.535.533
11	9 AND 10	85.348
12	exp Lung Neoplasms/	481.503
13	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	154.602
14	(lung* OR pulmon* OR thora* OR bronch* OR peribronch* OR respirator* OR NSCLC).mp.	3.555.638
15	(cancer* OR carcino* OR tumo?r* OR neoplas* OR malign* OR adenocarcino* OR sarcom*).mp.	6.694.374
16	14 AND 15	1.031.348
17	11 OR 12 OR 13 OR 16	1.043.429
18	8 AND 17	544
19	Remove duplicates from 18	**536**

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), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.09.2023
Suchstrategie	Trastuzumab deruxtecan OR "Trastuzumab deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" 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 [Other Terms]
Treffer	**89**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.09.2023
Suchstrategie	"Trastuzumab deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" 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 [Search Term]
Treffer	**33**

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	21.09.2023
Suchstrategie	Trastuzumab deruxtecan OR "Trastuzumab deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" 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 [Search Term]
Treffer	**249 Einträge für 142 Studien** **Duplikate: 15** **Restliche Treffer: 127**

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.09.2023
Suchstrategie	Trastuzumab deruxtecan OR "Trastuzumab deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" 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 [Other Terms]
Treffer	**89**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.09.2023
Suchstrategie	"Trastuzumab deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" 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 [Search Term]
Treffer	**33**

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	21.09.2023
Suchstrategie	Trastuzumab deruxtecan OR "Trastuzumab deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" 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 [Search Term]
Treffer	**249 Einträge für 142 Studien** **Duplikate: 15** **Restliche Treffer: 127**

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

Der Ausschluss aller Treffer erfolgte im Rahmen der bibliografischen Recherchen anhand des Titel-/ und Abstracts. Folglich wurde keine Publikation im Volltext ausgeschlossen.

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

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	89	89	0
ICTRP	127	127	0
EU-CTR	33	33	0
Summe	∑ = 249	∑ = 249	∑ = 0

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Nicht aufgeführt sind 15 Duplikate der Ergebnisse im ICTRP Register.

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01042379	ClinicalTrials.gov: NCT01042379. I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01042379 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
2	NCT02564900	ClinicalTrials.gov: NCT02564900. Study of DS-8201a in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02564900 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A5 Studientyp
3	NCT03248492	ClinicalTrials.gov: NCT03248492. A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1) [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03248492 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
4	NCT03329690	ClinicalTrials.gov: NCT03329690. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01] [online]. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03329690 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
5	NCT03334617	ClinicalTrials.gov: NCT03334617. Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03334617 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
6	NCT03366428	ClinicalTrials.gov: NCT03366428. Phase 1 Study to Evaluate the Effect of DS-8201a on the QT/QTc Interval and Pharmacokinetics in HER2-Expressing Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03366428 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
7	NCT03368196	ClinicalTrials.gov: NCT03368196. DS-8201a in Patients With Cancer That Tests Positive for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Protein [online]. Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03368196 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
8	NCT03383692	ClinicalTrials.gov: NCT03383692. Study of DS-8201a for Participants With Advanced Solid Malignant Tumors [online]. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03383692 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
9	NCT03384940	ClinicalTrials.gov: NCT03384940. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor2 (HER2)-Expressing Colorectal Cancer (DESTINY-CRC01) [online]. Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03384940 [Zugriff: 21.09.2023]. 2021.	A1 Patienten-population
10	NCT03424005	ClinicalTrials.gov: NCT03424005. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424005 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
11	NCT03505710	ClinicalTrials.gov: NCT03505710. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing or -Mutated Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505710 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
12	NCT03523572	ClinicalTrials.gov: NCT03523572. Trastuzumab Deruxtecan With Nivolumab in Advanced Breast and Urothelial Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523572 [Zugriff: 21.09.2023]. 2021.	A1 Patienten-population
13	NCT03523585	ClinicalTrials.gov: NCT03523585. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523585 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
14	NCT03529110	ClinicalTrials.gov: NCT03529110. DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03529110 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
15	NCT03734029	ClinicalTrials.gov: NCT03734029. Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04] [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734029 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
16	NCT03742102	ClinicalTrials.gov: NCT03742102. A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
17	NCT04014075	ClinicalTrials.gov: NCT04014075. DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04014075 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
18	NCT04042701	ClinicalTrials.gov: NCT04042701. DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042701 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
19	NCT04132960	ClinicalTrials.gov: NCT04132960. Study of DS-8201a, an Antibody Drug Conjugate for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04132960 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
20	NCT04257162	ClinicalTrials.gov: NCT04257162. HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd DS-8201a) [online]. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04257162 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
21	NCT04294628	ClinicalTrials.gov: NCT04294628. Testing the Biological Effects of DS-8201a on Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294628 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
22	NCT04298918	ClinicalTrials.gov: NCT04298918. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Trastuzumab Emtansine in Patients With Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04298918 [Zugriff: 21.09.2023]. 2021.	A1 Patienten-population
23	NCT04379596	ClinicalTrials.gov: NCT04379596. Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379596 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
24	NCT04420598	ClinicalTrials.gov: NCT04420598. DS-8201a for trEatment of aBc, BRain Mets, And Her2[+] Disease [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04420598 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
25	NCT04482309	ClinicalTrials.gov: NCT04482309. A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04482309 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
26	NCT04494425	ClinicalTrials.gov: NCT04494425. Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494425 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
27	NCT04538742	ClinicalTrials.gov: NCT04538742. A Phase 1b/2 Study of T-DXd Combinations in HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538742 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
28	NCT04539938	ClinicalTrials.gov: NCT04539938. A Study of Tucatinib Plus Trastuzumab Deruxtecan in HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04539938 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
29	NCT04553770	ClinicalTrials.gov: NCT04553770. Trastuzumab Deruxtecan Alone or in Combination With Anastrozole for the Treatment of Early Stage HER2 Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer [online]. Stand: 09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04553770 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
30	NCT04556773	ClinicalTrials.gov: NCT04556773. A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
31	NCT04585958	ClinicalTrials.gov: NCT04585958. Testing the Combination of DS-8201a and Olaparib in HER2-Expressing Cancers With Expansion in Patients With Endometrial Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585958 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
32	NCT04616560	ClinicalTrials.gov: NCT04616560. Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of HER2+ Newly Diagnosed or Recurrent Osteosarcoma [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04616560 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
33	NCT04622319	ClinicalTrials.gov: NCT04622319. A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in High-risk HER2-positive Participants With Residual Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622319 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
34	NCT04639219	ClinicalTrials.gov: NCT04639219. A Study of T-DXd for the Treatment of Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639219 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
35	NCT04644068	ClinicalTrials.gov: NCT04644068. Study of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644068 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
36	NCT04644237	ClinicalTrials.gov: NCT04644237. Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644237 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A3 Vergleichs-therapie
37	NCT04686305	ClinicalTrials.gov: NCT04686305. Phase Ib Study of the Safety of T-DXd and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy in Advanced or Metastatic HER2+, Non-squamous NSCLC [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04686305 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
38	NCT04699630	ClinicalTrials.gov: NCT04699630. A Study of U3-1402 (Patritumab Deruxtecan) in Subjects With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04699630 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
39	NCT04704661	ClinicalTrials.gov: NCT04704661. Testing the Combination of Two Anti-cancer Drugs, DS-8201a and AZD6738, for The Treatment of Patients With Advanced Solid Tumors Expressing the HER2 Protein or Gene, The DASH Trial [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704661 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
40	NCT04704934	ClinicalTrials.gov: NCT04704934. Trastuzumab Deruxtecan for Subjects With HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma After Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704934 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
41	NCT04739761	ClinicalTrials.gov: NCT04739761. A Study of T-DXd in Participants With or Without Brain Metastasis Who Have Previously Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739761 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
42	NCT04744831	ClinicalTrials.gov: NCT04744831. Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Advanced or Metastatic Colorectal Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04744831 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
43	NCT04752059	ClinicalTrials.gov: NCT04752059. Phase II Study of T-DX in HER2-positive Breast Cancer Brain Metastases [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752059 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
44	NCT04784715	ClinicalTrials.gov: NCT04784715. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04784715 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
45	NCT04802759	ClinicalTrials.gov: NCT04802759. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802759 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
46	NCT04829604	ClinicalTrials.gov: NCT04829604. ARX788 in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer Subjects (ACE-Breast-03) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04829604 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
47	NCT04986579	ClinicalTrials.gov: NCT04986579. Scalp Cooling in MBC [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04986579 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
48	NCT04989816	ClinicalTrials.gov: NCT04989816. Study of T-DXd Monotherapy in Patients With HER2-expressing Locally Advanced or Metastatic Gastric or GEJ Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989816 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
49	NCT05034887	ClinicalTrials.gov: NCT05034887. Phase 2 Study of T-DXd in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and GEJ Adenocarcinoma [online]. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034887 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
50	NCT05048797	ClinicalTrials.gov: NCT05048797. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05048797 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A3 Vergleichs-therapie
51	NCT05088395	ClinicalTrials.gov: NCT05088395. Analysis of Circulating Tumor mArkers in Blood 4 - ALCINA 4 [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05088395 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
52	NCT05091528	ClinicalTrials.gov: NCT05091528. A Safety and Activity Study of SBT6050 in Combination With Other HER2-directed Therapies for HER2-positive Cancers [online]. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091528 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A5 Studientyp

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
53	NCT05097599	ClinicalTrials.gov: NCT05097599. Strata PATHâ„¢ (Precision Indications for Approved Therapies) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097599 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
54	NCT05113251	ClinicalTrials.gov: NCT05113251. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Alone or in Sequence With THP, Versus Standard Treatment (ddAC-THP), in HER2-positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05113251 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
55	NCT05149014	ClinicalTrials.gov: NCT05149014. Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05149014 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
56	NCT05246514	ClinicalTrials.gov: NCT05246514. A Single Arm Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan for Patients With HER2 Mutant NSCLC [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05246514 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
57	NCT05274048	ClinicalTrials.gov: NCT05274048. Neratinib and Fam-Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Gastro-esophageal Cancer Patients [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274048 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
58	NCT05349383	ClinicalTrials.gov: NCT05349383. Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities [online]. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A5 Studientyp
59	NCT05372614	ClinicalTrials.gov: NCT05372614. Testing the Safety and Tolerability of the Anti-cancer Drugs Trastuzumab Deruxtecan and Neratinib for Cancers With Changes in the HER2 Gene [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05372614 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
60	NCT05376878	ClinicalTrials.gov: NCT05376878. An Investigational Scan (64Cu-DOTA-Trastuzumab PET/MRI) in Imaging Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05376878 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
61	NCT05458401	ClinicalTrials.gov: NCT05458401. EUropean Real-world Experience Of Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients Accessing Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05458401 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
62	NCT05458674	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05458674 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
63	NCT05480384	ClinicalTrials.gov: NCT05480384. Adjuvant Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) & Nivolumab For Patients Who Are Disease Free After Completion of Trimodality Treatment For HER-2+ Cancers of Esophagus & Gastroesophageal Junction [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05480384 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
64	NCT05573893	ClinicalTrials.gov: NCT05573893. PROVIDENCE - Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine Patient-reported Outcomes and Real-world Clinical Data in Patients With HER2-positive or HER2-low Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated With Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05573893 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
65	NCT05592483	ClinicalTrials.gov: NCT05592483. An Observational Study of Patients Receiving T-DXd for Treatment of HER2+, and HER2-low Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05592483 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
66	NCT05593094	ClinicalTrials.gov: NCT05593094. A Phase 1 Trial of ZN-A-1041 Enteric Capsules or Combination in Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593094 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
67	NCT05594082	ClinicalTrials.gov: NCT05594082. Real-world Effectiveness and Safety Study of T-Dxd in Chinese Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05594082 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
68	NCT05633979	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633979 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
69	NCT05650879	ClinicalTrials.gov: NCT05650879. ELVN-002 in HER2 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05650879 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
70	NCT05678205	ClinicalTrials.gov: NCT05678205. A Clinical Trial of the Safety and Anti-Tumor Activity of AB-201 in Subjects With Advanced HER2+ Solid Tumors [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05678205 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
71	NCT05704829	ClinicalTrials.gov: NCT05704829. NeoAdjuvant Therapy With Trastuzumab-deruxtecan Versus Chemotherapy+Trastuzumab+Pertuzumab in HER2+ Early Breast Cancer [online]. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704829 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
72	NCT05710666	ClinicalTrials.gov: NCT05710666. Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With Response-directed Definitive Therapy in Early Stage HER2-positive Breast Cancer (SHAMROCK Study) [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05710666 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
73	NCT05744375	ClinicalTrials.gov: NCT05744375. Trastuzumab Deruxtecan in First-line HER2-positive Locally Advanced/MBC Patients Resistant to Trastuzumab+Pertuzumab [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05744375 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
74	NCT05765851	ClinicalTrials.gov: NCT05765851. A Study of DS-1103a Combination Therapy in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05765851 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
75	NCT05774886	ClinicalTrials.gov: NCT05774886. Implantable Microdevice for TNBC - Pilot Study [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05774886 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
76	NCT05795101	ClinicalTrials.gov: NCT05795101. TRUDI: TDXD+Durva in HER2+/Low IBC [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05795101 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
77	NCT05845450	ClinicalTrials.gov: NCT05845450. Pre-operative Targeted Treatments in Molecularly Selected Resectable Colorectal Cancer (UNICORN) [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845450 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
78	NCT05868226	ClinicalTrials.gov: NCT05868226. PRE-I-SPY Phase I/Ib Oncology Platform Program [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05868226 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A5 Studientyp
79	NCT05894824	ClinicalTrials.gov: NCT05894824. An Open Label, Single-arm, Multicenter Phase Ib/II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of T-Dxd in Combination With Ramucirumab as a 2nd Line in Patients With HER2 Low Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894824 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
80	NCT05900206	ClinicalTrials.gov: NCT05900206. Trastuzumab Deruxtecan Versus Standard Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05900206 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
81	NCT05905939	ClinicalTrials.gov: NCT05905939. HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) -Positive Metastatic Breast Cancer in Russia [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05905939 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
82	NCT05919212	ClinicalTrials.gov: NCT05919212. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05919212 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
83	NCT05945732	ClinicalTrials.gov: NCT05945732. DESTINY Breast Respond HER2-low Europe [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05945732 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
84	NCT05950945	ClinicalTrials.gov: NCT05950945. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Patients Who Have Hormone Receptor-negative and Hormone Receptor-positive HER2-low or HER2 IHC 0 Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05950945 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
85	NCT05953168	ClinicalTrials.gov: NCT05953168. T-DXd in the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic TNBC-LAR HER2-low Patients [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05953168 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
86	NCT05954143	ClinicalTrials.gov: NCT05954143. Trial of BDC-1001 +/- Pertuzumab in Subjects With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954143 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
87	NCT05965479	ClinicalTrials.gov: NCT05965479. Developing ctDNA Guided Adjuvant Therapy for Gastrooesophageal Cancer [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05965479 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
88	NCT05982678	ClinicalTrials.gov: NCT05982678. Basket Study for Oligo-metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05982678 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
89	NCT05993234	ClinicalTrials.gov: NCT05993234. A Study of Trastuzumab DeRuxtecan for Patients With Advanced HER2-pOsitive GaStric or GastroesoPhageal Junction AdEnocarcinoma Who Have Received a PrIor Trastuzumab-based Regimen Accompanied by a Disease RegistrY of Patients Treated With Conventional Therapies (PROSPERITY) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05993234 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
90	ChiCTR2000037085	ICTRP: ChiCTR2000037085. Study on the relationship between HER2 mutation, amplification and expression levels and drug sensitivity of trastuzumab deruxtecan in pancancerous solid tumors [online]. Stand: 10.2020. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=60137 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A5 Studientyp
91	CTRI/2020/09/028041	ICTRP: CTRI/2020/09/028041. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab
Deruxtecan (T-DXd) Versus InvestigatorÃ¢â?¬â?¢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)
[online]. Stand: 10.2022. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44793 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
92	CTRI/2021/03/031928	ICTRP: CTRI/2021/03/031928. A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion study to explore the safety, tolerability, and antâ??tumour activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer agents in patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer - DESTINY_Breast07 [online]. Stand: 11.2021. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48665 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
93	CTRI/2021/05/033819	ICTRP: 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) [online]. Stand: 10.2022. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=55353 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
94	CTRI/2022/01/039210	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=63297 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
95	EUCTR2018-000764-29-GB	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
96	EUCTR2019-001739-29-ES	ICTRP: 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– [online]. Stand: 11.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001739-29 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A1 Patienten-population
97	EUCTR2019-004493-26-SE	ICTRP: 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 [online]. Stand: 10.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004493-26 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
98	EUCTR2019-004531-22-DE	ICTRP: 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 [online]. Stand: 04.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004531-22 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
99	EUCTR2020-000981-41-AT	ICTRP: 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 [online]. Stand: 09.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000981-41 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A1 Patienten-population
100	EUCTR2020-001574-29-PL	ICTRP: 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 [online]. Stand: 06.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001574-29 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
101	EUCTR2020-002368-30-BE	ICTRP: 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 [online]. Stand: 02.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002368-30 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
102	EUCTR2020-003427-42-ES	ICTRP: 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] [online]. Stand: 09.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003427-42 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A3 Vergleichs-therapie
103	EUCTR2020-003982-20-FR	ICTRP: 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 [online]. Stand: 04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003982-20 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
104	EUCTR2020-004074-21-HU	ICTRP: 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 [online]. Stand: 06.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004074-21 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
105	EUCTR2021-000603-21-IT	ICTRP: 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 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000603-21 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
106	EUCTR2021-000634-33-ES	ICTRP: 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 [online]. Stand: 12.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000634-33 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
107	EUCTR2022-002485-32-IE	ICTRP: EUCTR2022-002485-32-IE. Single arm phase 2 trial of neoadjuvant trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with response-directed definitive therapy in early stage HER2-positive breast cancer: a standard chemotherapy-sparing approach to curative-intent treatment – SHAMROCK study. - SHAMROCK study [online]. Stand: 08.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002485-32 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
108	JPRN-jRCT1030210361	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1030210361 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
109	JPRN-jRCT1030220506	ICTRP: JPRN-jRCT1030220506. A multicenter cohort study on post-trastuzumab deruxtecan treatment in patients with breast cancer in the 'Post-marketing Surveilance for interstitial lung disease of ENHERTU in breast cancer patients' - EN-SEMBLE [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1030220506 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
110	JPRN-jRCT1080224684	ICTRP: JPRN-jRCT1080224684. 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" [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1080224684 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
111	JPRN-jRCT1080225197	ICTRP: JPRN-jRCT1080225197. Post-marketing Surveillance for interstitial lung disease of ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg in unresectable and/or recurrent breast cancer patients [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1080225197 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
112	JPRN-jRCT2001200001	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2001200001 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
113	JPRN-jRCT2011210017	ICTRP: JPRN-jRCT2011210017. Phase II, multicenter, open-label study of Trastuzumab derxtecan in patients with HER2-expressing recurrent and or metastatic salivary gland carcinoma [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210017 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
114	JPRN-jRCT2031200203	ICTRP: JPRN-jRCT2031200203. 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200203 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
115	JPRN-jRCT2031210130	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210130 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
116	JPRN-jRCT2031210313	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210313 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
117	JPRN-jRCT2041210097	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041210097 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
118	JPRN-jRCT2051200124	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051200124 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
119	JPRN-jRCT2061200028	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061200028 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
120	JPRN-jRCT2061200033	ICTRP: JPRN-jRCT2061200033. 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061200033 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
121	JPRN-jRCT2061200038	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061200038 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A3 Vergleichs-therapie
122	JPRN-jRCT2071220096	ICTRP: JPRN-jRCT2071220096. MULTICENTER, OPEN-LABEL EXPANDED ACCESS PROGRAM OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN SUBJECTS WITH HER2 MUTATED METASTATIC/LOCALLY-ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071220096 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A5 Studientyp
123	JPRN-jRCT2080222926	ICTRP: JPRN-jRCT2080222926. Phase 1 study of DS-8201a in subjects with advanced solid malignant tumors [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222926 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
124	JPRN-jRCT2080223637	ICTRP: JPRN-jRCT2080223637. Phase 2 study of DS-8201a in subjects with breast cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223637 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
125	JPRN-jRCT2080223671	ICTRP: JPRN-jRCT2080223671. A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223671 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
126	JPRN-jRCT2080223734	ICTRP: JPRN-jRCT2080223734. A Phease1, 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223734 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
127	JPRN-jRCT2080223735	ICTRP: JPRN-jRCT2080223735. 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223735 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
128	JPRN-jRCT2080223752	ICTRP: JPRN-jRCT2080223752. A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced colorectal cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223752 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
129	JPRN-jRCT2080223860	ICTRP: JPRN-jRCT2080223860. Phase II study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223860 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
130	JPRN-jRCT2080223919	ICTRP: JPRN-jRCT2080223919. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OFTRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE (ADC) , VERSUS ADO TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH TRASTUZUMAB AND TAXANE [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223919 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
131	JPRN-jRCT2080223959	ICTRP: JPRN-jRCT2080223959. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR'S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223959 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
132	JPRN-jRCT2080224162	ICTRP: JPRN-jRCT2080224162. A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224162 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
133	JPRN-jRCT2080224635	ICTRP: JPRN-jRCT2080224635. A basket trial of DS-8201a, a novel HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2 amplified solid tumors identified by ctDNA analysis - HERALD trial [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224635 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
134	JPRN-jRCT2080225138	ICTRP: JPRN-jRCT2080225138. AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, EXPANDED ACCESS STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN JAPANESE SUBJECTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225138 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
135	JPRN-jRCTs031200336	ICTRP: JPRN-jRCTs031200336. A Multicenter Randomized Open-Label Phase 2 Study Investigating Optimal Antiemetic Therapy for Subjects with Unresectable Recurrent Gastric Cancer Undergoing Trastuzumab deruxtecan [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200336 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
136	JPRN-jRCTs031200387	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200387 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
137	JPRN-jRCTs031210410	ICTRP: 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 and HER2-low breast cancer (ERICA) - ERICA [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031210410 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
138	JPRN-UMIN000029506	ICTRP: JPRN-UMIN000029506. A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATICE trial) - A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATICE trial) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033713 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
139	JPRN-UMIN000041004	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046804 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
140	JPRN-UMIN000044995	ICTRP: JPRN-UMIN000044995. A retrospective chart review study of trastuzumab deruxtecan treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases - ROSET-BM [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051405 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
141	JPRN-UMIN000047612	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054164 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
142	JPRN-UMIN000050460	ICTRP: JPRN-UMIN000050460. Blood levels of Trastuzumab Deruxtecan in Japanese patients with HER2-positive breast cancer - Blood levels of Trastuzumab Deruxtecan in Japanese patients with HER2-positive breast cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000057471 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
143	KCT0008627	ICTRP: KCT0008627. An open label, single-arm, multicenter phase Ib/II study to evaluate the safety and efficacy of T-DXd in combination with ramucirumab in patients with HER2 low gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma
[online]. Stand: 08.2023. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=25013 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
144	NCT01042379	ICTRP: NCT01042379. I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042379 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
145	NCT02564900	ICTRP: 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 [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564900 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A2 Inter-vention
146	NCT03248492	ICTRP: 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) [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248492 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
147	NCT03334617	ICTRP: 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). [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334617 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
148	NCT03366428	ICTRP: 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03366428 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A1 Patienten-population
149	NCT03368196	ICTRP: 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 [online]. Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03368196 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
150	NCT03424005	ICTRP: NCT03424005. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Treatment Combinations In Patients With Metastatic Breast Cancer (Morpheus-panBC) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03424005 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
151	NCT03523572	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523572 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
152	NCT03529110	ICTRP: 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 [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529110 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
153	NCT03734029	ICTRP: NCT03734029. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects [online]. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734029 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
154	NCT04014075	ICTRP: 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) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04014075 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
155	NCT04042701	ICTRP: 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) [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042701 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
156	NCT04132960	ICTRP: 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 [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04132960 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
157	NCT04257162	ICTRP: NCT04257162. HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257162 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
158	NCT04294628	ICTRP: NCT04294628. Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04294628 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A5 Studientyp
159	NCT04379596	ICTRP: 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-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric-03) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379596 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
160	NCT04420598	ICTRP: 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 [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04420598 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
161	NCT04482309	ICTRP: 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) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482309 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
162	NCT04538742	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04538742 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
163	NCT04539938	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539938 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
164	NCT04553770	ICTRP: 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 [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04553770 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
165	NCT04556773	ICTRP: 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) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
166	NCT04585958	ICTRP: NCT04585958. A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585958 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
167	NCT04616560	ICTRP: NCT04616560. A Phase 2 Study of DS-8201a (NSC# 807708) in Adolescents, or Young Adults With Recurrent HER2+ Osteosarcoma [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04616560 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
168	NCT04639219	ICTRP: 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 [online]. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639219 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
169	NCT04644068	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644068 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
170	NCT04644237	ICTRP: NCT04644237. A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644237 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A3 Vergleichs-therapie
171	NCT04686305	ICTRP: NCT04686305. A Phase Ib Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy Agents 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 (HER2) Overexpression (OE) (DESTINY-Lung03) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04686305 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
172	NCT04704661	ICTRP: NCT04704661. Phase 1/1B Study of DS-8201a in Combination With ATR Inhibition (AZD6738) in Advanced Solid Tumors With HER2 Expression (DASH Trial) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704661 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
173	NCT04704934	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704934 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
174	NCT04739761	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739761 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
175	NCT04744831	ICTRP: NCT04744831. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04744831 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
176	NCT04752059	ICTRP: NCT04752059. Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752059 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
177	NCT04784715	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784715 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
178	NCT04829604	ICTRP: NCT04829604. A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Who Were Previously Treated With T-DXd [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829604 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
179	NCT04986579	ICTRP: NCT04986579. Assessing the Impact of Scalp Cooling in With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04986579 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
180	NCT04989816	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989816 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
181	NCT05034887	ICTRP: NCT05034887. Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034887 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
182	NCT05091528	ICTRP: NCT05091528. An Open-label, Phase ½, 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 [online]. Stand: 07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05091528 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A2 Inter-vention
183	NCT05097599	ICTRP: 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 [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05097599 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
184	NCT05149014	ICTRP: 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 [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05149014 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
185	NCT05246514	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05246514 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A5 Studientyp
186	NCT05274048	ICTRP: NCT05274048. A Multi-Center Phase I Trial of Neratinib and Fam-trastuzumab Deruxtecan in Advanced Refractory Gastric and Esophageal Cancer Patients [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274048 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
187	NCT05372614	ICTRP: NCT05372614. Phase I Trial of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan) in Combination With Neratinib in Solid Tumors With HER2 Alterations [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05372614 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
188	NCT05376878	ICTRP: NCT05376878. Pilot Study to Evaluate 64Cu-DOTA-Trastuzumab Imaging in Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastatsis Treated With Fam-Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05376878 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
189	NCT05458401	ICTRP: 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) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458401 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
190	NCT05480384	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05480384 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
191	NCT05573893	ICTRP: NCT05573893. Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine Patient-reported Outcomes and Real-world Clinical Data in Patients With HER2-positive or HER2-low Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated With Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05573893 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
192	NCT05592483	ICTRP: NCT05592483. A Multi-center, Multi-country Prospective Observational Study of Patients Initiating T-DXd in the First or Second Treatment Line for HER2+, and HER2-low Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05592483 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
193	NCT05593094	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05593094 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
194	NCT05594082	ICTRP: NCT05594082. Real-world Effectiveness and Safety Study of T-Dxd in Chinese Metastatic Breast Cancer. [online]. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05594082 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
195	NCT05633979	ICTRP: 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 [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633979 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
196	NCT05650879	ICTRP: NCT05650879. A Phase 1a/1b Study of ELVN-002 for the Treatment of Patients With HER2 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05650879 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
197	NCT05704829	ICTRP: NCT05704829. NeoAdjuvant Dynamic Marker - Adjusted Personalized Therapy Comparing Trastuzumab-deruxtecan Versus Pacli-/Docetaxel+Carboplatin+Trastuzumab+Pertuzumab in HER2+ Early Breast Cancer [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05704829 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
198	NCT05710666	ICTRP: NCT05710666. Single Arm Phase 2 Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With Response-directed Definitive Therapy in Early Stage HER2-positive Breast Cancer: a Standard Chemotherapy-sparing Approach to Curative-intent Treatment - SHAMROCK Study [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05710666 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
199	NCT05744375	ICTRP: NCT05744375. Phase II Trial of TRAstuzumab deruxtecaN in firSt-line Treatment of HER2-positive Locally advanCEd or Metastatic Breast caNcer (MBC) Patients Considered Resistant to Trastuzumab + Pertuzumab + Taxane Due to Early Relapse."TRANSCENDER Study" [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05744375 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
200	NCT05765851	ICTRP: NCT05765851. A Phase 1, 2-Part, Multicenter, First-In-Human Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of DS-1103a Combination Therapy in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05765851 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
201	NCT05795101	ICTRP: NCT05795101. TRUDI: A Phase II Study of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan and Durvalumab for Stage III, HER2-expressing Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05795101 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
202	NCT05845450	ICTRP: NCT05845450. Window-of-opportunity Umbrella Platform Trial of Short-course Pre-operative Targeted Treatments in Patients With Molecularly Selected and Resectable Primary Colorectal Cancer: the UNICORN Study [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05845450 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
203	NCT05868226	ICTRP: NCT05868226. PRE-Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis: A Phase I/Ib Platform Trial [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05868226 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
204	NCT05894824	ICTRP: NCT05894824. An Open Label, Single-arm, Multicenter Phase Ib/II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of T-Dxd in Combination With Ramucirumab as a 2nd Line in Patients With HER2 Low Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05894824 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
205	NCT05900206	ICTRP: NCT05900206. A Randomized Trial of Trastuzumab Deruxtecan and Biology-Driven Selection of Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer: ARIADNE [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05900206 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
206	NCT05919212	ICTRP: NCT05919212. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy. DIAMOND STUDY [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05919212 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
207	NCT05945732	ICTRP: NCT05945732. A Prospective, Non-interventional Study (NIS) With Trastuzumab Deruxtecan For Patients With HER2-low Expressing Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Accompanied By a Disease Registry of Patients Treated With Conventional Chemotherapy (DESTINY Breast Respond HER2-low Europe) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05945732 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
208	NCT05950945	ICTRP: NCT05950945. A Phase 3b, Multicenter, Global, Interventional, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Subjects Who Have Unresectable and/or Metastatic HER2-low or HER2 Immunohistochemistry (IHC) 0 Breast Cancer (DESTINY-Breast15) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05950945 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
209	NCT05953168	ICTRP: NCT05953168. An Open-label, Single-arm Phase II Trial of First-line Treatment With Trastuzumab Deruxtecan for Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Luminal Androgen Receptor Subtype With Low Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression. [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05953168 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
210	NCT05954143	ICTRP: NCT05954143. Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label Trial of BDC-1001 as a Single Agent and in Combination With Pertuzumab in Subjects With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05954143 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
211	NCT05965479	ICTRP: NCT05965479. A Single Arm Phase II Trial of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Gastrooesophageal Adenocarcinoma Cancer Who Are ctDNA and HER2 Positive [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05965479 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
212	NCT05982678	ICTRP: NCT05982678. Basket Study for Oligo-metastatic Breast Cancer Part 1: Trastuzumab-deruxtecan for HER2-positive Oligo-metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05982678 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
213	NCT05993234	ICTRP: NCT05993234. A Prospective Non-interventional Study (NIS) of Trastuzumab DeRuxtecan (T-DXd) for Adult Patients With Advanced HER2-pOsitive GaStric or GastroesoPhageal Junction (GEJ) AdEnocarcinoma Who Have Received a PrIor Trastuzumab-based Regimen, Accompanied by a Disease RegistrY of Patients Treated With Conventional Therapies in a Real-world Setting in Europe (PROSPERITY) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05993234 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
214	PER-004-21	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1946/en/ [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
215	PER-039-21	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1967/en/ [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
216	PER-067-21	ICTRP: PER-067-21. 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1990/en/ [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
217	EUCTR2016-004986-18	EU-CTR: 2016-004986-18. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with T-DM1 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004986-18/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
218	EUCTR2017-002208-28	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002208-28/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A2 Inter-vention
219	EUCTR2017-003466-28	EU-CTR: 2017-003466-28. A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced colorectal cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003466-28/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
220	EUCTR2017-004781-94	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004781-94/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A5 Studientyp
221	EUCTR2018-000221-31	EU-CTR: 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 (DESTINY-Breast02) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000221-31/DE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
222	EUCTR2018-000222-61	EU-CTR: 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 (DESTINY-Breast03) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000222-61/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
223	EUCTR2018-000764-29	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000764-29/PL/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
224	EUCTR2018-003069-33	EU-CTR: 2018-003069-33. A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-Low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects (DESTINY-Breast04) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003069-33/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
225	EUCTR2018-004727-37	EU-CTR: 2018-004727-37. A Phase I/IIa open-label, multi-center study to evaluate the safety, tolerability, whole-body distribution, radiation dosimetry and anti-tumor activity of 177Lu -NeoB administered in patients with advanced solid tumors known to overexpress gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004727-37/AT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A2 Inter-vention
226	EUCTR2019-001512-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001512-34/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
227	EUCTR2019-001739-29	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001739-29/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
228	EUCTR2019-002991-15	EU-CTR: 2019-002991-15. HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002991-15/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
229	EUCTR2019-004200-35	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004200-35/IT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
230	EUCTR2019-004483-22	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004483-22/DE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
231	EUCTR2019-004493-26	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004493-26/HU/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
232	EUCTR2019-004531-22	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004531-22/DE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
233	EUCTR2020-000981-41	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000981-41/AT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
234	EUCTR2020-001574-29	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001574-29/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
235	EUCTR2020-002368-30	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002368-30/DK/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
236	EUCTR2020-002688-77	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002688-77/CZ/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A2 Inter-vention
237	EUCTR2020-003427-42	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003427-42/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A3 Vergleichs-therapie
238	EUCTR2020-003982-20	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003982-20/NL/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
239	EUCTR2020-004074-21	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004074-21/DK/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
240	EUCTR2020-004559-34	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004559-34/IE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
241	EUCTR2020-004782-39	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004782-39/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
242	EUCTR2020-005048-46	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005048-46/NO/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
243	EUCTR2021-000603-21	EU-CTR: 2021-000603-21. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000603-21/PL/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
244	EUCTR2021-000634-33	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000634-33/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A3 Vergleichs-therapie
245	EUCTR2021-001246-36	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001246-36/IT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
246	EUCTR2021-005646-15	EU-CTR: 2021-005646-15. Phase 1/2a Open-label Clinical Trial of BI-1607, an Fc-Engineered Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Trastuzumab in Subjects with HER2-positive Advanced Solid Tumors - CONTRAST [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-005646-15/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A2 Inter-vention
247	EUCTR2022-002485-32	EU-CTR: 2022-002485-32. Single arm phase 2 trial of neoadjuvant trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with response-directed definitive therapy in early stage HER2-positive breast cancer: a standard chemotherapy-sparing [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-002485-32/IE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
248	EUCTR2022-002582-15	EU-CTR: 2022-002582-15. Phase II Study of Neratinib and Trastuzumab +/- Vinorelbine p.o. in Pre-treated Metastatic HER2-positive Breast Cancer (Ner-Her-1) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-002582-15/AT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
249	EUCTR2022-003865-39	EU-CTR: 2022-003865-39. NeoAdjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing trastuzumab-deruxtecan versus pacli-/docetaxel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab in HER2+ early breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-003865-39/DE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-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

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	89	88	1
ICTRP	127	124	3
EU-CTR	33	32	1
Summe	∑ = 249	∑ = 244	∑ = 5

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach weiteren Untersuchungen. Nicht aufgeführt sind 15 Duplikate der Ergebnisse im ICTRP Register.

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT01042379	ClinicalTrials.gov: NCT01042379. I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01042379 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
2	NCT02564900	ClinicalTrials.gov: NCT02564900. Study of DS-8201a in Subjects With Advanced Solid Malignant Tumors [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02564900 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A2 Inter-vention
3	NCT03248492	ClinicalTrials.gov: NCT03248492. A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1) [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03248492 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
4	NCT03329690	ClinicalTrials.gov: NCT03329690. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01] [online]. Stand: 03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03329690 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
5	NCT03334617	ClinicalTrials.gov: NCT03334617. Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03334617 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
6	NCT03366428	ClinicalTrials.gov: NCT03366428. Phase 1 Study to Evaluate the Effect of DS-8201a on the QT/QTc Interval and Pharmacokinetics in HER2-Expressing Breast Cancer [online]. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03366428 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
7	NCT03368196	ClinicalTrials.gov: NCT03368196. DS-8201a in Patients With Cancer That Tests Positive for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Protein [online]. Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03368196 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
8	NCT03383692	ClinicalTrials.gov: NCT03383692. Study of DS-8201a for Participants With Advanced Solid Malignant Tumors [online]. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03383692 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
9	NCT03384940	ClinicalTrials.gov: NCT03384940. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor2 (HER2)-Expressing Colorectal Cancer (DESTINY-CRC01) [online]. Stand: 10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03384940 [Zugriff: 21.09.2023]. 2021.	A1 Patienten-population
10	NCT03424005	ClinicalTrials.gov: NCT03424005. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424005 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
11	NCT03505710	ClinicalTrials.gov: NCT03505710. DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing or -Mutated Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03505710 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
12	NCT03523572	ClinicalTrials.gov: NCT03523572. Trastuzumab Deruxtecan With Nivolumab in Advanced Breast and Urothelial Cancer [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523572 [Zugriff: 21.09.2023]. 2021.	A1 Patienten-population
13	NCT03523585	ClinicalTrials.gov: NCT03523585. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02] [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523585 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
14	NCT03529110	ClinicalTrials.gov: NCT03529110. DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03529110 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
15	NCT03734029	ClinicalTrials.gov: NCT03734029. Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04] [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734029 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
16	NCT03742102	ClinicalTrials.gov: NCT03742102. A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
17	NCT04014075	ClinicalTrials.gov: NCT04014075. DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04014075 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
18	NCT04042701	ClinicalTrials.gov: NCT04042701. DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042701 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
19	NCT04132960	ClinicalTrials.gov: NCT04132960. Study of DS-8201a, an Antibody Drug Conjugate for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04132960 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
20	NCT04257162	ClinicalTrials.gov: NCT04257162. HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd DS-8201a) [online]. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04257162 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
21	NCT04294628	ClinicalTrials.gov: NCT04294628. Testing the Biological Effects of DS-8201a on Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294628 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A7 Publika-tionstyp
22	NCT04298918	ClinicalTrials.gov: NCT04298918. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Trastuzumab Emtansine in Patients With Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04298918 [Zugriff: 21.09.2023]. 2021.	A1 Patienten-population
23	NCT04379596	ClinicalTrials.gov: NCT04379596. Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379596 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
24	NCT04420598	ClinicalTrials.gov: NCT04420598. DS-8201a for trEatment of aBc, BRain Mets, And Her2[+] Disease [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04420598 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
25	NCT04482309	ClinicalTrials.gov: NCT04482309. A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04482309 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
26	NCT04494425	ClinicalTrials.gov: NCT04494425. Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494425 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
27	NCT04538742	ClinicalTrials.gov: NCT04538742. A Phase 1b/2 Study of T-DXd Combinations in HER2-positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538742 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
28	NCT04539938	ClinicalTrials.gov: NCT04539938. A Study of Tucatinib Plus Trastuzumab Deruxtecan in HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04539938 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
29	NCT04553770	ClinicalTrials.gov: NCT04553770. Trastuzumab Deruxtecan Alone or in Combination With Anastrozole for the Treatment of Early Stage HER2 Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer [online]. Stand: 09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04553770 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
30	NCT04556773	ClinicalTrials.gov: NCT04556773. A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
31	NCT04585958	ClinicalTrials.gov: NCT04585958. Testing the Combination of DS-8201a and Olaparib in HER2-Expressing Cancers With Expansion in Patients With Endometrial Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585958 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
32	NCT04616560	ClinicalTrials.gov: NCT04616560. Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of HER2+ Newly Diagnosed or Recurrent Osteosarcoma [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04616560 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
33	NCT04622319	ClinicalTrials.gov: NCT04622319. A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in High-risk HER2-positive Participants With Residual Invasive Breast Cancer Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622319 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
34	NCT04639219	ClinicalTrials.gov: NCT04639219. A Study of T-DXd for the Treatment of Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639219 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
35	NCT04644068	ClinicalTrials.gov: NCT04644068. Study of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644068 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
36	NCT04686305	ClinicalTrials.gov: NCT04686305. Phase Ib Study of the Safety of T-DXd and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy in Advanced or Metastatic HER2+, Non-squamous NSCLC [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04686305 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
37	NCT04699630	ClinicalTrials.gov: NCT04699630. A Study of U3-1402 (Patritumab Deruxtecan) in Subjects With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04699630 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
38	NCT04704661	ClinicalTrials.gov: NCT04704661. Testing the Combination of Two Anti-cancer Drugs, DS-8201a and AZD6738, for The Treatment of Patients With Advanced Solid Tumors Expressing the HER2 Protein or Gene, The DASH Trial [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704661 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
39	NCT04704934	ClinicalTrials.gov: NCT04704934. Trastuzumab Deruxtecan for Subjects With HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma After Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704934 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
40	NCT04739761	ClinicalTrials.gov: NCT04739761. A Study of T-DXd in Participants With or Without Brain Metastasis Who Have Previously Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739761 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
41	NCT04744831	ClinicalTrials.gov: NCT04744831. Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Advanced or Metastatic Colorectal Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04744831 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
42	NCT04752059	ClinicalTrials.gov: NCT04752059. Phase II Study of T-DX in HER2-positive Breast Cancer Brain Metastases [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752059 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
43	NCT04784715	ClinicalTrials.gov: NCT04784715. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04784715 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
44	NCT04802759	ClinicalTrials.gov: NCT04802759. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802759 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
45	NCT04829604	ClinicalTrials.gov: NCT04829604. ARX788 in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer Subjects (ACE-Breast-03) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04829604 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
46	NCT04986579	ClinicalTrials.gov: NCT04986579. Scalp Cooling in MBC [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04986579 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
47	NCT04989816	ClinicalTrials.gov: NCT04989816. Study of T-DXd Monotherapy in Patients With HER2-expressing Locally Advanced or Metastatic Gastric or GEJ Adenocarcinoma Who Have Received 2 or More Prior Regimens [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989816 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
48	NCT05034887	ClinicalTrials.gov: NCT05034887. Phase 2 Study of T-DXd in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and GEJ Adenocarcinoma [online]. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034887 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A1 Patienten-population
49	NCT05048797	ClinicalTrials.gov: NCT05048797. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05048797 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
50	NCT05088395	ClinicalTrials.gov: NCT05088395. Analysis of Circulating Tumor mArkers in Blood 4 - ALCINA 4 [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05088395 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
51	NCT05091528	ClinicalTrials.gov: NCT05091528. A Safety and Activity Study of SBT6050 in Combination With Other HER2-directed Therapies for HER2-positive Cancers [online]. Stand: 08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091528 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A2 Inter-vention
52	NCT05097599	ClinicalTrials.gov: NCT05097599. Strata PATHâ„¢ (Precision Indications for Approved Therapies) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097599 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
53	NCT05113251	ClinicalTrials.gov: NCT05113251. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Alone or in Sequence With THP, Versus Standard Treatment (ddAC-THP), in HER2-positive Early Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05113251 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
54	NCT05149014	ClinicalTrials.gov: NCT05149014. Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2+ Breast Cancer [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05149014 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
55	NCT05246514	ClinicalTrials.gov: NCT05246514. A Single Arm Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan for Patients With HER2 Mutant NSCLC [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05246514 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A7 Publika-tionstyp
56	NCT05274048	ClinicalTrials.gov: NCT05274048. Neratinib and Fam-Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Gastro-esophageal Cancer Patients [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274048 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
57	NCT05349383	ClinicalTrials.gov: NCT05349383. Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities [online]. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383 [Zugriff: 21.09.2023]. 2022.	A5 Studientyp
58	NCT05372614	ClinicalTrials.gov: NCT05372614. Testing the Safety and Tolerability of the Anti-cancer Drugs Trastuzumab Deruxtecan and Neratinib for Cancers With Changes in the HER2 Gene [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05372614 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
59	NCT05376878	ClinicalTrials.gov: NCT05376878. An Investigational Scan (64Cu-DOTA-Trastuzumab PET/MRI) in Imaging Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05376878 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
60	NCT05458401	ClinicalTrials.gov: NCT05458401. EUropean Real-world Experience Of Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients Accessing Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05458401 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
61	NCT05458674	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05458674 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
62	NCT05480384	ClinicalTrials.gov: NCT05480384. Adjuvant Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) & Nivolumab For Patients Who Are Disease Free After Completion of Trimodality Treatment For HER-2+ Cancers of Esophagus & Gastroesophageal Junction [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05480384 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
63	NCT05573893	ClinicalTrials.gov: NCT05573893. PROVIDENCE - Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine Patient-reported Outcomes and Real-world Clinical Data in Patients With HER2-positive or HER2-low Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated With Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05573893 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
64	NCT05592483	ClinicalTrials.gov: NCT05592483. An Observational Study of Patients Receiving T-DXd for Treatment of HER2+, and HER2-low Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05592483 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
65	NCT05593094	ClinicalTrials.gov: NCT05593094. A Phase 1 Trial of ZN-A-1041 Enteric Capsules or Combination in Patients With HER2-Positive Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593094 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
66	NCT05594082	ClinicalTrials.gov: NCT05594082. Real-world Effectiveness and Safety Study of T-Dxd in Chinese Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05594082 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
67	NCT05633979	ClinicalTrials.gov: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633979 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
68	NCT05650879	ClinicalTrials.gov: NCT05650879. ELVN-002 in HER2 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05650879 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
69	NCT05678205	ClinicalTrials.gov: NCT05678205. A Clinical Trial of the Safety and Anti-Tumor Activity of AB-201 in Subjects With Advanced HER2+ Solid Tumors [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05678205 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
70	NCT05704829	ClinicalTrials.gov: NCT05704829. NeoAdjuvant Therapy With Trastuzumab-deruxtecan Versus Chemotherapy+Trastuzumab+Pertuzumab in HER2+ Early Breast Cancer [online]. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704829 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
71	NCT05710666	ClinicalTrials.gov: NCT05710666. Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With Response-directed Definitive Therapy in Early Stage HER2-positive Breast Cancer (SHAMROCK Study) [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05710666 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
72	NCT05744375	ClinicalTrials.gov: NCT05744375. Trastuzumab Deruxtecan in First-line HER2-positive Locally Advanced/MBC Patients Resistant to Trastuzumab+Pertuzumab [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05744375 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
73	NCT05765851	ClinicalTrials.gov: NCT05765851. A Study of DS-1103a Combination Therapy in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05765851 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
74	NCT05774886	ClinicalTrials.gov: NCT05774886. Implantable Microdevice for TNBC - Pilot Study [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05774886 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
75	NCT05795101	ClinicalTrials.gov: NCT05795101. TRUDI: TDXD+Durva in HER2+/Low IBC [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05795101 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
76	NCT05845450	ClinicalTrials.gov: NCT05845450. Pre-operative Targeted Treatments in Molecularly Selected Resectable Colorectal Cancer (UNICORN) [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845450 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
77	NCT05868226	ClinicalTrials.gov: NCT05868226. PRE-I-SPY Phase I/Ib Oncology Platform Program [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05868226 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A2 Inter-vention
78	NCT05894824	ClinicalTrials.gov: NCT05894824. An Open Label, Single-arm, Multicenter Phase Ib/II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of T-Dxd in Combination With Ramucirumab as a 2nd Line in Patients With HER2 Low Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894824 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
79	NCT05900206	ClinicalTrials.gov: NCT05900206. Trastuzumab Deruxtecan Versus Standard Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05900206 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
80	NCT05905939	ClinicalTrials.gov: NCT05905939. HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) -Positive Metastatic Breast Cancer in Russia [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05905939 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Studien-ID	Titel	Aus-schluss-grund
ClinicalTrials.gov			
81	NCT05919212	ClinicalTrials.gov: NCT05919212. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05919212 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
82	NCT05945732	ClinicalTrials.gov: NCT05945732. DESTINY Breast Respond HER2-low Europe [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05945732 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
83	NCT05950945	ClinicalTrials.gov: NCT05950945. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Patients Who Have Hormone Receptor-negative and Hormone Receptor-positive HER2-low or HER2 IHC 0 Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05950945 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
84	NCT05953168	ClinicalTrials.gov: NCT05953168. T-DXd in the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic TNBC-LAR HER2-low Patients [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05953168 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
85	NCT05954143	ClinicalTrials.gov: NCT05954143. Trial of BDC-1001 +/- Pertuzumab in Subjects With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954143 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
86	NCT05965479	ClinicalTrials.gov: NCT05965479. Developing ctDNA Guided Adjuvant Therapy for Gastrooesophageal Cancer [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05965479 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
87	NCT05982678	ClinicalTrials.gov: NCT05982678. Basket Study for Oligo-metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05982678 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population
88	NCT05993234	ClinicalTrials.gov: NCT05993234. A Study of Trastuzumab DeRuxtecan for Patients With Advanced HER2-pOsitive GaStric or GastroesoPhageal Junction AdEnocarcinoma Who Have Received a PrIor Trastuzumab-based Regimen Accompanied by a Disease RegistrY of Patients Treated With Conventional Therapies (PROSPERITY) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05993234 [Zugriff: 21.09.2023]. 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
89	ChiCTR2000037085	ICTRP: ChiCTR2000037085. Study on the relationship between HER2 mutation, amplification and expression levels and drug sensitivity of trastuzumab deruxtecan in pancancerous solid tumors [online]. Stand: 10.2020. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=60137 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A7 Publikationstyp
90	CTRI/2020/09/028041	ICTRP: CTRI/2020/09/028041. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab
Deruxtecan (T-DXd) Versus InvestigatorÃ¢â?¬â?¢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)
[online]. Stand: 10.2022. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44793 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patientenpopulation
91	CTRI/2021/03/031928	ICTRP: CTRI/2021/03/031928. A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion study to explore the safety, tolerability, and antâ??tumour activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer agents in patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer - DESTINY_Breast07 [online]. Stand: 11.2021. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48665 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patientenpopulation
92	CTRI/2021/05/033819	ICTRP: 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) [online]. Stand: 10.2022. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=55353 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patientenpopulation
93	CTRI/2022/01/039210	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=63297 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
94	EUCTR2018-000764-29-GB	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
95	EUCTR2019-001739-29-ES	ICTRP: 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– [online]. Stand: 11.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001739-29 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A1 Patienten-population
96	EUCTR2019-004493-26-SE	ICTRP: 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 [online]. Stand: 10.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004493-26 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
97	EUCTR2019-004531-22-DE	ICTRP: 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 [online]. Stand: 04.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004531-22 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
98	EUCTR2020-000981-41-AT	ICTRP: 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 [online]. Stand: 09.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000981-41 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A1 Patienten-population
99	EUCTR2020-001574-29-PL	ICTRP: 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 [online]. Stand: 06.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001574-29 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
100	EUCTR2020-002368-30-BE	ICTRP: 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 [online]. Stand: 02.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002368-30 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
101	EUCTR2020-003982-20-FR	ICTRP: 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 [online]. Stand: 04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003982-20 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
102	EUCTR2020-004074-21-SE	ICTRP: 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 [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004074-21 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
103	EUCTR2021-000603-21-IT	ICTRP: 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 [online]. Stand: 03.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000603-21 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
104	EUCTR2021-000634-33-ES	ICTRP: 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 [online]. Stand: 12.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000634-33 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
105	EUCTR2022-002485-32-IE	ICTRP: EUCTR2022-002485-32-IE. Single arm phase 2 trial of neoadjuvant trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with response-directed definitive therapy in early stage HER2-positive breast cancer: a standard chemotherapy-sparing approach to curative-intent treatment – SHAMROCK study. - SHAMROCK study [online]. Stand: 08.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002485-32 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
106	JPRN-jRCT1030210361	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1030210361 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
107	JPRN-jRCT1030220506	ICTRP: JPRN-jRCT1030220506. A multicenter cohort study on post-trastuzumab deruxtecan treatment in patients with breast cancer in the ‚Post-marketing Surveilance for interstitial lung disease of ENHERTU in breast cancer patients' - EN-SEMBLE [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1030220506 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
108	JPRN-jRCT1080224684	ICTRP: JPRN-jRCT1080224684. 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" [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1080224684 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
109	JPRN-jRCT1080225197	ICTRP: JPRN-jRCT1080225197. Post-marketing Surveillance for interstitial lung disease of ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg in unresectable and/or recurrent breast cancer patients [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1080225197 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
110	JPRN-jRCT2001200001	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2001200001 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
111	JPRN-jRCT2011210017	ICTRP: JPRN-jRCT2011210017. Phase II, multicenter, open-label study of Trastuzumab derxtecan in patients with HER2-expressing recurrent and or metastatic salivary gland carcinoma [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210017 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
112	JPRN-jRCT2031200203	ICTRP: JPRN-jRCT2031200203. 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200203 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
113	JPRN-jRCT2031210130	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210130 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
114	JPRN-jRCT2031210313	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210313 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
115	JPRN-jRCT2041210097	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041210097 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
116	JPRN-jRCT2051200124	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051200124 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
117	JPRN-jRCT2061200028	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061200028 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
118	JPRN-jRCT2061200033	ICTRP: JPRN-jRCT2061200033. 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061200033 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
119	JPRN-jRCT2071220096	ICTRP: JPRN-jRCT2071220096. MULTICENTER, OPEN-LABEL EXPANDED ACCESS PROGRAM OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN SUBJECTS WITH HER2 MUTATED METASTATIC/LOCALLY-ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071220096 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A7 Publikationstyp
120	JPRN-jRCT2080222926	ICTRP: JPRN-jRCT2080222926. Phase 1 study of DS-8201a in subjects with advanced solid malignant tumors [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222926 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Intervention
121	JPRN-jRCT2080223637	ICTRP: JPRN-jRCT2080223637. Phase 2 study of DS-8201a in subjects with breast cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223637 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
122	JPRN-jRCT2080223671	ICTRP: JPRN-jRCT2080223671. A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223671 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
123	JPRN-jRCT2080223734	ICTRP: JPRN-jRCT2080223734. A Phease1, 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223734 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
124	JPRN-jRCT2080223735	ICTRP: JPRN-jRCT2080223735. 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223735 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
125	JPRN-jRCT2080223752	ICTRP: JPRN-jRCT2080223752. A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced colorectal cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223752 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
126	JPRN-jRCT2080223860	ICTRP: JPRN-jRCT2080223860. Phase II study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in subjects with non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223860 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
127	JPRN-jRCT2080223919	ICTRP: JPRN-jRCT2080223919. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OFTRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE (ADC) , VERSUS ADO TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1) FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH TRASTUZUMAB AND TAXANE [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223919 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
128	JPRN-jRCT2080223959	ICTRP: JPRN-jRCT2080223959. A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN (DS-8201A), AN ANTIHER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE, VERSUS TREATMENT OF INVESTIGATOR‘S CHOICE FOR HER2-POSITIVE, UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC BREAST CANCER SUBJECTS PREVIOUSLY TREATED WITH T-DM1 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223959 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
129	JPRN-jRCT2080224162	ICTRP: JPRN-jRCT2080224162. A Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician‘s choice for HER2-low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224162 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
130	JPRN-jRCT2080224635	ICTRP: JPRN-jRCT2080224635. A basket trial of DS-8201a, a novel HER2-targeted antibody-drug conjugate, for HER2 amplified solid tumors identified by ctDNA analysis - HERALD trial [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224635 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
131	JPRN-jRCT2080225138	ICTRP: JPRN-jRCT2080225138. AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, EXPANDED ACCESS STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN JAPANESE SUBJECTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225138 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
132	JPRN-jRCTs031200336	ICTRP: JPRN-jRCTs031200336. A Multicenter Randomized Open-Label Phase 2 Study Investigating Optimal Antiemetic Therapy for Subjects with Unresectable Recurrent Gastric Cancer Undergoing Trastuzumab deruxtecan [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200336 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
133	JPRN-jRCTs031200387	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200387 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
134	JPRN-jRCTs031210410	ICTRP: 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 and HER2-low breast cancer (ERICA) - ERICA [online]. Stand: 08.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031210410 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
135	JPRN-UMIN000029506	ICTRP: JPRN-UMIN000029506. A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATICE trial) - A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2>=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATICE trial) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033713 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
136	JPRN-UMIN000041004	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046804 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
137	JPRN-UMIN000044995	ICTRP: JPRN-UMIN000044995. A retrospective chart review study of trastuzumab deruxtecan treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases - ROSET-BM [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051405 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
138	JPRN-UMIN000047612	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054164 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
139	JPRN-UMIN000050460	ICTRP: JPRN-UMIN000050460. Blood levels of Trastuzumab Deruxtecan in Japanese patients with HER2-positive breast cancer - Blood levels of Trastuzumab Deruxtecan in Japanese patients with HER2-positive breast cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000057471 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
140	KCT0008627	ICTRP: KCT0008627. An open label, single-arm, multicenter phase Ib/II study to evaluate the safety and efficacy of T-DXd in combination with ramucirumab in patients with HER2 low gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma
[online]. Stand: 08.2023. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=25013 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
141	NCT01042379	ICTRP: NCT01042379. I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042379 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
142	NCT02564900	ICTRP: 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 [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564900 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A2 Inter-vention
143	NCT03248492	ICTRP: 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) [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248492 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
144	NCT03334617	ICTRP: 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). [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334617 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
145	NCT03366428	ICTRP: 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 [online]. Stand: 12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03366428 [Zugriff: 21.09.2023] 2020.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
146	NCT03368196	ICTRP: 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 [online]. Stand: 11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03368196 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
147	NCT03424005	ICTRP: NCT03424005. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Treatment Combinations In Patients With Metastatic Breast Cancer (Morpheus-panBC) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03424005 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
148	NCT03523572	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523572 [Zugriff: 21.09.2023] 2021.	A1 Patienten-population
149	NCT03529110	ICTRP: 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 [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529110 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
150	NCT03734029	ICTRP: NCT03734029. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician‘s Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects [online]. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734029 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
151	NCT04014075	ICTRP: 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) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04014075 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
152	NCT04042701	ICTRP: 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) [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042701 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
153	NCT04132960	ICTRP: 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 [online]. Stand: 02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04132960 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
154	NCT04257162	ICTRP: NCT04257162. HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257162 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
155	NCT04294628	ICTRP: NCT04294628. Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04294628 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A7 Publika-tionstyp
156	NCT04379596	ICTRP: 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-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric-03) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379596 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
157	NCT04420598	ICTRP: 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 [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04420598 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
158	NCT04482309	ICTRP: 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) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482309 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
159	NCT04538742	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04538742 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
160	NCT04539938	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539938 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
161	NCT04553770	ICTRP: 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 [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04553770 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
162	NCT04556773	ICTRP: 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) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556773 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
163	NCT04585958	ICTRP: NCT04585958. A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585958 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
164	NCT04616560	ICTRP: NCT04616560. A Phase 2 Study of DS-8201a (NSC# 807708) in Adolescents, or Young Adults With Recurrent HER2+ Osteosarcoma [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04616560 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
165	NCT04639219	ICTRP: 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 [online]. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639219 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
166	NCT04644068	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644068 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
167	NCT04686305	ICTRP: NCT04686305. A Phase Ib Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy Agents 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 (HER2) Overexpression (OE) (DESTINY-Lung03) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04686305 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
168	NCT04704661	ICTRP: NCT04704661. Phase 1/1B Study of DS-8201a in Combination With ATR Inhibition (AZD6738) in Advanced Solid Tumors With HER2 Expression (DASH Trial) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704661 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Intervention
169	NCT04704934	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704934 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
170	NCT04739761	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739761 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
171	NCT04744831	ICTRP: NCT04744831. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04744831 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
172	NCT04752059	ICTRP: NCT04752059. Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX; DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752059 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
173	NCT04784715	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784715 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
174	NCT04829604	ICTRP: NCT04829604. A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Who Were Previously Treated With T-DXd [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829604 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
175	NCT04986579	ICTRP: NCT04986579. Assessing the Impact of Scalp Cooling in With Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04986579 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
176	NCT04989816	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989816 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
177	NCT05034887	ICTRP: NCT05034887. Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in the Neoadjuvant Treatment for Patients With HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034887 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A1 Patienten-population
178	NCT05091528	ICTRP: NCT05091528. An Open-label, Phase ½, 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 [online]. Stand: 07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05091528 [Zugriff: 21.09.2023] 2022.	A2 Intervention
179	NCT05097599	ICTRP: 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 [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05097599 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
180	NCT05149014	ICTRP: 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 [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05149014 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
181	NCT05246514	ICTRP: 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) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05246514 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A7 Publikationstyp
182	NCT05274048	ICTRP: NCT05274048. A Multi-Center Phase I Trial of Neratinib and Fam-trastuzumab Deruxtecan in Advanced Refractory Gastric and Esophageal Cancer Patients [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274048 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
183	NCT05372614	ICTRP: NCT05372614. Phase I Trial of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan) in Combination With Neratinib in Solid Tumors With HER2 Alterations [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05372614 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
184	NCT05376878	ICTRP: NCT05376878. Pilot Study to Evaluate 64Cu-DOTA-Trastuzumab Imaging in Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastatsis Treated With Fam-Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05376878 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
185	NCT05458401	ICTRP: 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) [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458401 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
186	NCT05480384	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05480384 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
187	NCT05573893	ICTRP: NCT05573893. Prospective Non-interventional Study (NIS) to Examine Patient-reported Outcomes and Real-world Clinical Data in Patients With HER2-positive or HER2-low Unresectable or Metastatic Breast Cancer Treated With Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05573893 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
188	NCT05592483	ICTRP: NCT05592483. A Multi-center, Multi-country Prospective Observational Study of Patients Initiating T-DXd in the First or Second Treatment Line for HER2+, and HER2-low Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05592483 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
189	NCT05593094	ICTRP: 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 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05593094 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Inter-vention
190	NCT05594082	ICTRP: NCT05594082. Real-world Effectiveness and Safety Study of T-Dxd in Chinese Metastatic Breast Cancer. [online]. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05594082 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
191	NCT05633979	ICTRP: 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 [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633979 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
192	NCT05650879	ICTRP: NCT05650879. A Phase 1a/1b Study of ELVN-002 for the Treatment of Patients With HER2 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05650879 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Intervention
193	NCT05704829	ICTRP: NCT05704829. NeoAdjuvant Dynamic Marker - Adjusted Personalized Therapy Comparing Trastuzumab-deruxtecan Versus Pacli-/Docetaxel+Carboplatin+Trastuzumab+Pertuzumab in HER2+ Early Breast Cancer [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05704829 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
194	NCT05710666	ICTRP: NCT05710666. Single Arm Phase 2 Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With Response-directed Definitive Therapy in Early Stage HER2-positive Breast Cancer: a Standard Chemotherapy-sparing Approach to Curative-intent Treatment - SHAMROCK Study [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05710666 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
195	NCT05744375	ICTRP: NCT05744375. Phase II Trial of TRAstuzumab deruxtecaN in firSt-line Treatment of HER2-positive Locally advanCEd or Metastatic Breast caNcer (MBC) Patients Considered Resistant to Trastuzumab + Pertuzumab + Taxane Due to Early Relapse."TRANSCENDER Study" [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05744375 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
196	NCT05765851	ICTRP: NCT05765851. A Phase 1, 2-Part, Multicenter, First-In-Human Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of DS-1103a Combination Therapy in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05765851 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Intervention
197	NCT05795101	ICTRP: NCT05795101. TRUDI: A Phase II Study of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan and Durvalumab for Stage III, HER2-expressing Inflammatory Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05795101 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
198	NCT05845450	ICTRP: NCT05845450. Window-of-opportunity Umbrella Platform Trial of Short-course Pre-operative Targeted Treatments in Patients With Molecularly Selected and Resectable Primary Colorectal Cancer: the UNICORN Study [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05845450 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patientenpopulation
199	NCT05868226	ICTRP: NCT05868226. PRE-Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis: A Phase I/Ib Platform Trial [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05868226 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A2 Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
200	NCT05894824	ICTRP: NCT05894824. An Open Label, Single-arm, Multicenter Phase Ib/II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of T-Dxd in Combination With Ramucirumab as a 2nd Line in Patients With HER2 Low Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05894824 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
201	NCT05900206	ICTRP: NCT05900206. A Randomized Trial of Trastuzumab Deruxtecan and Biology-Driven Selection of Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer: ARIADNE [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05900206 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
202	NCT05919212	ICTRP: NCT05919212. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy. DIAMOND STUDY [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05919212 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
203	NCT05945732	ICTRP: NCT05945732. A Prospective, Non-interventional Study (NIS) With Trastuzumab Deruxtecan For Patients With HER2-low Expressing Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Accompanied By a Disease Registry of Patients Treated With Conventional Chemotherapy (DESTINY Breast Respond HER2-low Europe) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05945732 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
204	NCT05950945	ICTRP: NCT05950945. A Phase 3b, Multicenter, Global, Interventional, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC), in Subjects Who Have Unresectable and/or Metastatic HER2-low or HER2 Immunohistochemistry (IHC) 0 Breast Cancer (DESTINY-Breast15) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05950945 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
205	NCT05953168	ICTRP: NCT05953168. An Open-label, Single-arm Phase II Trial of First-line Treatment With Trastuzumab Deruxtecan for Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Luminal Androgen Receptor Subtype With Low Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression. [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05953168 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
206	NCT05954143	ICTRP: NCT05954143. Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label Trial of BDC-1001 as a Single Agent and in Combination With Pertuzumab in Subjects With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Deruxtecan [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05954143 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
207	NCT05965479	ICTRP: NCT05965479. A Single Arm Phase II Trial of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Gastrooesophageal Adenocarcinoma Cancer Who Are ctDNA and HER2 Positive [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05965479 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
208	NCT05982678	ICTRP: NCT05982678. Basket Study for Oligo-metastatic Breast Cancer Part 1: Trastuzumab-deruxtecan for HER2-positive Oligo-metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05982678 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
209	NCT05993234	ICTRP: NCT05993234. A Prospective Non-interventional Study (NIS) of Trastuzumab DeRuxtecan (T-DXd) for Adult Patients With Advanced HER2-pOsitive GaStric or GastroesoPhageal Junction (GEJ) AdEnocarcinoma Who Have Received a PrIor Trastuzumab-based Regimen, Accompanied by a Disease RegistrY of Patients Treated With Conventional Therapies in a Real-world Setting in Europe (PROSPERITY) [online]. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05993234 [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
210	PER-004-21	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1946/en/ [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
211	PER-039-21	ICTRP: 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1967/en/ [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population
212	PER-067-21	ICTRP: PER-067-21. 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) [online]. Stand: 09.2023. URL: https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1990/en/ [Zugriff: 21.09.2023] 2023.	A1 Patienten-population

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
213	EUCTR2016-004986-18	EU-CTR: 2016-004986-18. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated with T-DM1 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004986-18/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

#	Register-nummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
214	EUCTR2017-002208-28	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002208-28/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A2 Inter-vention
215	EUCTR2017-003466-28	EU-CTR: 2017-003466-28. A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced colorectal cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003466-28/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
216	EUCTR2017-004781-94	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004781-94/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A2 Inter-vention
217	EUCTR2018-000221-31	EU-CTR: 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 (DESTINY-Breast02) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000221-31/DE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
218	EUCTR2018-000222-61	EU-CTR: 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 (DESTINY-Breast03) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000222-61/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
219	EUCTR2018-000764-29	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000764-29/PL/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
220	EUCTR2018-003069-33	EU-CTR: 2018-003069-33. A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER2-Low, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects (DESTINY-Breast04) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003069-33/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

#	Register-nummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
221	EUCTR2018-004727-37	EU-CTR: 2018-004727-37. A Phase I/IIa open-label, multi-center study to evaluate the safety, tolerability, whole-body distribution, radiation dosimetry and anti-tumor activity of 177Lu -NeoB administered in patients with advanced solid tumors known to overexpress gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004727-37/AT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A2 Inter-vention
222	EUCTR2019-001512-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001512-34/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
223	EUCTR2019-001739-29	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001739-29/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
224	EUCTR2019-002991-15	EU-CTR: 2019-002991-15. HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002991-15/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
225	EUCTR2019-004200-35	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004200-35/IT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
226	EUCTR2019-004483-22	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004483-22/DE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
227	EUCTR2019-004493-26	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004493-26/HU/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

#	Register-nummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
228	EUCTR2019-004531-22	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004531-22/DE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
229	EUCTR2020-000981-41	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000981-41/AT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
230	EUCTR2020-001574-29	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001574-29/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
231	EUCTR2020-002368-30	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002368-30/DK/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
232	EUCTR2020-002688-77	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002688-77/CZ/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A2 Inter-vention
233	EUCTR2020-003982-20	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003982-20/NL/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
234	EUCTR2020-004074-21	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004074-21/DK/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

#	Register-nummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
235	EUCTR2020-004559-34	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004559-34/IE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
236	EUCTR2020-004782-39	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-004782-39/BE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
237	EUCTR2020-005048-46	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005048-46/NO/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
238	EUCTR2021-000603-21	EU-CTR: 2021-000603-21. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000603-21/PL/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
239	EUCTR2021-000634-33	EU-CTR: 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000634-33/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
240	EUCTR2021-001246-36	EU-CTR: 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001246-36/IT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
241	EUCTR2021-005646-15	EU-CTR: 2021-005646-15. Phase 1/2a Open-label Clinical Trial of BI-1607, an Fc-Engineered Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Trastuzumab in Subjects with HER2-positive Advanced Solid Tumors - CONTRAST [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-005646-15/ES/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A2 Inter-vention
242	EUCTR2022-002485-32	EU-CTR: 2022-002485-32. Single arm phase 2 trial of neoadjuvant trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with response-directed definitive therapy in early stage HER2-positive breast cancer: a standard chemotherapy-sparing [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-002485-32/IE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

#	Register-nummer	Titel	Aus-schluss-grund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
243	EUCTR2022-002582-15	EU-CTR: 2022-002582-15. Phase II Study of Neratinib and Trastuzumab +/- Vinorelbine p.o. in Pre-treated Metastatic HER2-positive Breast Cancer (Ner-Her-1) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-002582-15/AT/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population
244	EUCTR2022-003865-39	EU-CTR: 2022-003865-39. NeoAdjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing trastuzumab-deruxtecan versus pacli-/docetaxel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab in HER2+ early breast cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-003865-39/DE/ [Zugriff: 21.09.2023]. 0000.	A1 Patienten-population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 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 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Lung02

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrisch durchgeführte, zweiarmige, doppelblinde, randomisierte Phase II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in den Dosierungen 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg bei Patient*innen mit epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)-mutiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während/nach mindestens einer vorherigen Anti-Krebs-Therapie (2L+) einschließlich einer platinbasierten Therapie. **Primäre Studienziele** Das primäre Studienziel bestand in der Untersuchung der bestätigten objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), beurteilt gemäß eines verblindeten, unabhängigen zentralen Review (Blinded independent central review, BICR), von mit T-DXd-behandelten Patient*innen mit HER2-mutiertem NSCLC in Dosierungen zu 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg. **Sekundäre Studienziele** • Bewertung der klinischen Wirksamkeit von T-DXd in Dosen zu 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg anhand der bestätigten ORR, beurteilt durch den Prüfarzt. • Bewertung der klinischen Wirksamkeit von T-DXd in Dosen zu 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg anhand der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR). • Zusätzliche Bewertung der klinischen Wirksamkeit von T-DXd in Dosen zu 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg anhand der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) und des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS). • Bewertung der Sicherheit von T-DXd in Dosen zu 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg. • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) und Immunogenität von T-DXd in Dosen zu 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Beurteilung von Symptomen, Funktionsweise und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) von Patient*innen behandelt mit T-DXd in Dosen zu 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg. **Explorative Studienziele** • Bewertung der Zeit bis zum Ansprechen (Time-To-Response, TTR) und bester prozentualer Änderung der Summe der Durchmesser aller Zielläsionen. • Bewertung des Zusammenhangs zwischen Biomarkerstatus und Wirksamkeit und/oder Sicherheit. • Untersuchung der Funktionsweise von Symptomen und der HRQoL anhand des neu empfohlenen Fragebogens NSCLC Fragebogen zur Symptombeurteilung (NSCLC Symptom Assessment Questionnaire, NSCLC-SAQ). • Untersuchung des Einflusses der Behandlung und des Erkrankungsstatus auf den gesundheitlichen Nutzen unter Einsatz des Fragebogens der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level (EQ-5D-5L). • Bewertung der patientenberichteten Verträglichkeit der Behandlung. • Bewertung des Gesamteindrucks der jeweiligen Patient*innen bezüglich der Schwere ihrer Tumorsymptome sowie der Veränderung des Zustands seit Beginn der Studie. • Untersuchung des Einflusses der Behandlung und der Erkrankung auf die Nutzung von Gesundheitsressourcen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, multizentrisch durchgeführte globale Phase II-Studie. Geplant war die Randomisierung von ungefähr 150 Studienteilnehmer*innen im Verhältnis 2:1, um entweder T-DXd in einer Dosis von 5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg zu erhalten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll ist auf den 02. Juni 2020 datiert. Insgesamt wurde mit Anpassung auf das Studienprotokoll Version 2.0 eine Änderung des Studienprotokolls vorgenommen. Die Übersicht zu den untenstehenden Änderungen ist eine Zusammenfassung der wichtigsten Anpassungen des aktuellen klinischen Studienprotokolls DS8201-A-U206 (Version 2.0) nach thematischen Abschnitten. **Begründung für die Anpassung** Diese Anpassung ist in erster Linie auf eine Aktualisierung des Protokolldesigns zurückzuführen, in dem die Stichprobengröße insgesamt von 100 auf 150 Studienteilnehmer*innen erhöht wurde, um die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der 5,4 mg/kg-Dosisgruppe besser charakterisieren zu können.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Schwerpunkt lag dabei auf Patient*innen, die während/nach mindestens einer vorherigen platinbasierten Therapie ein Krankheitsrezidiv oder eine Krankheitsprogression aufwiesen. Außerdem wurden zur Verbesserung der Verständlichkeit kleinere redaktionelle Änderungen vorgenommen. Diese Anpassung wurde basierend auf den in Artikel 10 (a) der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union festgelegten Kriterien als bedeutend angesehen. **Verwendete Konventionen in der Zusammenfassung der Anpassungen** Alle Stellen (Abschnittsnummern und/oder Absatz-/Aufzählungsnummern) beziehen sich auf die aktuelle Version des Studienprotokolls, welche die in dieser Zusammenfassung der Änderungen genannten Punkte enthält. Kleinere Änderungen, wie z. B. eine Aktualisierung der Sprache, welche die ursprüngliche Bedeutung nicht veränderte, die Aktualisierung der Versionsnummerierung, Formatierungen, die Änderung der Schriftfarbe, Korrektur von Tippfehlern, Verwendung von Abkürzungen, Verschiebung von Formulierungen innerhalb eines Abschnitts oder einer Tabelle, die Änderung des Stils oder der Groß- und Kleinschreibung sind nicht in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. **Zusammenfassung der Protokolländerungen** **Abschnittsnummer und Titel** / **Beschreibung der Änderung** / **Kurze Begründung** Protokoll-Synopsis 4.1 Gesamtaufbau Eine Schätzung der Anzahl an Studienzentren wurde angegeben. — Angabe genauerer Informationen Die Vorgehensweisen zur Verblindung wurden beschrieben. — zur Klarstellung Ein Unterabschnitt „Statistische Methoden" wurde der Synopsis hinzugefügt. — zur Klarstellung Protokoll-Synopsis 1.2 Studienschema Tabelle 3.1 Beschreibung der Studienziele, Ergebnismessungen und Endpunkte Der Studienzeitraum wurde von zirka 7,5 Monaten auf mindestens neun Monate nach Randomisierung des*r letzten Patient*in verlängert. — Zur Gewährleistung eines robusteren Follow-up der Wirksamkeit. Die voraussichtliche Gesamtdauer der Studie wurde von 25 auf 31 Monate verlängert. — Anpassung an die Erhöhung der Fallzahl zur Klarstellung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
		Abschnittsnummer und Titel	**Beschreibung der Änderung**	**Kurze Begründung**
		4. Studiendesign	Die Gabe vorheriger Anti-Krebs-Therapien wurde um eine platinbasierte Therapie erweitert. Die geplante Fallzahl wurde von 100 auf 150 Patient*innen erhöht und das Randomisierungsverhältnis der Dosen 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg von 1:1 auf 2:1 geändert.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign
		Protokoll-Synopse 1.3 Zeitplan der Ereignisse 5.1 Einschlusskriterien 8.1 Beurteilung der Eignung	Der Satz „Feinnadelbiopsien sind nicht zulässig.“ wurde hinzugefügt.	Angabe einer zusätzlichen Präzisierung
		Protokoll-Synopse 4.1.1 Überblick des Studiendesigns 6.3 Maßnahme zur Minimierung von Verzerrungen: Randomisierung und Verblindung 8.2 Randomisierung im Verhältnis 2:1 9.5.1.3 Explorative Analysen	Die Beschreibung der stratifizierten Subgruppen wurde aktualisiert.	zur Klarstellung
		1.2 Studienschema Abbildung 1.1: Flow-Chart zum Studienfluss	Das Studienschema und das Flussdiagramm zum Studiendesign wurden aktualisiert.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign
		1.3 Zeitplan der Ereignisse	Die Kommentare und Fußnoten wurden dahingehend aktualisiert, um Informationen zur Randomisierung, den neuesten Sicherheitsaktualisierungen und Klarstellungen einzuschließen. Der Zeitplan für die Beurteilungen zur Gesundheitsökonomie- und Ergebnisforschung (Health Economics and Outcomes Research, HEOR) wurde aktualisiert. Die Knochenszintigraphie wurde in die Liste „Ansprechen auf die Behandlung/Beurteilung der Erkrankung“ aufgenommen.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign Anpassung an die neuesten Sicherheitsinformationen Optimierung der HEOR-Datenerhebung zur Klarstellung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Abschnittsnummer und Titel	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung
2.1.5 Klinische Erfahrung	Studien wurden als „abgeschlossen" oder „laufend" aktualisiert.	Anpassung an die neuesten verfügbaren, klinischen Daten
2.1.5.4 Sicherheit: DS8201-A-U204 (laufend) 8.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Adverse Events of Special Interest)	Die erweiterte Datenerhebung zur Beurteilung von interstitiellen Lungenerkrankungen (Interstitial Lung Disease, ILD) erfolgt nun anhand einer Reihe prädefinierter Listen Preferred Terms (PT) entsprechend des Handbuchs am Studienzentrum für die Ereignisbeurteilung.	Anpassung an die neuesten Sicherheitsinformationen
2.2 Studienrationale	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Anpassung an die neuesten verfügbaren klinischen Daten
2.3 Nutzen- und Risikobeurteilung	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Anpassung an die neuesten verfügbaren Sicherheitsdaten
4.1 Studiendesign gesamt 4.1.1. Überblick zum Design	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign
4.1.2 Studienende	Das Datum des primär geplanten Studienendes wurde aktualisiert.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign
4.1.4 Studiendauer	Die Studiendauer wurde aktualisiert.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign
4.2 Rationale für das Studiendesign	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Angabe von Gründen zur Verblindung und Randomisierung
4.3 Begründung für die Dosis	Die ORR-Daten wurden aktualisiert.	Anpassung an die neuesten Wirksamkeitsdaten
Protokoll-Synopse 5.1. Einschlusskriterien	Die Kriterien vier, fünf, sechs, neun, zehn und elf wurden aktualisiert.	Anpassung an die neuesten Sicherheitsinformationen
Protokoll-Synopse 5.2. Ausschlusskriterien	Die Kriterien zwei, sieben und 14 wurden aktualisiert. Das Kriterium fünf bezüglich Pulsoxymetrie wurde entfernt. Die Kriterien 12, 16, 17 und 18 wurden hinzugefügt.	Anpassung an die neuesten Sicherheitsinformationen
Protokoll-Synopse 6.3 Maßnahme zur Minimierung der Verzerrung: Randomisierung und Verblindung	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign und zur Klarstellung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Abschnittsnummer und Titel	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung
6.5.1.1 Kardiale Toxizitäten	Die Abschnittsüberschrift „Linksventrikuläre Ejektionsfraktion" wurde durch „Kardiale Toxizitäten" ersetzt.	Anpassung an die neuesten Sicherheitsinformationen
8.2 Randomisierung	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Anpassung an aktualisiertes Studiendesign
8.4.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	zur Klarstellung
8.4.1.1 Berichten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)	Der Unterabschnitt „Follow-up von UE und SUE" wurde aktualisiert.	zu Klarstellung
8.4.1.2 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI)	Der Begriff „Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)" wurde geändert zu „Linksventrikuläre Dysfunktion".	Anpassung an die neuesten Sicherheitsinformationen
8.4.4 Andere Sicherheitsaspekte	Ein Unterabschnitt „Lungenfunktionstest" wurde hinzugefügt.	zur Erhebung Sicherheits-relevanter Daten
9.2 Statistische Hypothese	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign
9.3 Bestimmung der Fallzahl	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign
Tabelle 9.1 Die Wahrscheinlichkeit, dass das sich ergebende Clopper-Pearson 95 %-Konfidenzintervall (KI) den Richtwert von 26,4 % ORR ausschließt.	Diese Tabelle wurde aktualisiert.	
Tabelle 9.2 KI bei 50 und 100 Patient*innen unter Szenarien mit beobachtetem ORR	Diese Tabelle wurde hinzugefügt.	
9.4 Population der Analyse-Sets	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Anpassung an die Protokollvorlage
9.5.1.1 Primäre Wirksamkeitsanalysen	Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.	Anpassung an aktualisiertes Studiendesign
9.5.1.3 Explorative Analysen	Die Kaplan-Meier-Methode wurde entfernt.	Es wurden nur deskriptive Statistiken angewendet.
	Studienteilnehmer*innen mit Erst- und Zweitlinien- sowie späteren Therapien wurden aus der Liste der Subgruppen für explorative Analysen entfernt.	Anpassung an das aktualisierte Studiendesign

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>Abschnittsnummer und Titel</th><th>Beschreibung der Änderung</th><th>Kurze Begründung</th></tr>
<tr><td>9.5.1.4 Multiplizitäts-adjustierung</td><td>Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.</td><td>Anpassung an das aktualisierte Studien-design</td></tr>
<tr><td>9.5.4 Andere Analysen</td><td>Eine statistische Analyse zur Beurteilung des Einflusses einer SARS-CoV-2-Infektion (d. h. COVID-19) wurde hinzugefügt.</td><td>Anpassung an die neuesten Anweisungen zum Management einer SARS-CoV-2-Infektion</td></tr>
<tr><td>10.2 Appendix 2: Lokale Labore</td><td>Die Wörter „Zentrallabor und/oder“ wurden aus dem Titel dieses Abschnitts entfernt.</td><td>Hinweis, dass alle in Tabelle 10.1 (klinische Labortests) gelisteten klinischen Tests lokal und nicht zentral durchgeführt werden.</td></tr>
<tr><td>10.6. Appendix 6: Anweisungen in Zusammenhang mit dem schweren akuten Atemwegssyndrom Coronavirus-Erkrankung 2019 (d. h. SARS-CoV-2)</td><td>Dieser Abschnitt wurde aktualisiert.</td><td>Anpassung an die neuesten Sicherheits-informationen</td></tr>
<tr><td>11. Referenzen</td><td>Referenz 28 wurde hinzu-gefügt.</td><td>Einschluss aktueller Daten aus der REVEL-Studie</td></tr>
<tr><td>Im gesamten Protokoll</td><td>Die Reihenfolge der Dosen von T-DXd (6,4 mg/kg und 5,4 mg/kg) wurde umgedreht.</td><td>zur Kennzeichnung der höheren Priorität der 5,4 mg/kg-Dosis in dieser Studie</td></tr>
</table>
Die Interimsanalyse ist in der Version 2.0 des Studienprotokolls nicht spezifiziert. Infolgedessen wurde die IA anhand des Formulars zur Verwendung bei der Abweichung von Verfahrens-dokumenten (D2107-GSOP-BD005.05) dokumentiert.
</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Probanden / Patienten</td><td></td></tr>
<tr><td>4a</td><td>Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten</td><td>
Einschlusskriterien
Die Studienteilnehmer*innen mussten alle der folgenden Kriterien für eine Eignung zur Randomisierung in die Studie erfüllen:
1. Vorliegen der Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme vor Durchführung jeglicher studienspezifischer Verfahren oder Tests.
2. Männer oder Frauen ≥18 Jahre (es waren die lokalen behördlichen Anforderungen zu beachten, sollte das gesetz-liche Mindestalter für die Zustimmung zur Studienteilnahme >18 Jahren liegen).
3. Pathologisch dokumentiertes, metastasiertes NSCLC mit bekannter aktivierender HER2-Mutation. Die HER2-Mutation musste anhand einer archivierten oder frischen Tumorgewebe-probe, analysiert durch ein für Änderungen zur Verbesserung des klinischen Labors (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA)-zertifizierten oder eines gleichwertigen
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Labors, welches Tests nach den Standards der guten Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP) durchführt, dokumentiert werden. Anmerkung: Eine HER2-Mutation, die lediglich anhand einer flüssigen Biopsieprobe dokumentiert worden war, konnte nicht zum Einschluss eines*r Studienteilnehmers*in verwendet werden. 4. Patient*innen mit vorheriger Behandlung (2L+), einschließlich platinbasierter Therapie, die auf eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht ansprachen. 5. Vorliegen mindestens einer messbaren und durch das BICR auf Grundlage der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) Version 1.1 bestätigten Läsion. 6. Bereitschaft und Fähigkeit, eine adäquate archivierte Tumorgewebeprobe zur Verfügung zu stellen. Eine frische Biopsie war erforderlich, falls keine archivierte Tumorgewebeprobe zur Verfügung gestellt werden konnte. Feinnadelaspirate waren nicht zulässig. 7. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0–1. 8. Vorliegen einer LVEF ≥50 % im Zeitraum von 28 Tagen vor der Randomisierung. 9. Adäquate Organfunktion im Zeitraum von 14 Tagen vor der Randomisierung, definiert als: **Überblick adäquater Organfunktionen innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung** **Parameter** / **Laborwert** **Adäquate Knochenmarkfunktion** Thrombozytenzahl: ≥100.000/mm³ (eine Thrombozytentransfusion innerhalb von einer Woche vor Beurteilung des Screenings war nicht erlaubt) Hämoglobinwert: ≥9,0 g/dL (eine Erythrozytentransfusion innerhalb von einer Woche vor Beurteilung des Screenings war nicht erlaubt) Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC): ≥1.500/mm³ (die Verabreichung eines Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktors [Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF] innerhalb von einer Woche vor Beurteilung des Screenings war nicht erlaubt) **Adäquate Nierenfunktion** Kreatinin: Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance, CRCL) ≥30 mL/min, berechnet gemäß der Cockcroft-Gault-Gleichung* **Adäquate Leberfunktion** Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotrans-ferase (AST): ≤5×der oberen Normwertgrenze (Upper limit of normal, ULN)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Adäquate Leberfunktion (Fortsetzung)	
Gesamt-Bilirubin	≤1,5×ULN ohne Vorliegen von Lebermetastasen oder <3×ULN bei Vorliegen eines dokumentierten Gilbert-Syndroms (unkonjugierte Hyperbilirubinämie) oder von Lebermetastasen zu Baseline
Serum-Albumin	≥2,5 g/dL
Adäquate Funktion der Blutgerinnung	
International Normalized Ratio (INR)/Prothrombinzeit (Prothrombin Time) und entweder partielle Thromboplastinzeit (Partial Thromboplastin Time, PTT) oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (Aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aPTT)	≤1,5×ULN

*Cockcroft-Gault-Gleichung:

$$CRCL\left({}^{ml}/_{min}\right) = \frac{(140 - Alter\ [Jahre]) \times Gewicht\ (kg)}{72 \times Serum - Kreatinin\left[{}^{mg}/_{dl}\right]}\ (\times 0.85 \text{ für Frauen})$$

10. Vorliegen einer angemessenen Wash out-Periode vor Beginn der Randomisierung, definiert als:

Überblick zu adäquaten Wash out-Zeiten vor Beginn der Randomisierung

Behandlung	Wash out-Periode
Größere Operation	≥vier Wochen
Strahlentherapie, einschließlich palliativer stereotaktischer Bestrahlung der Brust	≥vier Wochen (palliative stereotaktische Strahlentherapie in anderen Bereichen ≥zwei Wochen)
Anti-Krebs-Chemotherapie (Immuntherapie [keine Antikörper-basierte Therapie]), Retinoid-Therapie	≥drei Wochen (≥zwei Wochen oder fünf Halbwertszeiten – je nachdem, welcher Zeitraum länger ist – für niedermolekulare zielgerichtete Wirkstoffe, wie auf 5-Fluorouracil-basierten Wirkstoffen, Folinat-Wirkstoffen, wöchentlich verabreichtes Paclitaxel; ≥sechs Wochen für Nitrosoharnstoffe oder Mitomycin C), ≥eine Woche für Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), welche für die NSCLC-Behandlung zugelassen sind; ein CT-Scan zu Baseline musste nach Absetzen der TKI durchgeführt werden.
Antikörper-basierte Anti-Krebs-Therapie	≥vier Wochen
Chloroquin/Hydroxychloroquin	>14 Tage

11. Männliche und weibliche Studienteilnehmer*innen im zeugungsfähigen/gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, eine hochwirksame Kontrazeptionsmethode anzuwenden oder Geschlechtsverkehr während und nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Beendigung der Studie sowie für mindestens sieben Monate bei Frauen und vier Monate bei Männern nach der letzten Gabe des Studienmedikaments zu vermeiden. Als hochwirksame Methoden zur Empfängnisverhütung galten die im Folgenden aufgeführten Methoden.
		• Kombinierte (Östrogen- und Progesteron-haltige) hormonelle, mit Hemmung der Ovulation verbundene Kontrazeption:
		  ○ oral
		  ○ intravaginal
		  ○ transdermal
		  ▪ rein Progesteron-haltige hormonelle, mit Hemmung der Ovulation verbundene Kontrazeption:
		  ▪ oral
		  ▪ injizierbar
		  ▪ implantierbar
		  • Intrauterinpessare
		  • Intrauterine hormonfreisetzende Systeme
		  • beidseitiger Eileiterverschluss
		  • vasektomierter Partner
		  • vollständige sexuelle Abstinenz, definiert als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während und nach Abschluss der Studie sowie für mindestens 4,5 Monate nach der letzten Gabe des Studienmedikaments. Zyklische Abstinenz (Kalender-, symptothermale-, Postovulations-methoden) waren keine akzeptablen Methoden zur Kontrazeption.
		Nicht-gebärfähige Studienteilnehmerinnen, definiert als prämenopausale Frauen mit dokumentierter Tubenligatur oder Hysterektomie; oder postmenopausale Frauen, definiert als zwölf Monate spontan andauernde Amenorrhoe (in Zweifelsfällen gilt eine Blutprobe bei gleichzeitigem Nachweis des follikelstimulierenden Hormons [FSH] >40 mIU/mL und Östradiol <40 pg/mL [<147 pmol/L] als bestätigend). Frauen, die eine Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT) erhalten hatten und solche, deren menopausaler Status unklar war, mussten eine der für Frauen im gebärfähigen Alter beschriebenen Kontrazeptionsmethoden anwenden, falls sie ihre HRT während der Studie fortsetzen wollten. Andernfalls mussten sie die HRT absetzen, um die Bestätigung des postmenopausalen Status vor Randomisierung in die Studie zu ermöglichen. Bei den meisten Hormonersatztherapien vergehen zwischen dem Absetzen der Therapie und der Blutentnahme mindestens zwei bis vier Wochen, wobei dieser Zeitraum von Art und Dosierung der HRT abhängt. Nach Bestätigung des postmenopausalen Status konnten die Studienteilnehmerinnen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die HRT während der Studie wieder aufnehmen, ohne eine Kontrazeptionsmethode anwenden zu müssen. 12. Männliche Studienteilnehmer durften ab dem Zeitpunkt des Screenings und während der gesamten Studiendauer sowie mindestens vier Monate nach der letzten Gabe des Studienmedikaments keine Spermien einfrieren oder spenden. Eine Spermakonservierung sollte vor Studienteilnahme erwogen werden. 13. Weibliche Studienteilnehmerinnen durften ab dem Zeitpunkt des Screenings und während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie sowie mindestens sieben Monate nach der letzten Gabe des Studienmedikaments keine Eizellen spenden oder für den Eigengebrauch entnehmen. 14. Lebenserwartung von drei Monaten oder länger. **Ausschlusskriterien** 1. Vorliegen einer bekannten Treibermutation im Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR) oder v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)-Gen oder eine bekannte ALK- oder Protoonkogen Tyrosine-Protein Kinase 1 (ROS1)-Fusion. 2. Medizinische Vorgeschichte myokardialer Infarkte (MI) innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung, symptomatisch kongestive Herzinsuffizienz (Congestive heart failure, CHF; New York Heart Association [NYHA] Stadium II bis IV). Studienteilnehmer*innen mit Troponinwerten oberhalb des ULN zum Zeitpunkt des Screenings (gemäß Definition des Herstellers) und ohne Vorliegen jeglicher MI-assoziierten Symptome sollten vor Aufnahme in die Studie einen Kardiologen aufsuchen, um einen MI auszuschließen. 3. Korrigierte Verlängerung des QT-Intervalls (Corrected QT interval, QTcF) von >470 ms (Frauen) oder >450 ms (Männer), basierend auf dem Durchschnitt des dreifachen 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) beim Screening. 4. Vorgeschichte einer (nicht-infektiösen) ILD/Pneumonitis, welche eine Steroidgabe erforderte, Vorliegen einer bestehenden ILD/Pneumonitis oder ein über bildgebendes Verfahren nicht auszuschließender bestehender Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis. 5. Vorliegen einer Rückenmarkskompression oder von klinisch aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS), definiert als unbehandelt und symptomatisch, oder eine notwendige Behandlung mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva zur Kontrolle damit assoziierter Symptome. Studienteilnehmer*innen mit klinisch inaktiven Hirnmetastasen konnten in die Studie aufgenommen werden. Studienteilnehmer*innen mit behandelten Hirnmetastasen, welche nicht mehr symptomatisch waren und keine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva erforderten, konnten in die Studie aufgenommen werden,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wenn sie sich von der akuten toxischen Wirkung der Strahlentherapie erholt hatten. Zwischen dem Ende der Ganzhirnbestrahlung und der Randomisierung in die Studie mussten mindestens zwei Wochen vergangen sein. 6. Multiple primäre Malignome innerhalb von drei Jahren, ausgenommen adäquat resezierter nicht-melanozytärer Hautkrebs, kurativ behandelte in situ-Karzinome oder andere kurativ behandelte, solide Tumore. 7. Vorgeschichte schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf entweder die Arzneimittelsubstanzen oder inaktive Bestandteile des Arzneimittels. 8. Vorgeschichte schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere monoklonale Antikörper. 9. Vorliegen einer unkontrollierten Infektion, welche eine intravenöse (i.v.) Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderte. 10. Substanzmissbrauch oder Vorliegen anderer medizinischer Beschwerden, wie z. B. klinisch signifikante kardiale oder psychische Leiden, welche nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des*r Patient*in an der klinischen Studie oder die Auswertung der klinischen Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. 11. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Studienteilnehmer*innen sollten vor der Randomisierung auf HIV getestet werden, falls gemäß lokalen Anforderungen oder des Prüfungsgremiums der Institution (Institutional Review Board, IRB)/der unabhängigen Ethikkommission (Independent Ethics Committee, IEC) vorgeschrieben. 12. Bekannte, klinisch relevante Lebererkrankung (z. B. aktiver Hepatitis B-Virus [HBV] oder aktive Hepatitis C), basierend auf vorliegenden Bluttests, Leberultraschall oder Leberbiopsie-Ergebnissen. Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen, HbsAg)-positive Studienteilnehmer*innen mit einer seit mehr als sechs Monaten bestehenden HBV-Infektion und einer HBV-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Viruslast von <2.000 IU/mL, die vor der Randomisierung normale Transaminasewerte aufwiesen und bereit waren, eine antivirale Therapie zu beginnen und während der Studiendauer durchzuführen, waren zugelassen. 13. Nicht abgeklungene Toxizitäten vorherige Anti-Krebs-Therapien, definiert als Toxizitäten (ausgenommen Alopezie), welche noch nicht auf Grad≤1 oder den Ausgangswert (Baseline) abgeklungen waren. Anmerkung: Studienteilnehmer*innen mit chronischen Toxizitäten Grad 2 (definiert als keine Verschlechterung auf >Grad 2 für mindestens drei Monate vor der Randomisierung und Behandlung mit Standardtherapie) konnten eingeschlossen werden, welche nach Beurteilung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarztes in Zusammenhang mit einer früheren Anti-Krebs-Therapie standen, bestehend aus: a. Chemotherapie-induzierter Neuropathie b. Fatigue c. residuelle Toxizitäten einer vorherigen immunonkologischen (IO) Behandlung: Grad eins- oder Grad zwei-Endokrinopathien, die folgendes umfassen können: • Hypothyreose/Hyperthyreose • Typ I-Diabetes • Hyperglykämie • Nebennierenrinden-Insuffizienz • Adrenalitis • Hypopigmentation der Haut (Vitiligo) 14. Schwanger, stillend oder in Planung, schwanger zu werden. 15. Seitens des Prüfarztes aus anderweitigen Gründen als ungeeignet zur Teilnahme an der Studie erachtet. 16. Lungenspezifische, interkurrente, klinisch signifikante Erkrankungen einschließlich, aber nicht beschränkt auf, jegliche zugrundeliegende Lungenerkrankung (z. B. Lungenembolie innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung in die Studie, schweres Asthma, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung [Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD], restriktive Lungenerkrankungen, Pleuraerguss usw.). 17. Jegliche Autoimmun-, Bindegewebs- oder Entzündungserkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose usw.), bei denen zum Zeitpunkt des Screenings eine Lungenbeteiligung dokumentiert war oder vermutet wurde. Alle Einzelheiten der Erkrankung sollten in den elektronischen Fallberichtsformularen (electronic Case Report Forms, eCRF) für Patient*innen, die in die Studie aufgenommen wurden, erfasst werden. 18. Vorherige vollständige Pneumonektomie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an ca. 47 Studienzentren in zehn Ländern durchgeführt: Australien, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Spanien, Südkorea, Taiwan und Vereinigte Staaten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In der nachfolgenden Tabelle sind Angaben zu Formulierung, Dosierung, Dosisregime, Anwendungsdauer, Verpackung und Kennzeichnung der Studienmedikation T-DXd in den beiden Studienarmen beschrieben: Dosierung von 5,4 mg/kg Körpergewicht versus Dosierung von 6,4 mg/kg Körpergewicht. **Informationen zum Studienwirkstoff** **Studienwirkstoff**: **T-DXd** Formulierung der Dosierung: T-DXd 100 mg zur Injektion werden als steriles, lyophilisiertes Pulver mit einem Gehalt von 100 mg T-DXd in einem Glas-Vial (Lyo-DP) bereitgestellt. Jedes Glas-Vial sollte mit 5 mL Wasser zur Injektion auf eine Konzentration von 20 mg/mL (d. h. 100 mg/5 mL) rekonstituiert werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Dosierung(en)	5,4 mg/kg 6,4 mg/kg
Art der Verabreichung	T-DXd wird mit 5 % Dextrose als i.v.-Infusion verabreicht.
Dosierung (Anweisungen/ Regime)	Jedes Vial ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt und darf nicht für die Behandlung von mehr als einem*r Patient*in genutzt werden. Die Anweisungen der Apotheke sind zu beachten.
Dauer	Der Studienwirkstoff soll als Infusion i.v. über 30–90 Minuten alle drei Wochen (Q3W)±2 Tage verabreicht werden. Die erstmalige Dosis des Studienwirkstoffs soll über 90±10 Minuten infundiert werden.
Verpackung	T-DXd 100 mg zur Injektion wird unter Einhaltung der regulatorischen Anforderungen gekennzeichnet und verpackt.
Kennzeichnung	In Übereinstimmung mit den lokalen Regularien sind der Name des Studienwirkstoffs, die LOT-Nummer, die Lagerungsbedingungen und andere erforderliche Informationen auf der Verpackung eindeutig gekennzeichnet.

T-DXd wird von Daiichi Sankyo Inc. (DSI) an das behandelnde Zentrum geliefert, insofern es nicht durch das Land oder institutionelle Regelungen untersagt ist.

Verabreichung

Der Studienwirkstoff wird als Infusion i.v. über 30-90 Minuten Q3W±2 Tage verabreicht. Die erste Dosis des Studienwirkstoffs wird über 90±10 Minuten infundiert. Falls keine infusionsbedingte Reaktion nach der ersten Dosis auftritt, kann die nächste T-DXd-Dosis über 30±5 Minuten infundiert werden. Zur Berechnung der ersten Dosis wird das Gewicht des*r Patient*in zum Zeitpunkt des Screenings (Baseline) verwendet. Falls sich das Gewicht des*r Patient*in über den Verlauf der Behandlung um ≥10 % des Gewichts zu Baseline verändert, wird die Dosis des*r Patient*in auf Basis des aktuellen Gewichts neu berechnet. Die Anweisungen der Apotheke mit detaillierten Informationen zur Verabreichung des Studienwirkstoffs sind zu beachten.

Richtlinien zur Dosismodifikation

Der Prüfarzt beurteilt, welche Toxizitäten mit dem Studienwirkstoff in Zusammenhang stehen und passt die Dosis des Arzneimittels wie nachfolgend empfohlen an. Alle Dosismodifikationen sollten auf der schlimmsten vorangegangenen Toxizität gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 basieren.

Spezifische Kriterien für eine Unterbrechung, die Wiederaufnahme, Dosisreduzierung und/oder einen Abbruch der Behandlung mit T-DXd sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet, die nur für behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE), die seitens des Prüfarztes als mit der T-DXd-Behandlung in Zusammenhang stehend beurteilt wurden, anzuwenden ist. Bei nicht mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehenden TEAE ist

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>der gängigen klinischen Praxis zu folgen. Es sollten geeignete klinische Experten hinzugezogen werden, falls als nötig erachtet.
Falls keine Toxizität auftrat, sollten Dosis und Verabreichungszeitplan beibehalten werden.
Wurde die Dosis von T-DXd einmal aufgrund einer Toxizität reduziert, sollten alle nachfolgenden Zyklen mit der niedrigeren Dosis verabreicht werden, insofern keine weitere Dosisreduktion erforderlich war.
Mehr als zwei Dosisreduktionen waren nicht erlaubt, und der/die Studienteilnehmer*in wurde von der Studienbehandlung ausgeschlossen, falls erneut eine Toxizität auftrat, die eine Dosisreduzierung erforderte. Die Anpassungen zur Reduzierung der T-DXd-Dosis in Abhängigkeit der anfänglichen Startdosis sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Beispiele der Stufen zur Dosisreduktion von T-DXd
<table>
<tr><th>Start-Dosis</th><th>Dosislevel 1</th><th>Dosislevel 2</th></tr>
<tr><td>6,4 mg/kg</td><td>5,4 mg/kg</td><td>4,4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>5,4 mg/kg</td><td>4,4 mg/kg</td><td>3,2 mg/kg</td></tr>
</table>
Eine Dosis konnte bis zu 28 Tage ab dem geplanten Zeitpunkt der Verabreichung (49 Tage ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion) hinausgeschoben werden. Falls bei dem*der Studienteilnehmer*in festgestellt wurde, dass eine Dosisverschiebung von mehr als 28 Tagen erforderlich war, so wurde der*die Patient*in von der Studie ausgeschlossen.
Im Fall eines Studienteilnehmers, bei dem T-DXd-Dosen aus jeglichen Gründen vorübergehend zurückgehalten wurden, konnten zukünftige Behandlungszyklen basierend auf dem Zeitpunkt der letzten T-DXd-Dosis geplant werden. Alle bestätigten Fälle oder Verdachtsfälle einer SARS-CoV-2-Infektion waren im eCRF zu dokumentieren.
Die Prüfärzte konnten Dosisreduktionen oder Unterbrechungen der Verabreichung des Studienwirkstoffs je nach Gesundheitszustand des Studienteilnehmers und nach Beratung mit dem Medical Monitor des Sponsors erwägen.
Bei Auftreten von Grad drei- oder Grad vier-Ereignissen sollte ein Monitoring (gegebenenfalls einschließlich lokaler Labortests) in Intervallen von nicht länger als sieben Tagen erfolgen, bis das UE als abgeklungen angesehen wurde oder der*die Studienteilnehmer*in das Behandlungsende (End of Therapy, EOT) erreichte.

Eine prophylaktische oder supportive Behandlung für erwartete Toxizitäten, einschließlich des Managements von Arzneimittel-bedingten UE, wurde nach Ermessen des behandelnden Arztes und institutioneller Richtlinien durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,</td><td>Primärer Wirksamkeitsendpunkt
• Bestätigte ORR (beurteilt gemäß BICR, basierend auf RECIST Version 1.1)</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** • Bestätigte ORR (beurteilt durch den Prüfarzt) • DOR (beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt) • DCR (beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt) • PFS (beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt) • OS • Symptome, Funktionsweisen und HRQoL **Explorative Wirksamkeitsendpunkte** • TTR beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt • Beste prozentuale Änderung der Summe der Durchmesser messbarer Tumore (beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt) **Sicherheitsendpunkte** • SUE • TEAE, eingestuft entsprechend des National Cancer Institute (NCI) CTCAE Version 5.0 • UE von besonderem Interesse • TEAE in Zusammenhang mit einer Dosisreduktion • TEAE in Zusammenhang mit Dosisunterbrechungen • TEAE in Zusammenhang mit Abbruch der Studienbehandlung • Ergebnisse körperlicher Untersuchungen (einschließlich ECOG-PS) • Ergebnisse im Echokardiogramm (Echo)/aus Multigated Acquisition Scan (MUGA) **Definition der Endpunkte** <u>Bestätigte ORR (beurteilt gemäß BICR)</u> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die bestätigte ORR, definiert als der Anteil an Patient*innen mit messbarer Erkrankung, die gemäß Beurteilung durch das BICR, basierend auf RECIST Version 1.1, ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (Complete response, CR) oder ein partielles Ansprechen (Partial response, PR) aufwiesen. Die Beurteilungen zur Wirksamkeit basierten auf den zum Zeitpunkt des Screenings durchgeführten Tumorbewertungen und alle sechs Wochen (Q6W)±1 Woche bis zur Progression der Erkrankung (Progressive disease, PD) oder der letzten auswertbaren Beurteilung ohne Fortschreiten der Erkrankung, unabhängig von der Follow-up-Periode nach der Behandlung. Die Bestätigung einer CR/PR war für diese Studie erforderlich. Das beste Gesamtansprechen (Best overall response, BOR) ist definiert als das beste Ansprechen (in der Reihenfolge CR, PR, stabile Erkrankung [Stable disease, SD], PD und Nicht beurteilbar [Not evaluable, NE]) von allen seit Beginn der Behandlung erfassten Gesamtansprechen bis zur Progression der Erkrankung (als Referenz für eine PD wurden die kleinsten erfassten Messungen seit Behandlungsbeginn verwendet) oder der*die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnehmerin beginnt eine neue Anti-Krebs-Therapie. Erfolgte keine Bewertung des Tumors bei der Behandlung, so wurde das BOR als „Nicht beurteilbar“ festgelegt. Das Ansprechen des Zieltumors wurde immer mit NE bewertet, falls Messungen zu Baseline fehlten; in diesen Fällen konnte keine CR, PD oder SD zugewiesen werden. Eine PD konnte dennoch aus Nicht-Zieltumoren oder aus neuen Tumoren bestimmt werden. Infolgedessen war das Gesamtansprechen des Tumors immer NE, bis eine PD auftrat. Im Fall eines besten Gesamtansprechens als SD musste außerdem die im Protokoll festgelegte Mindestzeit von fünf Wochen ab Zyklus eins, Tag eins eingehalten werden. Das beste Gesamtansprechen einer CR/PR konnte erst dann bestimmt werden, wenn es mindestens vier Wochen (28 Tage) ab dem Zeitpunkt des ersten Verdachts auf ein Ansprechen von CR/PR bestätigt war. <u>Ansprechen</u> Das bestätigte ORR (beurteilt durch den Prüfarzt) ist definiert als der Anteil an Patient*innen mit einer CR+Patient*innen mit einem PR, beurteilt durch den Prüfarzt. Die DOR ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Dokumentation eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten Dokumentation einer PD oder Tod aus jeglichem Grund, beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt. Die DOR ist nur für Patient*innen definiert, die eine bestätigte CR oder PR erreichten. Die Zensierungsregeln für die PFS-Analyse werden ebenso für die DOR-Analyse angewendet. Die DCR ist definiert als der Anteil an Patient*innen mit Erreichen einer CR, PR oder SD während der Studienbehandlung und bemisst sich als Summe aus CR-, PR- und SD-Raten. Die DCR wurde sowohl gemäß BICR beurteilt als auch durch den Prüfarzt bestimmt. Die Zeit bis zum Ansprechen TTR ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zur ersten Dokumentation des objektiven Ansprechens (bestätigte CR oder PR). Patient*innen mit einer bestätigten CR oder PR wurden in die Berechnung zur TTR eingeschlossen. Die Auswertung der besten prozentualen Änderung der Summe der Durchmesser messbarer Tumore wird auf der Beurteilung gemäß BICR bzw. durch den Prüfarzt erfolgen. Die Messung des Tumors zum Zeitpunkt der Screening-Visite wird als Ausgangswert (Baseline) für die Tumormessung verwendet. <u>Bewertung von Zielläsionen</u> CR: Verschwinden aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten (ob Ziel- oder Nicht-Ziellymphknoten) müssen in der kurzen Achse auf <10 mm verkleinert sein. PR: Mindestens 30 %-ige Abnahme in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, wobei die Summe der Baseline-Durchmesser als Referenzwert dient. PD: Mindestens eine 20 %-ige Zunahme in der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, wobei die kleinste in der Studie vorkommende Summe als Referenz dient (dies schließt die Summe zu Baseline ein, falls diese die kleinste in der Studie ist). Zusätzlich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zur relativen Zunahme von 20 % muss die Summe auch eine absolute Zunahme von mindestens 5 mm aufweisen. (Anmerkung: Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen gilt ebenfalls als Progression). SD: Weder ein ausreichender Schwund, um als PR zu gelten, noch eine ausreichende Zunahme, um als eine PD zu gelten, unter Verwendung der kleinsten Gesamtdurchmesser während der Studie als Referenz. PFS Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Eintreten einer objektiv bestätigten, radiografischen Krankheitsprogression, beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt, oder Tod aus jeglichem Grund. OS OS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund (basierend auf Einträgen in der klinischen Datenbank und öffentlichen Eintragungen, wo es gesetzlich zulässig ist). Patient*innen, von denen bekannt war, dass sie noch leben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. HRQoL Der Fragebogen „Core Quality of Life Questionnaire“ (QLQ-C30; Version 3.0) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) besteht aus insgesamt 30 Fragen bezogen auf die Lebensqualität und bewertet auf einer vier-Punkte-Likert-Skala (1=überhaupt nicht, 4=sehr viel) für die ersten 28 Fragen sowie bewertet auf einer Skala von eins (sehr schlecht) bis sieben (ausgezeichnet) im Fall der letzten beiden Fragen, die den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität des*r Patient*in erfassen. Er setzt sich sowohl aus Skalen mit mehreren Items als auch aus Einzelitems zusammen. Dazu gehören fünf Funktionsskalen (körperlich, Funktion, kognitiv, emotional und sozial), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), der allgemeine Gesundheitsstatus und eine Reihe von Einzelitems zur Bewertung zusätzlicher Symptome (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Durchfall) und finanzielle Schwierigkeiten. Jede Skala umfasst einen Bereich von 0–100 %. Ein hoher Skalenwert steht für ein höheres Antwortniveau. Demnach bedeutet eine hohe Punktzahl im Fall einer Funktionsskala ein hohes Maß an Funktionsfähigkeit. Ein hoher Wert im Fall einer Symptomskala steht für ein hohes Maß an Symptomatik/Problemen. Das Lungenkarzinom-Modul ist für den Einsatz bei einer Vielzahl an Lungenkarzinom-Patient*innen gedacht, die sich in Krankheitsstadium und Behandlungsmodalität unterscheiden. Das Modul schließt 13 Fragen ein und wurde zusammen mit der vorherigen Version des Hauptfragebogens in der Anwendung getestet. Das Lungenkarzinom-Modul umfasst eine mehrstufige Skala zur Bewertung von Dyspnoe sowie eine Reihe von Einzelitems zur Bewertung von Schmerzen, Husten, Mundschmerzen, Dysphagie, peripherer Neuropathie, Alopezie und Hämoptyse.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Bewertungsansatz für den Lungenkarzinom-Fragebogen QLQ-LC13 war im Prinzip zu dem der Symptomskalen/Einzelitems des QLQ-C30 identisch. Der EQ-5D-(5L) ist ein generischer, präferenzbasierter HRQoL-Fragebogen, der einen einzigen Indexwert für den Gesundheitszustand liefert und für pharmakoökonomische Bewertungen verwendet wird. Der EQ-5D-(5L) besteht aus zwei Teilen: Der erste Teil zur Klassifizierung des Gesundheitszustandes umfasst fünf Dimensionen zur Gesundheit: Mobilität, Selbstversorgung, gewohnte Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression. Aus diesen fünf Items wird für jede*n Patient*in ein Nutzenmaß ermittelt. Der zweite Teil besteht aus einer visuellen Analogskala, die in dieser Studie allerdings nicht verwendet wird. Der Fragebogen NSCLC-SAQ zur Bewertung von Symptomen beim NSCLC ist ein sieben-Item Instrument zur Erhebung patientenberichteter Ergebnisse (Patient reported outcomes, PRO) zur Bewertung von fünf Symptomkonzepten beim NSCLC: Husten, Schmerz, Dyspnoe, Fatigue und Appetit. Der Erhebungszeitraum (bzw. die Rückruffrist) beträgt eine Woche (formuliert als „innerhalb der letzten sieben Tage“). Die Befragten antworten auf jedes der sieben Items mit Hilfe einer fünf-stufigen wörtlichen Bewertungsskala, die entweder von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ oder von „nie bis immer“ reicht, je nach Fragestruktur des Items hinsichtlich der Intensität oder Häufigkeit. Der NSCLC-SAQ ist in Papierversion sowie als elektronischer Fragebogen erhältlich. NSCLC-SAQ-Gesamtscore: Summe der Scores aller fünf Domänen; fehlt einer davon, so wird kein Gesamtergebnis berechnet. Daraus ergibt sich eine Score-Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 20, wobei höhere Punktzahlen auf eine schwerere Symptomatik hinweisen. PGI: Mittels der Fragen des Patient Global Impression of Change (PGI-C), Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Treatment Tolerability (PGI-TT) erfolgte die Tumorbeurteilung durch die Patient*innen. <u>Sicherheit</u> Ein UE ist ein jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem*r Patient*in, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde und welches nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen muss. Ein UE kann daher jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. einschließlich eines anormalen Laborbefundes), Symptom oder eine Erkrankung sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels assoziiert ist, unabhängig davon, ob es in Zusammenhang mit dem Arzneimittel angesehen wird oder nicht. Basierend auf dem Wissen und der Erfahrung liegt es in der Verantwortung der Prüfärzte, diese Umstände oder abnormen Laborbefunde festzustellen, welche als UE gewertet werden sollten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ereignisse, die der Definition unerwünschter Ereignisse entsprechen</u> • Jegliche anormale Labortest-Ergebnisse (Hämatologie, klinische Chemie oder Urinanalyse) oder andere Sicherheitsbewertungen (z. B. EKG, radiologische Scans, Messungen der Vitalparameter), einschließlich solcher, die sich gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) verschlechterten und nach medizinischem und wissenschaftlichem Ermessen des Prüfarztes als klinisch relevant angesehen wurden (d. h. nicht in Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung stehend). • Exazerbation einer chronischen oder intermittierenden Vorerkrankung, die entweder eine Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität der Erkrankung einschloss. • Neue Erkrankungen, die nach Verabreichung der Studienintervention entdeckt oder diagnostiziert wurden, auch wenn sie bereits vor Beginn der Studie bestanden. • Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Arzneimittelwechselwirkung. • Anzeichen, Symptome oder klinische Folgen einer vermuteten Überdosierung der Studienintervention oder eines Begleitmedikaments. <u>Ereignisse, die NICHT der Definition unerwünschter Ereignisse entsprechen</u> • Jegliche klinisch relevante, anormale Laborbefunde oder andere anormale Sicherheitsbeurteilungen, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, es sei denn, der Prüfarzt bewertet sie für schwerer als für den Zustand des*r Patient*in erwartet. • Die untersuchte Erkrankung/Störung oder der erwartete Verlauf, die Anzeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung/Störung, insofern nicht schwerer als für den Zustand des*r Patient*in erwartet. • Medizinische oder chirurgische Maßnahme (z. B. Endoskopie, Appendektomie): Die Beschwerde, die zu der Maßnahme führt, ist das UE. • Situationen, in denen kein unerwünschtes medizinisches Ereignis eingetreten ist (soziale und/oder praktische Einweisung in ein Krankenhaus). Ein TEAE ist definiert als ein aufgetretenes UE, das vor Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments nicht bestand oder als ein UE, das sich nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments bis 47 Tage nach Gabe der letzten Dosis des Studienmedikaments in Schweregrad oder Schwere verschlimmerte. SUE, die 48 Tage oder mehr nach Gabe der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, galten ebenfalls als TEAE, wenn sie als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend betrachtet wurden. Behandlungsbedingte UE wurden gemäß der aktuellen Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Version zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Zeitpunkt der Datenbanksperre kodiert. Der UE-Grad basierte auf der NCI-CTCAE Version 5.0.
		Ein SUE ist ein jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis:
		• zum Tod führt,
		• lebensbedrohlich ist
		  o Der Begriff „lebensbedrohlich“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem die betroffene Person zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr schwebte. Er bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre.
		• erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
		  o Im Allgemeinen bedeutet ein Krankenhausaufenthalt, dass die betroffene Person zur Beobachtung und/oder Behandlung, die in der Arztpraxis oder im ambulanten Bereich nicht zumutbar gewesen wäre, im Krankenhaus oder in der Notaufnahme untergebracht wurde (in der Regel mit mindestens einer Übernachtung). Komplikationen, die während des Krankenhausaufenthalts auftraten, waren unerwünschte Ereignisse. Verlängerte eine Komplikation den Krankenhausaufenthalt oder erfüllte diese ein anderes schwerwiegendes Kriterium, so handelte es sich um ein schwerwiegendes Ereignis. Bestanden Zweifel, ob ein Krankenhausaufenthalt stattgefunden hat oder notwendig war, sollte das UE als schwerwiegend eingestuft werden.
		  o Ein Krankenhausaufenthalt zur elektiven Behandlung einer vorbestehenden Erkrankung, die sich im Vergleich zu Baseline nicht verschlechtert hat, oder zur Verabreichung einer Anti-Krebs-Therapie nach Absetzen des Studienmedikaments galt nicht als UE.
		• führt zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität
		  o Der Begriff „Behinderung“ bedeutet eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen zu erfüllen.
		  o Diese Definition soll nicht Erfahrungen von relativ geringer medizinischer Bedeutung einschließen, wie z. B. unkomplizierter Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Grippe und Unfallverletzungen (z. B. ein verstauchter Knöchel), welche die Funktionen des täglichen Lebens beeinträchtigen oder verhindern können, aber keine wesentliche Störung darstellen.
		• eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler ist
		• ein wichtiges medizinisches Ereignis ist
		• Bei der Entscheidung, ob die Meldung von SUE in anderen Situationen angemessen ist, sollte ärztliches oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wissenschaftliches Urteilsvermögen angewandt werden, wie z. B. bei wichtigen medizinischen Ereignissen, die zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder zum Tod oder zu einem Krankenhausaufenthalt führten, aber den*die Patient*in gefährden konnten oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Diese Ereignisse sollten in der Regel als schwerwiegend angesehen werden. o Beispiele für solche Ereignisse schließen invasive oder bösartige Tumorerkrankungen ein, Intensivbehandlungen in der Notaufnahme oder zu Hause aufgrund allergischer Bronchospasmen, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch. Schwerwiegende Ereignisse, die ebenso Wirksamkeitsendpunkte (z. B. PD) und/oder Sicherheitsendpunkte waren, wurden von der SUE-Erfassung und der beschleunigten Berichterstattung ausgenommen. Die Progression der Erkrankung sollte nicht als UE/SUE gemeldet werden. Starb ein*e Patient*in dennoch an einer PD ohne andere unmittelbare Ursachen, so sollte „Progression der Erkrankung“ als SUE berichtet und im dafür vorgesehenen eCRF erfasst werden. <u>Ausgewählte TEAE</u> Die Zeit bis zum Auftreten des ersten ausgewählten TEAE, der Ausgang und die Andauer des ersten ausgewählten TEAE wurden für Patient*innen mit mindestens einem ausgewählten TEAE in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst: **Ausgewählte TEAE** **Gruppierter Begriff** / **Preferred Terms** Schmerzen im Unterleib / Unwohlsein im Unterleib Schmerzen im Unterleib Schmerzen im Unterbauch Schmerzen im Oberbauch Gastrointestinale Schmerzen Anämie / Hämoglobin verringert Anzahl roter Blutkörperchen verringert Anämie Hämatokrit verringert Lymphopenie / Lymphozytenzahl verringert Lymphopenie Neutropenie / Neutrophilenzahl verringert Neutropenie Thrombozytopenie / Thrombozytenzahl verringert Thrombozytopenie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Stomatitis	Stomatitis
	Aphthöses Geschwür
	Geschwür im Mund
	Erosion der Mundschleimhaut
	Blasenbildung auf der Mundschleimhaut
Leukopenie	Anzahl weißer Blutkörperchen verringert
	Leukopenie
Infektion der oberen Atemwege	Grippe
	Grippeähnliche Erkrankung
	Infektion der oberen Atemwege
Kopfschmerzen	Migräne
	Kopfschmerzen
	Sinus-Kopfschmerzen
Ausschlag	Ausschlag
	Ausschlag pustulös
	Ausschlag makulo-papulös
Fatigue	Müdigkeit
	Kraftlosigkeit
	Unwohlsein

Die UE von besonderem Interesse schlossen eine LV-Dysfunktion und ILD/Pneumonitis mit ein. Zusätzlich relevante Informationen zu UE von besonderem Interesse, d. h. LV-Dysfunktion und ILD/Pneumonitis unabhängig vom Schweregrad, sollten mit Hilfe der gezielten Fragebögen (Targeted questionnaires, TQ) in der Datenbank der klinischen Studie erfasst werden.

- Zur umfassenden Beobachtung der LV-Dysfunktion wurden relevante UE innerhalb der MedDRA Standardized MedDRA Queries (SMQ) zur Herzinsuffizienz für eine erweiterte Datenerfassung einbezogen; zusätzliche Daten für diese UE wurden über die TQ zur Herzinsuffizienz erfasst.
- Zur umfassenden Beobachtung der ILD/Pneumonitis wurde eine vordefinierte Liste mit PT, welche für die Beurteilung in Frage kamen (wie im Handbuch für die Beurteilung von Ereignissen beschrieben) für die erweiterte Datenerfassung verwendet.

Für das Programm wurde ein externes ILD Entscheidungskomitee (Adjudication Committee, AC) eingerichtet, das alle seitens der Prüfärzte gemeldeten Ereignisse einer möglichen ILD/Pneumonitis beurteilte. Sowohl die vom AC beurteilten Ereignisse als auch die vom Prüfarzt gemeldeten Ereignisse wurden zusammengefasst.

Zur Durchführung einer umfassenden Überprüfung wurde eine Liste mit PT aus relevanten SMQ) für jedes UE von besonderem Interesse ausgewählt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	An den im Protokoll festgelegten statistischen Analysen wurden keine Änderungen vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl in dieser Studie wurde basierend auf der Wahrscheinlichkeitsauswertung bestimmt, dass das Clopper-Pearson 95 %-KI den ORR-Richtwert von 26,4 % übertrifft und ausschließt. Übereinstimmend mit dem primären Zielkriterium wurde für jede der zwei einarmigen Behandlungsgruppen die Wahrscheinlichkeit ausgewertet, dass das sich ergebende Clopper-Pearson 95 %-KI den ORR-Richtwert von 26,4 % ausschließt. Dieser Richtwert ist die Obergrenze des 95 %-KI (ORR 22,9; 95 % KI [19,7; 26,4]) des Ramucirumab plus Docetaxel-Arms der REVEL-Studie, in der die Behandlung als Zweitlinien-Therapie für Patient*innen mit Stadium IV-NSCLC nach platinbasierter Therapie untersucht wurde. Im Verhältnis 2:1 wurden 152 Patient*innen randomisiert, um T-DXd entweder in einer Dosis von 5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg zu erhalten. Bei 100 Patient*innen, die T-DXd als 5,4 mg/kg Dosis erhalten, liegt die Wahrscheinlichkeit bei mindestens 80 %, den ORR-Richtwert von 26,4 % auszuschließen, wenn der tatsächliche ORR-Wert 40 % beträgt. Unter der Annahme, dass 50 Patient*innen auf den parallellaufenden Arm mit einer Dosis von 6,4 mg/kg randomisiert werden, liegt die Wahrscheinlichkeit den ORR-Richtwert von 26,4 % auszuschließen bei mindestens 80 %, wenn der tatsächliche Richtwert 45 % beträgt. Die sich unter Verwendung der exakten Methode (Clopper-Pearson) ergebenden 95 %-KI zeigen, dass bei 50 Patient*innen und einer beobachteten ORR von 42 % die 95 %-KI den ORR-Richtwert von 26,4 % ausschließen. Bei 100 Patient*innen und einer beobachteten ORR von 36 % schließen die 95 %-KI den ORR-Richtwert von 26,4 % aus. Bei 100 Patient*innen mit einer Dosis von 5,4 mg/kg und 50 Patient*innen mit einer Dosis von 6,4 mg/kg liegt die Wahrscheinlichkeit, eine Differenz in der ORR von 5 % oder mehr zwischen den beiden Dosislevels zu beobachten, bei mindestens 80 %, falls die tatsächliche ORR der höheren Dosis mindestens 12,3 % höher als die der ORR der niedrigeren Dosis beträgt. Unter der Annahme von 100 Patient*innen mit einer Dosis von 5,4 mg/kg und 50 Patient*innen mit einer Dosis von 6,4 mg/kg wird erwartet, dass sich die 95 %-KI der ORR-Differenz zwischen den Dosislevels um etwa 0,16 % von der beobachteten Differenz der Anteile bis zu jeder Konfidenzgrenze ausweiten.
7b	Falls notwendig. Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	**Zielsetzung der Interimsanalyse** Ziel der Interimsanalyse war die Bereitstellung zusätzlicher Daten aus dieser laufenden Studie zur Unterstützung der regulatorischen Bewertung des Antrags zum HER2-mutierten NSCLC.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	**Zeitpunkt der Interimsanalyse** Die Interimsanalyse wurde zum geplanten Zeitpunkt am 27. Juli 2021 durchgeführt. Es wurde geschätzt, dass zirka 25 Patient*innen bis zum DCO eine Dosis erhalten haben werden, wobei zu beachten ist, dass die Patient*innen im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder eine Dosis von 5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg erhalten hatten. Die IA schloss die UE-Sicherheitsendpunkte und die der PK-Endpunkte ein. **Datenüberwachungskomitee** Der Einsatz eines Datenüberwachungskomitees (Data Monitoring Committee, DMC) war für diese Studie nicht anwendbar. Dennoch wurden Maßnahmen zur Sicherheitsüberwachung der an der Studie teilnehmenden Patient*innen festgelegt. Die individuellen Patientendaten wurden fortlaufend überprüft und die erhobenen Sicherheitsdaten wurden über die Studiendauer monatlich vom Studienteam entsprechend der vom Sponsor festgelegten Standard-arbeitsanweisungen zur Sicherheitsüberwachung kontrolliert. Die Datenüberprüfung und -analyse basierten auf den verfügbaren, seitens des Prüfarztes berichteten Daten in der klinischen Datenbank. **ILD-Entscheidungskomitee** Ein unabhängiges ILD-Entscheidungskomitee (ILD Adjudication Committee, ILD AC) des T-DXd-Programms ist für die Überprüfung aller Arten potenzieller ILD/Pneumonitis verant-wortlich. Um eine angemessene und relevante unabhängige Beurteilung sicherzustellen, wurde eine zusätzliche systematische Datenerhebung für alle Fälle, die zu einer Entscheidungsfindung gebracht werden, durchgeführt. Diese zusätzlichen Daten werden eine tiefergehende und relevantere Anamnese (z. B. Rauchen, Bestrahlung, COPD und andere chronische Lungenerkrankungen), diagnostische Beurteilung, Behandlung und den Ausgang des Ereignisses abdecken. Diese Datenerhebung basiert auf einem Set vordefinierter Listen mit PT, die – wie im Handbuch zur Bewertung von Ereignissen beschrieben – für die Entscheidung geeignet sind.
8	Randomisierung. Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	152 Patient*innen wurden im Verhältnis 2:1 für den Erhalt der T-DXd-Dosen von entweder 5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg randomisiert: • 5,4 mg/kg Q3W (N=102) • 6,4 mg/kg Q3W (N=50) Der*die Studienteilnehmer*in sollte die erste Dosis/Zyklus eins, Tag eins innerhalb von sieben Tagen nach der Randomisierung erhalten. Patient*innen, die aus der Studie ausschieden, wurden nicht ersetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung. Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: (i) Patient*innen, die zuvor eine Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor erhalten hatten, und (ii) Patient*innen, die keine der beiden Behandlungen erhalten hatten.
9	Randomisierung. Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon). Angabe. ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sobald alle Screening-Maßnahmen abgeschlossen waren und die Eignung für die Studie bestätigt worden war, wurden die Studienteilnehmer*innen in die Studie eingeschlossen und zentral im Verhältnis 2:1 randomisiert, um T-DXd in einer Dosis von entweder 5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg zu erhalten. Der Ablaufplan der Randomisierung wurde von einem Drittanbieter entwickelt.
10	Randomisierung. Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt. wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung der alle Eignungskriterien erfüllenden Studienteilnehmer*innen wurde durch ein interaktives Antwortsystem (Interactive Response Technology, IRT) bewerkstelligt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen. die die Intervention / Behandlung durchführten. und / oder c) diejenigen. die die Zielgrößen beurteilten. verblindet oder nicht verblindet. wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Das Studiendesign sieht sowohl eine Verblindung (in Bezug auf die Patient*innen und die Prüfärzte) als auch eine Randomisierung vor, um eine Verzerrung seitens der Studiendurchführung zu minimieren sowie eine unvoreingenommene Beurteilung der Dosierungen 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg zu gewährleisten. Die Behandlungszuweisung wird für die Studienteilnehmer*innen, Prüfärzte, das Personal der Studienzentren (außer der unverblindeten Apotheker und anderem unverblindeten Personal, das für die Abläufe zur Aufrechterhaltung der Verblindung am Studienzentrum erforderlich ist), zentralen Mitarbeiter der Bildverarbeitung und des ILD-Entscheidungskomitees verblindet bleiben. Der Sponsor und das Auftragsforschungsinstitut sind gegenüber der Behandlungszuweisung der Patient*innen nicht verblindet. Der Ablaufplan der Randomisierung wird geheim gehalten.
11b	Falls relevant. Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angabe.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analyse-Sets** Full-Analysis-Set (FAS): Das FAS schließt alle in die Studie randomisierten Patient*innen ein. Das FAS ist das primäre Analyse-Set für alle Wirksamkeitsanalysen. Entsprechend des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips wurden die Patient*innen jeweils gemäß der bei Randomisierung zugewiesenen Behandlungen und Strata analysiert. Safety-Analysis-Set (SAS): Das Safety-Analysis-Set schließt alle randomisierten Patient*innen ein, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Patient*innen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Response-Evaluable-Set (RES): Das RES schließt alle Patient*innen des FAS ein, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und messbare Zielläsionen hatten, wie seitens eines BICR zu Baseline beurteilt. Falls zwei Analyse-Sets (z. B. FAS und RES oder FAS und SAS) identisch waren, so wurde die Analyse nur einmal durchgeführt. **Allgemeine Erwägungen** In dieser Studie wurde jede Dosierung als separater Arm ausgewertet. Daher entfällt eine Anpassung an die Multiplizität. Eine zusammenfassende Statistik wurde nach Behandlungsgruppe, den Dosierungen 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg Dosis und insgesamt über alle Patient*innen (5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg Dosis) für die Sicherheitsanalyse und Zusammenfassungen der Disposition und demografischen und Ausgangsmerkmale für die vollständige Analyse (FAS), die PK Analyse und die Immunogenitätsanalyse dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden über die Anzahl an Beobachtungen, den Mittelwert, die Standardabweichung sowie Median, Minimum- und Maximum-Werte zusammengefasst. Kategorische Variablen wurden unter Verwendung von Häufigkeitsauszählungen zusammengefasst. Für die Bewertungen zur Wirksamkeit wurde jeweils die letzte verfügbare Beurteilung zu oder vor dem Zeitpunkt der Randomisierung als Baseline-Wert oder Baseline-Beurteilung verwendet. Für HEOR-Endpunkte wie EORTC QLQC30, EORTCQLQ-LC13, NSCLC-SAQ usw. wird die Baseline als die letzte Bewertung vor oder am Randomisierungsdatum/dem Datum der ersten Medikamentenverabreichung definiert, je nachdem, was später eintritt. Für die Bewertungen zur Sicherheit (d. h. Labor- und Vitalwerte) wurde jeweils die letzte verfügbare Beurteilung vor Beginn der Studienbehandlung als Baseline-Beurteilung verwendet. Falls für die Patient*innen keine Werte wie oben definiert vorlagen, wurden die Baseline-Werte als fehlend (missing) bewertet. Die Beurteilung der Änderung von Baseline zum Wert nach der Behandlung oder das Verhältnis des Werts nach Behandlung zu Baseline schloss nur die Patient*innen ein, für die sowohl

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline-Werte als auch Messungen nach der Behandlung vorlagen. Der letzte nicht-fehlende, vor Gabe der ersten Dosis der Studienbehandlung erhobene Wert einer Variablen wurde als Baseline-Wert verwendet, insofern nicht anders spezifiziert. Im Allgemeinen wurden fehlende Daten oder Daten von Studienabbrechern nicht zum Zweck der Datenanalyse imputiert, insofern nicht anders spezifiziert. Die Wirksamkeitsanalysen wurden anhand des FAS durchgeführt. Die Sicherheitsanalysen wurden anhand des SAS durchgeführt. Die PK-Analysen wurden anhand auf dem PK-Analysesatzes durchgeführt. Alle anderen explorativen Analysen wurden basierend auf dem FAS oder dem SAS durchgeführt. **Analyse der Endpunkte** <u>ORR beurteilt anhand des BICR</u> Die primäre Analyse der ORR wurde anhand des FAS durchgeführt. Die ORR jeder Dosierung wurde zusammen mit dem zweiseitigen Clopper-Pearson 95 %-KI geschätzt. Falls die untere Grenze des 95 %-KI einer Dosierung größer als 26,4 % war, so wurde zusätzlich gefolgert, dass die ORR der Dosierung den Wert von 26,4 % überschreitet. Die bestätigte ORR basierend auf der BOR zu festgelegten Zeitpunkten (12, 18, 24, 30 und 36 Wochen) zusammen mit ihren 2-seitigen exakten 95 %-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode wurden ebenfalls für jede Behandlungsgruppe angegeben. Die ORR-Differenz zwischen den Dosierungen wurde geschätzt und unter Angabe des 95 %-KI mit Hilfe einer stratifizierten Analyse für die vorherige Anti-PD-(L)1-Behandlung dargestellt, in welcher die Stratum-adjustierte ORR-Differenz berechnet wurde; jedes Stratum wurde entsprechend des Kehrwerts der Varianz gewichtet, welche die Reziproken der Varianzen der Stratum-spezifischen Differenzen sind. Diese Strategie, d. h. unter Gewichtung der Kehrwerte der Varianz, weist den Strata, in denen eine Behandlungsdifferenz mit größerer Präzision geschätzt wurde, eine größere Gewichtung zu und sie ergeben eine Schätzung der ORR-Differenz mit minimaler Varianz. Anzumerken ist, dass die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (vorherige Anti-PD-(L)1-Behandlung oder nicht) für die stratifizierte Analyse, wie im IRT dokumentiert, genutzt wurden. Dieselbe Primäranalyse wurde ebenso anhand des RES durchgeführt. <u>ORR beurteilt durch den Prüfarzt</u> Die ORR wurde basierend auf den Daten des FAS gemäß Beurteilung der Tumor-Scans seitens des Prüfarztes berechnet. Patient*innen mit lediglich nicht-messbarer Erkrankung zu Baseline wurden nur dann in den Zähler eingeschlossen, falls eine CR beobachtet wurde. Die ORR gemäß Beurteilung des Prüfarztes basierend auf der RECIST Version 1.1 wurde unter Anwendung derselben Methode wie für den primären Wirksamkeitsendpunkt analysiert. <u>Dauer des Ansprechens</u> Die DOR wurde basierend auf dem BICR mit der medianen Dauer und des 2-seitigen 95 %-KI des Medians gemäß der Brookmeyer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Crowley-Methode für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Ferner wurden Kaplan-Meier-Schätzer der Verteilung der DOR berechnet und graphisch nach Behandlungsgruppen dargestellt. Es wurden dabei dieselben Zensierungsregeln wie für das PFS angewendet. Die DOR wurde nur für Patient*innen mit einem besten Gesamtansprechen im Fall einer CR oder PR berechnet. Dieselbe Analyse wurde für die DOR basierend auf der Beurteilung seitens des Prüfarztes durchgeführt. <u>Krankheitskontrollrate</u> Die DCR (beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt) wurden mit ihrem 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Patient*innen mit einer bestätigten CR oder PR wurden in die Berechnung der TTR eingeschlossen. Mittels deskriptiver Statistiken wurde die TTR beurteilt gemäß BICR sowie die TTR basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes für jede Behandlungsgruppe und insgesamt zusammengefasst. <u>Beste prozentuale Veränderung der Summe der Durchmesser</u> Deskriptive Statistiken für die prozentuale Änderung von Baseline zur besten (minimalen) Summe der Durchmesser (beurteilt gemäß BICR) post-Baseline wurden pro Behandlungsgruppe und insgesamt angegeben. Ferner wurde ein Wasserfalldiagramm der besten prozentualen Änderung von Baseline zur minimalen Summe der Durchmesser (beurteilt gemäß BICR) post-Baseline für jede*n Patient*in mit vertikalen Linien für jede Behandlungsgruppe dargestellt, welche die sortierten Werte der prozentualen Änderungen darstellten. Ein Netzdiagramm der prozentualen Änderungen der Summe der Durchmesser jedes*r Patient*in wurde nach Behandlungsgruppe dargestellt. Nur Patient*innen mit messbaren Zielläsionen zu Baseline wurden in diese Analyse eingeschlossen. Alle messbaren Beurteilungen bis zum Start einer neuen Anti-Krebs-Therapie oder Progression der Erkrankung wurden eingeschlossen. <u>PFS beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt</u> Die Verteilung des Überlebens anhand des PFS, beurteilt gemäß BICR und durch den Prüfarzt, wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und graphisch nach Behandlungsgruppe sowie insgesamt dargestellt. Der Median des PFS und das zweiseitige 95 %-KI wurde für jede Behandlungsgruppe und insgesamt über alle Patient*innen gemäß der Brookmeyer und Crowley-Methode dargestellt. Die PFS-Raten und die zweiseitigen 95 %-KI wurden zu festgelegten Zeitpunkten (z. B. drei, sechs, neun, 12, 18 und 24 Monate) für jede Behandlungsgruppe und insgesamt angegeben. Die KI der Raten zu festgelegten Zeitpunkten wurden unter Anwendung der asymptotischen Normalität auf die log-log-Transformation der Raten berechnet. Die Anzahl an Patient*innen in der PFS-Analyse und die mit einem PFS-Ereignis wurden zusammengefasst. Zusätzlich wurde eine Zusammenfassung der Zensierungsgründe nach Behandlung basierend auf den folgenden Gründen bereitgestellt: • Keine Tumorbeurteilungen zu Baseline • Keine Tumorbeurteilungen post-Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ereignis nach ≥2 fehlenden Tumorbeurteilungen • Keine PD oder Tod Gesamtüberleben Das OS wurde für jede Behandlungsgruppe und insgesamt über alle Patient*innen analysiert. Die Verteilung des Überlebens anhand des OS wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die mediane Überlebenszeit sowie das zweiseitige 95 %-KI des Medians wurden unter Verwendung der Brookmeyer and Crowley-Methode für jede Behandlungsgruppe und insgesamt angegeben. Zusätzlich wurden die Kaplan-Meier-Schätzer der OS-Rate zu festgelegten Zeitpunkten (z. B. drei, sechs, neun, 12, 18 und 24 Monate) zusammen mit ihren zweiseitigen 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe angegeben. Die KI der Raten zu festgelegten Zeitpunkten wurden unter Anwendung der asymptotischen Normalität auf die log-log-Transformation der Raten berechnet. Das Schema der zensierten Daten wurde nach Behandlungsgruppe und insgesamt dargestellt. Ferner wurden die Gründe der Zensierung („lebend“, „Lost-to-Follow-up“) zusammengefasst. Zusätzlich wurden der Überlebensstatus, die Gründe der Zensierung und die Todesursachen aufgelistet. Patient*innen, von denen unbekannt war, ob sie verstorben sind, wurden als „Lost-to-Follow-up“ zensiert, falls das Zeitintervall zwischen dem Zeitpunkt des letzten Kontakts und dem des Datenschnittes (Cut-off) der Analyse länger als das im Protokoll definierte Intervall von drei Monaten Überlebens-Follow-up plus zwei Wochen war. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Die Änderungen zu Baseline im Laufe der Zeit wurden anhand der globalen Skala zur Erhebung der Lebensqualität (Quality of life, QoL) in jeder der Funktionsskalen (physisch, Funktion, emotional, kognitiv und sozial), Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz) sowie sechs Einzelitem-Skalen (Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Durchfall und finanzielle Auswirkungen) anhand des EORTC QLQ-C30 und in jeder der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe, Husten, Hämoptysis, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerz in der Brust, Schmerz im Arm oder in der Schulter und Schmerz in anderen Körperteilen) beurteilt. Die anhand des EORTC QLQ-C30 und den Symptomskalen des EORTC QLQ-C13 festgestellten Änderungen aller Subskalen im Vergleich zu Baseline wurden mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Ebenso wurde die Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung auf der globalen QoL-Skala und jeder der Funktionsskalen (physisch, Funktion, emotional, kognitiv und sozial) sowie den Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz) des EORTC QLQ-C30 bestimmt. Auf Basis zuvor veröffentlichter Forschungsergebnisse zu klinisch bedeutsamen Änderungen auf dem EORTC QLQ-C30 wurde ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignis einer definitiven Verschlechterung als Anstieg des Scores von 10 Punkten oder mehr (im Vergleich zu Baseline) auf der betreffenden Symptom-Subskala definiert. Für die globale QoL und Funktionsskalen wurde eine definitive Verschlechterung als ein Rückgang des Scores von 10 Punkten oder mehr (im Vergleich zu Baseline) auf der betreffenden Symptom-Subskala definiert. Die Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Tage zwischen Randomisierung und der Beurteilung, an dem die definitive Verschlechterung (wie oben definiert) zuerst festgestellt wurde. Trat bei einem*r Patient*in keine definitive Verschlechterung vor dem Datenschnitt zur Analyse, vor Lost-to-Follow-up oder dem Widerruf der Einverständniserklärung ein, so wurde die Zeit bis zur deutlichen Verschlechterung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Scores der betreffenden Symptom-Subskala zensiert. Tod wurde als Verschlechterung der Symptome/QoL erachtet, falls er vor dem ersten Follow-up zum Überleben (drei Monate ab der Follow-up-Visite zu Tag 40) eintrat. Patient*innen, die nach dem ersten Follow-up zum Überleben starben, wurden zum Zeitpunkt des Vorliegens des letzten verfügbaren Fragebogens zensiert. Wurde eine definitive Verschlechterung nach zwei oder mehr fehlenden Beurteilungen beobachtet, so wurde der*die Patient*in zum Zeitpunkt der (des) letzten verfügbaren Beurteilung (Fragebogens) vor der deutlichen Verschlechterung zensiert. Die Überlebenszeitverteilungen bis zu einer definitiven Verschlechterung wurden für jede Behandlungsgruppe anhand von Kaplan-Meier-Kurven deskriptiv dargestellt. Ferner wurden zusammenfassende Statistiken aus der Kaplan-Meier-Analyse, einschließlich der medianen Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung und dem Anteil an Patient*innen ohne definitive Verschlechterung zu bestimmten Zeitpunkten, berichtet. Deskriptive Statistiken wurden für die Zusammenfassung der Änderungen an Symptomen und des Gesamtscores der NSCLC-SAQ-Fragebögen im Vergleich zu Baseline zu jedem geplanten Beurteilungszeitpunkt nach Dosislevel berechnet. Die Anzahl an Patient*innen, die jeden Patienten-Fragebogen ausgefüllt hatten und die Anzahl fehlender oder unvollständiger Beurteilungen wurden für jeden geplanten Beurteilungszeitpunkt nach Dosislevel angegeben. Die Punktebewertung des NSCLC-SAQ wurde entsprechend des Bewertungshandbuchs durchgeführt. <u>Sicherheit</u> Generell wurden die Sicherheitsanalysen deskriptiv und in Tabellenform mittels angemessener zusammenfassender Statistik dargestellt. Eine detaillierte Zusammenfassung der Patientenanzahl mit TEAE wurde nach Behandlungsgruppe dargestellt, einschließlich Anzahl und Anteil an Patient*innen mit jeglichen TEAE, behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Treatment emergent serious adverse events, TESAE), mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehenden TEAE sowie TEAE, die mit Tod, Unterbrechung, Dosisreduzierung oder dem Abbruch der Studienbehandlung assoziiert waren. Die Anzahl und der Anteil an Patient*innen mit berichteten TEAE wurde gemäß SOC, PT, Zusammenhang mit der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienbehandlung und dem schlechtesten CTCAE-Grad für alle sowie behandlungsbedingten TEAE tabellarisch dargestellt. Eine Auflistung der UE-Daten (einschließlich TEAE) wurde pro Patient*in einschließlich – aber nicht beschränkt auf – wortwörtliche Begriffe, SOC, PT, NCI-CTCAE-Grad und Zusammenhang zur Studienbehandlung bereitgestellt. Trat bei demselben*derselben Patient*in mehr als ein UE mit demselben PT auf, wurde der*die Patient*in nur einmal für diesen PT unter Verwendung des schlechtesten Grads und des am stärksten damit zusammenhängenden Auftreten für die Zusammenfassungen nach Grad und Zusammenhang zur Studienbehandlung gewertet.
12b	Weitere Analysen. wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Supportive und Sensitivitätsanalysen zum primären Wirksamkeitsendpunkt** Die ORR-Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Dosierungen 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg) wurde als Sensitivitätsanalyse zur Beurteilung des Einflusses der Stratifizierung auf die primäre Wirksamkeitsanalyse ohne Adjustierung der Strata geschätzt. Das 95 %-KI wurde ebenso berechnet. Für die gemäß BICR und seitens des Prüfarztes ohne Bestätigung einer CR/PR beurteilte ORR wurden dieselben Analysen wie für die Primäranalyse durchgeführt. Darüber hinaus wurden auf Basis des FAS Analysen durchgeführt, die Patient*innen ohne messbare Tumore zu Baseline im Nenner einschließen (als bestes Gesamtansprechen von NE). Zusätzliche unterstützende Analysen umfassten folgendes: • Bei Vorliegen einer erheblichen Diskrepanz zwischen den anhand der eCRF-Daten erstellten Strata und den durch das IRT erhaltenen Strata kann eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden, wobei die ORR-Differenz zwischen den Dosierungen zusammen mit dem 95 %-KI anhand der stratifizierten Analyse, basierend auf den über die eCRF-Daten erstellten Strata, geschätzt wird. **Subgruppenanalyse des primären Wirksamkeitsendpunktes** Für jede der unten definierten Subgruppen wurde die Analyse unter Verwendung derselben Methodik wie für die Gesamtanalyse der entsprechenden Endpunkte beschrieben durchgeführt. Die Differenz der unstratifizierten ORR zwischen den Dosierungen wurde mit 95 %-KI für jede Subgruppe angegeben. Die Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, falls in jeder Gruppe mindestens 10 Patient*innen verfügbar waren. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden zusammengefasst und als Forest-Plot gemeinsam mit den Ergebnissen der Gesamtanalyse berichtet. Der Forest-Plot wurde für die bestätigte ORR je Behandlungsgruppe und die Differenz der ORR zwischen den Dosierungen mit dem 95 %-KI bereitgestellt. Die Subgruppenanalysen wurden anhand des FAS für die folgenden Parameter bestimmt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorherige Therapie: Patient*innen, die (i) eine vorherige Anti-PD-1 und/oder Anti-PD-L1-Behandlung erhalten haben, und jene (ii), die keine der beiden Behandlungen erhalten hatten. • ZNS-Metastasen (ja, nein) • HER2-Status: Mutationsarten (Kinasedomäne versus extrazelluläre Domäne vs. Transmembrandomäne; Exon 20 vs. nicht-Exon 20-Mutation) • Japan vs. Rest der Welt ([Rest of World, RoW], nicht-Japan) • Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Raucherstatus (momentan, früher, nie) • Ethnie (weiß, asiatisch, andere) • Region (Asien, Nord-Amerika, Europa, Australien) Die Subgruppen basieren auf Baseline-Werten (d. h. die letzten nicht-fehlenden Werte vor dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung des Arzneimittels). In jeder der oben definierten Subgruppen wurde die Analyse unter Anwendung derselben Methodik, wie für die Gesamtanalyse der entsprechenden Endpunkte beschrieben, durchgeführt. Diese Ergebnisse werden aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Subgruppen als explorativ erachtet. Die Wirksamkeitsanalysen in den Subgruppen waren vorgesehen zur Untersuchung der Konsistenz (Homogenität) der Behandlungs-effekte. **Subgruppenanalysen zu DOR, PFS und OS** Die gleichen Subgruppenanalysen, wie für den primären Endpunkt, wurden auch für die Endpunkte DOR, PFS und OS durchgeführt. **Subgruppenanalysen zu behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen** Die nachfolgend aufgeführten Subgruppenanalysen für die TEAEs wurden in den folgenden Subgruppen des SAS durchgeführt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patient*innen mit TEAEs wurden nach PT zusammengefasst.

		• Zusammenfassung der demografischen Daten und Ausgangsmerkmale • Übersicht der TEAEs • TEAEs mit CTCAE Grad 3 oder höher nach PT/GT • TEAEs nach PT/GT • Behandlungsbedingte TEAEs nach PT/GT • Behandlungsbedingte TEAEs mit CTCAE-Grad 3 oder höher nach PT/GT • Schwere TEAEs nach PT/GT • TEAEs in Verbindung mit dem Absetzen des Studienmedikaments nach PT/GT • TEAEs in Verbindung mit einer Reduzierung der Studiendosis durch PT/GT • TEAEs in Verbindung mit dem Absetzen des Medikaments durch PT/GT • TEAEs in Verbindung mit Tod durch PT/GT • ILD nach CTCAE-Grad, beurteilt durch den ILD-Beurteilungsausschuss Es folgt die Liste der Subgruppen. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn mindestens 10 Patient*innen in jeder Subgruppe verfügbar sind. • Lebermetastasen (ja, nein) • 12-Kanal-EKG (normale Befunde, anormal klinisch nicht bedeutsame Befunde, klinisch bedeutsame Befunde) • ECHO/MUGA zu Baseline (normale Befunde, anormal klinisch nicht bedeutsame Befunde, klinisch bedeutsame Befunde) • ECOG-PS (0, 1) • Ethnie (weiß, asiatisch, andere) • Region (Asien, Nord-Amerika, Europa, Australien) • Japan vs. RoW • Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre; <75 Jahre, ≥75 Jahre) • Nierenfunktion zu Baseline (normale Nierenfunktion, leichte Nierenschädigung, moderate Nierenschädigung) Der Status der Nierenfunktion wird über die Kreatinin-Clearance zu Baseline entsprechend der Cockcroft-Gault-Gleichung bestimmt: o normale Nierenfunktion: CRCL≥90 mL/min o leichte Nierenschädigung: CRCL≥60 mL/min und <90 mL/min o moderate Nierenschädigung: CRCL≥30 mL/min und <60 mL/min • Leberfunktion zu Baseline (normale Leberfunktion, leichte Leberschädigung) Normale Leberfunktion o Gesamt-Bilirubin ≤ULN und (AST≤ULN), außer für Patient*innen mit Gilbert-Syndrom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Gesamt-Bilirubin ≤3,0xULN und (AST≤ULN) für Patient*innen mit Gilbert-Syndrom und leichter Leberdysfunktion Leichte Leberfunktionsstörung ○ Gesamt-Bilirubin >ULN, ≤1,5xULN und jegliche AST, außer für Patient*innen mit Gilbert-Syndrom ○ Gesamt-Bilirubin >ULN, ≤3,0xULN und (AST>ULN) für Patient*innen mit Gilbert-Syndrom ○ Gesamt-Bilirubin ≤ULN und (AST>ULN), unabhängig vom Vorliegen des Gilbert-Syndroms
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie DESTINY-Lung02 (Abbildung 4-91 und Abbildung 4-92).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 176 Patient*innen im Verhältnis 2:1 randomisiert, um T-DXd entweder in einer Dosis von 5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg zu erhalten. a) Randomisierte Patient*innen (FAS): • 5,4 mg/kg (N=102) • 6,4 mg/kg (N=50) b) Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (SAS): • 5,4 mg/kg (N=101) • 6,4 mg/kg (N=50) c) Die Wirksamkeitsanalyse wurde anhand des FAS durchgeführt. Punktschätzer wurden einhergehend mit zweiseitigem 95 %-KI berechnet, insofern nicht anders spezifiziert. FAS: • 5,4 mg/kg (N=102) • 6,4 mg/kg (N=50)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie DESTINY-Lung02 (Abbildung 4-91 und Abbildung 4-92).
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Beginn der Studie war am 19.03.2021. Nachfolgende Auswertungszeitpunkte liegen vor: 1. Datenschnitt vom 27 Juli 2021 2. Datenschnitt vom 24. März 2022 3. Datenschnitt vom 19. Juni 2022 (90 Tage Safety-Follow-up) Finaler Datenschnitt vom 23. Dezember 2022 (Primäre Analyse gemäß SAP
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie dauert noch an mit einem geplanten Studienende im März 2024.

a: nach CONSORT 2010.

AC: Entscheidungskomitee; ALK: Anaplastische Lymphom Kinase; ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartataminotrans¬ferase; BICR: Verblindeter, unabhängiger zentraler Review; BOR: Bestes Gesamtansprechen; BRAF: v Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CHF: Kongestive Herzinsuffizienz; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CR: Komplettes Ansprechen; CRCL: Kreatinin Clearance; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Data cut off date; DCR: Krankheitskontrollrate; DMC: Data Monitoring Committee; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens; DSI: Daiichi Sankyo Inc.; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronischen Fallberichtsformularen; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EKG: Elektrokardiogramms; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EOT: Behandlungsende; EQ-5D-5L: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen-5 Level; FAS: Full-Analysis-Set; FSH: Follikelstimulierenden Hormons; G-CSF: Granulozyten Kolonie stimulierenden Faktors; GLP: Standard der guten Laborpraxis; HbsAg: Hepatitis B Surface Antigen; HBV: Hepatitis B Virus; HER2: Epidermalem Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HIV: Human Immundefizienz Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; HRT: Hormonersatztherapie; IEC: Ethikkommission; ILD AC: ILD Entscheidungskomitee; ILD: Interstitiellen Lungen¬erkrankungen; INR: International Normalized Ratio; IO: Immunonkolo¬gisch; IRB: Püfungsgremium der Institution; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikulären Ejek¬tionsfraktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MI: Myokardialer Infarkt; MUGA: Multigated Akquisition Scan; NCI: National Cancer Institute; NE: Nicht beurteilbar; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; NSCLC-SAQ: NSCLC Fragebogen zur Symptombeurteilung; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression der Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PGI-TT: Patient Global Impression of Treatment Tolerability; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse; PT: Preferred Terms; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire; QoL: Lebensqualität; QTcF: Korrigierte Verlängerung des QT Intervalls; RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren; RES: Response-Evaluable-Set; ROS1: Protoonkogen Tyrosine Protein Kinase 1; RoW: Rest der Welt; SAS: Safety-Analysis-Set; SD: Stabile Erkrankung; SMQ: Standar¬dized MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; TESAE: Behandlungs¬bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren; TQ: Targeted questionnaires; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Normwertgrenze; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Quelle: (73, 81)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

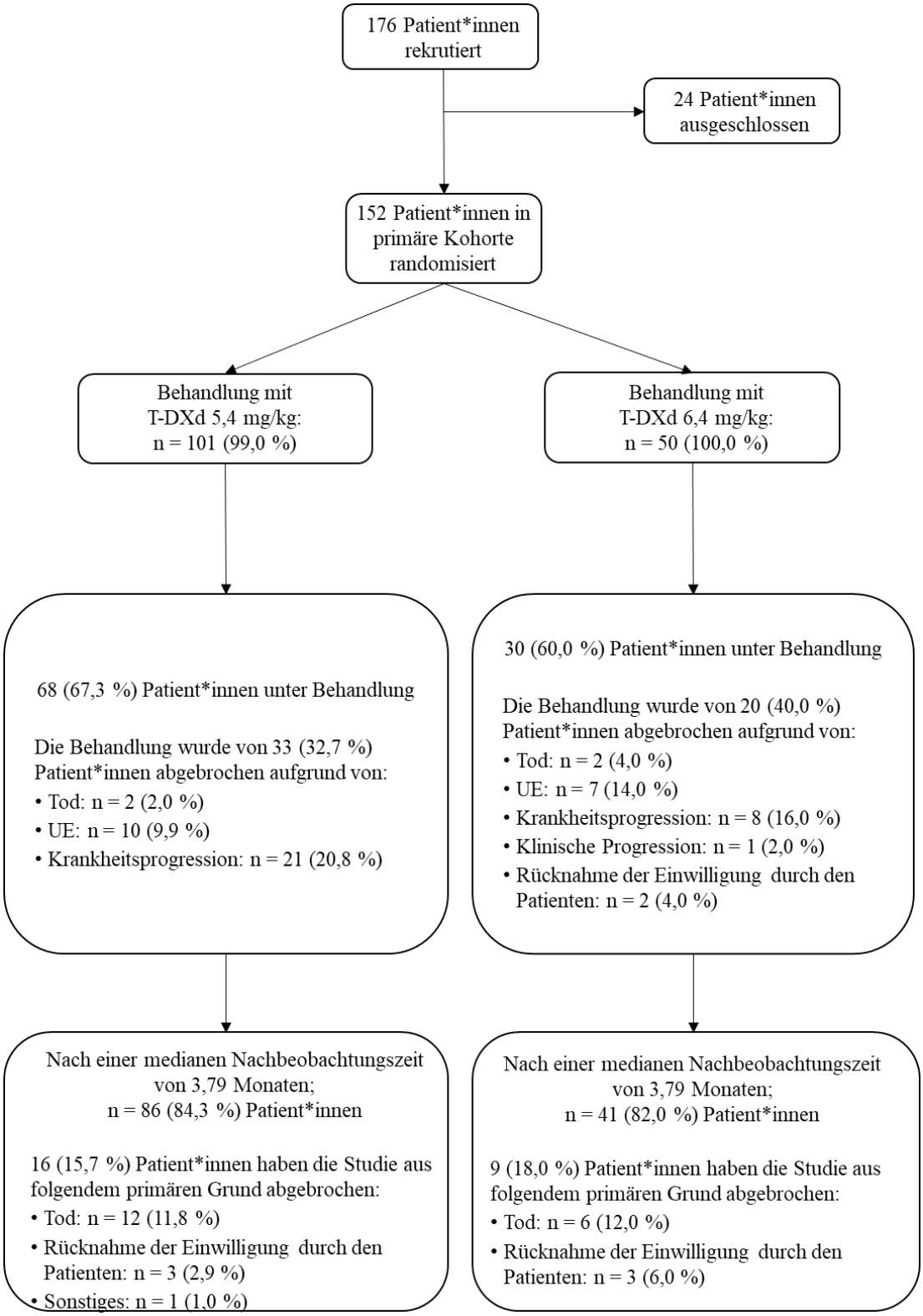


Abbildung 4-91: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie DESTINY-Lung02 (Datenschnitt vom 24.03.2022)

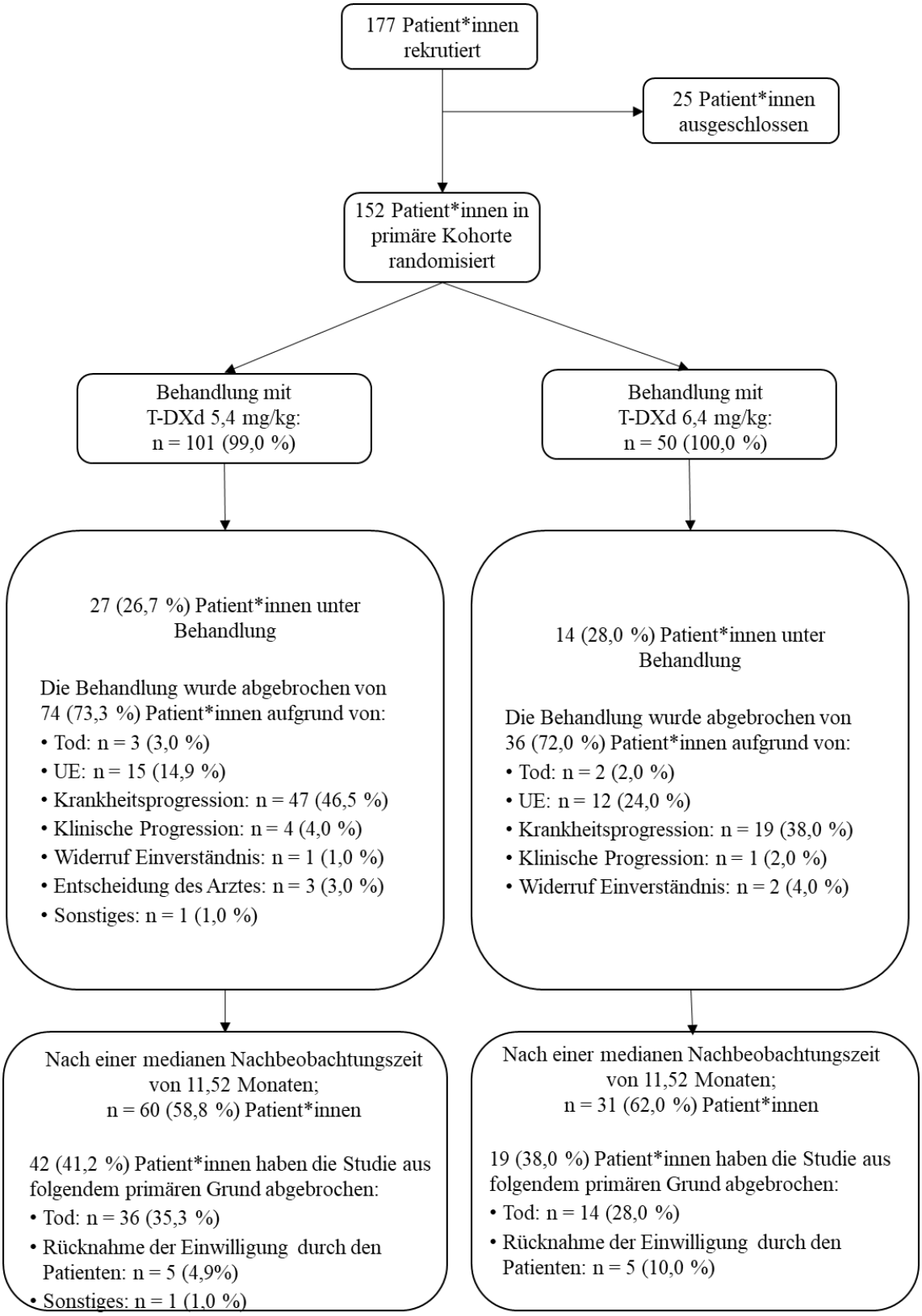


Abbildung 4-92: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie DESTINY-Lung02 (finaler Datenschnitt vom 23.12.2022)

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 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Lung02

Studie: DESTINY-Lung02

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie DESTINY-Lung02 ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte Phase II-Studie. Die Randomisierung auf die beiden Behandlungsarme (5,4 mg/kg oder 6,4 mg/kg T-DXd) erfolgte im Verhältnis 2:1. (A, B, C)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein IRT-System gewährleistet. Die Randomisierungssequenz wurde durch einen unabhängigen Anbieter entwickelt, somit kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen werden. (A, B, C)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Siehe zuvor. (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung und dem Fehlen weiterer endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte als niedrig bewertet. (A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts OS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar, welcher eindeutig bestimmbar ist. 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. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts PFS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte mittels RECIST Version 1.1 anhand klar definierter Kriterien. Die Auswertung des Endpunkts PFS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als niedrig bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Tumoransprechen erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung des Tumoransprechens erfolgte mittels RECIST Version 1.1 anhand klar definierter Kriterien. Die Auswertung des Endpunkts Tumoransprechen 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 Tumoransprechen als niedrig bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur Hospitalisierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur Hospitalisierung erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Zeit bis zur Hospitalisierung stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar, welcher eindeutig bestimmbar ist. 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. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht 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 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 erfolgte auf dem FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht 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 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ erfolgte auf dem FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht 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 Symptomatik anhand des NSCLC-SAQ aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – EQ-5D-5L VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik anhand des EQ-5D-5L VAS erfolgte auf dem FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht 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 Symptomatik anhand des EQ-5D-5L VAS aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – PGI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts PGI erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

	Die Auswertung des Endpunkts PGI erfolgte auf dem FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht 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 PGI aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS. Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in Ereignis-getriebenen 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 % für den bewertungsrelevanten Behandlungsarm erreicht 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aufgrund der Bewertung durch die Patient*innen in Kenntnis der Studienmedikation als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient*innen, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die für die Auswertung der bildgebenden Verfahren zuständigen Personen waren in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet. Der Sponsor der Studie war nicht verblindet. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts UE erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden beobachtet. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA Version 25.1 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI CTCAE Kriterien Version 5.0. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der SAS-Population, in welcher alle Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Da in der Studie T-DXd als alleiniger Wirkstoff verabreicht wurde, kann es zum übermäßigen Berichten von üblichen UEs kommen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit folglich als hoch bewertet. (A, B, C)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: