

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	27
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	30
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	31
4.2 Methodik	48
4.2.1 Fragestellung	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	50
4.2.3 Informationsbeschaffung	53
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	53
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	53
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	54
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	56
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	60
4.2.5.3 Meta-Analysen	79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	88
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	88
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	90
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	91
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	93
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	95
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	113
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	114
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	117
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	121

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	226
4.3.1.3.1.4	Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse – RCT	266
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	296
4.3.1.3.2.1	Morbidität – Progressionsfreies Überleben – BICR (Subgruppenanalysen)	318
4.3.1.3.2.2	Morbidität – Tumoransprechen – ORR (Subgruppenanalysen)	325
4.3.1.3.2.3	Morbidität – Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppenanalysen)	328
4.3.1.3.2.4	Morbidität – EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (Subgruppenanalysen)	332
4.3.1.3.2.5	Morbidität – EORTC QLQ-BR45 – Symptomskalen (Subgruppenanalysen)	361
4.3.1.3.2.6	Morbidität – PGI-C (Subgruppenanalysen)	384
4.3.1.3.2.7	Morbidität – PGI-S (Subgruppenanalysen)	391
4.3.1.3.2.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Subgruppenanalysen)	406
4.3.1.3.2.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-BR45 – Funktionsskalen (Subgruppenanalysen)	430
4.3.1.3.2.10	Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)	451
4.3.1.3.2.11	Fazit Subgruppenanalysen	488
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	488
4.3.2	Weitere Unterlagen	489
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	489
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	489
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	490
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	490
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	490
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	493
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	493
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	493
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	493
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	494
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	495
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	495
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	496
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	497
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	497
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	497
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	498
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	498
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	498
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	499
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	499
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	499

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	499
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	500
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	515
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	515
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	515
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	515
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	516
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	516
4.6	Referenzliste.....	517
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		524
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		528
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		531
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		534
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		592
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		610

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd gegenüber der zVT auf Endpunktebene.....	41
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Breast06	61
Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte – Studie DESTINY-Breast06.....	64
Tabelle 4-5: Tumoransprechen des Mammakarzinoms nach RECIST-1.1-Kriterien.....	68
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition der Patient*innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungs- und Behandlungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika und Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	100
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – krankheitsspezifische Charakteristika und vorangegangene Therapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	101
Tabelle 4-17: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	117

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	118
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“	121
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	123
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	124
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	125
Tabelle 4-28: Operationalisierung der Endpunkte zum Tumoransprechen	129
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Endpunkte „Objektive Ansprechrate (ORR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	131
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für dem Endpunkt „bestätigte klinische Kontrollrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Endpunkt „klinische Kontrollrate (DCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	134
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkt „Dauer des bestätigten Ansprechens“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	136
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur Hospitalisierung.....	138
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	139
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS	141
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-40: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	142
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	143

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	145
Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	147
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	148
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30.....	151
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-47: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	154
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	154
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	164
Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	175
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	184
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-BR45	187
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-BR45“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-54: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	189
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	189
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	194
Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	200
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	203

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts PGI-C	206
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-61: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	208
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	208
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	210
Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	213
Tabelle 4-65: Rücklaufquoten für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	213
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts PGI-S	216
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-S“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-68: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	218
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	219
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	220
Tabelle 4-71: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	223
Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	224
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30	226
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-75: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	228

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	228
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	236
Tabelle 4-78: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).	243
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-BR45	250
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-BR45“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-81: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	251
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	252
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	256
Tabelle 4-84: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	262
Tabelle 4-85: Operationalisierung Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse.....	266
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-87: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).....	268
Tabelle 4-88: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	273
Tabelle 4-89: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei ≥ 10 % der Patient*innen oder bei ≥ 10 Patient*innen und ≥ 1 % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-90: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei ≥ 5 % der Patient*innen oder bei ≥ 10 Patient*innen und ≥ 1 % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	290
Tabelle 4-91: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3 , aufgetreten bei ≥ 5 % der Patient*innen oder bei ≥ 10 Patient*innen und ≥ 1 % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4 -92: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	300

Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DESTINY-Breast06	303
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von progressionsfreiem Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	318
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von objektiver Ansprechrates (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	325
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter objektiver Ansprechrates (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) ..	326
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter objektiver Ansprechrates (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	327
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	328
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	332
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	353
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	361
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	373
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	384
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	387
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	391
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	403
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	406
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)	418

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	430
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set).....	441
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	451
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)	462
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).....	473
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set).....	487
Tabelle 4-115: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	489
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	490
Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	491
Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	491
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	492
Tabelle 4-120: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	492
Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	494
Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	495
Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	495
Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	496
Tabelle 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	498
Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	498
Tabelle 4-127: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd gegenüber der zVT auf Endpunktebene.....	509
Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	515
Tabelle 4-129: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of controlled Trials für die Suche nach RCT	525

Tabelle 4-130: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT ...	526
Tabelle 4-131: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT	527
Tabelle 4-132: Suchstrategie in WHO-ICTRP nach RCT	528
Tabelle 4-133: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT	529
Tabelle 4-134: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT	529
Tabelle 4-135: Suchstrategie in CTIS nach RCT	530
Tabelle 4-136: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	531
Tabelle 4-137: Überblick über Trefferanzahl sowie aus- und eingeschlossene Einträge der Studienregistersuche.....	534
Tabelle 4-138: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien.....	534
Tabelle 4-139: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Breast06	592
Tabelle 4-140: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Breast06	611

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Fatigue im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Abbildung 4-30: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177

Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Schmerz im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Abbildung 4-32: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Abbildung 4-34: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Abbildung 4-35: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Abbildung 4-36: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Abbildung 4-37: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR-45: Armsymptome um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Abbildung 4-46: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201

Abbildung 4-47: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Abbildung 4-48: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	222
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Abbildung 4-65: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Abbildung 4-66: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	245
Abbildung 4-67: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Abbildung 4-68: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Abbildung 4-69: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Abbildung 4-70: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR-45: Freude an Sex um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Abbildung 4-79: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Abbildung 4-80: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Abbildung 4-81: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	269
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD.....	275
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	276
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für SUE von besonderem Interesse: ILD	277
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für SUE von besonderem Interesse: ILD (bewertet als medikamentenbedingt).....	278
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC 1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC 2+/ISH-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC $>0<1+$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	322
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	323
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	324
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	325

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	331
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	332
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC 1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	336
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC 2+/ISH-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	337
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC >0<1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	338
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	339
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	340
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	341
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe ECOG-PS: ≥1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	343
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	344
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	345
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	346
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	347

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (Subgruppe Alter: <65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	348
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (Subgruppe Alter: ≥65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	349
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (Subgruppe Lebermetastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	350
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (Subgruppe Lebermetastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	351
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Diarrhoe (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	352
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Diarrhoe (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	353
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	355
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	356
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	357
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	358
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	359
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (Subgruppe ECOG-PS: ≥1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	360
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	363
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	364

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER ≤10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	365
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER >10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	366
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: Positiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	367
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	368
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	369
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	370
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	371
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	372
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	373
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	376
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs.	

jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	378
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	379
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	380
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	381
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	382
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	385
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	386
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	387
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	389
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	390
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	391
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Abstammung: Asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	394

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	395
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Abstammung: Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	396
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	397
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	398
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	399
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II:ER ≤ 10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	400
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II:ER >10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	401
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: Positiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	402
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Lebermetastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	404
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Lebermetastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	405
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	408
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	409
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	410
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe ECOG-PS: ≥1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	411
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	412

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe ECOG-PS: ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	413
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Endokrine Resistenz: Primär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	414
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Endokrine Resistenz: Sekundär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	415
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Lebermetastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	416
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Lebermetastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	417
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	420
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	421
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	422
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe ECOG-PS: ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	423
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Abstammung: Asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	424
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	425
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Abstammung: Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	426
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	427
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	428

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	429
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	432
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	434
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	435
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	436
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Endokrine Resistenz: Primär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	437
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Endokrine Resistenz: Sekundär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	438
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	439
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	440
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	443
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	444
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	445
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER ≤ 10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	446

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER >10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	447
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: Positiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	448
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	449
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	450
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Abstammung: Asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	453
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	454
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Abstammung: Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	455
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	456
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	457
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	458
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	459
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	460
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	461
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Abstammung: Asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	464
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	465
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Abstammung: Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	466

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	467
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	468
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	469
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	470
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab- Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	471
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	472
Abbildung 4-214: Flow-Chart der Studie DESTINY-Breast06, Datenschnitt 18.03.2024....	609

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJJC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body-Mass-Index
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ChT	Chemotherapie
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DCR	Klinische Kontrollrate (Disease Control Rate)
DOR	Dauer des bestätigten Ansprechens (Duration of Response)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicine Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D-5L	European Quality of Life -5 Dimensionen-5 Level Fragebogen
ER	Östrogenrezeptor
ET	Endokrine Therapie
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
FAS	Full Analysis Set
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hormonrezeptor
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression der Erkrankung (Progression of Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free Survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PR	Progesteronrezeptor
PRO	Patient-Reported Outcome
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-BR45	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45
RD	Risikodifferenz
RECIST	Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relative Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan

Abkürzung	Bedeutung
SAG	Wissenschaftliche Beratungsgruppe (Scientific Advisory Group)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Search Platform
ZNS	Zentralnervensystem
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 inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation) (1).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd in der vorliegenden Indikation. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Die zVT für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie (ET) in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, ist (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1):

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung in Frage kommen).

Datenquellen

Mittels den in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurde die zulassungsrelevante Studie DESTINY-Breast06 als einzige bewertungsrelevante Studie bestätigt. Die Studie DESTINY-Breast06 entspricht nach Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie. Die Studie DESTINY-Breast06 zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd im Vergleich mit einer Chemotherapie (ChT) nach ärztlicher Maßgabe bei der Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Therapien entsprechen

einer Auswahl aus den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen (Capecitabin, Eribulin, Taxan-haltige ChT; vgl. Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1.2.1). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT direkt abzubilden. Der Studienbericht diene als Hauptquelle für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-6 zusammengefasst und begründet.

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

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

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast06 als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen Nachweis über den Zusatznutzen von T-DXd mit hoher Aussagesicherheit. Somit lässt sich auf Basis der Studie DESTINY-Breast06 ein Hinweis für den Zusatznutzen von T-DXd ableiten. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
 - PFS2
 - Tumoransprechen
 - Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)
 - Klinische Kontrollrate (Disease Control Rate, DCR)
 - Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)
 - Zeit bis zur Hospitalisierung
 - Patientenberichtete Morbidität gemessen anhand:

- EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen – visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS)
- EORTC QLQ-C30-Symptomskalen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30)
- EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Breast Cancer 45)
- PGI-C (Patient Global Impressions Scale – Change)
- PGI-S (Patient Global Impressions Scale – Severity)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus
 - EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen
- Sicherheit
 - Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE)
 - UE von besonderem Interesse
 - UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Daher liegen die Therapieziele neben der Verlängerung der Lebenszeit primär in der Verringerung der Krankheitssymptomatik sowie der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität. Darüber hinaus kommt der Verhinderung einer Tumorprogression ein sehr hoher Stellenwert zu, da eine Verzögerung einer Progression des metastasierten Mammakarzinoms sowohl mit einer Verbesserung der Symptomatik sowie dem Erhalt der Lebensqualität assoziiert ist und zudem auch mit einer Verzögerung von belastenden Folgebehandlungen einhergeht. Des Weiteren ist das Tumoransprechen essenziell zur Kontrolle des Tumorwachstums sowie begleitender, belastender Symptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot und hat einen positiven psychologischen Effekt auf die mit einer onkologischen Therapie behandelten Patient*innen. Endpunkte, die das Tumoransprechen abbilden, sind unmittelbar patientenrelevant, da ein Rückgang der Krankheitssymptome bzw. eine später einsetzende Verschlechterung der Beschwerden für die Patient*innen direkt spürbar ist. Der Erhalt der Lebensqualität ist eines der Haupttherapieziele bei der palliativen

Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs. Es stellt per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar und steht im unmittelbaren Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung, da sich ein Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung auch in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen niederschlagen können. Das Auftreten von UE kann die Patient*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Gemäß VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel wird eine Verringerung von UE als patientenrelevant erachtet (2). Neben der Schwere der UE und den Auswirkungen auf den Therapieverlauf (Dosisreduktion, Therapieunterbrechung bzw. -abbruch) sind die Art und die Dauer der UE, die Handhabbarkeit der UE in der klinischen Praxis sowie der Einfluss von UE auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patient*innen zu berücksichtigen.

Die bisher zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebses verfügbaren Therapieoptionen können die Anforderungen an eine optimale Versorgung der Patient*innen in der palliativen Situation aufgrund ihrer limitierten Wirksamkeit und zu berücksichtigenden Toxizitäten nur begrenzt decken (vgl. auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers).

T-DXd trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden AWG bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast06 gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Therapien entsprechen den als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannten Optionen (Capecitabin, Eribulin, Taxan-haltige ChT; vgl. Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1.2.1). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT direkt abzubilden.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden AWG erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast06 (Datenschnitt: 18.03.2024). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist das übergeordnete Ziel in der onkologischen Palliativtherapie.

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer Verringerung des Risikos zu versterben um 19 % im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (HR [95 %-KI]: 0,8142 [0,6566; 1,0089]; $p=0,0600$). Im T-DXd-Arm verstarben insgesamt 161 Patient*innen (36,9 %), wobei das

mediane Gesamtüberleben bei 28,9 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 174 Todesfälle (40,5 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 27,4 Monaten auf. Die Differenz der medianen Überlebenszeiten lag bei 1,5 Monaten zugunsten von T-DXd. Darüber hinaus konnte nach 18 Monaten im T-DXd-Arm noch immer eine Überlebensrate von 74,8 % beobachtet werden, während im Vergleichsarm zum gleichen Zeitpunkt nur noch 68,7 % der Patient*innen am Leben waren. Diese Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer potenten aktiven ChT entspricht einer im vorliegenden AWG bisher nicht erreichten Verbesserung.

Da der Vorteil von T-DXd jedoch keine statistische Signifikanz aufweist, kann für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs befinden sich in einem Stadium der Erkrankung, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist. Für diese Patienten sind daher die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands und der Erhalt der Lebensqualität von zentraler Bedeutung. Die Progression des metastasierten Mammakarzinoms geht mit einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik einher. Darüber hinaus hat ein Progress auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität. Ein Progress ist ein einschneidendes Ereignis, das die weitere Lebensgestaltung beeinflusst und Patient*innen stark psychisch und physisch belastet (3, 4). Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression bedeutet zum einen eine Verzögerung des Krankheitsfortschritts und der damit verbundener Verschlechterung der Symptomatik sowie das Hinauszögern nachfolgender Therapien und der damit verbundenen Nebenwirkungen und Komplikationen, und hat zum anderen positive Auswirkungen auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen.

Das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) ist ein klinisch relevanter morbiditätsbezogener Endpunkt (3). Die European Medicine Agency (EMA) erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und Gesamtüberleben keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (5). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]) bewertet das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt (6). Ebenso erachtet das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum Gesamtüberleben als klinisch relevanten Endpunkt (7) und auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sieht das PFS als klinisch- und somit patientenrelevanten Endpunkt an (8).

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Progression der Erkrankung (festgestellt durch ein BICR) oder zu versterben um 36 % (HR [95 %-KI]: 0,6376 [0,5379; 0,7558], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm hatten insgesamt 269 Patient*innen (61,7 %) ein PFS-Ereignis, wobei die mediane Ereigniszeit bei 13,2 Monaten lag. Im Vergleichsarm trat bei insgesamt 271 Patient*innen (63,0 %) ein PFS-Ereignis mit einer medianen Ereigniszeit von 8,1 Monaten auf. Die Differenz der medianen Ereigniszeiten zwischen den Behandlungsarmen lag bei 5,1 Monaten zugunsten von T-DXd. Die Ergebnisse bestätigen die klinisch relevante Überlegenheit von T-DXd im Vergleich zum Kontrollarm und zeigen eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Das PFS2 ermöglicht es, Behandlungseffekte der Studienmedikation auch über den Progress hinaus und unter weiteren Behandlungen zu betrachten. So kann eingeschätzt werden, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird. Die Behandlung mit T-DXd führte im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu einer statistisch signifikanten bedeutsamen Verringerung des Risikos, unter der Folgetherapie eine Progression zu erleiden oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,6180 [0,5181; 0,7363], $p < 0,0001$).

Die in der Studie DESTINY-Breast06 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des progressionsfreien Überlebens-2 lässt sich als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte medizinisch relevante Verbesserung werten.

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

Tumoransprechen

Bei Patient*innen im palliativen Stadium ist das Tumoransprechen aus klinischer Sicht essenziell 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.

Auch die EMA empfiehlt in ihren Leitlinien zur klinischen Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs das Tumoransprechen als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität und begründet die Patientenrelevanz damit, dass bei den meisten malignen Tumoren Spontanremissionen, die die Kriterien eines zumindest partiellen Ansprechens erfüllen, üblicherweise nicht vorkommen (5).

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer signifikant höheren objektiven Ansprechrates (beurteilt durch ein BICR; RR [95 %-KI]: 1,67 [1,45; 1,93], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm sprachen 61,5 % der Patient*innen auf die Behandlung an, d. h. sie erreichten eine bestätigte komplette Remission oder partielle

Remission als bestes Gesamtansprechen. Im Vergleichsarm lag der Anteil bei 36,7 %. Die signifikant höhere Ansprechrate durch T-DXd lässt sich als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte medizinisch relevante Verbesserung werten.

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer signifikant höheren klinischen Kontrollrate (gemäß BICR; RR [95 %-KI]: 1,39 [1,26; 1,52], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm erreichten gemäß BICR 80,3 % der Patient*innen eine bestätigte komplette Remission, eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen; im Vergleichsarm lag der entsprechende Anteil bei 57,9 %.

Mit nahezu einer Verdoppelung der medianen Dauer des Ansprechens zeigt sich im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,5918 [0,4589; 0,7669]; $p = 0,0001$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Dauer des Ansprechens im T-DXd-Arm 13,7 Monate und im Vergleichsarm 7,3 Monate. Die Differenz der medianen Dauer des Ansprechens lag bei 6,4 Monaten. Da die statistisch signifikant erhöhte klinische Kontrollrate und Dauer des Ansprechens durch eine Behandlung mit T-DXd mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität assoziiert werden, entspricht dies einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (9, 10). Diese Ergebnisse belegen insgesamt eine klinisch hochrelevante Überlegenheit der Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT in allen Endpunkten des Tumorsprechens.

Insgesamt ergibt sich für den Morbiditätsendpunkt Tumorsprechen somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT.

Zeit bis zur Hospitalisierung

Eine Hospitalisierung ist für Patient*innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch den Aufenthalt selbst als auch durch die Verschlechterung des Zustands der Patient*innen, die die stationäre Behandlung notwendig macht. Eine Hospitalisierung stellt eine erhebliche Beeinträchtigung der Patient*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und damit ihrer Lebensqualität dar; eine dokumentierte Verlängerung der Zeit bis zur Hospitalisierung kann somit erheblich zur Verbesserung der Lebensumstände der Betroffenen beitragen.

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

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

Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Krankheitssymptome belasten die Patient*innen auf physischer

und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität (11). Eine Verbesserung bzw. auch bereits das Verhindern einer Verschlechterung des individuell wahrgenommenen Gesundheitszustands ist somit von großem individuellem Wert für die Patient*innen.

Bei 32,3 % der Patient*innen im T-DXd-Arm trat eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS auf, die mediane Ereigniszeit belief sich auf 8,9 Monate. Im Vergleichsarm hatten 35,1 % der Patient*innen eine Verschlechterung, wobei die mediane Ereigniszeit 4,9 Monate betrug. Somit konnte für dieses Kollektiv mit hohem Leidensdruck ein klinisch bedeutsamer Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes erreicht werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jedoch statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,8140 [0,6461; 1,0250], $p=0,0815$).

Insgesamt ist für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGI-C, PGI-S)

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Krebspatient*innen dienten in der Studie DESTINY-Breast06 die validierten Fragebögen QLQ-C30 (Items und Symptomskalen) und QLQ-BR45 (Symptomskalen), wobei für den QLQ-BR45 das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien. Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 zeigen sich bei den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von T-DXd (Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]: 1,5312 [1,2607; 1,8620]; $p<0,0001$; Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]: 1,2989 [1,0620; 1,5898]; $p=0,0120$; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 1,4300 [1,1570; 1,7688]; $p=0,0010$). Bei der Symptomskala „Schmerz“ liegt zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd vor (HR [95 %-KI]: 0,6826 [0,5509; 0,8449]; $p=0,0005$). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Der EORTC QLQ-BR45 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument. Die darin erhobenen Symptome sind für die Patienten hochrelevant. Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich bei den Symptomskalen „Brustsymptome“ und „Armsymptome“ statistisch signifikante Vorteile für T-DXd (Brustsymptome: HR [95 %-KI]: 0,7061 [0,5289; 0,9401]; $p=0,0171$; Armsymptome: HR [95 %-KI]: 0,7585 [0,6119; 0,9392]; $p=0,0121$). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45, dass eine Behandlung mit T-DXd Vorteile im Bereich der patientenindividuellen Symptomatik gegenüber der zVT hat, da überwiegend signifikante Effekte zugunsten von T-DXd oder numerische Vorteile für T-DXd beobachtet wurden. Die statistisch signifikant zuungunsten von T-DXd ausgefallenen Effekte in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 stellen den Zusatznutzen basierend auf der patientenberichteten Symptomatik nicht in Frage, da diese Symptome im klinischen Alltag durch zunehmende Erfahrungen mit dem Einsatz von T-DXd, gut prophylaktisch behandelt werden können. Somit sind langfristig keine negativen Effekte in diesem Bereich für die Patient*innen zu erwarten (12). Die in den Items und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45 berichteten Symptome sind sämtlich von hoher Relevanz – sowohl für die Patient*innen selbst als auch aus klinischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik, insbesondere des Krankheitsverlaufs und des Schweregrads, bei Krebspatient*innen dienten in der Studie DESTINY-Breast06 die validierten Fragebögen Patient Global Impression of Change (PGI-C) und Patient Global Impression of Severity (PGI-S).

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-C zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,6758 [0,4982; 0,9164]; $p=0,0111$) und damit eine gegenüber dem Vergleichsarm signifikante Verringerung der Erkrankungssymptome. Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-S konnte ein numerischer Vorteil für T-DXd nachgewiesen werden.

Aus den berichteten Resultaten der patientenberichteten Morbiditätsendpunkte ergibt sich für T-DXd eine gegenüber der zVT signifikante Verringerung der Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens gewertet.

Insgesamt ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGI-C und PGI-S ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45)

Die Erhaltung einer hohen Lebensqualität und die Vorbeugung und Linderung von Leiden sind patientenrelevante Ziele der Palliativmedizin (11). In der Studie DESTINY-Breast06 konnte unter T-DXd eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zVT beobachtet werden.

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei der Skala „Emotionale Funktion“ ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]:

0,7924 [0,6304; 0,9951], $p=0,0469$). In den übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nicht zuletzt aufgrund der geringen Lebenserwartung der Patient*innen im vorliegenden AWG ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung der Lebensqualität ein relevanter Therapieerfolg. Die berichteten Resultate zu den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 dokumentieren eine signifikante Überlegenheit von T-DXd gegenüber der zVT hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies wird als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens gewertet.

Während sich gemäß der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 kein Zusatznutzen ableiten lässt, ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT.

Sicherheit

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

Bei jeglichen UE zeigt sich im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 1,6872 [1,4656; 1,9428], $p<0,0001$). Die Analysen zu SUE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine ausführliche Darstellung der Nebenwirkungen ist in Abschnitt 4.3.1.3 zu finden.

Das Nebenwirkungsprofil von T-DXd untermauert die beobachteten Vorteile gegenüber der zVT in der Gesamtschau. Den statistisch signifikanten Vorteilen stehen lediglich Nachteile bei bekannten und durch etablierte Maßnahmen gut kontrollierbaren und handhabbaren Nebenwirkungen gegenüber. Es ist hervorzuheben, dass für die Auswertung der Gesamtraten keine statistisch signifikanten Nachteile für T-DXd für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE festgestellt werden konnten. Zudem spiegeln sich die Nachteile nicht in den Ergebnissen der Lebensqualität oder in den Therapieabbrüchen wider. Auch die EMA bewertet das Nebenwirkungsprofil von T-DXd als handhabbar (13).

Zusammenfassend gilt in der Endpunktkategorie Sicherheit ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.

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

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
Mortalität				
Gesamtüberleben	161/436 (36,9) 28,9 [26,4; 32,7]	174/430 (40,5) 27,4 [23,9; 29,9]	HR: 0,8142 [0,6566; 1,0089] 0,0600 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität				
PFS (BICR)	269/436 (61,7) 13,2 [12,0; 15,2]	271/430 (63,0) 8,1 [7,0; 9,0]	HR: 0,6376 [0,5379; 0,7558] <0,0001^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt)	228/436 (52,3) 20,3 [18,9; 23,8]	278/430 (64,7) 14,7 [13,5; 15,9]	HR: 0,6180 [0,5181; 0,7363] <0,0001^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: ORR (BICR)	268/436 (61,5) [56,7; 66,1]	158/430 (36,7) [32,2; 41,5]	RR: 1,67 [1,45; 1,93] <0,0001^c	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: DCR (BICR)	350/436 (80,3) [76,2; 83,9]	249/430 (57,9) [53,1; 62,6]	RR: 1,39 [1,26; 1,52] <0,0001^c	
Tumoransprechen: DOR	156/268 (58,2) 13,7 [11,8; 15,4]	99 / 158 (62,7) 7,3 [6,0; 10,8]	HR: 0,5918 [0,4589; 0,7669] 0,0001^b	
Zeit bis zur Hospitalisierung	111 (25,5) NBB [NBB; NBB]	87 (20,2) NBB [22,1; NBB]	HR: 0,9099 [0,6842; 1,2137] 0,5174	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung				
EQ-5D-5L VAS				
EQ-5D-5L VAS	141/436 (32,3) 8,9 [5,6; 13,1]	151/430 (35,1) 4,9 [4,2; 8,3]	HR: 0,8140 [0,6461; 1,0250] 0,0815 ^b	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a			
	T-DXd	zVT		
<i>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen und Items</i>				
Fatigue	221/436 (50,7) 1,4 [1,4; 2,8]	231/430 (53,7) 1,5 [1,4; 2,1]	HR: 0,8853 [0,7333; 1,0685] 0,2093 ^d	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	225/436 (51,6) 1,6 [1,4; 2,1]	185/430 (43,0) 3,6 [2,8; 5,5]	HR: 1,5312 [1,2607; 1,8620] <0,0001^b	
Schmerz	158/436 (36,2) 7,6 [4,9; 11,0]	186/430 (43,3) 3,0 [2,1; 4,2]	HR: 0,6826 [0,5509; 0,8449] 0,0005^b	
Dyspnoe	151/436 (34,6) 9,7 [6,4; 15,2]	148/430 (34,4) 7,0 [4,8; 13,2]	HR: 0,9213 [0,7337; 1,1571] 0,4803 ^b	
Schlaflosigkeit	148/436 (33,9) 8,9 [6,2; 15,2]	153/430 (35,6) 5,5 [4,1; 7,5]	HR: 0,8317 [0,6623; 1,0441] 0,1124 ^b	
Appetitlosigkeit	201/436 (46,1) 2,2 [2,1; 2,9]	179/430 (41,6) 4,8 [3,5; 5,6]	HR: 1,2989 [1,0620; 1,5898] 0,0120^b	
Verstopfung	194/436 (44,5) 3,5 [2,7; 4,8]	154/430 (35,8) 6,9 [4,8; 10,3]	HR: 1,4300 [1,1570; 1,7688] 0,0010^b	
Diarrhö	172/436 (39,4) 6,2 [4,8; 8,4]	174/430 (40,5) 4,9 [3,5; 7,0]	HR: 0,8654 [0,6999; 1,0705] 0,1845 ^b	
Finanzielle Schwierigkeiten	123/436 (28,2) 15,2 [11,0; NBB]	135/430 (30,7) 9,6 [7,5; 14,6]	HR: 0,8059 [0,6290; 1,0319] 0,0868 ^b	

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	197/436 (45,2) 2,7 [2,1; 3,4]	193/430 (44,9) 2,9 [2,2; 4,1]	HR: 1,0797 [0,8851; 1,3172] 0,4598 ^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Brustsymptome	86/436 (19,7) 31,0 [20,0; NBB]	105/430 (24,4) 16,6 [11,7; 32,4]	HR: 0,7061 [0,5289; 0,9401] 0,0171^b	
Armsymptome	160/436 (36,7) 6,4 [4,9; 9,2]	182/430 (42,3) 3,5 [2,8; 4,9]	HR: 0,7585 [0,6119; 0,9392] 0,0121^b	
Verärgert durch Haarausfall	49/436 (11,2) 1,5 [1,3; 2,8]	44/430 (10,2) 2,1 [1,4; 6,9]	HR: 1,2053 [0,8009; 1,8181] 0,3777 ^b	
PGI-C				
PGI-C	83/436 (19,0) NBB [31,0; NBB]	85/430 (19,8) NBB [NBB; NBB]	HR: 0,6758 [0,4982; 0,9164] 0,0111^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
PGI-S				
PGI-S	171/436 (39,2) 4,2 [2,7, 5,6]	189/430 (44,0) 2,7 [2,1, 3,4]	HR: 0,8850 [0,7163; 1,0922] 0,2435 ^d	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a			
	T-DXd	zVT		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung				
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus				
Globaler Gesundheitsstatus	189/436 (43,3)	180/430 (41,9)	HR:	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	4,2	3,5	0,9940 [0,8082; 1,2231]	
	[2,9; 5,6]	[2,3; 4,8]	0,9579 ^d	
Körperliche Funktion	157/436 (36,0)	171/430 (39,8)	HR:	
	7,7	4,8	0,8188 [0,6586; 1,0181]	
	[4,9; 11,9]	[2,9; 6,9]	0,0724 ^b	
Rollenfunktion	196/436 (45,0)	204/430 (47,4)	HR:	
	3,4	2,1	0,8431 [0,6907; 1,0290]	
	[2,1; 4,3]	[2,0; 2,8]	0,0939 ^d	
Emotionale Funktion	145/436 (33,3)	159/430 (37,0)	HR:	
	3,4	8,3	0,7924 [0,6304; 0,9951]	
	[2,1; 4,3]	[5,6; 9,9]	0,0469^d	
Kognitive Funktion	205/436 (47,0)	191/430 (44,4)	HR:	
	3,5	3,5	0,9931 [0,8148; 1,2109]	
	[2,8; 4,8]	[2,8; 4,9]	0,9502 ^b	
Soziale Funktion	198/436 (45,4)	198/430 (46,0)	HR:	
	3,5	2,8	0,8752 [0,7172; 1,0683]	
	[2,2; 4,3]	[2,1; 3,5]	0,1924 ^d	
EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen				
Körperbild	181/436 (41,5)	171/430 (39,8)	HR:	Zusatznutzen nicht belegt
	3,5	4,2	1,0296 [0,8345; 1,2707]	
	[2,8; 4,8]	[2,9; 5,6]	0,7919 ^b	
Sexuelle Aktivität	58/436 (13,3)	74/430 (17,2)	HR:	
	1,4	1,4	1,1534 [0,8118; 1,6318]	
	[1,3; 2,1]	[0,8; 2,1]	0,4161 ^b	
Freude an Sex	23/436 (5,3)	27/430 (6,3)	HR:	
	4,0	10,4	1,2394 [0,6972; 2,1945]	
	[2,7; NBB]	[2,6; 22,8]	0,4579 ^b	
Zukunfts- perspektive	102/436 (23,4)	119/430 (27,7)	HR:	
	10,3	7,0	0,8405 [0,6439; 1,0947]	
	[6,9; 15,5]	[4,2; 12,5]	0,2025 ^b	

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
Sicherheit				
Gesamtraten UE				
Jegliche UE	429/434 (98,8) 0,1 [0,1; 0,1]	397/417 (95,2) 0,3 [0,2; 0,3]	HR: 1,6872 [1,4656; 1,9428] <0,0001^d	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	88/434 (20,3) NBB [NBB; NBB]	67/417 (16,1) NBB [23,1; NBB]	HR: 0,9494 [0,6888; 1,3147] 0,7530 ^b	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	229/434 (52,8) 10,3 [6,8; 13,1]	185/417 (44,4) 11,0 [6,2; NBB]	HR: 1,0146 [0,8346; 1,2348] 0,8919 ^b	
UE, die zum Therapieabbruch führten	62/434 (14,3) NBB [NBB; NBB]	39/417 (9,4) NBB [NBB; NBB]	HR: 1,1420 [0,7651; 1,7244] 0,5207 ^b	
a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Ereigniszeitanalysen b: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test c: p-Wert basiert auf der doppelten Änderung der Log-Likelihood d: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 18.03.2024 BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares-Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; ORR: Objektive Ansprechrte; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom stellt eine histologisch, immun-histochemisch und molekularpathologisch heterogene Erkrankung dar, die nur palliativ behandelt werden kann. Von besonderer Bedeutung für die Therapieoptionen und damit verbundenen Prognosen sind der HR- sowie der HER2-Status. Mit der Studie DESTINY-Breast04 wurde bereits ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine ChT in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten ChT ein Rezidiv aufgetreten ist, attestiert. Basierend auf der Studie DESTINY-

Breast06 steht mit T-DXd nun die erste zielgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung, die die Prognose der -HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Patient*innen, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, signifikant verbessert. Für diese Patient*innen existierten in Deutschland bis zur Zulassung von T-DXd keine gesonderten Therapieoptionen; sie wurden infolgedessen entsprechend den Leitlinien zur Therapie HER2-negativer Tumoren behandelt. Aufgrund der ChT-assoziierten Toxizitäten sowie der begrenzten Effektivität der vorhandenen Therapieoptionen mit einer sehr kurzen progressionsfreien Überlebenszeit, keiner relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, einer bedeutsamen Einschränkung der Lebensqualität und einem signifikant geringeren Tumoransprechen besteht jedoch ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapieoption mit gleichzeitig bekanntem und medizinisch gut handhabbarem Sicherheitsprofil. Besonders hervorzuheben ist hier die Patientenpopulation mit HER2-ultralow Brustkrebs, für die T-DXd die erste zielgerichtete Therapie überhaupt darstellt. Anhand der Studie DESTINY-Breast06 konnte gezeigt werden, dass nach Ausschöpfen endokriner Therapieoptionen sowohl Patient*innen mit HER2-low- als auch mit HER2-ultralow-Status gleichermaßen von T-DXd profitieren. Damit erweist sich T-DXd als relevante therapeutische Option für die gesamte Patientenpopulation und insbesondere für das HER2-ultralow Patientenkollektiv. T-DXd leistet einen wichtigen, klinisch belegten Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs im vorliegenden AWG. In der Gesamtschau verbessert das zu bewertende Arzneimittel T-DXd den Versorgungsstandard von Patient*innen mit HR-positivem HER2-low sowie HER2-ultralow Brustkrebs maßgeblich.

Mit der Studie DESTINY-Breast06 konnte eindrücklich gezeigt werden, dass T-DXd in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende, klinisch hochrelevante und bisher nicht erreichte patientenrelevante Vorteile bietet:

- Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und Reduktion des Sterberisikos um 19 %
- Klinisch relevante Vorteile hinsichtlich des statistisch signifikant verbesserten Tumoransprechens einschließlich einer Verdoppelung der medianen Ansprechdauer sowie der deutlichen Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einen Progress zu erleiden um 36,2 % und einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit um 5,1 Monate, was sich auch in einer bedeutsam verlängerten Zeit bis zum zweiten Progress und einer Reduktion des Risikos einen zweiten Progress zu erleiden um 38,2 % manifestiert und zu einer Verbesserung oder Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik beiträgt
- Bisher nicht erreichte statistisch signifikante Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer längeren Aufrechterhaltung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Bekanntes und therapeutisch gut handhabbares Nebenwirkungsprofil

In der Gesamtschau ergibt sich eine durch T-DXd gegenüber der zVT nachgewiesene bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten

Nutzens. Da die Endpunkte zum Tumoransprechen und zum PFS im G-BA kontrovers diskutiert werden, wird antizipiert, dass ein Zusatznutzen dieser Endpunkte weniger Einfluss auf den Zusatznutzen hat. In der Gesamtschau ergibt sich daher aufgrund der Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach § 5 Abs. 7 AM-NutzenV somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

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.

Enhertu® wird angewendet als Monotherapie von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen (1).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) in der vorliegenden Indikation. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Durch den Wortlaut „**mindestens eine endokrine Therapie**“ werden neben Patient*innen, deren Erkrankung nach mindestens zwei endokrinen Therapien progredient ist, auch Patient*innen vom Anwendungsgebiet (AWG) umfasst, die aufgrund einer frühen Krankheitsprogression unter der ersten endokrinen Therapielinie entsprechend der Behandlungsrealität im metastasierten HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs nicht mehr für eine weitere ET in Frage kommen. Im vorliegenden AWG werden entsprechend nur Patient*innen umfasst, die für eine Behandlung mit ChT nach Maßgabe des Arztes in Frage kommen.

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

Die zVT für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, ist (siehe Abschnitt 3.1):

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung in Frage kommen).

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Sicherheit

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

Studientyp

Die Nutzenbewertung von T-DXd erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT). RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo) (2). Mit der zulassungsbegründenden Studie DESTINY-Breast06 liegt eine für die Fragestellung relevante RCT vor. In die Studie DESTINY-Breast06 wurden erwachsene HR-positive Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) oder HER2-ultralow (IHC>0<1+) Brustkrebs, deren Erkrankung nach zwei oder mehr endokrinen Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten ist oder nach endokriner Erstlinienbehandlung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach der endokrinen Erstlinienbehandlung in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Situation fortgeschritten ist.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.	Begründung
Patienten-population	Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.	E1	Patientenpopulation abweichend zu E1	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Behandlung mit T-DXd (5,4 mg/kg Körpergewicht) als Monotherapie gemäß Fachinformation	E2	• Behandlung mit T-DXd abweichend von der Fachinformation • Andere Intervention	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichs-therapie	• Capecitabin oder • Eribulin oder • Vinorelbin oder • Eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patientinnen und	E3	Vergleichstherapie abweichend zu E3	A3	Therapien der zVT gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1

Kriterium	Einschlusskriterium	Nr.	Ausschlusskriterium	Nr.	Begründung
	Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung in Frage kommen).				
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen werden Ergebnisse berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	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 Einschränkung	E6	Keine Einschränkung	A6	
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse vollständig vorliegen	E7	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine vollständigen Ergebnisse vorliegen	A7	
Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E8	• Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen liefern^a • Mehrfachpublikationen	A8	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: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

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 zur Identifikation von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel T-DXd wurde am 18.02.2025 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE und MEDLINE durchgeführt.

Die Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials erfolgte über die Suchoberfläche Cochrane Library. Für die Suche in EMBASE wurde die Suchoberfläche Elsevier EMBASE genutzt und für die Suche in MEDLINE die Suchoberfläche PubMed.

Die Suche in jeder Datenbank wurde mittels einer individuell angepassten Suchstrategie unter Verwendung spezifischer Thesauri und Synonyme durchgeführt. Für die Suche in EMBASE und MEDLINE wurde zusätzlich der RCT-Filter nach Wong genutzt (14). Weitere Einschränkungen erfolgten nicht. Die jeweiligen Suchstrategien sind im Anhang 4-A1 dargestellt.

Die zur bibliografischen Literaturrecherche dazugehörigen RIS-Dateien sind im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 abgelegt:

- M4A_COCHRANE_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 18.02.2025 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_EMBASE_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 18.02.2025 in der Datenbank EMBASE identifiziert wurden.)
- M4A_MEDLINE_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 18.02.2025 in der Datenbank MEDLINE identifiziert wurden.)

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.

Im Rahmen einer Studienregistersuche wurde nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zum bewertenden Wirkstoff gesucht. Die Recherche wurde am 18.02.2025 in den Studienregistern International Clinical Trials Registry der WHO (WHO-ICTRP), ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt.

Für jedes Studienregister wurde eine individuelle Suchstrategie entwickelt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Die zur Studienregistersuche dazugehörigen RIS-Dateien sind im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1 abgelegt:

- M4A_WHO-ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 18.02.2025 im Studienregister WHO-ICTRP identifiziert wurden.)
- M4A_ClinicalTrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 18.02.2025 im Studienregister clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 18.02.2025 im Studienregister EU-CTR identifiziert wurden.)
- M4A_CTIS_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 18.02.2025 im Studienregister CTIS identifiziert wurden.)

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel- Informationssystem (AMIce) durchgeführt, 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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewer*innen unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

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

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

Auf Basis der vorliegenden Studie wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bestimmt. Im vorliegenden Modul 4 (Abschnitt 4.3.1) werden basierend auf Studienbericht, dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan (SAP) zunächst die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht.

Anschließend wird die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von T-DXd gegenüber Capecitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen

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

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie inklusive Flow-Chart erfolgt gemäß Modulvorlage anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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.

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.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Daten der Phase III-Zulassungsstudie DESTINY-Breast06.

In der Studiendokumentation präspezifizierte Analysen stimmen in der Operationalisierung und den Ergebnissen mit dem klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) überein. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen für das vorliegende Dossier durchgeführt.

Patientencharakteristika

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

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Studie DESTINY-Breast06

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demografische Charakteristik	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Altersgruppe	n (%) <65 Jahre ≥65 Jahre
Abstammung	n (%) Asiatisch Kaukasisch Schwarz oder Afroamerikanisch Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Andere
Region	n (%) Asien Nordamerika Europa Rest der Welt
Ethnie	n (%) Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino
Körpergröße (cm)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Körpergewicht (kg)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
BMI (kg/m ²)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Krankheitsspezifische Charakteristika und vorangegangene Therapien	
Primäre Tumorlokalisation zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose	n (%) Brust Lymphknoten
Tumorgrad zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose	n (%) G1 (gut differenziert) G2 (mäßig differenziert) G3 (schlecht differenziert) GX (nicht bewertbar)
Tumorstadien gemäß AJCC-Kriterien	n (%) Stadium 0 Stadium I Stadium IA Stadium IB Stadium II Stadium IIA Stadium IIB Stadium III Stadium IIIA Stadium IIIB Stadium IIIC Stadium IV
Östrogenrezeptorexpression	n (%) <1 % 1–10 % >10 % Positiv Negativ
Progesteronrezeptorexpression	n (%) <1 % 1–10 % >10 % Negativ Positiv
Östrogenrezeptor- / Progesteronrezeptor-Status	n (%) ER positiv und PR negativ ER negativ und PR positiv ER positiv und PR positiv

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
	ER negativ und PR negativ ER positiv und PR fehlend
HER2 Expression (Stratifizierungsfaktor)	n (%) IHC 0 IHC >0<1+ IHC 1+ IHC 2+/ISH negativ IHC 2+
Lebermetastasen zu Baseline	n (%)
Lungenmetastasen zu Baseline	n (%)
ZNS-Metastasen zu Baseline	n (%)
BICR-bestätigte messbare Erkrankung	n (%) Ja Nein
Prüfarzt-bestätigte messbare Erkrankung	n (%) Ja Nein
Prüfarzt-bestätigte nur den Knochen betreffende Erkrankung	n (%) Ja Nein
Endokrine Resistenz	n (%) Primär Sekundär
Zeit (Tage) seit der vorherigen Krebstherapie bis zur Randomisierung	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
ECOG-PS	n (%) 0 1 2
Patienten mit ≥ 1 vorherigen endokrinen Monotherapie-linien	n (%)
Anzahl der vorherigen endokrinen Monotherapie-linien	n (%) 1 1 und Progress in ≤ 6 Monate nach Beginn einer endokrinen Therapie + CDK4/6-Inhibitor - Verbleibende Patient*innen mit 1 vorherigen endokrinen Monotherapielinien 2 ≥ 3 Median (Min, Max)

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Patienten mit ≥ 1 vorherigen Therapielinien mit endokriner Therapie in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren (Stratifizierungsfaktor)	n (%)
Anzahl der vorherigen Therapielinien mit endokriner Therapie in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren	n (%) 0 1 2
Vortherapien in der adjuvanten/neoadjuvanten Situation	n (%) Hormontherapie Zytotoxische Chemotherapie • Taxane (Stratifizierungsfaktor) • Anthrazykline • Cyclophosphamide • 5-Fluorouracil • Capecitabin • Andere
Verabreichte Studienmedikation	n (%) T-DXd Capecitabin Paclitaxel Nab-Paclitaxel
AJJC: American Joint Committee on Cancer; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; n: Anzahl Patient*innen; PR: Progesteronrezeptor; SD: Standardabweichung; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán	

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie DESTINY-Breast06 wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben und für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte – Studie DESTINY-Breast06

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	• OS
Morbidität	• PFS • PFS2 (ergänzend dargestellt) • Tumoransprechen mittels ○ Bestätigte ORR ○ Bestätigte DCR ○ Bestätigte DOR

Nutzendimension	Endpunkte
	• Zeit bis zur Hospitalisierung • Patientenberichtete Morbidität gemessen anhand: ○ EQ-5D-5L VAS ○ EORTC QLQ-C30-Symptomskalen ○ EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen ○ PGI-C ○ PGI-S
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus • EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen
Sicherheit	Gesamtraten jeglicher UE • Jegliche UE • SUE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führten UE von besonderem Interesse (mittels SMQ) • Durch ein Bewertungskomitee adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis • ILD/Pneumonitis • Verringerung der LVEF UE nach SOC und PT • UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patientinnen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LVEF: Linksventrikuläre Auswurf fraktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient-Reported Outcome; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist in der Studie DESTINY-Breast06 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Datum des letzten Kontakts, an dem bekannt war, dass der/die Patient*in noch lebte, zensiert.

Validität

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz

Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs befinden sich in der palliativen Behandlungssituation, eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Ziel der palliativen medikamentösen Tumorthherapie ist es, eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine bessere Symptomkontrolle sowie eine verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands zu erreichen und die Lebensqualität zu erhalten (11).

Die dokumentierte Progression des metastasierenden Mammakarzinoms hat einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patient*innen. Ein Progress ist ein einschneidendes Ereignis, das die weitere Lebensgestaltung beeinflusst und Patient*innen stark psychisch und physisch belasten kann (3, 4). So ist die Angst vor einem Progress die am häufigsten genannte Angst bei Krebspatient*innen (15, 16). Daten aus dem deutschen PRAEGNANT-Register zeigen, dass Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs mit Erkrankungsprogression massive Einbußen bei der Lebensqualität haben (17). Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression kann positive Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen haben (18). Auch ist der Nachweis eines Ansprechens oder der Stabilisierung des Tumorfortschreitens bei Brustkrebspatient*innen der wichtigste Grund, eine Therapie zu beginnen (19).

Das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) ist ein klinisch relevanter morbiditätsbezogener Endpunkt (3). Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und Gesamtüberleben keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (5). Diese Einschätzung wird von Vertreter*innen des BfArM geteilt, die die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (7). Das CHMP bewertet in einer Stellungnahme seiner wissenschaftlichen Beratungsgruppe (Scientific Advisory Group, SAG) für Onkologie zur Revision der Antikrebsrichtlinie das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt (6). Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei.

Ebenso erachtet die DGHO das PFS als klinisch- und somit patientenrelevanten Endpunkt (8).

Diese eigenständige Bedeutung des PFS, unabhängig vom OS, als relevanter Endpunkt für Patient*innen mit metastasiertem Brustkrebs, wird zudem durch die Feststellung unterstützt, dass klinische Studien im Bereich des metastasierten Brustkrebses nur selten Effekte im OS zeigen (20).

Das PFS2, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung unter der Folgetherapie, ermöglicht Behandlungseffekte der Studienmedikation auch über den Progress hinaus und unter weiteren Behandlungen zu betrachten. Eine Meta-Analyse zeigte robuste Korrelationen zwischen PFS2 und dem Gesamtüberleben bei soliden Tumoren (21). So kann eingeschätzt werden, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird. Folglich empfiehlt die EMA in ihren Leitlinien zur Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs eine Erhebung des PFS2, wenn immer möglich (5).

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

Operationalisierung PFS

Das PFS ist in der Studie DESTINY-Breast06 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der Progression der Erkrankung oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Feststellung einer Progression erfolgte 1.) nach den Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) Version 1.1 durch ein Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review, BICR) sowie 2.) durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt. Die Evaluierungen erfolgen zum Screening und ab Behandlungsbeginn alle 6 Wochen ± 7 Tage.

Operationalisierung PFS2

PFS2 ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung unter der Folgetherapie oder dem Versterben (unabhängig von der

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

Validität

Die RECIST-Kriterien Version 1.1 beinhalten die international anerkannten standardisierten Kriterien zur radiologischen Beurteilung des Erfolgs onkologischer Therapien bei soliden Tumoren (22). Somit war eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors gewährleistet.

Tumoransprechen

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

Die Bestimmung des Tumoransprechens basiert bei Patient*innen mit Brustkrebs primär auf bildgebenden Verfahren, vorzugsweise Computertomografie oder Magnetresonanztomografie, anhand der aktuellen RECIST-Kriterien (22). Der Therapieverlauf wird mittels der in Tabelle 4-5 dargestellten Kategorien beurteilt.

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

Tumorantwort	Beurteilungskriterium
<i>Zielläsionen</i>	
CR	Vollständige Rückbildung der Zielläsion
PR	Verringerung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30 % verglichen mit dem Basis-Wert
PD	Eine Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 20 % verglichen mit der niedrigsten ermittelten Summe
Stabile Erkrankung	Weder PR noch PD im Vergleich zur kleinsten Summe der Durchmesser innerhalb der Studie
<i>Nicht-Zielläsionen</i>	
CR	Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen
Nicht-CR/Nicht-PD	Fortbestehen von 1 oder mehreren Nicht-Zielläsionen
PD	Eindeutiges Fortschreiten bestehender Nicht-Zielläsionen oder Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen

CR: Komplettes Ansprechen; PD: Progression der Erkrankung; PR: Teilweises Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours;
Quelle: (22, 23)

Das Tumoransprechen stellt einen wichtigen Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels dar. In der Studie DESTINY-Breast06 wurden folgende Kriterien zu Baseline bestimmt und zur Bewertung des Tumoransprechens für die Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter gemäß den RECIST-1.1-Kriterien herangezogen:

Objektive Ansprechrates

Patientenrelevanz

Die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) beschreibt den Anteil an Patient*innen, die nach prädefinierter Vorgabe auf eine Therapie ansprechen.

ORR gilt als ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer Behandlung in der Onkologie (24). Ein erfolgreiches Therapieansprechen ist von direkter Bedeutung für die Patient*innen. Infolge der Reduzierung der Tumormasse bzw. Stabilisierung des Tumors kommt es zu einer Verminderung oder immerhin konstanten tumorbedingten Symptomlast sowie einer Verzögerung von Folgebehandlungen, die mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen verbunden sind, sowie insgesamt einer Stabilisierung der Erkrankung (3). Demnach steht eine Verkleinerung des Tumors auch unmittelbar in Verbindung mit der Linderung von Erkrankungssymptomen, die vorrangig durch die Tumorlast verursacht werden, und wird für patientenrelevant erachtet.

Auch die EMA empfiehlt in ihren Leitlinien zur klinischen Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs, die ORR als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität und begründet die Patientenrelevanz damit, dass bei den meisten malignen Tumoren Spontanremissionen, die die Kriterien eines zumindest partiellen Ansprechens erfüllen, üblicherweise nicht vorkommen (5).

Operationalisierung

Die bestätigte ORR ist in der Studie DESTINY-Breast06 definiert als der Anteil an Patient*innen mit bestätigtem vollständigen Ansprechen (Complete Response, CR) oder teilweisem Ansprechen (Partial Response, PR) als bestem Gesamtansprechen. Die Ergebnisse der ORR wurden durch ein BICR und die Prüffärztin oder den Prüffarzt bewertet. Die Tumorevaluierungen fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Behandlungsbeginn statt.

Validität

Die EMA definiert die ORR als Anteil der Patient*innen mit CR oder PR und favorisiert eine externe unabhängige Evaluierung des Tumoransprechens (5). Diesen Vorgaben wird im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers gefolgt.

Klinische Kontrollrate*Patientenrelevanz*

Ein messbarer Rückgang der Tumormasse korreliert mit dem Therapieansprechen und damit mit einem Rückgang von Krankheitssymptomen. Für Patient*innen ist ein partielles oder komplettes Ansprechen auf eine Therapie oder die Stabilisierung der Erkrankung (im Sinne einer Nicht-Verschlechterung) gleichbedeutend mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (17). Ein Rückgang von Krankheitssymptomen oder ihre möglichst lange hinausgezögerte Verschlechterung sind unmittelbar relevant für die Patient*innen. Folglich wird der Endpunkt klinische Kontrollrate (Disease Control Rate, DCR) als wichtiger Aspekt des Tumoransprechens für patientenrelevant erachtet.

Operationalisierung

Die DCR ist in der Studie DESTINY-Breast06 definiert als Anteil der Patient*innen mit CR, PR (ohne Bestätigung) oder stabiler Erkrankung (ohne nachfolgende Krebstherapie; für diese Analyse gilt eine Strahlentherapie nicht als nachfolgende Krebstherapie) als bestes Gesamtansprechen mindestens 23 Wochen nach der Randomisierung.

Validität

Die klinische Kontrollrate wurden durch ein BICR und/oder durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien bewertet. Dieses Vorgehen ermöglicht eine objektive und valide Auswertung dieser Endpunkte.

Dauer des Ansprechens*Patientenrelevanz*

Jede Remissionsverlängerung oder jedes Hinauszögern einer Krankheitsprogression ist mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen assoziiert (9, 10). Auch die EMA empfiehlt die Darstellung von Daten zur Dauer des bestätigten Ansprechens (Duration of Response, DOR) zur Wirksamkeitsbeurteilung (5). Der Endpunkt DOR ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) ist in der Studie DESTINY-Breast06 definiert als die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen und der Progression der Erkrankung (nach RECIST 1.1) oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Die Tumorevaluierungen fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Behandlungsbeginn statt.

Validität

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

Zeit bis zur Hospitalisierung*Patientenrelevanz*

Eine Hospitalisierung ist für Patient*innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch den Aufenthalt selbst als auch durch die Verschlechterung des Zustands der Patient*innen, die die stationäre Behandlung notwendig macht. Eine Hospitalisierung stellt eine erhebliche Beeinträchtigung der Patient*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und damit ihrer Lebensqualität dar und ist demzufolge patientenrelevant. Die Vermeidung von Hospitalisierungen ist gemäß AM-NutzenV unabhängig von ihrer Ursache direkt patientenrelevant (25). Hospitalisierung als Endpunkt wurde bereits in anderen Verfahren vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (26, 27).

Operationalisierung

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

Validität

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

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

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Patient*innen in der Palliativversorgung zeigen eine Mischung aus unspezifischen und spezifischen Symptomen, die in ihrer Stärke unterschiedlich ausgeprägt sein können (11). Der aktuelle Gesundheitszustand ist für die Patient*innen direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt unmittelbarer Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Der EQ-5D-5L ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität einer Patient*in in fünf Dimensionen und einem Summen-Score dieser Dimensionen (EQ-5D-Index-Wert; utility score) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst. Eine zusätzliche Komponente des EQ-5D-5L ist die visuelle Analogskala (VAS), mittels der der patientenindividuell wahrgenommene Gesundheitszustand erfasst wird. Bei der EQ-5D-5L VAS bewerten Patient*innen ihren Gesundheitszustand anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS selbst, wobei der niedrigste Skalenwert 0 den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand abbildet. In der Studie DESTINY-Breast06 wurde der EQ-5D-5L zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle drei Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben.

Dargestellt wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert, die im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet wurde. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde.

Ergänzend wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS dargestellt. Sie wurde in der Studie DESTINY-Breast06 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Wert bei Baseline.

Validität

Der EQ-5D-5L ist ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und gilt auch bei onkologischen Indikationen als zuverlässig und valide (28). Der EQ-5D-5L ist für die deutsche Bevölkerung validiert (29). Die EQ-5D-5L VAS wurde bereits in anderen Verfahren zu onkologischen Therapien als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt (30, 31).

Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stuft die Symptomatik bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung ein, da sich Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen niederschlagen können (32).

Die Symptomatik der Erkrankung sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen können in klinischen Studien anhand von Fragebögen erfasst werden. In der Studie DESTINY-Breast06 wurde die patientenberichtete Symptomatik anhand der validierten Fragebögen QLQ-C30 (Symptomskalen) und QLQ-BR45 (Symptomskalen), die beide von der EORTC entwickelt wurden, erfasst. Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der entsprechenden Funktionsskalen erfasst.

EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (33) ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien. Die Bewertung der momentanen Symptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt anhand der Einschätzungen durch die Patient*innen selbst, wodurch eine unmittelbare Patientenrelevanz der Erhebungen gegeben ist. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG erkennen die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt an (2, 34).

Operationalisierung

Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Über sechs Einzelfragen (im Folgenden als Items bezeichnet) werden Symptome erfasst, die häufig bei Krebspatient*innen auftreten (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Alle weiteren Fragen werden zusammengefasst in drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus (33).

Die Fragen der Symptomskalen/-items und Funktionsskalen werden von Patient*innen auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig) bis 4 (sehr) beantwortet, während die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet werden. Die Auswertung erfolgt über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen/Items in Werte zwischen 0 und 100 (35).

Zur Bewertung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden für die verschiedenen Skalen/Items des EORTC QLQ-C30 jeweils die Zeit bis zur bestätigten sowie die Zeit bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Der EORTC QLQ-C30 wurde zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle drei Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Eine erstmalige Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 wird u. a. bei metastasiertem Brustkrebs eingesetzt (36) und ist für Patient*innen mit Brustkrebs validiert (37). Der EORTC QLQ-C30 wurde weiterhin bereits in mehreren anderen Verfahren vergleichbarer AWG des G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt (38, 39).

Als Irrelevanzgrenze zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Veränderung in den respektiven Skalen/Items des EORTC QLQ-C30 ist eine minimale Unterschiedsschwelle von 10 Punkten international anerkannt (40). Dies entspricht auch den Vorgaben des G-BA, sowie einer Veröffentlichung des IQWiG (41, 42). Im vorliegenden Dossier wird zur Beurteilung der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 eine Schwelle von 10 Punkten angewandt; somit werden die Endpunkte des EORTC QLQ-C30 als valide und patientenrelevant erachtet.

EORTC QLQ-BR45

Patientenrelevanz

Der Fragebogen EORTC QLQ-BR45 ist eine Erweiterung des QLQ-C30-Fragebogens zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Brustkrebspatient*innen (43, 44). Die ursprüngliche Erweiterung EORTC QLQ-BR23 wurde ergänzt, um den Einfluss neuer Behandlungsmethoden zu erfassen und so eine aktuelle und differenzierte Sicht auf die Lebensqualität der Patient*innen zu gewährleisten (43). Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind per Definition unmittelbar patientenrelevant. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG erkennen die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt an (2, 34).

Operationalisierung

Das in der Studie DESTINY-Breast06 herangezogene Instrument EORTC QLQ-BR45 umfasst acht Skalen aus dem EORTC QLQ-BR23, die für das vorliegende Dossier ausgewertet werden. Neben den vier Funktionsskalen werden vier krankheitsspezifische Kategorien (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Verärgert durch Haarausfall, Armsymptome und Brustsymptome) anhand von Symptomskalen erhoben (45).

Der EORTC QLQ-BR45 enthält 22 zusätzliche Items. Die neuen Items enthalten zwei Multi-Item-Skalen: eine Zielsymptomskala und eine Zufriedenheitsskala. Die Zielsymptomskala lässt sich in drei Subskalen unterteilen: endokrine Therapie, endokrine Sexual- und Haut-/Schleimhautskala (43). Im Rahmen der Nutzenbewertung wird nur das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen.

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

Zur Bewertung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden für die verschiedenen Skalen/Items des EORTC QLQ-BR45 jeweils die Zeit bis zu bestätigten sowie die Zeit bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Der EORTC QLQ-BR45 wurde zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle drei Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Eine erstmalige Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline.

Validität

Der EORTC QLQ-BR23 war die erste brustkrebspezifische Erweiterung des QLQ-C30-Fragebogens und ist der anerkannte Standard zur Erfassung der Lebensqualität von Patient*innen mit frühem und metastasiertem Brustkrebs (45, 46). Die Erweiterung QLQ-BR45

wurde anhand der strikten EORTC Quality of Life Group Richtlinien erstellt (47). Die Ergebnisse einer Validierungsstudie stehen jedoch noch aus (43).

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

PGI-C

Operationalisierung

Der Fragebogen Patient Global Impression of Change (PGI-C) erfasst die Morbidität anhand des allgemeinen Gesundheitszustands. Die gesamte Veränderung der Tumorsymptome seit Studienbeginn mit dem Studienmedikament wird dabei durch die Patient*innen selbst auf einer 7-stufigen Antwortskala von 0 („viel besser“) bis 6 („viel schlechter“) eingeschätzt:

Zur Bewertung der Symptomatik im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für den PGI-C die Zeit bis zu bestätigten sowie die Zeit bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Der PGI-C wurde zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle drei Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Angabe einer Selbsteinschätzung als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“.

Validität

Die Bewertung der Symptomschwere gemessen mittels PGI-C ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt. Dieser wurde außerdem vom G-BA als valider Parameter zur Zusatznutzenableitung in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (48, 49).

PGI-S

Operationalisierung

Der Fragebogen Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ist ein patientenberichtetes 1-Item-Messinstrument zur Erfassung der Morbidität anhand der Schwere von Symptomen oder Symptomkomplexen (wählbar je nach Grunderkrankung). Die Patient*innen werden gebeten, die Antwort zu wählen, die am besten den Grad ihrer allgemeinen Tumorsymptome in der vergangenen Woche beschreibt. Die 6-stufige Antwortskala enthält die Antwortmöglichkeiten von 0 („keine Symptome“) bis 5 („sehr starke Symptome“).

Zur Bewertung der Symptomatik im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für den PGI-S die Zeit bis zu bestätigten sowie die Zeit bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Der PGI-S wurde zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle drei Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Eine erstmalige Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline.

Validität

Der PGI-S ist ein anerkanntes Instrument zur Bewertung der Morbidität. Der Fragebogen wird vom Patienten selbst berichtet und gibt unmittelbar die Schwere der Symptome wieder, so dass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts gegeben ist. Ein entsprechender Endpunkt wurde bereits vom G-BA in früheren Bewertungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (50).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Patientenrelevanz

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann die Patient*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Dies kann u. a. zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad 3–5 werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet. Die Reduktion therapierelevanter UE wird sowohl vom IQWiG als auch entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (34). Die Verfo des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung des Auftretens von UE explizit als patientenrelevanten Effekt (2).

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie DESTINY-Breast06 ab Studienbeginn bis zu 40 (+7 Tage) Tage nach der letzten Behandlung. Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wird die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum ersten Eintreten folgender Ereignisse betrachtet:

- Gesamtraten jeglicher UE
- Jegliche UE
- SUE

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

Validität

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

Statistische Methoden

Patientenpopulation der DESTINY-Breast06

In die Studie DESTINY-Breast06 wurden erwachsene HR-positive Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) oder HER2-ultralow (IHC $>0<1+$) Brustkrebs, deren Erkrankung nach zwei oder mehr endokrinen Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten ist oder nach endokriner Erstlinienbehandlung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach der endokrinen Erstlinienbehandlung in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Situation fortgeschritten ist, eingeschlossen.

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)

Das FAS der Studie DESTINY-Breast06 enthält alle randomisierten Patient*innen. Ausgewertet werden die Patient*innen nach randomisierter Therapie unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Therapie, womit das FAS der Intention to treat (ITT)-Population entspricht.

Safety (SAF)

Das SAF der Studie DESTINY-Breast06 enthält alle randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient*innen werden nach tatsächlich erhaltener Therapie ausgewertet.

Auswertung der Endpunkte

OS, PFS und PFS2

Die Auswertung der Endpunkte OS, PFS und PFS2 erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse anhand des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Breast06 wird ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktoren werden die Variablen „vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren“ (Ja vs. Nein), „HER2 IHC-Expression“ (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC >0<1+) und „vorherige Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation“ (Ja vs. Nein) verwendet. Graphisch werden die Überlebenszeiten als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der zensierten Patient*innen und der detaillierte Grund für die Zensierung werden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt.

Tumoransprechen: ORR und DCR

Die Auswertung der bestätigten ORR und DCR erfolgt anhand des FAS. Zum Vergleich der entsprechenden Rate zwischen den Behandlungsgruppen wird ein logistisches Regressionsmodell verwendet, wobei dieselben Stratifizierungsfaktoren wie für das PFS als Variablen im Modell berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der Analyse werden in Form eines Odds Ratio (OR) zusammen mit dem zugehörigen KI und dem p-Wert dargestellt. Für einen weiteren Vergleich zwischen T-DXd und der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) auf einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2×2-Kontingenztafel abgeleitet. Zu diesen Schätzungen werden asymptotische zweiseitige 95%-KI angegeben.

Tumoransprechen: DOR

Für die DOR werden nur Patient*innen des FAS mit objektivem Ansprechen analysiert. Die Auswertung von der DOR verläuft analog zur Auswertung des PFS.

Zeit bis zur Hospitalisierung

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

Patientenberichtete Endpunkte

Es werden die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenbreite und die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 15 % im Vergleich zu Baseline im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse (analog zur Analyse des OS) für die EQ-5D-5L VAS ausgewertet. Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 wird eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte verwendet. Eine klinische relevante Verschlechterung für den PGI-C entspricht die Verschlechterung einer erstmaligen Angabe einer Selbsteinschätzung als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ und für den PGI-S einer erstmaligen Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline.

Sicherheit – unerwünschte Ereignisse

Die Analysen aller UE beruhen auf dem SAF. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Breast06 werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Auswertung erfolgt analog zur Analyse des OS.

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

Datenschnitte

Da die Studie DESTINY-Breast06 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen war, wurden die im Dossier dargestellten Auswertungen basierend auf den vorliegenden Daten des ersten, zulassungs begründenden Datenschnitts vom 18.04.2024 durchgeführt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

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.

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Analysepopulation, relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. der Analysen zu untersuchen, wurden in der Studie DESTINY-Breast06 die nachfolgend a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Gesamtüberleben

In einer Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben werden die Zensierungsmuster untersucht, um eine Verzerrung durch Abbruch der primären Behandlungsvergleiche auszuschließen.

Progressionsfreies Überleben

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für den Endpunkt PFS durchgeführt:

- Analyse einer möglichen Beeinflussung durch Abweichung von den im Protokoll vorgesehenen Untersuchungszeitpunkten.
- Berücksichtigung der tatsächlichen PFS-Ereigniszeiten von Patient*innen, die nach zwei oder mehr verpassten Tumorbeurteilungen einen Progress erlitten haben oder versterben.
- Der stratifizierte Log-Rank-Test wird für das programmatisch abgeleitete PFS unter Verwendung der gemeldeten Daten auf der Grundlage von RECIST wiederholt.
- Wiederholung der PFS-Analyse unter Ausschluss von Patienten mit Protokollverletzungen, die die Wirksamkeit der Studientherapie beeinflussen könnten, wenn mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen nicht die vorgesehene Krankheit oder Indikation aufwiesen oder keine randomisierte Therapie erhielten.

Objektive Ansprechrates

Für die bestätigte ORR wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen nur Patient*innen mit einer messbaren Erkrankung nach BICR zu Baseline eingeschlossen wurden.

Dauer des bestätigten Ansprechens

Als Sensitivitätsanalyse wird die DOR auf der Grundlage des bestätigten Ansprechens berechnet. Für Patient*innen, die ein bestätigtes vollständiges oder teilweises Ansprechen gemäß RECIST 1.1 erreichen, wird die DOR definiert als die Zeit ab dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (das anschließend bestätigt wird) bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Fortschreitens der Erkrankung (nach RECIST 1.1) oder des Versterbens ohne Progression der Erkrankung (d. h. Datum des PFS-Ereignisses oder der Zensurierung – Datum des ersten Ansprechens +1). Das Ende des Ansprechens sollte dem Datum der Progression der Erkrankung oder des Versterbens entsprechen. Der Zeitpunkt des ersten Ansprechens wird definiert als das späteste Datum, das in die erstmalige Beurteilung als CR oder PR einging und anschließend bestätigt wurde.

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

Darüber hinaus wurden im Rahmen der Nutzenbewertung post hoc geplante Sensitivitätsanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten (EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGI-S, PGI-C) durchgeführt. Dabei wurden in den Auswertungen der „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ einmalige Verschlechterungen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt aufgetreten sind, nicht als bestätigte Verschlechterung betrachtet. Diese Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.1.3 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.

Die Analysen der folgenden Subgruppen, die in der Studie DESTINY-Breast06 a priori im SAP für die Endpunkte OS und PFS nach BICR auf dem FAS definiert wurden, werden für alle Endpunkte durchgeführt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)
- Abstammung (asiatisch vs. kaukasisch vs. andere [schwarz / afroamerikanisch oder Ureinwohner Amerikas / Alaska oder Ureinwohner Hawaiis / anderer pazifischer Inseln oder andere])
- Region (Asien, Europa, Rest der Welt)
- HER2 IHC Expression (IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH- vs. IHC >0<1+)
- Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)
- Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein)
- Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation (1 vs. 2 vs. ≥3)

- Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I (ER positiv und PR positiv vs. ER positiv und PR negativ vs. ER negativ und PR positiv vs. ER positiv und PR fehlend)
- Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II (ER ≤ 10 % vs. ER > 10 % vs. Positive)
- Endokrine Resistenz (primär vs. sekundär)
- Verbreichte Studienmedikation (T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)
- Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen (ja vs. nein)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)

Zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen wird die folgende Subgruppenanalyse durchgeführt:

- ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)

Für die Ereigniszeitanalysen wird für jede Subgruppe das HR und das 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (ohne Stratifizierung) berechnet, das nur einen Term für die Behandlung enthält. Die Verteilung der Überlebenszeit bis zum Auftreten der Endpunkte mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die Ergebnisse grafisch dargestellt. Die Anzahl der Patient*innen unter Risiko in jedem Monat wird für jede Untergruppenkategorie unterhalb der Kaplan-Meier-Kurve angezeigt. Die Homogenität des Behandlungseffekts wird durch Aufnahme eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Untergruppenvariablen in das Cox-Regressionsmodell bewertet. Die p-Werte für den Interaktionsterm werden angegeben.

Für dichotome Endpunkte wird für jede Subgruppe mittels 2×2 Kontingenztafel ein Subgruppenspezifisches OR, RR und RD zusammen mit den asymptotischen zweiseitigen 95 %-KI abgeleitet. Ein unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird für den Vergleich dichotomer Endpunkte mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 innerhalb der Subgruppen verwendet. Die Homogenität des Behandlungseffekts wird anhand des RR mithilfe der Q-Statistik von Cochrane bewertet.

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

Subgruppenanalysen werden gemäß Methodenpapier des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens 10 Patient*innen pro Subgruppe (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten und Ereigniszeitanalysen zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Studienarme) vorliegen (34).

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

Für die Analysen zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit werden statistische Tests auf einem Signifikanzniveau von 5 % ohne Berücksichtigung der Multiplizität durchgeführt. Die p-Werte werden als explorativ angesehen und sollten gemeinsam mit den Schätzern des Behandlungseffekts (Punktschätzung und deren 95 %-KI) betrachtet werden.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

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.

Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

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

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

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

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

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.

- *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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DESTINY-Breast06	Ja	Nein	Laufend	07/2020 – laufend	• T-DXd 5,4 mg/kg • Therapie nach Maßgabe des Arztes: Capecitabin oder Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 18.02.2025.

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

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde zuletzt am 18.02.2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dokumentierten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 1.819 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben 1.632 Treffer; Titel und Abstracts dieser Publikationen wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Dabei konnten 1.612 Treffer ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 20 Treffer wurden anschließend einem Volltextscreening unterzogen. 17 Treffer wurden daraufhin ausgeschlossen und sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-C aufgeführt. Drei Publikationen wurde auf Basis des Titels oder Abstracts als relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Es handelt sich um Registereinträge der Studie DESTINY-Breast06 (51-53).

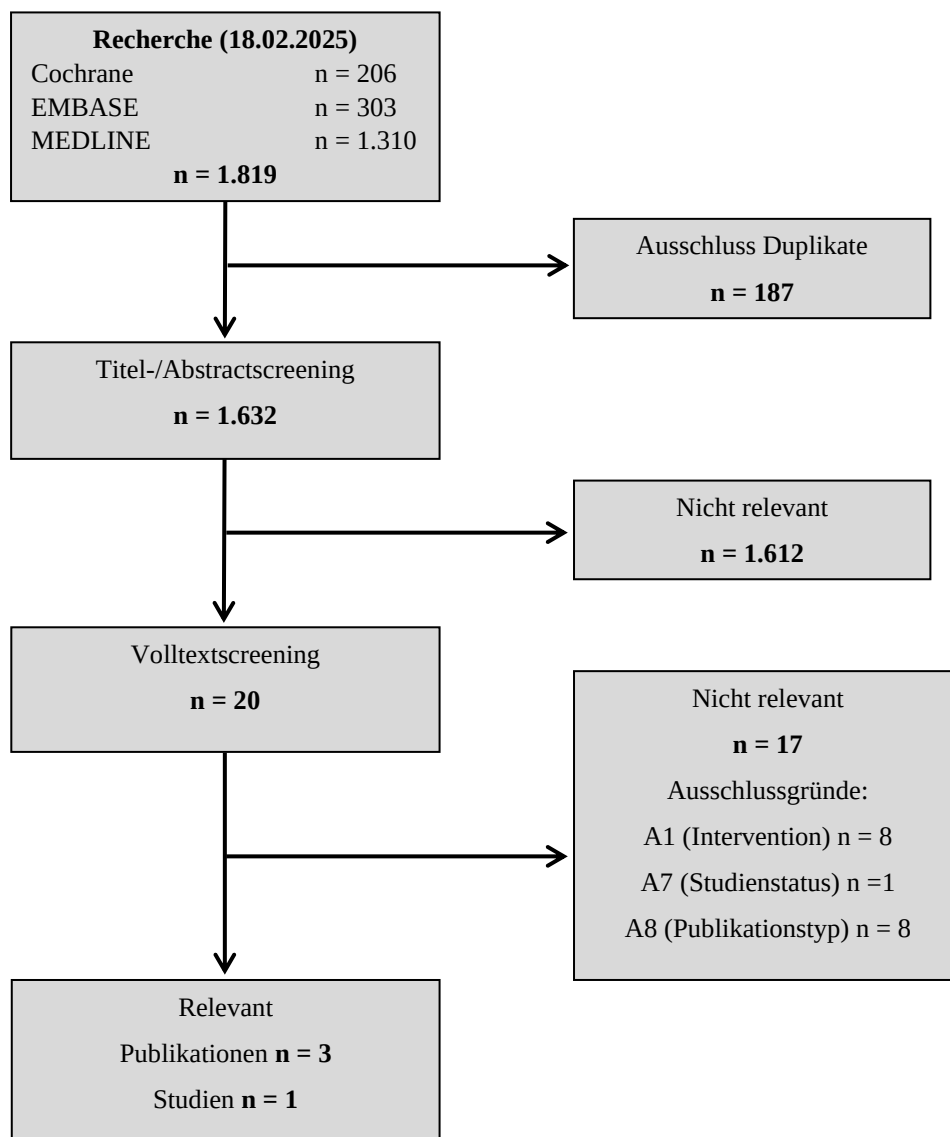


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

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

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

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

Die Studienregistersuche wurde am 18.02.2025 gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP sowie CTIS durchgeführt. Die identifizierten Studien wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Es konnte eine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden (siehe Tabelle 4-8). Dabei handelt es sich um die Studie DESTINY-Breast06. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DESTINY-Breast06	Clinicaltrials.gov: NCT04494425 (54) EU-CTR: 2019-004493-26 (55) CTIS: 2024-516653-44-00 (56) WHO-ICTRP: JPRN-jRCT2061200028 (57) EUCTR2019-004493-26 (58) CTIRI/2020/09/028041 (59) CTIS2024-516653-44-00 (60)	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. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 18.02.2025.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Die Internetseite des G-BA wurde am 18.02.2025 nach Einträgen zur Studie DESTINY-Breast06 durchsucht. Die Studie DESTINY-Breast06 war in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche als relevant identifiziert worden. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- DESTINY-Breast06
- DESTINY-B06
- D9670C00001
- NCT04494425

Die identifizierten Einträge wurden auf relevante Informationen in Modulen 4, in der Nutzenbewertung des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA geprüft. Es konnten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

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

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

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

Stand der Information ist der 18.02.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
DESTINY-Breast06	Ja	Ja	Nein	Ja (61)	Ja (54-60)	Ja (51-53)
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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DESTINY -Breast06	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene HR-positive Patient*innen mit HER2- low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) oder HER2- ultralow (IHC >0<1+) Brustkrebs, deren Erkrankung nach zwei oder mehr endokrinen Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten ist oder nach endokriner Erstlinienbehandlung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der endokrinen Erstlinienbehandlung in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Situation fortgeschritten ist	Trastuzumab deruxtecan (N = 436) Monochemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel) (N = 430) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten: Trastuzumab deruxtecan: N = 434 Therapie nach ärztlicher Maßgabe: N = 417 • Capecitabin: N = 249 • Paclitaxel: N = 67 • Nab-Paclitaxel: N = 101	<i>Screening:</i> Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn <i>Behandlung:</i> Nach Beginn der Studienbehandlung erhalten die Patienten T-DXd so lange, bis die Krankheit nach RECIST 1.1 fortschreitet, sie ihre Einwilligung zurückziehen oder eines der Abbruchkriterien erfüllt ist. <i>Nachbeobachtung:</i> Ein <u>Post-treatment Follow-up</u> sollte 40±7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen.	Studienzentren: Patienten wurden in 273 Studienzentren in 28 Ländern in die Studie eingeschlossen: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Saudi Arabien, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika Studienzeitraum: 24.07.2020 bis voraussichtlich 19.06.2026	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS nach BICR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • OS • PFS nach Prüfarzt • PFS2 nach Prüfarzt • ORR • DCR • DoR • Serumkon- zentration von T-DXd • Immunogenität von T-DXd • Hospitalisierung • EQ-5D-5L VAS • Skalen des EORTC QLQ- C30 • Skalen des EORTC QLQ- BR45 • PGI-S • PGI-C • UE

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

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
				Ein <u>Survival Follow-up</u> erfolgte hinsichtlich des Überlebens bis zum Versterben, Rückzug der Einverständniserklärung oder bis Studienende. <i>Datenschnitt:</i> 18.03.2024		
BICR: Blinded Independent Central Review; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severtity; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Trastuzumab deruxtecan	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
DESTINY- Breast06	5,4 mg/kg Trastuzumab deruxtecan i.v. an Tag 1 eines 21- Tagezyklus	<u>Capecitabin:</u> 1.000 mg/m ² oder 1.250 mg/m ² oral zweimal täglich an den Tagen 1–14 eines 21-Tage- zyklus <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² i.v. an Tag 1 eines 21- Tagezyklus oder 80 mg/m ² i.v. wöchentlich an Tag 1 <u>Nab-Paclitaxel:</u> 260 mg/m ² i.v. alle 21 Tage oder 100 mg/m ² oder 125 mg/m ² i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage- zyklus	Veränderte sich das Körpergewicht um mehr als 10 % des Baseline-Wertes, wurde die Dosis von 5,4 mg/kg T-DXd entsprechend angepasst. Im Fall von UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten, konnte die Dosis reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Die T-DXd-Dosis konnte zweimal auf 4,4 mg/kg bzw. 3,2 mg/kg reduziert werden. Dosisanpassungen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe richteten sich nach dem länderspezifischen Label. Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte bis zu 28 Tage unterbrochen werden.
i.v.: Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis			

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

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
Disposition der Patient*innen, n (%)		
Randomisiert	N = 436	N = 430
FAS ^a	436 (100)	430 (100)
SAF ^a	434 (99,5)	417 (97,0)
Noch unter Therapie ^b	89 (20,5)	30 (7,2)
Therapie beendet ^b	345 (79,5)	387 (92,8)
Gründe für die Beendigung der Therapie, n (%)^b		
UE	61 (14,1)	39 (9,4)
Progression der Erkrankung	248 (57,1)	292 (70,0)
Entscheidung Patient*in	19 (4,4)	34 (8,2)
Schwerwiegende Protokollverletzungen	0	0 (0,2)
Lost-to-follow-up	0	0
Schwangerschaft	0	0
Anderer Grund	17 (3,9)	21 (5,0)
Versterben	5 (1,2)	4 (1,0)
a: Bezogen auf die randomisierten Patient*innen b: Bezogen auf das SAF FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
Beobachtungsdauer^a (Monate) im FAS		
N	436	430
Mittelwert (SD)		
Median	18,6	17,8
Min; Max	0,1; 40,5	0,0; 42,9

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
Behandlungsdauer^b (Monate) im SAF		
N	434	417
Mittelwert (SD)	12,12 (7,636)	7,58 (6,312)
Median	11,02	5,62
Min; Max	0,4; 39,6	0,1; 35,9
a: Definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Datum des letzten Kontakts, an dem die oder der Patient*in noch am Leben war b: Definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Ende des letzten Behandlungszyklus FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung		

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

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Geschlecht, n (%)		
Männlich	0	1 (0,2)
Weiblich	436 (100)	429 (99,8)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	58,2 (11,46)	58,2 (10,92)
Median	58,0	57,0
Min; Max	28; 87	32; 83
Altersgruppe, n (%)		
<65	302 (69,3)	297 (69,1)
≥65	134 (30,7)	133 (30,9)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	154 (35,3)	151 (35,1)
Kaukasisch	231 (53,0)	230 (53,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4 (0,9)	3 (0,7)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,2)	0
Andere	7 (1,6)	12 (2,8)

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Unbekannt	39 (8,9)	34 (7,9)
Region, n (%)		
Asien	149 (34,2)	147 (34,2)
Nordamerika	48 (11,0)	47 (10,9)
Europa	227 (52,1)	213 (49,5)
Rest der Welt	12 (2,8)	23 (5,3)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	28 (6,4)	32 (7,4)
Nicht Hispanisch oder Latino	397 (91,1)	387 (90,0)
Unbekannt	11 (2,5)	11 (2,6)
Körpergröße (cm)	434	422
Mittelwert (SD)	160,33 (7,52)	160,75 (7,60)
Median	160,0	160,0
Min; Max	138,0; 190,0	140,0; 183,0
Körpergewicht (kg)	436	428
Mittelwert (SD)	64,13 (13,662)	66,09 (14,772)
Median	61,95	64,0
Min; Max	37,2; 125,0	33,4; 123,9
BMI (kg/m²)	434	422
Mittelwert (SD)	24,951 (4,8653)	25,499 (5,2556)
Median	24,297	24,753
Min; Max	15,94; 42,91	14,94; 49,96
BMI: Body-Mass-Index; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

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

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Primäre Tumorlokalisation zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose, n (%)		

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Brust	430 (98,6)	413 (96,0)
Lymphknoten	4 (0,9)	12 (2,8)
Fehlend	2 (0,5)	5 (1,2)
Tumorgrad zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose, n (%)		
G1 (gut differenziert)	36 (8,3)	33 (7,7)
G2 (mäßig differenziert)	191 (43,8)	181 (42,1)
G3 (schlecht differenziert)	90 (20,6)	103 (24,0)
GX (nicht bewertbar)	96 (22,0)	93 (21,6)
Fehlend	23 (5,3)	20 (4,7)
Tumorstadien gemäß AJCC-Kriterien, n (%)		
Stadium 0	10 (2,3)	10 (2,3)
Stadium I	22 (5,0)	25 (5,8)
Stadium IA	29 (6,7)	27 (6,3)
Stadium IB	1 (0,2)	3 (0,7)
Stadium II	32 (7,3)	24 (5,6)
Stadium IIA	60 (13,8)	42 (9,8)
Stadium IIB	49 (11,2)	48 (11,2)
Stadium III	11 (2,5)	17 (4,0)
Stadium IIIA	38 (8,7)	48 (11,2)
Stadium IIIB	11 (2,5)	10 (2,3)
Stadium IIIC	17 (3,9)	20 (4,7)
Stadium IV	133 (30,5)	132 (30,7)
Fehlend	23 (5,3)	24 (5,6)
Östrogenrezeptorexpression, n (%)		
<1 %	4 (0,9)	2 (0,5)
1–10 %	17 (3,9)	12 (2,8)
>10 %	364 (83,5)	355 (82,6)
Positiv ^a	51 (11,7)	61 (14,2)
Progesteronrezeptorexpression, n (%)		
<1 %	112 (25,7)	112 (26,0)
1–10 %	86 (19,7)	63 (14,7)
>10 %	143 (32,8)	145 (33,7)
Negativ ^a	56 (12,8)	69 (16,0)
Positiv ^a	27 (6,2)	31 (7,2)

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Fehlend	12 (2,8)	10 (2,3)
Östrogenrezeptor-/ Progesteronrezeptor-Status, n (%)		
ER positiv und PR negativ	167 (38,3)	181 (42,1)
ER negativ und PR positiv	3 (0,7)	2 (0,5)
ER positiv und PR positiv	253 (58,0)	237 (55,1)
ER negativ und PR negativ	1 (0,2)	0
ER positiv und PR fehlend	12 (2,8)	10 (2,3)
HER2 Expression, n (%)		
IHC 0	1 (0,2)	1 (0,2)
IHC >0<1+	76 (17,4)	76 (17,7)
IHC 1+	239 (54,8)	234 (54,4)
IHC 2+/ISH negativ	117 (26,8)	118 (27,4)
IHC 2+	3 (0,7)	1 (0,2)
Lebermetastasen zu Baseline, n (%)	256 (58,7)	255 (59,3)
Lungenmetastasen zu Baseline, n (%)	140 (32,1)	138 (32,1)
ZNS-Metastasen zu Baseline, n (%)	37 (8,5)	33 (7,7)
BICR-bestätigte messbare Erkrankung, n (%)		
Ja	393 (90,1)	389 (90,5)
Nein	43 (9,9)	41 (9,5)
Prüfarzt-bestätigte messbare Erkrankung, n (%)		
Ja	426 (97,7)	419 (97,4)
Nein	10 (2,3)	11 (2,6)
Prüfarzt-bestätigte nur den Knochen betreffende Erkrankung, n (%)		
Ja	13 (3,0)	13 (3,0)
Nein	423 (97,0)	417 (97,0)
Endokrine Resistenz, n (%)		
Primär	128 (29,4)	140 (32,6)
Sekundär	308 (70,6)	288 (67,0)
Fehlend	0	2 (0,5)
Zeit (Tage) seit der vorherigen Krebs-therapie bis zur Randomisierung, n (%)		
Mittelwert (SD)	45,0 (23,70)	47,6 (38,71)
Median	40	38

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Min; Max	1; 180	7; 525
ECOG-PS, n (%)		
0	252 (57,8)	257 (59,8)
1	178 (40,8)	163 (37,9)
2	1 (0,2)	1 (0,2)
Fehlend ^c	5 (1,1)	9 (2,1)
Patienten mit ≥1 vorherigen endokrinen Monotherapielinien, n (%)	435 (99,8)	428 (99,5)
Anzahl der vorherigen endokrinen Monotherapielinien, n (%)^d		
1	65 (14,9)	82 (19,2)
1 und Progress in ≤6 Monate nach Beginn einer endokrinen Therapie + CDK4/6-Inhibitor	37 (8,5)	40 (9,3)
Verbleibende Patienten mit 1 vorherigen endokrinen Monotherapielinie	28 (6,4)	42 (9,8)
2	295 (67,8)	288 (67,3)
≥3	75 (17,2)	58 (13,6)
Median	2	2
Min; Max	1; 4	1; 5
Patienten mit ≥1 vorherigen Therapielinien mit endokriner Therapie in Kombination mit CDK4/6- Inhibitoren, n (%)	388 (89,0)	385 (89,5)
Anzahl der vorherigen Therapielinien mit endokriner Therapie in Kombination mit CDK4/6- Inhibitoren, n (%)		
0	48 (11,0)	44 (10,3)
1	353 (81,0)	358 (83,4)
2	35 (8,0)	27 (6,3)
Vorthérapien in der adjuvanten/ neoadjuvanten Situation, n (%)	291 (66,7)	281 (65,3)
Hormontherapie	275 (63,1)	256 (59,5)
Zytotoxische Chemotherapie	228 (52,3)	234 (54,4)
Taxane (Stratifizierungsfaktor)	179 (41,1)	177 (41,2)
Anthrazycline	197 (45,2)	206 (47,9)
Cyclophosphamide	203 (46,6)	213 (49,5)
5-Fluorouracil	79 (18,1)	73 (17,0)
Capecitabin	4 (0,9)	2 (0,5)

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Andere	33 (7,6)	20 (4,7)
Verabreichte Studienmedikation, n (%)	434	417
T-DXd	434 (100)	0
Capecitabin	0	249 (59,7)
Paclitaxel	0	67 (16,1)
Nab-Paclitaxel	0	101 (24,2)
a: Die Kategorien „Positiv“ und „Negativ“ wurden verwendet, wenn der Prozentsatz der Tumorzellen mit positiver Kernfärbung für ER/PR nicht verfügbar war. b: Primäre endokrine Resistenz wurde definiert als: Rückfall während der ersten zwei Jahre der adjuvanten endokrinen Therapie oder Progression innerhalb der ersten sechs Monate der ersten endokrinen Therapielinie bei metastasiertem Brustkrebs, während der endokrinen Therapie. Sekundäre (erworbene) endokrine Resistenz war definiert als: Rückfall während der Behandlung mit adjuvanter endokriner Therapie, aber nach den ersten 2 Jahren, oder Rückfall innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie oder Progress >6 Monate nach Beginn der endokrinen Therapie bei metastasiertem Brustkrebs, während der Behandlung mit endokriner Therapie. c: Der ECOG-Performance-Status zum Zeitpunkt des Screenings wird als die letzte beobachtete Messung vor oder bei der Randomisierung abgeleitet. Bei allen 14 Patienten mit fehlendem ECOG-PS-Status zu Studienbeginn wurde innerhalb von 6 Tagen nach der Randomisierung ein ECOG-PS-Wert von 0 oder 1 festgestellt. d: Anteil bezogen auf Anzahl der Patienten mit ≥ 1 vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierenden Situation		
AJCC: American Joint Committee on Cancer; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; PR: Progesteronrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan		

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

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

DESTINY-Breast06**Studiendesign**

Die Studie DESTINY-Breast06 ist eine randomisierte, offene, parallele multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von T-DXd mit einer Monochemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel bei erwachsenen HR-positiven Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) oder HER2-ultralow (IHC >0<1+) Brustkrebs, deren Erkrankung nach endokriner Erstlinienbehandlung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der endokrinen Erstlinienbehandlung in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Situation fortgeschritten ist oder nach zwei oder mehr endokrinen Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten ist. Durchgeführt wurde die Studie in 314 Studienzentren in Amerika, Europa und im asiatisch-pazifischer Raum. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme T-DXd oder Therapie nach ärztlicher Maßgabe randomisiert, wobei die Randomisierung stratifiziert nach vorherigem Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren, HER2-IHC-Expression und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation erfolgte.

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

- Capecitabin: 1.000–1.250 mg/m² oral zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tagezyklus
- Paclitaxel: 175 mg/m² i.v. alle drei Wochen oder 80 mg/m² i.v. jede Woche, oder
- Nab-Paclitaxel: 260 mg/m² i.v. alle drei Wochen oder 100 mg/m² oder 125 mg/m² i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus

Mögliche Dosisanpassungen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe richteten sich nach dem länderspezifischen Label.

Die Patient*innen konnten die Studienbehandlung jederzeit oder nach Ermessen der Prüfarzte abbrechen. Die Behandlung sollte in folgenden Fällen abgebrochen werden: Entscheidung der Patient*innen, unerwünschte Ereignisse, die die Kriterien für einen dauerhaften Abbruch erfüllen, Schwangerschaft, schwere Missachtung des Studienprotokolls, objektive Krankheitsprogression nach RECIST 1.1, Studienende oder Lost-to-follow-up.

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

Studienpopulation

In die Studie DESTINY-Breast06 wurden insgesamt 866 Patient*innen randomisiert, 436 davon in den T-DXd-Arm und 430 in den Vergleichsarm (FAS). Behandelt mit der ihnen zugeteilten Studienmedikation wurden 434 Patient*innen im T-DXd-Arm und 417 Patient*innen im Vergleichsarm (SAF).

Disposition, Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 18.03.2024 hatten insgesamt 345 Patient*innen im T-DXd-Arm die Behandlung abgebrochen, im Vergleichsarm waren es 387 Patient*innen. Der mit Abstand häufigste Abbruchgrund in beiden Behandlungsarmen war eine Progression der Erkrankung nach RECIST-Kriterien (57,1 % der Abbrüche im T-DXd-Arm, 70,0 % im Vergleichsarm), gefolgt von Versterben (36,7 % der Abbrüche im T-DXd-Arm, 38,6 % im Vergleichsarm). Aufgrund von unerwünschten Ereignissen brachen 14,1 % der Patient*innen im T-DXd-Arm und 9,4 % im Vergleichsarm die Studie ab. Auf den Rückzug der Einwilligungserklärung zur Behandlung sind 2,3 % der Studienabbrüche im T-DXd-Arm und 9,3 % der Studienabbrüche im Vergleichsarm zurückzuführen. Bei 4,4 % im T-DXd-Arm und 8,2 % im Vergleichsarm wurde die Studie nach Entscheidung der Patient*innen abgebrochen.

Im Median wurden Patient*innen 11,02 Monate mit T-DXd behandelt, wobei die maximale Behandlungsdauer bei 39,6 Monaten lag. Im Vergleich lag die mediane Behandlungsdauer mit Therapie nach ärztlicher Maßgabe deutlich niedriger bei 5,62 Monaten mit einer maximalen Behandlungsdauer von 35,9 Monaten. Die mediane Beobachtungsdauer belief sich auf 18,6 Monate im T-DXd-Arm und 17,8 Monate im Vergleichsarm.

Nach Abbruch der Studientherapie konnten Patient*innen in beiden Studienarmen eine Folgetherapie beginnen. Genaue Angaben zu den verabreichten Folgetherapien werden in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Zahl (%) der Patient*innen	
	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Therapie abgebrochen	345 (79,1)	387 (90,0)
Krebsbehandlung nach Abbruch der Therapie erhalten ^a	284 (82,3)	328 (84,8)
Behandlungsregime (alle Therapielinien)	283 (99,6)	328 (100,0)
CDK4/6-Inhibitoren mit endokriner Therapie	19 (6,7)	37 (11,3)
Endokrine Therapie allein	31 (10,9)	33 (10,1)

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Zahl (%) der Patient*innen	
	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Endokrine Therapie + zielgerichtete Therapie (außer CDK4/6i)	32 (11,3)	36 (11,0)
Endokrine Therapie + mTORi	19 (6,7)	28 (8,5)
Endokrine Therapie + PIK3CAi	7 (2,5)	7 (2,1)
Zielgerichtete Therapie allein	13 (4,6)	18 (5,5)
CDK4/6i	5 (1,8)	5 (1,5)
mTORi	1 (0,4)	3 (0,9)
PIK3i	1 (0,4)	1 (0,3)
PARPi	4 (1,4)	7 (2,1)
Chemotherapie	236 (83,1)	259 (79,0)
Capecitabine	163 (57,4)	96 (29,3)
Taxane	115 (40,5)	95 (29,0)
Eribulin	38 (13,4)	79 (24,1)
Vinorelbine	27 (9,5)	41 (12,5)
Andere	81 (28,5)	123 (37,5)
ADC	20 (7,0)	90 (27,4)
T-DXd	6 (2,1)	77 (23,5)
Trodelvy	14 (4,9)	9 (2,7)
Andere ADC	0	13 (4,0)
Immuntherapie	5 (1,8)	6 (1,8)
Gonadotropin-releasing-Hormon-Analoga	5 (1,8)	4 (1,2)
Andere	19 (6,7)	21 (6,4)
Behandlungsregime (sofortige Therapielinie nach Studienbehandlung)	282 (99,3)	326 (99,4)
CDK4/6-Inhibitoren mit endokriner Therapie	15 (5,3)	25 (7,6)
Endokrine Therapie allein	24 (8,5)	15 (4,6)
Endokrine Therapie + zielgerichtete Therapie (außer CDK4/6i)	13 (4,6)	22 (6,7)
Endokrine Therapie + mTORi	6 (2,1)	17 (5,2)
Endokrine Therapie + PIK3CAi	4 (1,4)	3 (0,9)

Studie	DESTINY-Breast06	
Gruppe	Zahl (%) der Patient*innen	
	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Zielgerichtete Therapie allein	7 (2,5)	8 (2,4)
CDK4/6i	3 (1,1)	3 (0,9)
mTORi	0	2 (0,6)
PIK3i	1 (0,4)	0
PARPi	3 (1,1)	2 (0,6)
Chemotherapie	203 (71,5)	205 (62,5)
Capecitabine	115 (40,5)	64 (19,5)
Taxane	59 (20,8)	68 (20,7)
Eribulin	6 (2,1)	26 (7,9)
Vinorelbine	10 (3,5)	12 (3,7)
Andere	30 (10,6)	48 (14,6)
ADC	8 (2,8)	40 (12,2)
T-DXd	5 (1,8)	30 (9,1)
Trodelvy	3 (1,1)	1 (0,3)
Andere ADC	0	9 (2,7)
Immuntherapie	3 (1,1)	2 (0,6)
Gonadotropin-releasing-Hormon-Analoga	2 (0,7)	4 (1,2)
Andere	9 (3,2)	9 (2,7)
a: Prozentsätze basieren auf Patienten, die die Therapie abgebrochen haben. Die Prozentsätze für jedes Behandlungsregime werden aus der Gesamtzahl der Patienten mit Krebsbehandlung nach Therapieabbruch berechnet. Patienten, die randomisiert, aber nicht behandelt wurden, sind in der Tabelle ausgeschlossen. Patienten mit Therapien in mehr als einer Kategorie werden in jeder Kategorie einmal gezählt. Radiotherapien sind in dieser Zusammenfassung nicht enthalten. Patienten, die mit hormoneller Therapie und GnRH behandelt wurden, werden unter hormoneller Therapie zusammengefasst.		
ADC: Antibody-Drug Conjugate; CDK4/6i: CDK4/6-Inhibitoren; N: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; mTORi: mTOR-Inhibitoren; PARPi: PARP-Inhibitoren; PIK3(CA)i: PIK3(CA)-Inhibitoren; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan		

Demografische Charakteristika und allgemeine Baseline-Charakteristika

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es bezüglich der demografischen Charakteristika im Allgemeinen keine Unterschiede. Fast alle Patient*innen waren weiblich; es wurde lediglich ein männlicher Patient in die Studie eingeschlossen, welcher in den Vergleichsarm randomisiert wurde. Das mittlere Alter lag in beiden Studienarmen bei 58,2 Jahren. In etwa 69 % der

Patient*innen (69,3 % im T-DXd-Arm, 69,1 % im Vergleichsarm) waren jünger als 65 Jahre. Mehr als die Hälfte der Studienpopulation war kaukasisch (53,0 % bei T-DXd, 53,5 % im Vergleichsarm). Der Größte Anteil der Patient*innen mit 52,1 % im T-DXd-Arm und 49,5 % im Vergleichsarm stammten aus Europa. Am zweithäufigsten wurden Patient*innen aus Asien eingeschlossen (34,2 % in beiden Studienarmen). Der mediane Body-Mass-Index (BMI) der Patient*innen im T-DXd-Arm lag bei 24,3 kg/m², im Vergleichsarm bei 24,8 kg/m².

Krankheitsspezifische Charakteristika

Bei beinahe allen Patient*innen wurde als primäre Tumorlokalisation die Brust zum Zeitpunkt der Brustdiagnose festgestellt (98,6 % im T-DXd-Arm, 96,0 % im Vergleichsarm). Dabei wurde Tumorgrad G2 mit 43,8 % im T-DXd-Arm und 42,1 % im Vergleichsarm am häufigsten diagnostiziert. Die Tumorstadien gemäß Kriterien des AJCC (American Joint Committee on Cancer) waren gleichmäßig zwischen den Studienarmen verteilt. Etwa 30 % der Patient*innen wiesen Stadium IV auf (30,5 % im T-DXd-Arm, 30,7 % im Vergleichsarm).

Bezüglich der Östrogenrezeptorexpression wurde bei 83,5 % im T-DXd-Arm und 82,6 % im Vergleichsarm eine positive Kernfärbung bei > 10 % der Tumorzellen festgestellt. Eine Progesteronexpression > 10 % der Tumorzellen wurde bei etwa einem Drittel der Studienpopulation nachgewiesen (32,8 % im T-DXd-Arm, 33,7 % im Vergleichsarm). Über die Hälfte der Patient*innen hatte sowohl einen positiven Östrogenrezeptor- als auch Progesteronrezeptorstatus (58,0 % im T-DXd-Arm, 55,1 % im Vergleichsarm).

Bezüglich des HER2-Status wurden 54,8 % der Patient*innen im T-DXd-Arm und 54,4 % der Patient*innen im Vergleichsarm durch ein Zentrallabor als IHC 1+ kategorisiert. IHC 2+/ISH-negativ waren 26,8 % im T-DXd-Arm und 27,4 % im Vergleichsarm. Einen HER2-ultralow-Status (IHC >0<1+) wiesen 17,4 % im T-DXd-Arm und 17,7 % im Vergleichsarm auf. Lebermetastasen zu Baseline wiesen 58,7 % der Patient*innen im T-DXd-Arm und 59,3 % der Patient*innen im Vergleichsarm auf. Etwa ein Drittel der Patient*innen in beiden Behandlungsgruppen hatten Lungenmetastasen zu Baseline. ZNS-Metastasen lagen bei 8,5 % im T-DXd-Arm und 7,7 % im Vergleichsarm zu Baseline vor. Über zwei Drittel der Patient*innen wiesen eine sekundäre endokrine Resistenz (70,6 % T-DXd-Arm, 67,0 % im Vergleichsarm) und knapp ein Drittel wiesen eine primäre endokrine Resistenz (29,4 % T-DXd-Arm, 32,6 % im Vergleichsarm) auf. Der Anteil an Patient*innen mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 lag im T-DXd-Arm bei 57,8 % und im Vergleichsarm bei 59,8 %. Einen ECOG-PS 1 wiesen im T-DXd-Arm 40,8 % und im Vergleichsarm 37,9 % der Patient*innen auf.

Vorangegangene Therapien

Auch bezüglich der vorangegangenen Therapien glichen sich die Behandlungsgruppen. Die Mehrzahl der Patient*innen erhielt genau zwei vorherige endokrine Monotherapielinien (67,8 % im T-DXd-Arm, 67,3 % im Vergleichsarm). Der Anteil der Patient*innen mit einer vorherigen endokrinen Monotherapielinie betrug 14,9 % im T-DXd-Arm und 19,2 % im Vergleichsarm. 81,0 % der Patient*innen im T-DXd-Arm und 83,4 % der Patient*innen im

Vergleichsarm haben genau eine vorherige ET in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten.

In der adjuvanten/neoadjuvanten Situation wurden 63,1 % im T-DXd-Arm und 59,5 % im Vergleichsarm mit einer Hormontherapie vorbehandelt. Eine zytotoxische ChT in der adjuvanten/neoadjuvanten Situation erhielten 52,3 % im T-DXd-Arm und 54,4 % im Vergleichsarm.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studie DESTINY-Breast06 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland.

Männer sind nur äußerst selten von Brustkrebs betroffen. In Deutschland ist nur etwa 0,1 % aller neu erkrankten Personen männlich. Die Population der Studie DESTINY-Breast06 enthielt lediglich einen männlichen Teilnehmer. Ein hoher Anteil der Patient*innen (ca. 53 %) war kaukasischer Herkunft. Die meisten Patient*innen wurden in Europa in die Studie randomisiert (ca. 50 %). Dadurch wird insgesamt auch der deutsche Versorgungskontext widerspiegelt.

Gemäß Zulassung umfasst die Nutzenbewertung erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

Der Wortlaut „**mindestens eine endokrine Therapie**“ bildet die Studienevidenz der DESTINY-Breast06 vollständig ab, da die Patient*innen, bevor sie nicht mehr für eine ET in Frage kamen, mindestens eine, aber zum Großteil mehr als eine endokrine Vorthherapie, erhalten haben. So werden neben Patient*innen deren Erkrankung nach mindestens zwei endokrinen Therapien progredient ist, auch Patient*innen im eingeschlossen, die unter endokriner Therapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor innerhalb von 6 Monaten eine Krankheitsprogression im metastasierten Setting erlitten haben. Diese Patient*innen kommen nach ihrer frühen Krankheitsprogression nicht mehr für eine weitere ET in Frage und sind somit entsprechend der Behandlungsrealität im metastasierten HR-positiven, HER2-negativem Brustkrebs einzuschließen. Im vorliegenden AWG werden entsprechend nur Patient*innen umfasst, die für eine Behandlung mit ChT nach ärztlicher Maßgabe in Frage kommen. Patient*innen die weiterhin für eine ET in Frage kommen sind nicht Gegenstand des vorliegenden Moduls 4, da sie nicht Teil des vorliegenden AWGs sind.

In der Gesamtschau sind die Studienergebnisse der Studie DESTINY-Breast06 somit gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DESTINY-Breast06	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie DESTINY-Breast06 ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen HR-positiven Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung nach mindestens zwei Linien endokriner Therapie in der metastasierten Situation fortgeschritten ist, verglichen wurde.

Die Patient*innen wurden mittels Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen T-DXd oder Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach:

- vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren,
- HER2 IHC-Expression und
- vorherige Verwendung von Taxanen im nicht-metastasierten Setting.

Es handelt sich um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen und unterschiedlicher Verabreichungsformen zwischen den Studienmedikationen nicht möglich war. Auf diesen Aspekt der Studie wird auf Endpunktebene

genauer eingegangen, da sich die Stärke des Einflusses einer fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial zwischen den Endpunkten unterscheidet.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Endpunkt	Darstellung in DESTINY-Breast06
Mortalität	
Gesamtüberleben	ja
Morbidität	
PFS	ja
PFS2	ja
Tumoransprechen ^a	ja
Zeit bis zur Hospitalisierung	ja
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ^b	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c	ja
Sicherheit^d	ja
a: Anhand ORR, DCR, DOR b: Anhand der Fragebögen EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), EORTC QLQ-BR45 (Symptomskalen), PGI-C und PGI-S c: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) und EORTC QLQ-BR45 (Funktionsskalen) d: Anhand Gesamtraten jeglicher UE, UE von besonderem Interesse, UE nach SOC und PT DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; ORR: Objektive Ansprechrare; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast06	Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Datum des letzten Kontakts, an dem bekannt war, dass der/die Patient*in noch lebte, zensiert. Nachverfolgt wurden die Patient*innen im Fall eines Behandlungsabbruchs zur 40 Tage (+7 Tage)-Follow-up-Visite und in einem 3-Monatsrhythmus (± 14 Tage) bis zum Versterben oder Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Auswertung des Gesamtüberlebens im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des FAS. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95%- KI wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Grafisch wurden die Überlebenszeiten als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der zensierten Patient*innen und der detaillierte Grund für die Zensierung wurden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Diese Analyse war präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.03.2024 herangezogen.
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung des Gesamtüberlebens war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben 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 Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	161 (36,9)	28,9 [26,4; 32,7]	174 (40,5)	27,4 [23,9; 29,9]	0,8142 [0,6566; 1,0089]	0,0600
Patient*innen zensiert	275 (63,1)		256 (59,5)			
Am Leben	265 (60,8)		223 (51,9)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	10 (2,3)		33 (7,7)			

a: Datenschnitt vom 18.03.2024

b: Analysepopulation: FAS

c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.

d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells

e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxotecan

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer Verringerung des Risikos zu versterben um 19 % im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (HR [95 %-KI]: 0,8142 [0,6566; 1,0089]; $p=0,0600$). Im T-DXd-Arm verstarben insgesamt 161 Patient*innen (36,9 %), wobei das mediane Gesamtüberleben bei 28,9 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 174 Todesfälle (40,5 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 27,4 Monaten auf. Die Differenz der medianen Überlebenszeiten lag bei 1,5 Monaten zugunsten von T-DXd.

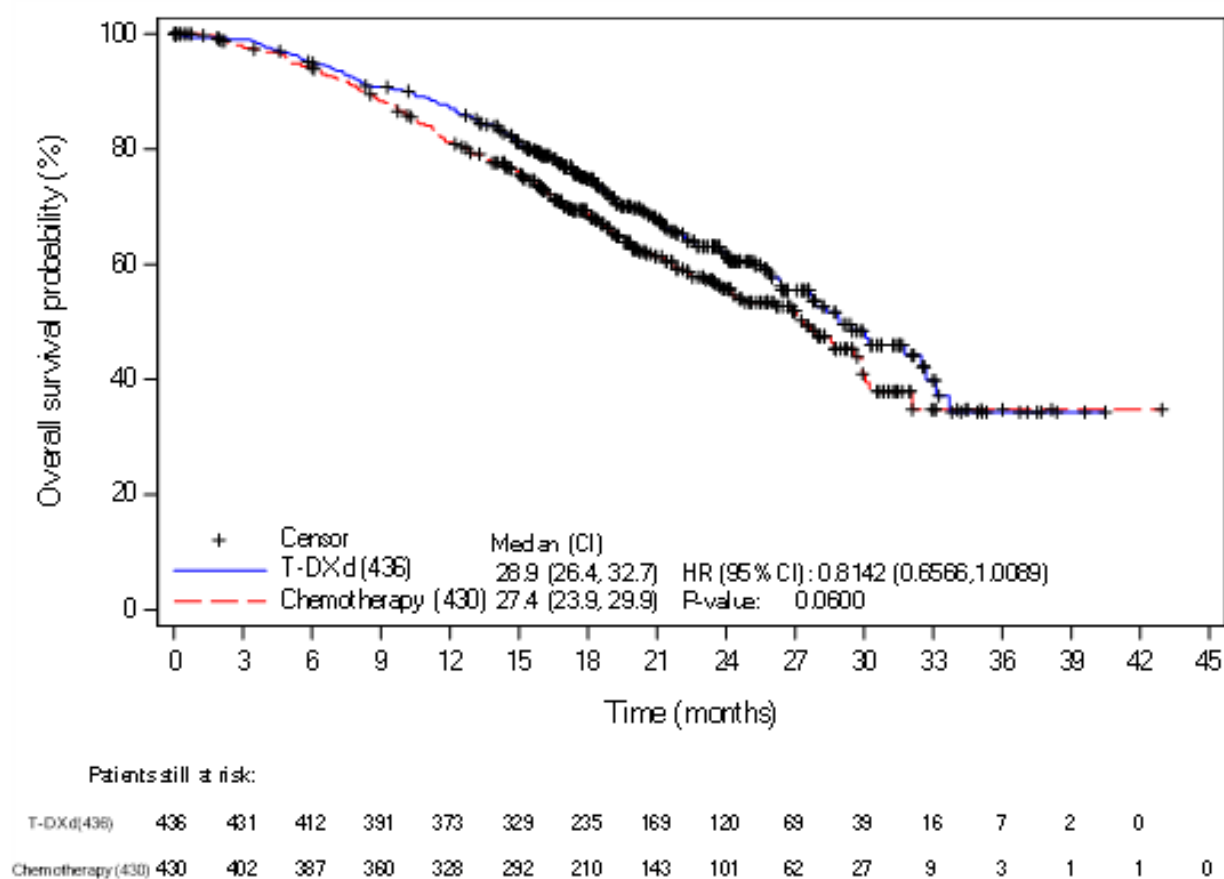


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxotecan

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Breast06	PFS nach BICR und Prüfarzt Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der Progression der Erkrankung oder bis zum Tod (unabhängig von der Ursache, wenn keine Progression vorlag), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Erfassung des PFS erfolgte unabhängig davon, ob die randomisierte Therapie abgebrochen wurde oder vor der Progression der Erkrankung eine andere Krebstherapie begonnen wurde. Die Feststellung einer Progression erfolgte: 1. nach den Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) Version 1.1 durch ein Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review, BICR) sowie 2. durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt. Die Evaluierungen erfolgen zum Screening und ab Behandlungsbeginn alle 6 Wochen $\pm$ 7 Tage. Patient*innen wurden wie folgt zensiert: • Patient*innen, bei denen keine Tumorevaluierungen nach Baseline vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Patient*innen, bei denen ein PFS-Ereignis nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Tumorevaluierungen eintrat, wurden zum Zeitpunkt dieser letzten Evaluierung zensiert. • Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und keine Progression vorwiesen, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert. PFS2 nach Prüfarzt PFS2 war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung unter der Folgetherapie oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Folgetherapie war definiert als die erste neue systemische Krebstherapie, die nach Abbruch der Studientherapie (unabhängig von dem Grund des Abbruchs) begonnen wurde. Das Versterben vor dem Beginn einer Folgetherapie zählt als PFS2-Ereignis. Genauso zählt ein Versterben nach Abbruch der Folgetherapie als Ereignis, falls zuvor keine zweite Folgetherapie begonnen wurde. Die Feststellung einer Progression erfolgte durch die die Prüfarztin oder den Prüfarzt. Patient*innen, die keine Folgetherapie erhielten oder bei denen kein PFS2-Ereignis auftrat, wurden zum Zeitpunkt des Studienendes, zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie, oder dem Datum des letzten Kontakts, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat, zensiert. Die Auswertung des PFS und PFS2 im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des FAS. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt.

Grafisch wurden die Überlebenszeiten als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der zensierten Patient*innen und der detaillierte Grund für die Zensierung wurden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Die Analysen waren präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.03.2024 herangezogen.
BICR: Blinded Independent Central Review; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PFS: Progressionsfreies Überleben

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
PFS (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PFS (Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PFS2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Feststellung der Progression durch ein BICR erfolgte verblindet, ein Versterben kann auch bei einer unverblindeten Erhebung objektiv bewertet werden. Die Beurteilung der Progression durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt bei PFS und PFS2 erfolgte unverblindet. Die Auswertung der Endpunkte des PFS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte des PFS als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (BICR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	269 (61,7)	13,2 [12,0; 15,2]	271 (63,0)	8,1 [7,0; 9,0]	0,6376 [0,5379; 0,7558]	<0,0001
Patient*innen zensiert	167 (38,3)		159 (37,0)			
Zensierte RECIST Progression	8 (1,8)		10 (2,3)			
Zensierte Todesfälle	29 (6,7)		33 (7,7)			
Kein PFS-Ereignis	122 (28,0)		92 (21,4)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	8 (1,8)		24 (5,6)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Progression der Erkrankung (festgestellt durch ein BICR) oder zu versterben um 36 % (HR [95 %-KI]: 0,6376 [0,5379; 0,7558], p<0,0001). Im T-DXd-Arm hatten insgesamt 269 Patient*innen (61,7 %) ein PFS-Ereignis, wobei die mediane Ereigniszeit bei 13,2 Monaten lag. Im Vergleichsarm trat bei insgesamt 271 Patient*innen (63,0 %) ein PFS-Ereignis mit einer medianen Ereigniszeit von 8,1 Monaten

auf. Die Differenz der medianen Ereigniszeiten zwischen den Behandlungsarmen lag bei 5,1 Monaten zugunsten von T-DXd.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	315 (72,2)	13,1 [11,2; 13,4]	341 (79,3)	7,0 [6,3; 7,5]	0,51 [0,44; 0,60]	<0,0001
Patient*innen zensiert	121 (27,8)		89 (20,7)			
Zensierte RECIST Progression	2 (0,5)		7 (1,6)			
Zensierte Todesfälle	9 (2,1)		16 (3,7)			
Kein PFS-Ereignis	104 (23,9)		45 (10,5)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	6 (1,4)		21 (4,9)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test Quelle: (61) FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Progression der Erkrankung (festgestellt durch einen Prüfarzt) oder zu versterben um 48 % (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,44; 0,60], p<0,0001). Im T-DXd-Arm hatten insgesamt 315 Patient*innen (72,2 %) ein PFS-Ereignis, wobei die mediane Ereigniszeit bei 13,1 Monaten lag. Im Vergleichsarm trat bei insgesamt 341 Patient*innen (79,3 %) ein PFS-Ereignis mit einer medianen Ereigniszeit von 7,0 Monaten

auf. Die Differenz der medianen Ereigniszeiten zwischen den Behandlungsarmen lag bei 6,1 Monaten zugunsten von T-DXd.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben 2“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	228 (52,3)	20,3 [18,9; 23,8]	278 (64,7)	14,7 [13,5; 15,9]	0,6180 [0,5181; 0,7363]	<0,0001
Patient*innen zensiert	208 (47,7)		152 (35,3)			
Keine nachfolgende Krebstherapie	5 (1,1)		2 (0,5)			
Kein PFS 2-Ereignis	196 (45,0)		125 (29,1)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	7 (1,6)		25 (5,8)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024						
b: Analysepopulation: FAS						
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet						
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells						
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test						
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Die Behandlung mit T-DXd führte im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos, unter der Folgetherapie eine Progression zu erleiden oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,6180 [0,5181; 0,7363], p<0,0001).

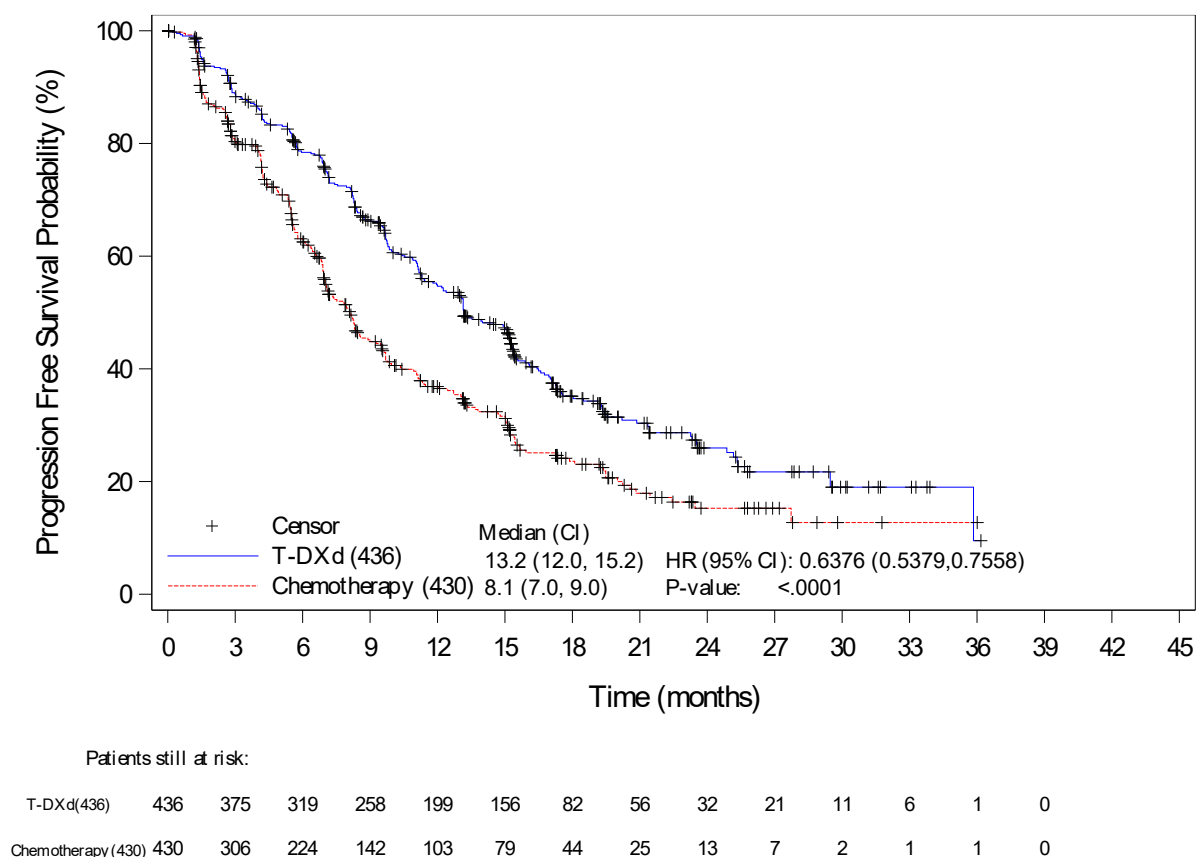


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

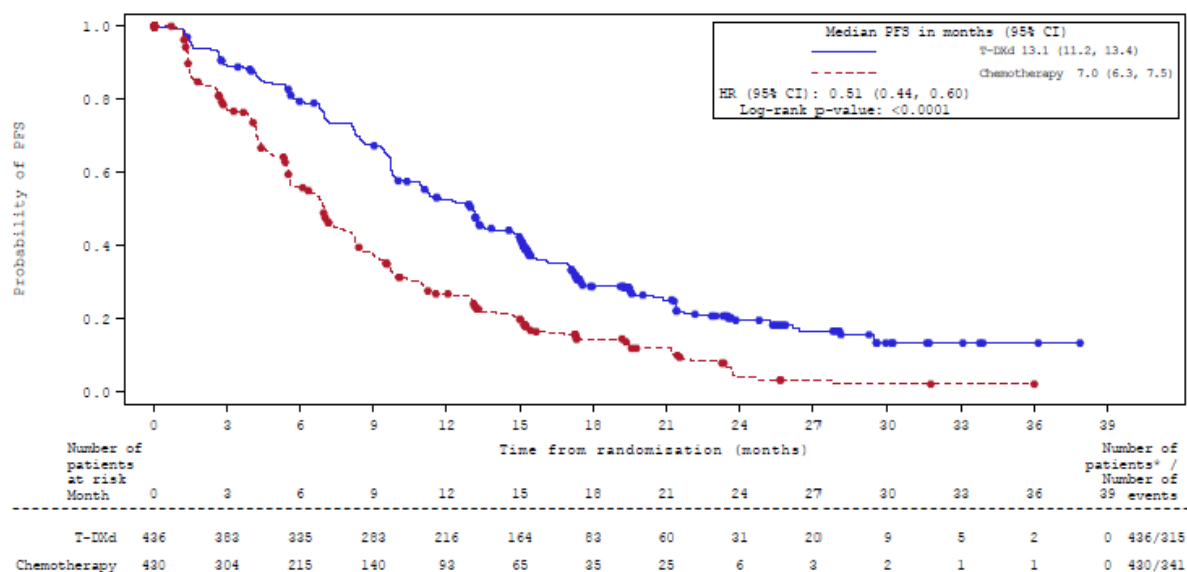


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

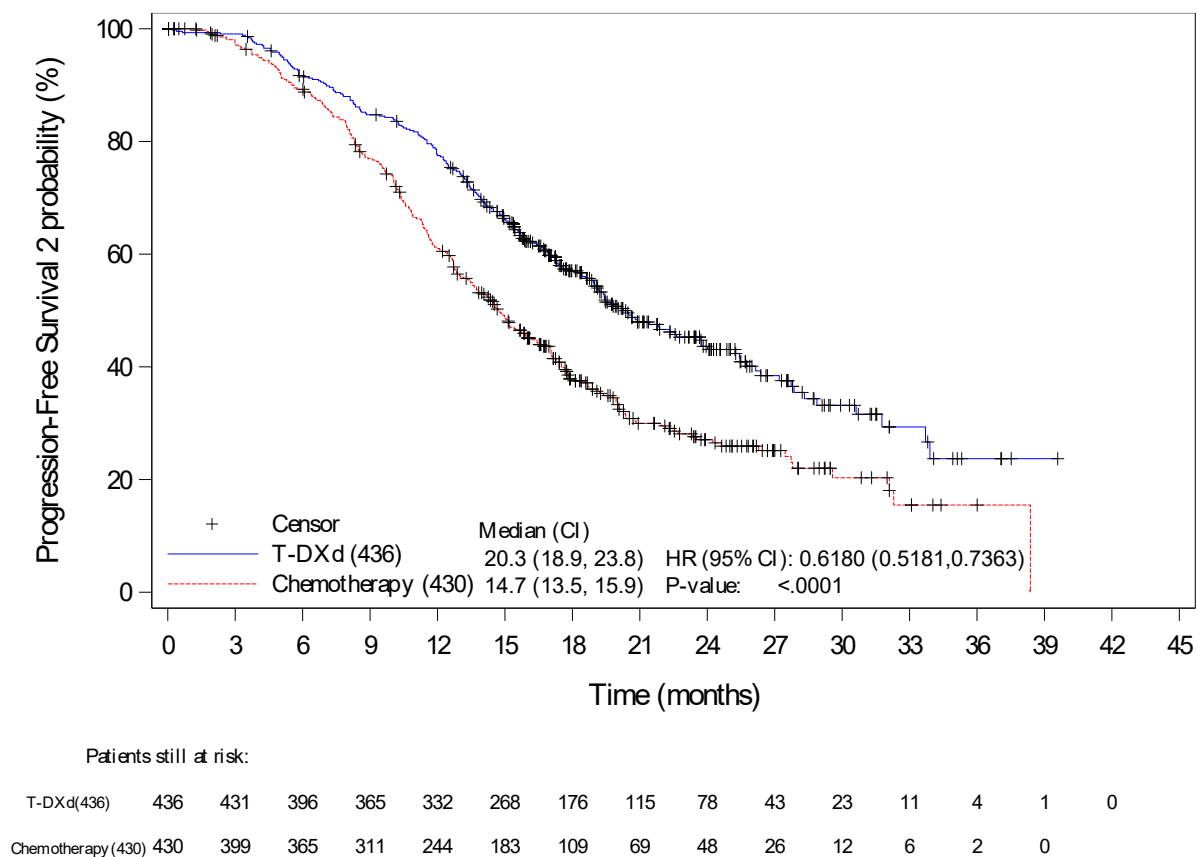


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen – RCT (ergänzend dargestellt)

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung der Endpunkte zum Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast06	Die Tumorevaluierungen nach RECIST-Kriterien Version 1.1 fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung, dem Versterben, dem Entzug der Einwilligungserklärung, dem Verlust des Follow-up oder dem Behandlungsabbruch statt. Das Tumoransprechen lässt sich nach RECIST-Kriterien Version 1.1 in die Kategorien CR, PR, PD oder stabile Erkrankung einordnen (siehe Tabelle 4-5). Objektive Ansprechrates und bestätigte objektive Ansprechrates nach BICR und Prüfarzt Es wurde die ORR betrachtet, bei der ein CR oder PR als bestes Gesamtansprechen nachgewiesen wurde. Für eine bestätigte ORR musste das Gesamtansprechen durch eine zweite Bewertung bestätigt werden. Die Bewertung wurde durch ein BICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1 vorgenommen, bzw. durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt. Die Auswertung der ORR und der bestätigten ORR erfolgte anhand des FAS. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der ORR und bestätigten ORR (nach BICR und Prüfarzt) zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Variablen „vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren“ (ja vs. nein) und „HER2 IHC-Expression“ (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC >0 <1+) verwendet. Die Ergebnisse der Analyse werden in Form eines OR zusammen mit dem zugehörigen Konfidenzintervall und dem p-Wert dargestellt. Für einen weiteren Vergleich zwischen T-DXd und der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden das RR und die RD auf einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2x2-Kontingenztafel abgeleitet. Zu diesen Schätzungen werden asymptotische zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle angegeben. Klinische Kontrollrate nach BICR und Prüfarzt Die DCR beschreibt den Anteil der Patient*innen mit CR, PR (ohne Bestätigung) oder stabiler Erkrankung (ohne nachfolgende Krebstherapie; für diese Analyse gilt eine Strahlentherapie nicht als nachfolgende Krebstherapie) als bestes Gesamtansprechen mindestens 23 Wochen nach der Randomisierung. Die Auswertung der DCR erfolgte anhand des FAS analog zur Auswertung der ORR. Dauer des Ansprechens Die DOR wurde definiert als die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen und der Progression der Erkrankung oder dem Versterben (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Die Feststellung eines objektiven Ansprechens und der Progression erfolgte durch ein BICR nach RECIST-Kriterien Version 1.1. Die DOR wurde nur für Patient*innen im FAS mit bestätigtem objektivem Ansprechen betrachtet, die Zensurierung erfolgte analog zur PFS-Analyse. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Grafisch wurden die Überlebenszeiten als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der zensierten Patient*innen und der detaillierte Grund für die Zensurierung wurden zusammen mit dem Median für jede

Studie	Operationalisierung
	Behandlung dargestellt.
	Für die Analysen wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 18.03.2024 herangezogen.
BICR: Blinded Independent Central Review; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CR: Komplettes Ansprechen; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrte; PD: Progression der Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Teilweises Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

4.3.1.3.1.2.2.1 Tumoransprechen: Bestätigte objektive Ansprechrte – RCT

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zum Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
ORR (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ORR (Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Bestätigte ORR (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bestätigte ORR (Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to treat; ORR: Objektive Ansprechrte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet, die Bewertung durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt nicht. Die Auswertung der Endpunkte ORR und bestätigte ORR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-

Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte ORR und bestätigte ORR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Endpunkte „Objektive Ansprechrates (ORR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b	T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
	n (%) [95 %-KI] ^c	n (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^e [95 %-KI]	RD ^f [95 %-KI]	p-Wert ^d
ORR (BICR)	268 (61,5) [56,7; 66,1]	158 (36,7) [32,2; 41,5]	2,76 [2,10; 3,64]	1,67 [1,45; 1,93]	0,25 [0,18; 0,31]	<0,0001
ORR (Prüfarzt)	268 (61,5) [56,7; 66,1]	167 (38,8) [34,2; 43,6]	2,52 [1,92; 3,32]	1,58 [1,38; 1,82]	0,23 [0,16; 0,29]	<0,0001
Bestätigte ORR (BICR)	250 (57,3) [52,5; 62,0]	134 (31,2) [26,8; 35,8]	2,98 [2,26; 3,94]	1,84 [1,56; 2,16]	0,26 [0,20; 0,33]	<0,0001
Bestätigte ORR (Prüfarzt)	245 (56,2) [51,4; 60,9]	132 (30,7) [26,4; 35,3]	2,91 [2,20; 3,85]	1,83 [1,55; 2,16]	0,25 [0,19; 0,32]	<0,0001
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode d: OR und das entsprechende 95 %-KI bestimmt anhand eines logistischen Regressionsmodells. Der p-Wert basiert auf der doppelten Änderung der Log-Likelihood. Bei 2x2- Kontingenztabelle mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen e: Anhand einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2x2-Kontingenztabelle mit dem dazugehörigen asymptotischen zweiseitigen 95-%-KI abgeleitet; bei 2x2- Kontingenztabelle mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen f: Anhand einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2x2-Kontingenztabelle mit dem dazugehörigen asymptotischen zweiseitigen 95-%-KI abgeleitet BICR: Blinded Independent Central Review; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.						

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer größeren ORR und bestätigten ORR, sowohl beurteilt durch ein BICR als auch durch die

Prüfärztin oder den Prüfarzt. Dieser Unterschied ist in allen Fällen statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,67 [1,45; 1,93], $p < 0,0001$ bzw. 1,84 [1,56; 2,16], $p < 0,0001$ gemäß BICR; RR [95 %-KI]: 1,58 [1,38; 1,82], $p < 0,0001$ bzw. 1,83 [1,55; 2,16], $p < 0,0001$ gemäß Prüfärztin oder Prüfarzt). Im T-DXd-Arm sprachen gemäß BICR 61,5 % bzw. 57,3 % der Patient*innen auf die Behandlung an (nach Prüfärztin oder Prüfarzt 61,5 % bzw. 56,2 %), d. h. sie erreichten ein bestätigtes CR oder PR als bestes Gesamtansprechen. Im Vergleichsarm lag der Anteil gemäß BICR bei 36,7 % bzw. 31,2 %. Nach Einschätzung durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt lag der Anteil der Patient*innen im Vergleichsarm bei 38,8 % bzw. 30,7 %.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen: Bestätigte klinische Kontrollrate – RCT

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „bestätigte klinische Kontrollrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
DCR (BICR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DCR (Prüfarzt)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BICR: Blinded Independent Central Review; DCR: Klinische Kontrollrate; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet, die Bewertung durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt nicht. Die Auswertung des Endpunkts DCR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte DCR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Endpunkt „klinische Kontrollrate (DCR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b	T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
	n (%) [95 %-KI] ^c	n (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^e [95 %-KI]	RD ^f [95 %-KI]	p-Wert ^d
DCR (BICR)	350 (80,3) [76,2; 83,9]	249 (57,9) [53,1; 62,6]	2,97 [2,20; 4,05]	1,39 [1,26; 1,52]	0,22 [0,16; 0,29]	<0,0001
DCR (Prüfarzt)	358 (82,1) [78,2; 85,6]	250 (58,1) [53,3; 62,8]	3,31 [2,44; 4,54]	1,41 [1,29; 1,55]	0,24 [0,18; 0,30]	<0,0001

a: Datenschnitt vom 18.03.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode
d: OR und das entsprechende 95 %-KI bestimmt anhand eines logistischen Regressionsmodells. Der p-Wert basiert auf der doppelten Änderung der Log-Likelihood; bei 2x2- Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen
e: Anhand einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2x2-Kontingenztafel mit dem dazugehörigen asymptotischen zweiseitigen 95%-KI abgeleitet; bei 2x2- Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen
f: Anhand einer Prozentpunkteskala auf der Grundlage einer 2x2-Kontingenztafel mit dem dazugehörigen asymptotischen zweiseitigen 95%-KI abgeleitet

BICR: Blinded Independent Central Review; DCR: Klinische Kontrollrate; FAS: Full Analysis Set;
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz;
RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer größeren DCR, sowohl beurteilt durch ein BICR als auch durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt. Dieser Unterschied ist in beiden Fällen statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,39 [1,26; 1,52], $p < 0,0001$ gemäß BICR; RR [95 %-KI]: 1,41 [1,29; 1,55], $p < 0,0001$ gemäß Prüfarztin oder Prüfarzt). Im T-DXd-Arm erreichten gemäß BICR 80,3 % der Patient*innen ein bestätigtes CR, ein PR oder eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen (gemäß Prüfarztin oder Prüfarzt 82,1 %); im Vergleichsarm lag der entsprechende Anteil bei 57,9 % bzw. 58,1 %.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2.2.3 Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens – RCT

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkt „Dauer des bestätigten Ansprechens“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
DOR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DOR: Dauer des Ansprechens; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet, die Bewertung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt nicht. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte DOR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte ORR als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n / N ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	n / N ^c (%)	Median in Monaten ^d [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI]	p-Wert ^f
Patient*innen mit Ereignis	156 /268 (58,2)	13,7 [11,8; 15,4]	99 / 158 (62,7)	7,3 [6,0; 10,8]	0,5918 [0,4589; 0,7669]	0,0001
Patient*innen zensiert	112 /268 (41,8)		59 / 158 (37,3)			
Zensierte RECIST Progression	5 /268 (1,9)		3 / 158 (1,9)			
Zensierte Todesfälle	14 /268 (5,2)		12 / 158 (7,6)			
Kein PFS-Ereignis	90 /268 (33,6)		39 / 158 (24,7)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	3 / 268 (1,1)		5 / 158 (3,2)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024						
b: Analysepopulation: FAS						
c: Anzahl der Patient*innen mit objektivem Ansprechen						
d: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.						
e: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells						
f: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test						
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für die mediane DOR zeigt sich im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,5918 [0,4589; 0,7669]; p=0,0001). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Dauer des Ansprechens im T-DXd-Arm 13,7 Monate und im Vergleichsarm 7,3 Monate. Die Differenz der medianen Dauer des Ansprechens lag bei 6,4 Monaten.

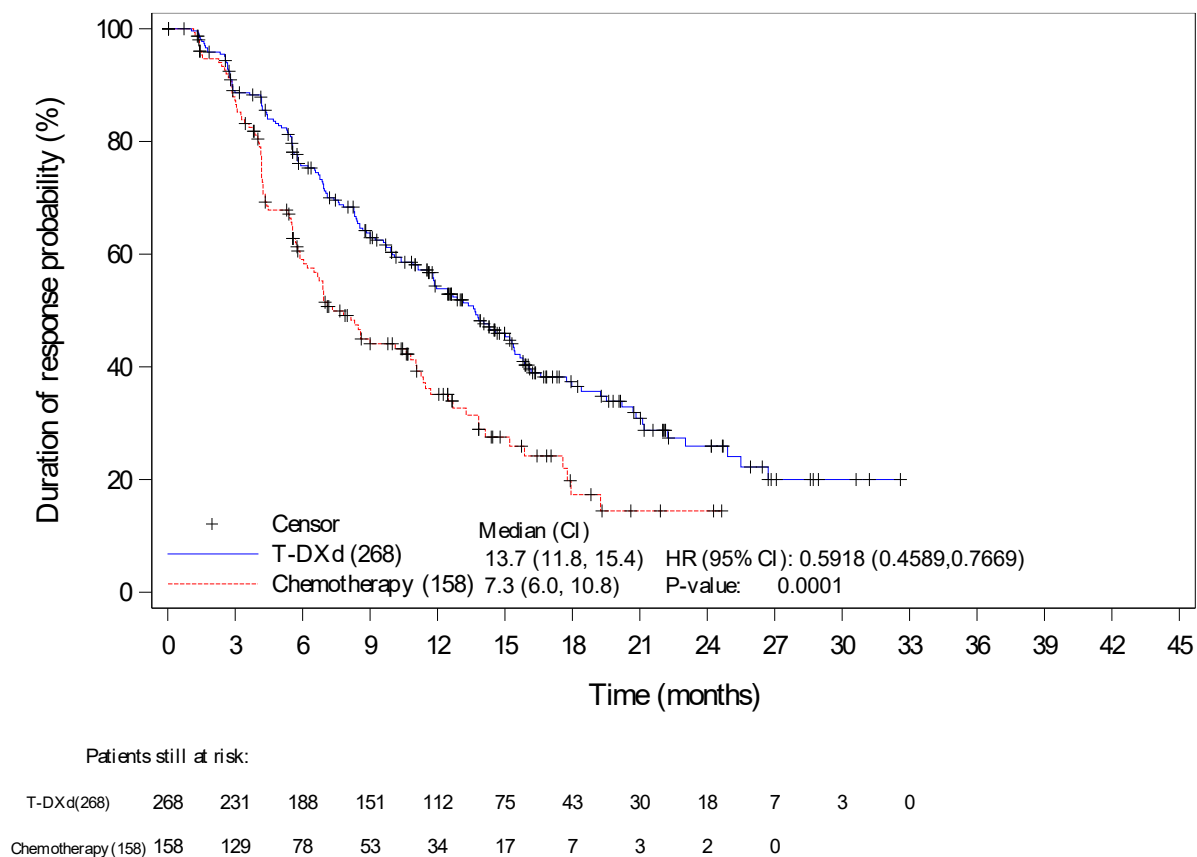


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des bestätigten Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur Hospitalisierung – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast06	Die Zeit bis zur Hospitalisierung wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Hospitalisierung während der Studienbehandlung. Patient*innen ohne Hospitalisierung wurden zum Zeitpunkt des Versterbens, dem Tag der letzten Studienbehandlung + 40 (+ 7) Tage, dem Beginn einer neuen Antitumorthherapie oder dem Tag des letzten Kontakts zensiert, je nachdem, welches Ereignis am frühesten auftrat. Die Auswertung der Zeit bis zur Hospitalisierung im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des FAS. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Grafisch wurden die Überlebenszeiten als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein Ereignis auftrat, sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der zensierten Patient*innen und der detaillierte Grund für die Zensierung wurden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt. Es wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 18.03.2024 herangezogen
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
Zeit bis zur Hospitalisierung	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der Hospitalisierung war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur Hospitalisierung erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	111 (25,5)	NBB [NBB; NBB]	87 (20,2)	NBB [22,1; NBB]	0,8937 [0,6734; 1,1897]	0,4378
Patient*innen zensiert	325 (74,5)		343 (79,8)			
Keine Hospitalisierung bis zum letzten Kontakt	73 (16,7)		59 (13,7)			
Letzte Studientherapie + 47 Tage	98 (22,5)		72 (16,7)			
Beginn einer Folgetherapie	154 (35,3)		212 (49,3)			

a: Datenschnitt vom 18.03.2024

b: Analysepopulation: FAS

c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.

d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells

e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

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

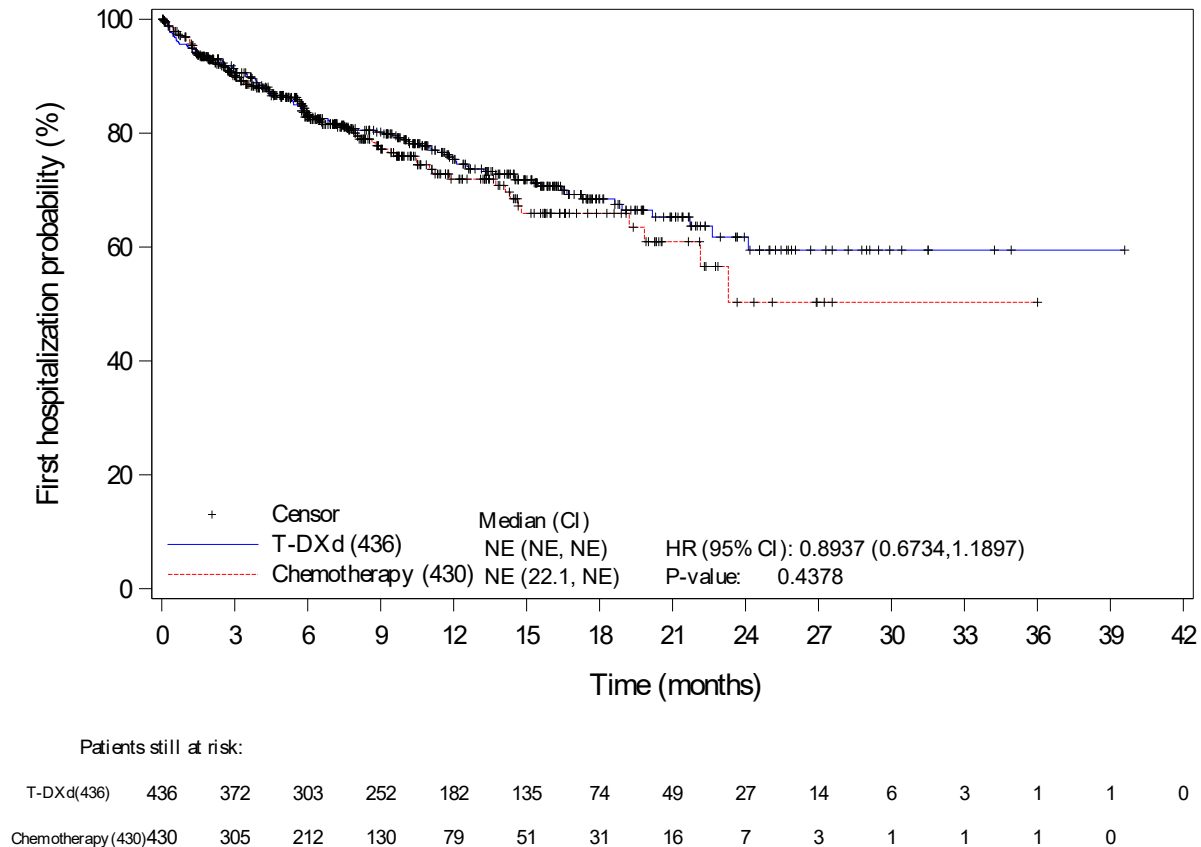


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2.4 EQ-5D-5L VAS – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast06	Der EQ-5D-5L besteht aus einem Fragebogen, der 5 gesundheitsbezogene Domänen abdeckt (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst) und einer visuellen Analogskala (VAS). Patient*innen beurteilen ihren Gesundheitszustand selbst anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegenden Analysen transformiert, sodass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet. Der EQ-5D-5L wurde zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle 3 Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben. Zur Analyse des Endpunkts wurde die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Ergänzend wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS dargestellt. Sie wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline. Patient*innen, bei denen keine Werte der EQ-5D-5L VAS nach Baseline vorlagen, wurden zur Randomisierung zensiert. Patient*innen bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert. Patient*innen, die keine auswertbaren Erhebungen, keine Erhebung zu Baseline, oder keine Daten nach der Baseline oder einen Baseline-Wert aufweisen, der keine klinisch relevante Verschlechterung darstellt, werden am Tag der Randomisierung zensiert. Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf Basis des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Breast06 wird ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95%-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der EQ-5D-5L VAS mit zugehörigen 95%-KI grafisch dargestellt. Es wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 18.03.2024 herangezogen.
EQ-5D-5L: EuroQol 5-Dimensionen 5-Level Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
EQ-5D-5L VAS	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EQ-5D-5L: EuroQol 5-Dimensionen 5-Level Fragebogen; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-40: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert, n (%)	259 (59,4)	286 (66,5)
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 EQ-5D-5L: EuroQol 5-Dimensionen 5-Level Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala		

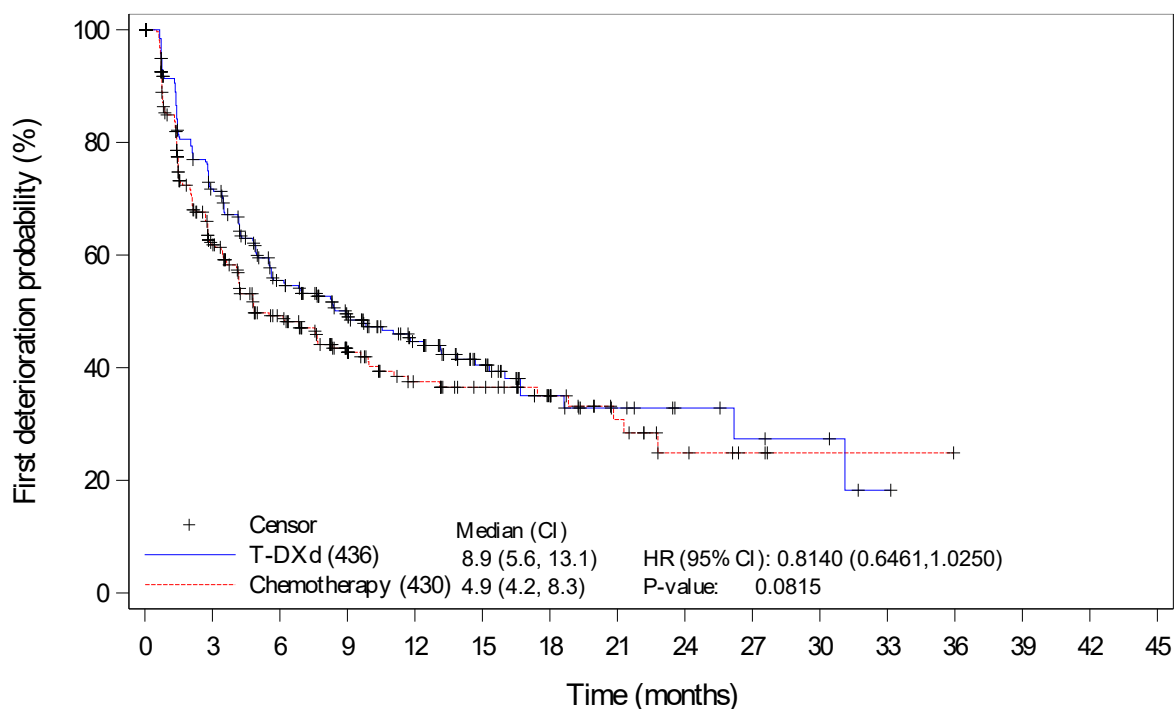
Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien der Anteil an Patient*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsarme nicht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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	141 (32,3)	8,9 [5,6; 13,1]	151 (35,1)	4,9 [4,2; 8,3]	0,8140 [0,6461; 1,0250]	0,0815
Patient*innen zensiert	295 (67,7)		279 (64,9)			
Baseline Wert erlaubt keine Verschlechterung	4 (0,9)		5 (1,2)			
Kein Wert zu Baseline	152 (34,9)		82 (19,1)			
Keine Verschlechterung	114 (26,1)		130 (30,2)			
Keine bewertbare Visite	25 (5,7)		62 (14,4)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. EQ-5D-5L: EuroQol 5-Dimensionen 5-Level Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala						

Bei 32,3 % der Patient*innen im T-DXd-Arm trat eine klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS auf, die mediane Ereigniszeit belief sich auf 8,9 Monate. Im Vergleichsarm hatten 35,1 % der Patient*innen eine Verschlechterung, wobei die mediane Ereigniszeit

4,9 Monate betrug. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,8140 [0,6461; 1,0250], $p=0,0815$).



Patients still at risk:

T-DXd (436)	436	176	122	91	64	40	17	11	7	5	4	1	0
Chemotherapy (430)	430	143	94	60	38	30	23	13	6	3	1	1	0

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	93 (21,3)	31,1 [16,0; NBB]	111 (25,8)	14,0 [9,9; NBB]	0,7255 [0,5492; 0,9564]	0,0230
Patient*innen zensiert	343 (78,7)		319 (74,2)			
Baseline Wert erlaubt keine Verschlechterung	4 (0,9)		5 (1,2)			
Verschlechterung nach ≥2 fehlenden Erhebungen	1 (0,2)		2 (0,5)			
Kein Wert zu Baseline	152 (34,9)		82 (19,1)			
Keine Verschlechterung	161 (36,9)		168 (39,1)			
Keine bewertbare Visite	25 (5,7)		62 (14,4)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. EQ-5D-5L: EuroQol 5-Dimensionen 5-Level Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala						

Bei 21,3 % der Patient*innen im T-DXd-Arm trat eine bestätigte klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS auf, die mediane Ereigniszeit belief sich auf 31,1 Monate. Im Vergleichsarm hatten 25,8 % der Patient*innen eine bestätigte Verschlechterung, wobei die mediane Ereigniszeit 14,0 Monate betrug. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,7255 [0,5492; 0,9564], p=0,0230).

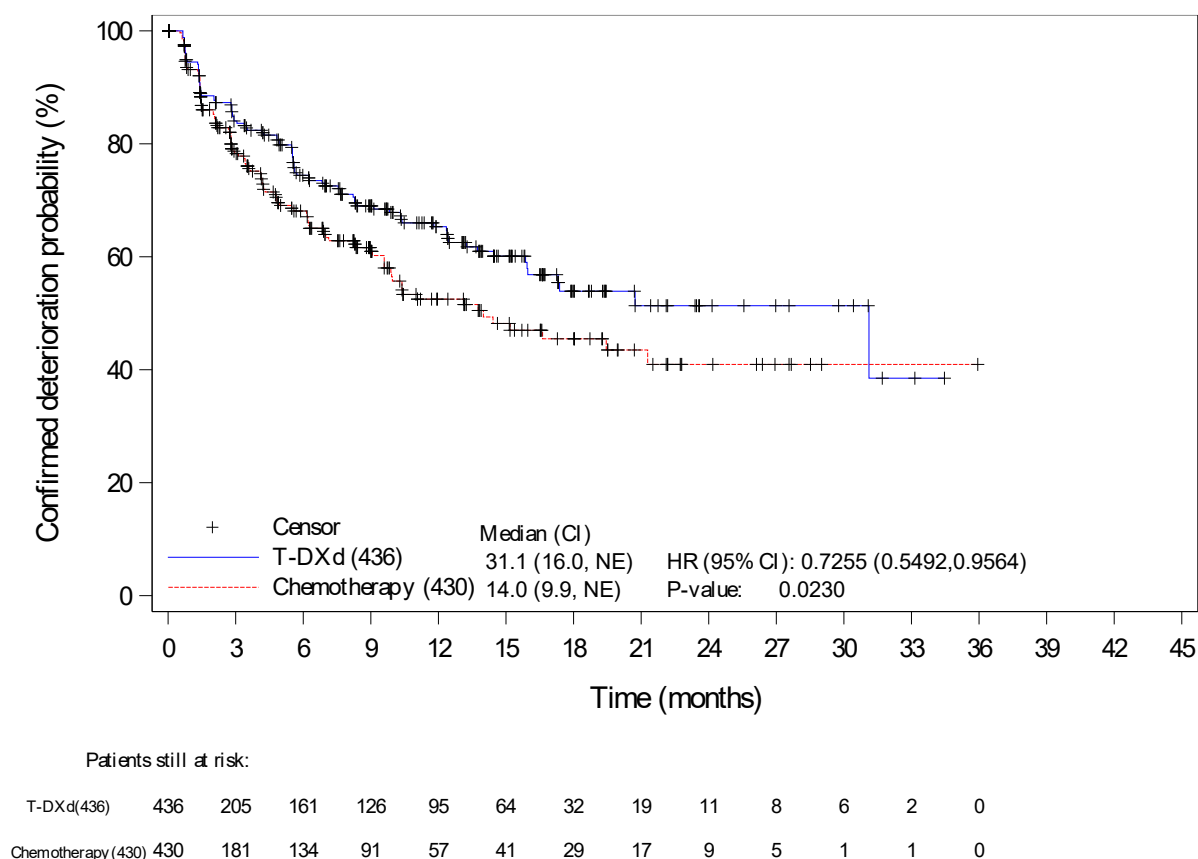


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde eine post hoc geplante Sensitivitätsanalyse der EQ-5D-5L VAS durchgeführt. Dabei wurden in den Auswertungen der „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ einmalige Verschlechterungen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt aufgetreten sind, nicht als bestätigte Verschlechterung betrachtet.

Im Gegensatz zur Hauptanalyse zeigt sich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	76 (17,4)	NBB [NBB; NBB]	90 (20,9)	NBB [14,0; NBB]	0,7402 [0,5437; 1,0051]	0,0547
Patient*innen zensiert	360 (82,6)		340 (79,1)			
Baseline Wert erlaubt keine Verschlechterung	4 (0,9)		5 (1,2)			
Verschlechterung nach ≥ 2 fehlenden Erhebungen	0		1 (0,2)			
Kein Wert zu Baseline	152 (34,9)		82 (19,1)			
Keine Verschlechterung	179 (41,1)		190 (44,2)			
Keine bewertbare Visite	25 (5,7)		62 (14,4)			

a: Datenschnitt vom 18.03.2024.

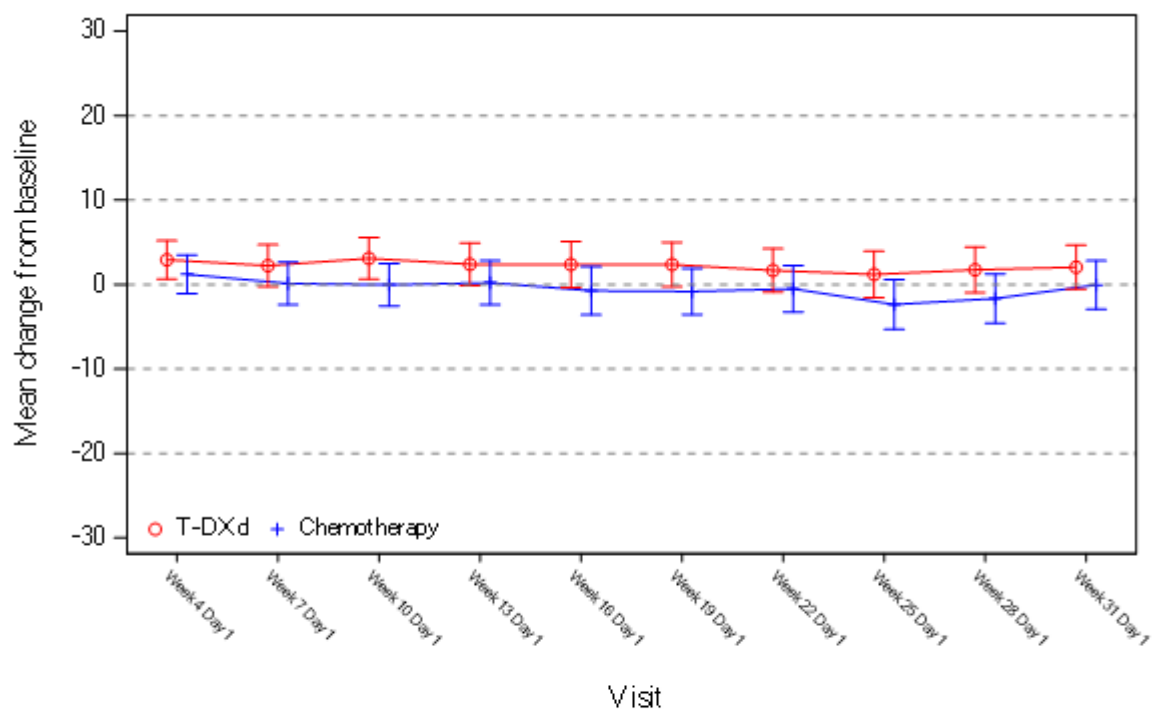
b: Analysepopulation: FAS.

c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.

d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.

e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.

EQ-5D-5L: EuroQol 5-Dimensionen 5-Level Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala



Number of subjects with an observation:

T-DXd	241	227	224	208	205	199	194	187	178	166
Chemotherapy	247	234	213	201	180	182	162	141	132	116

Abbildung 4-10: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c
Baseline	268 (61,5)	268/436 (61,5)	310 (72,1)	310/430 (72,1)
Woche 4 Tag 1	375 (86,0)	375/434 (86,4)	320 (74,4)	320/414 (77,3)
Woche 7 Tag 1	350 (80,3)	350/432 (81,0)	309 (71,9)	309/409 (75,6)
Woche 10 Tag 1	345 (79,1)	345/431 (80,0)	281 (65,3)	281/401 (70,1)
Woche 13 Tag 1	326 (74,8)	326/431 (75,6)	278 (64,7)	278/393 (70,7)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Woche 16 Tag 1	314 (72,0)	314/426 (73,7)	244 (56,7)	244/384 (63,5)
Woche 19 Tag 1	304 (69,7)	304/419 (72,6)	243 (56,5)	243/379 (64,1)
Woche 22 Tag 1	297 (68,1)	297/410 (72,4)	228 (53,0)	228/367 (62,1)
Woche 25 Tag 1	295 (67,7)	295/400 (73,8)	213 (49,5)	213/361 (59,0)
Woche 28 Tag 1	275 (63,1)	275/394 (69,8)	198 (46,0)	198/352 (56,3)
Woche 31 Tag 1	269 (61,7)	269/387 (69,5)	181 (42,1)	181/342 (52,9)
Woche 34 Tag 1	254 (58,3)	254/380 (66,8)	181 (42,1)	181/334 (54,2)
Woche 37 Tag 1	246 (56,4)	246/369 (66,7)	162 (37,7)	162/315 (51,4)
Woche 40 Tag 1	232 (53,2)	232/366 (63,4)	141 (32,8)	141/305 (46,2)
Woche 43 Tag 1	221 (50,7)	221/364 (60,7)	129 (30,0)	129/293 (44,0)
Woche 46 Tag 1	203 (46,6)	203/354 (57,3)	117 (27,2)	117/271 (43,2)
Woche 49 Tag 1	195 (44,7)	195/349 (55,9)	102 (23,7)	102/255 (40,0)
Woche 52 Tag 1	176 (40,4)	176/335 (52,5)	95 (22,1)	95/242 (39,3)
Woche 55 Tag 1	161 (36,9)	161/322 (50,0)	90 (20,9)	90/227 (39,6)
Woche 58 Tag 1	149 (34,2)	149/306 (48,7)	85 (19,8)	85/214 (39,7)
Woche 61 Tag 1	151 (34,6)	151/290 (52,1)	79 (18,4)	79/204 (38,7)
Woche 64 Tag 1	134 (30,7)	134/280 (47,9)	67 (15,6)	67/184 (36,4)
Woche 67 Tag 1	126 (28,9)	126/257 (49,0)	61 (14,2)	61/171 (35,7)
Woche 70 Tag 1	112 (25,7)	112/234 (47,9)	56 (13,0)	56/155 (36,1)
Woche 73 Tag 1	108 (24,8)	108/220 (49,1)	46 (10,7)	46/140 (32,9)
Woche 76 Tag 1	87 (20,0)	87/190 (45,8)	41 (9,5)	41/123 (33,3)
Woche 79 Tag 1	83 (19,0)	83/178 (46,6)	33 (7,7)	33/105 (31,4)
Woche 82 Tag 1	74 (17,0)	74/164 (45,1)	32 (7,4)	32/96 (33,3)
Woche 85 Tag 1	71 (16,3)	71/148 (48,0)	31 (7,2)	31/89 (34,8)
Woche 88 Tag 1	59 (13,5)	59/132 (44,7)	27 (6,3)	27/79 (34,2)
Woche 91 Tag 1	56 (12,8)	56/122 (45,6)	24 (5,6)	24/69 (34,8)
Woche 94 Tag 1	46 (10,6)	46/113 (40,7)	19 (4,4)	19/66 (28,8)
Woche 97 Tag 1	42 (9,6)	42/104 (40,4)	17 (4,0)	17/61 (27,9)
Woche 100 Tag 1	40 (9,2)	40/99 (40,4)	15 (3,5)	15/56 (26,8)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Woche 103 Tag 1	38 (8,7)	38/85 (44,7)	11 (2,6)	11/48 (22,9)
Woche 106 Tag 1	32 (7,3)	32/73 (43,8)	13 (3,0)	13/46 (28,3)
Woche 109 Tag 1	28 (6,4)	28/63 (44,4)	9 (2,1)	9/40 (22,5)
Woche 112 Tag 1	26 (6,0)	26/53 (49,1)	9 (2,1)	9/36 (25,0)
Woche 115 Tag 1	21 (4,8)	21/47 (44,7)	9 (2,1)	9/32 (28,1)
Woche 118 Tag 1	20 (4,6)	20/43 (46,5)	7 (1,6)	7/26 (26,9)
Woche 121 Tag 1	16 (3,7)	16/36 (44,4)	6 (1,4)	6/20 (30,0)
Woche 124 Tag 1	14 (3,2)	14/32 (43,8)	5 (1,2)	5/18 (27,8)
Woche 127 Tag 1	12 (2,8)	12/28 (42,9)	4 (0,9)	4/14 (28,6)
Woche 130 Tag 1	9 (2,1)	9/25 (36,0)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 133 Tag 1	10 (2,3)	10/21 (47,6)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 136 Tag 1	10 (2,3)	10/20 (50,0)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 139 Tag 1	6 (1,4)	6/14 (42,9)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 142 Tag 1	6 (1,4)	6/13 (46,2)	2 (0,5)	2/6 (33,3)
Woche 145 Tag 1	4 (0,9)	4/13 (30,8)	2 (0,5)	2/5 (40,0)
Woche 148 Tag 1	3 (0,7)	3/10 (30,0)	1 (0,2)	1/3 (33,3)
Woche 151 Tag 1	2 (0,5)	2/9 (22,2)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 154 Tag 1	2 (0,5)	2/5 (40,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 157 Tag 1	1 (0,2)	1/5 (20,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 160 Tag 1	2 (0,5)	2/4 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 163 Tag 1	2 (0,5)	2/3 (66,7)	0	0/1 (0)
Woche 166 Tag 1	1 (0,2)	1/2 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 169 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0
Woche 172 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf dem FAS), mit ausgefülltem Fragebogen. c: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf Anzahl der Patient*innen von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde), mit ausgefülltem Fragebogen. EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala				

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2.5 EORTC QLQ-C30-Symptomskalen– RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Breast06	Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen, der durch die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt wurde. Die Bewertung der momentanen Symptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt anhand der Einschätzungen durch die Patient*innen selbst. Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen. Über sechs Einzelfragen (im Folgenden als Items bezeichnet) werden Symptome erfasst, die häufig bei Krebspatient*innen auftreten (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Alle weiteren Fragen werden zusammengefasst in drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion) und den globalen Gesundheitsstatus. Die Fragen der Symptomskalen/-items und Funktionsskalen werden von Patient*innen auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig) bis 4 (sehr) beantwortet, während die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet werden. Der EORTC QLQ-C30 wurde zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle 3 Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben. Die Auswertung erfolgt über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen/Items in Werte zwischen 0 und 100. Die folgenden Symptomskalen und Items werden im Abschnitt Morbidität dargestellt: Symptomskalen • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz Items

Studie	Operationalisierung
	• Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhö • Finanzielle Schwierigkeiten Zur Analyse des Endpunkts wurde die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Ergänzend wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Sie wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline. Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf Basis des FAS. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Breast06 wird, wenn nicht anders angegeben, ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %- KI werden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 mit zugehörigen 95 %-KI grafisch dargestellt. Es wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 18.03.2024 herangezogen.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-47: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert, n (%)	287 (65,8)	300 (69,8)
Fatigue	287 (65,8)	300 (69,8)
Übelkeit und Erbrechen	287 (65,8)	300 (69,8)
Schmerz	287 (65,8)	300 (69,8)
Dyspnoe	287 (65,8)	300 (69,8)
Schlaflosigkeit	287 (65,8)	300 (69,8)
Appetitlosigkeit	287 (65,8)	300 (69,8)
Verstopfung	287 (65,8)	300 (69,8)
Diarrhö	287 (65,8)	300 (69,8)
Finanzielle Schwierigkeiten	287 (65,8)	300 (69,8)
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten^c [95 %-KI]	HR^d [95 %-KI]	p-Wert^e
Fatigue	221 (50,7)	1,4 [1,4; 2,8]	231 (53,7)	1,5 [1,4; 2,1]	0,8853 [0,7333; 1,0685]	0,2093

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Übelkeit und Erbrechen	225 (51,6)	1,6 [1,4; 2,1]	185 (43,0)	3,6 [2,8; 5,5]	1,5312 [1,2607; 1,8620]	< 0,0001
Schmerz	158 (36,2)	7,6 [4,9; 11,0]	186 (43,3)	3,0 [2,1; 4,2]	0,6826 [0,5509; 0,8449]	0,0005
Dyspnoe	151 (34,6)	9,7 [6,4; 15,2]	148 (34,4)	7,0 [4,8; 13,2]	0,9213 [0,7337; 1,1571]	0,4803
Schlaflosigkeit	148 (33,9)	8,9 [6,2; 13,8]	153 (35,6)	5,5 [4,1; 7,5]	0,8317 [0,6623; 1,0441]	0,1124
Appetitlosigkeit	201 (46,1)	2,2 [2,1; 2,9]	179 (41,6)	4,8 [3,5; 5,6]	1,2989 [1,0620; 1,5898]	0,0120
Verstopfung	194 (44,5)	3,5 [2,7; 4,8]	154 (35,8)	6,9 [4,8; 10,3]	1,4300 [1,1570; 1,7688]	0,0010
Diarrhö	172 (39,4)	6,2 [4,8; 8,4]	174 (40,5)	4,9 [3,5; 7,0]	0,8654 [0,6999; 1,0705]	0,1845
Finanzielle Schwierigkeiten	123 (28,2)	15,2 [11,0; NBB]	132 (30,7)	9,6 [7,5; 14,6]	0,8059 [0,6290; 1,0319]	0,0868
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.* e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. * * Der Parameter Fatigue wurde mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Variablen „vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren“ (ja vs. nein), und „HER2 IHC-Expression“ (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC >0 <1+). Für alle weiteren Parameter wurden unstratifizierte Analysen durchgeführt. CDK: Cyclin-abhängige Kinase; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 zeigen sich bei den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von

T-DXd (Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]: 1,5312 [1,2607; 1,8620]; $p < 0,0001$; Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]: 1,2989 [1,0620; 1,5898]; $p = 0,0120$; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 1,4300 [1,1570; 1,7688]; $p = 0,0010$). Bei der Symptomskala „Schmerz“ liegt zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd vor (HR [95 %-KI]: 0,6826 [0,5509; 0,8449]; $p = 0,0005$). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

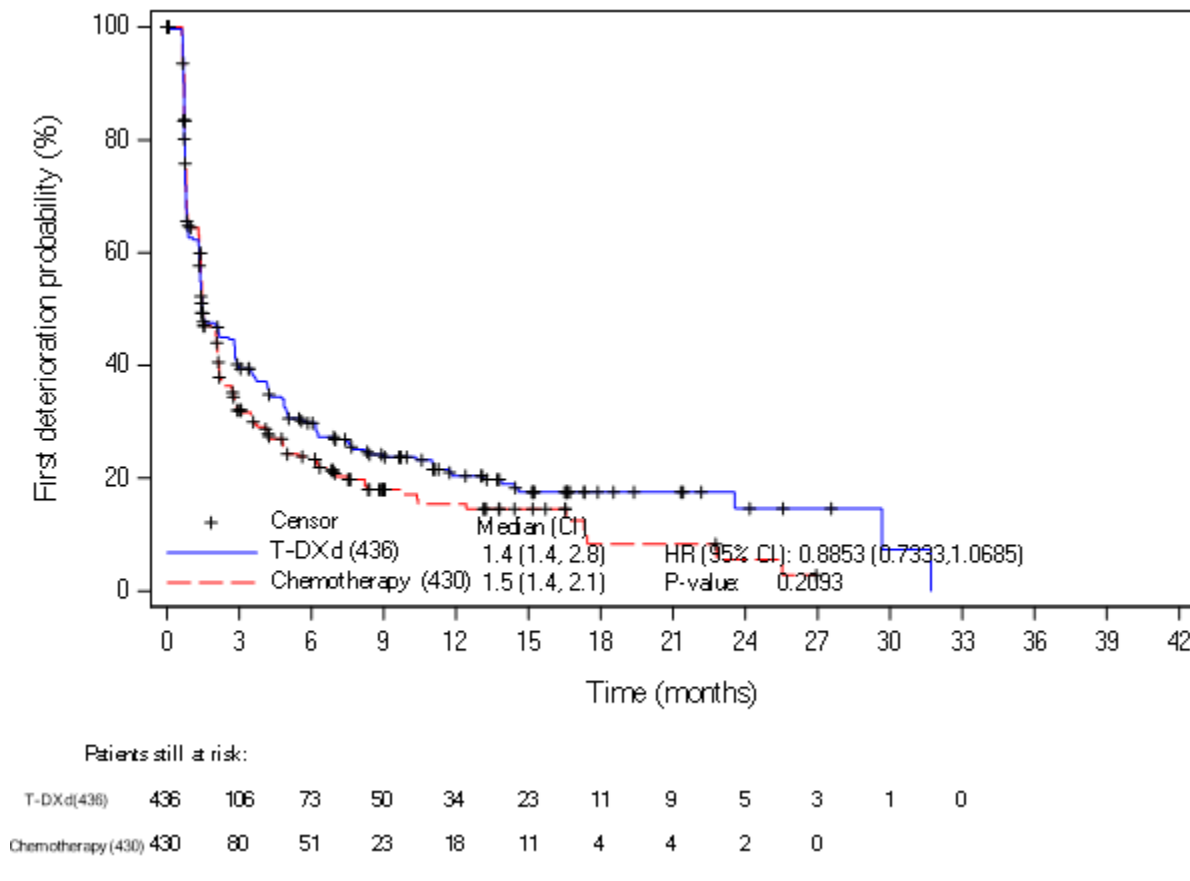


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

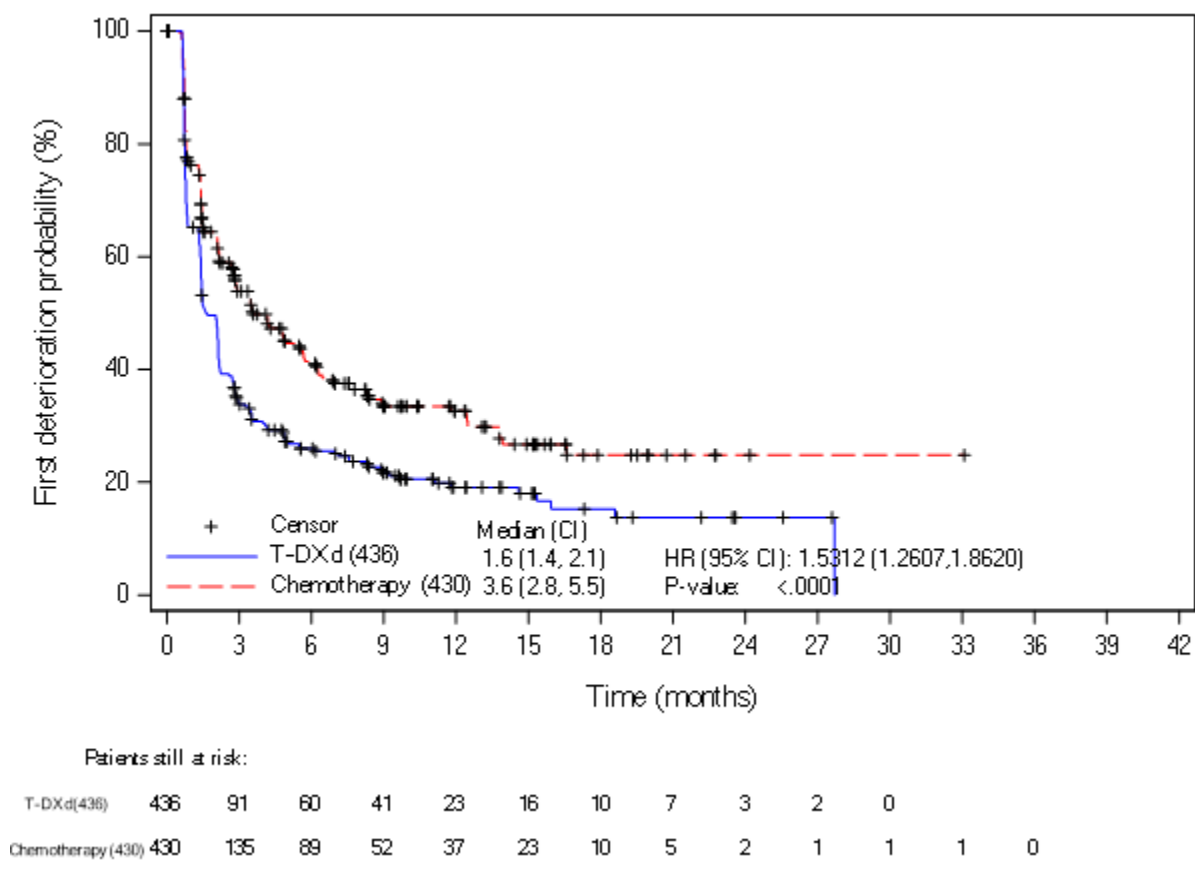


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

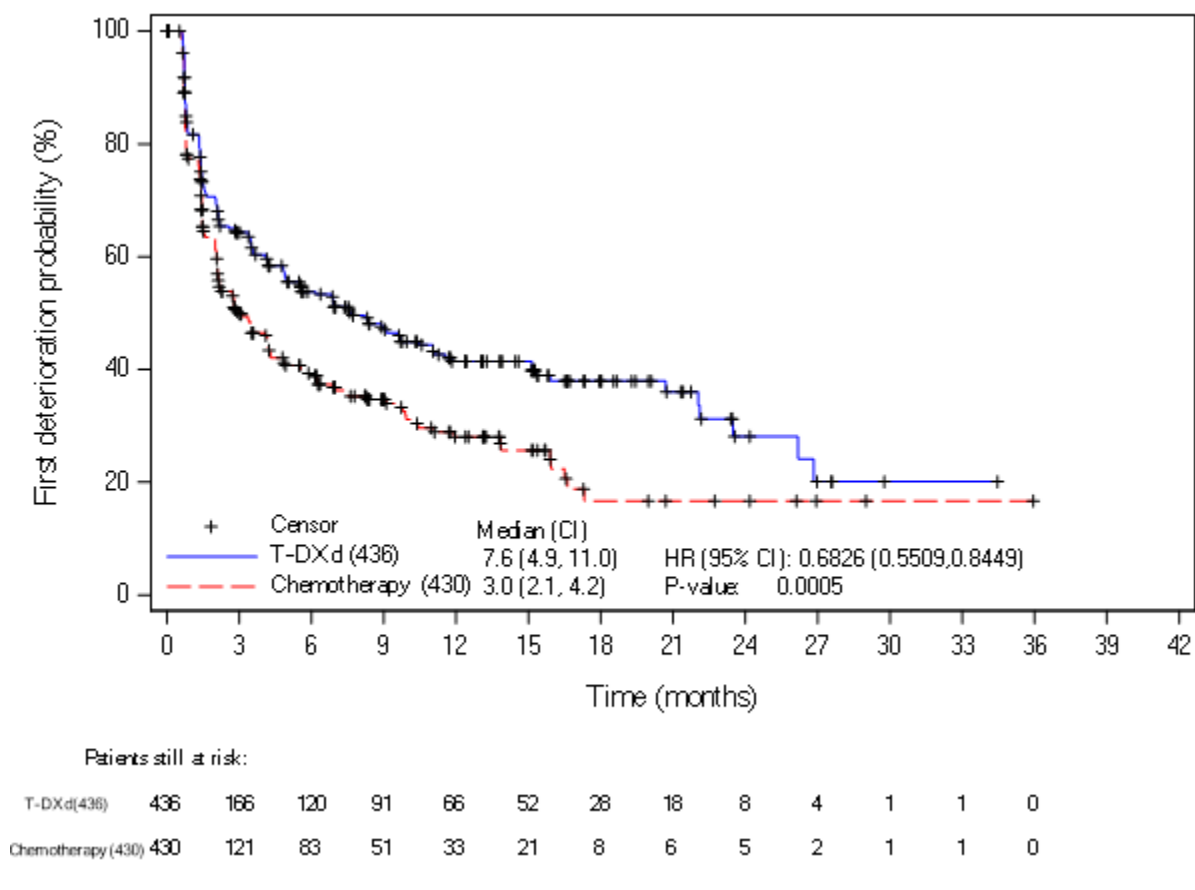


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

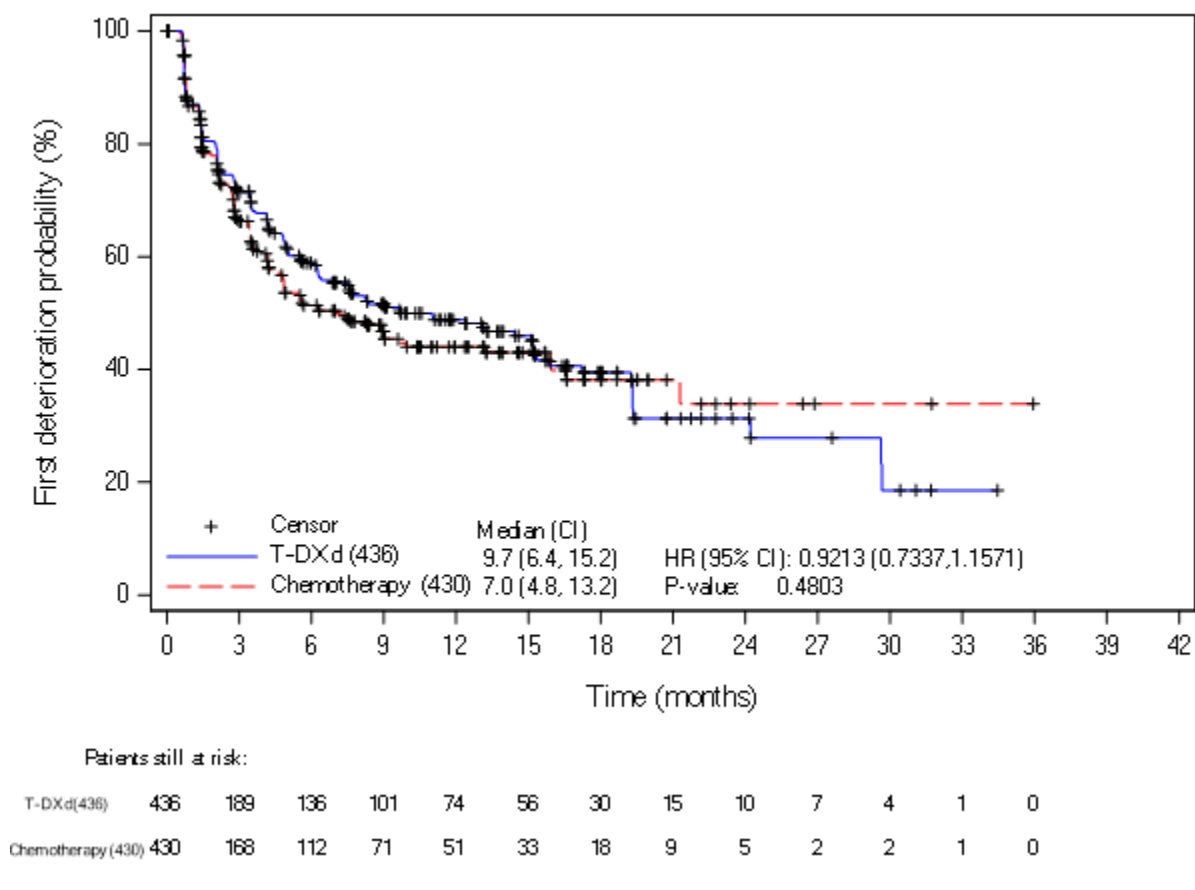


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

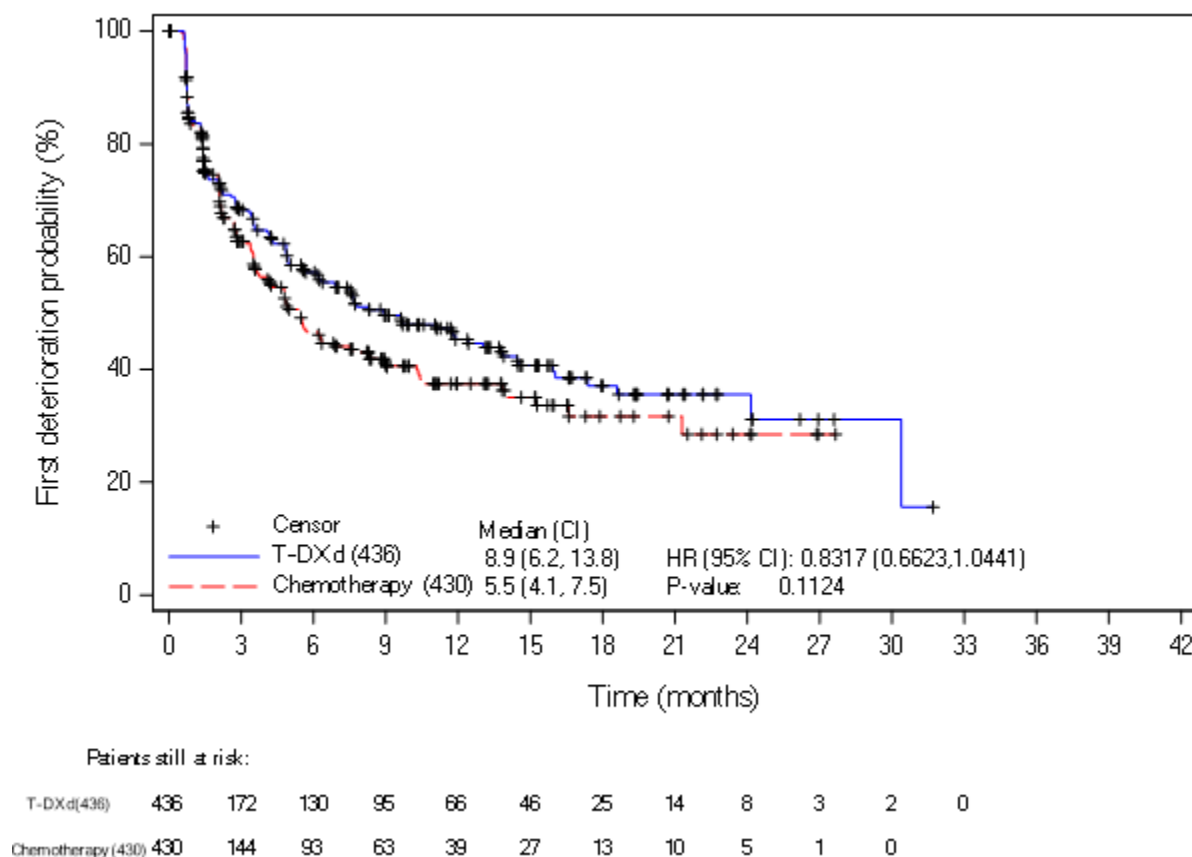


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

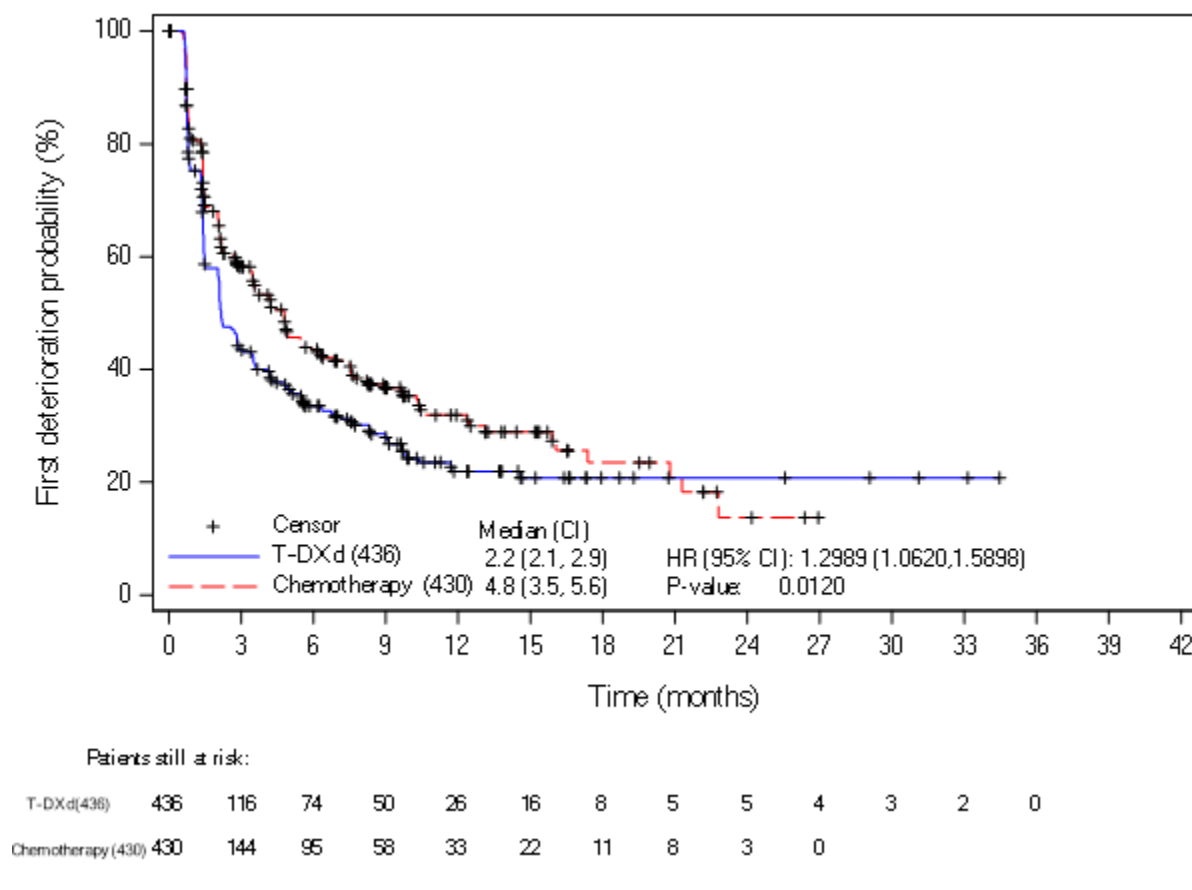


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

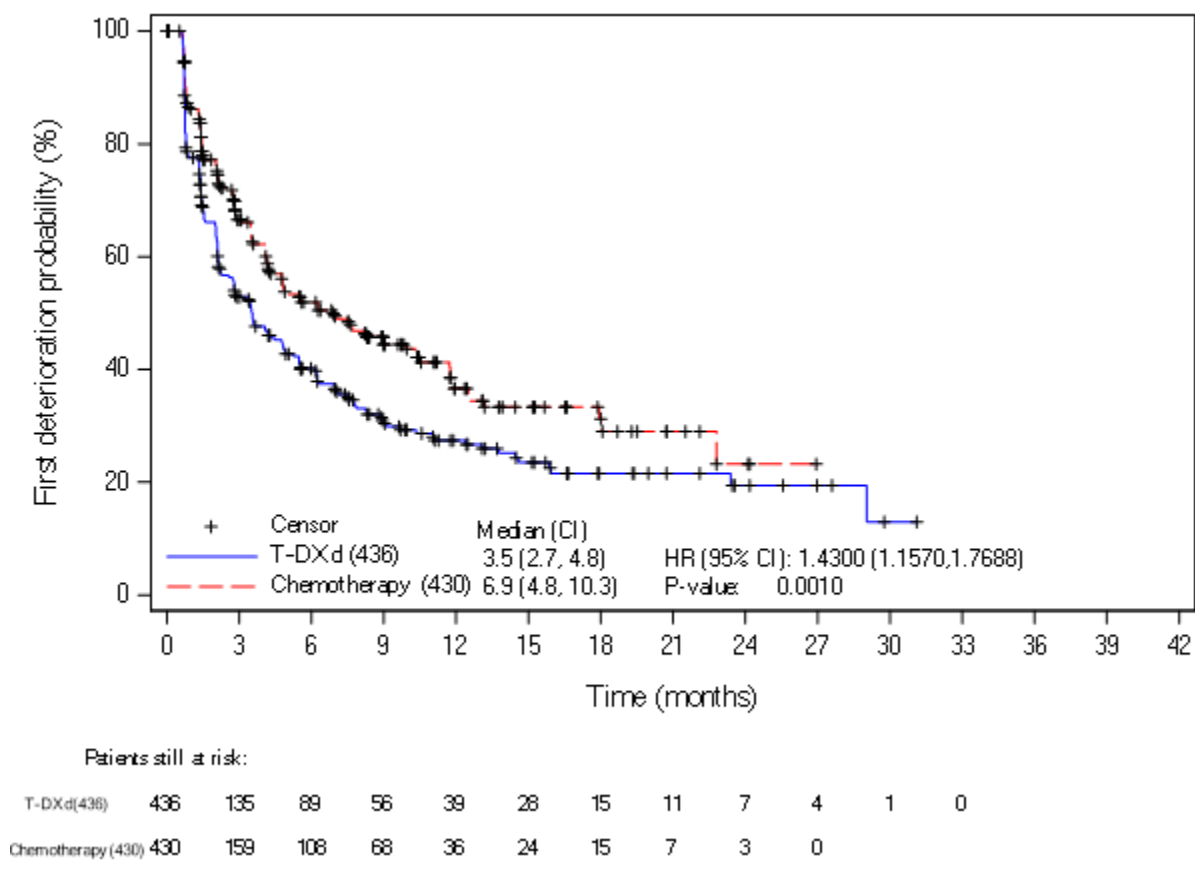


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

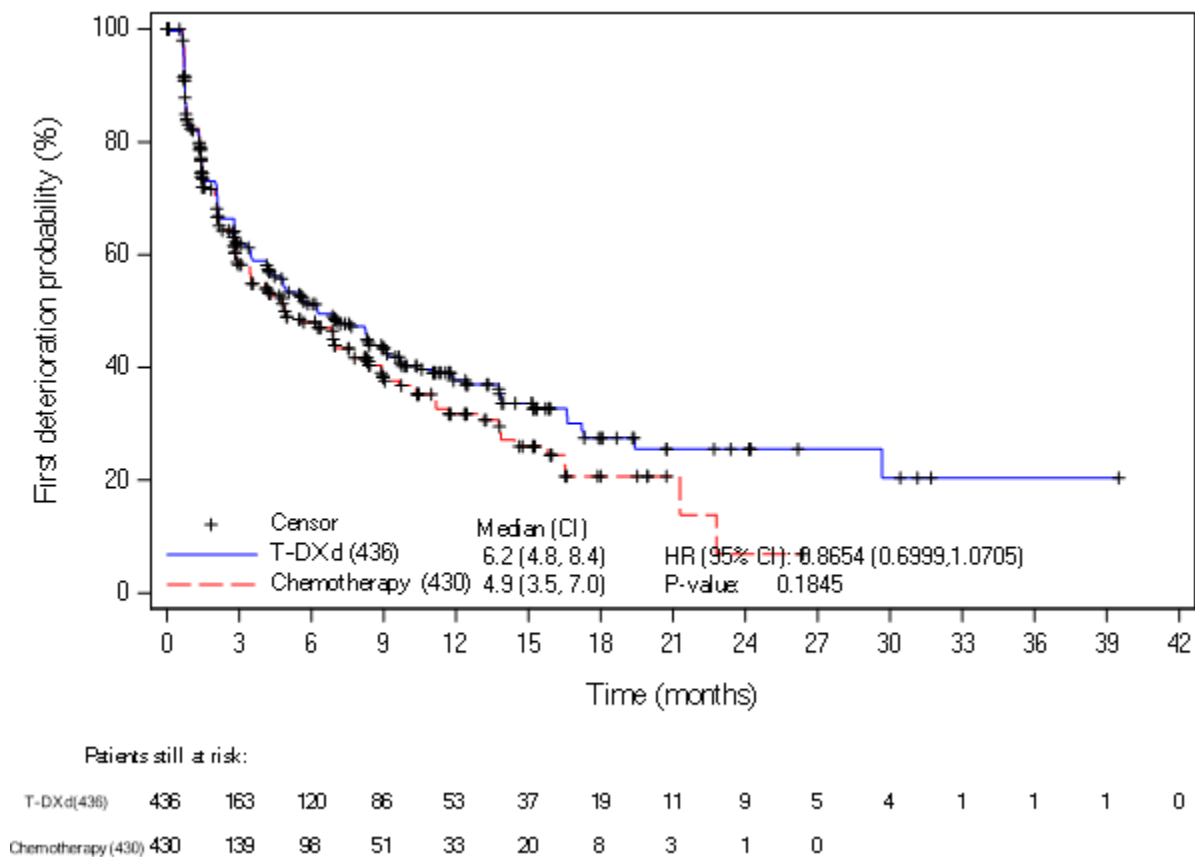


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

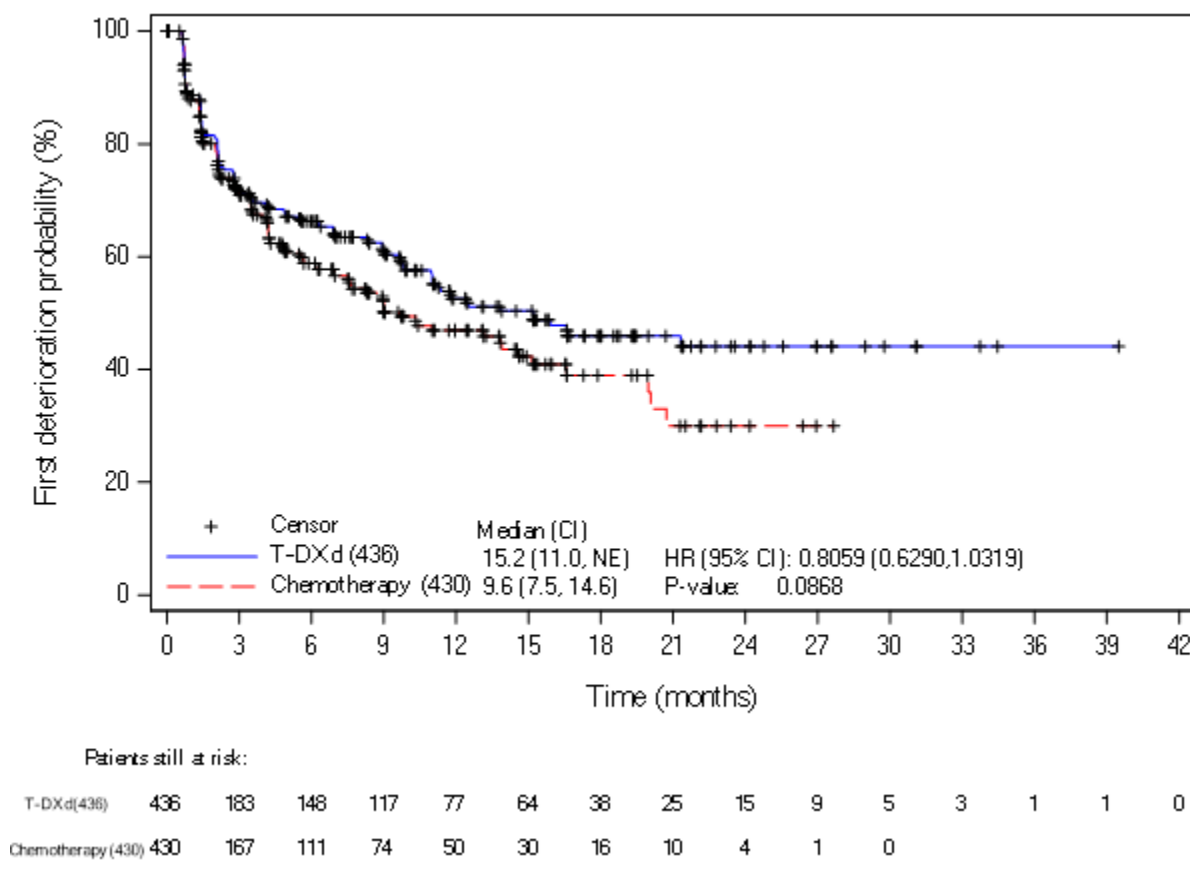


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Fatigue	175 (40,1)	4,3 [3,4; 7,7]	201 (46,7)	2,9 [2,2; 4,2]	0,7692 [0,6253; 0,9453]	0,0127
Übelkeit und Erbrechen	178 (40,8)	3,5 [2,8; 5,6]	132 (30,7)	13,8 [7,7; 21,5]	1,6375 [1,3085; 2,0544]	<0,0001

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Schmerz	105 (24,1)	22,0 [17,2; NBB]	157 (36,5)	6,3 [4,8; 9,6]	0,5068 [0,3938; 0,6495]	<0,0001
Dyspnoe	98 (22,5)	20,0 [19,3; NBB]	107 (24,9)	20,8 [13,1; NBB]	0,7686 [0,5831; 1,0121]	0,0603
Schlaflosigkeit	96 (22,0)	NBB [17,3; NBB]	108 (25,1)	15,2 [12,4; NBB]	0,7628 [0,5782; 1,0047]	0,0534
Appetitlosigkeit	152 (34,9)	8,3 [5,0; 11,7]	125 (29,1)	13,8 [9,6; 16,1]	1,3450 [1,0621; 1,7063]	0,0147
Verstopfung	147 (33,7)	9,2 [5,5; 12,5]	96 (22,3)	22,0 [15,9; NBB]	1,7575 [1,3610; 2,2799]	<0,0001
Diarrhö	101 (23,2)	29,0 [17,2; NBB]	101 (23,5)	16,5 [13,9; 23,4]	0,8605 [0,6511; 1,1380]	0,2934
Finanzielle Schwierigkeiten	83 (19,0)	NBB [26,3; NBB]	93 (21,6)	20,1 [15,1; NBB]	0,7694 [0,5704; 1,0361]	0,0836
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.* e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test..* * Der Parameter Fatigue wurde mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Variablen „vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren“ (ja vs. nein), und „HER2 IHC-Expression“ (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC >0 <1+). Für alle weiteren Parameter wurden unstratifizierte Analysen durchgeführt. FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 zeigen sich bei den Symptomskalen bzw. Items „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von T-DXd (Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]: 1,6375 [1,3085; 2,0544]; p<0,0001; Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]: 1,3450 [1,0621; 1,7063]; p=0,0147; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 1,7575 [1,3610; 2,2799]; p<0,0001). Bei den Symptomskalen „Fatigue“ und „Schmerz“ liegt zwischen den Behandlungsgruppen jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd vor (Fatigue: HR [95 %-KI]: 0,7692 [0,6253; 0,9453]; p=0,0127; Schmerz: HR

[95 %-KI]: 0,5068 [0,3938; 0,6495]; $p < 0,0001$). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

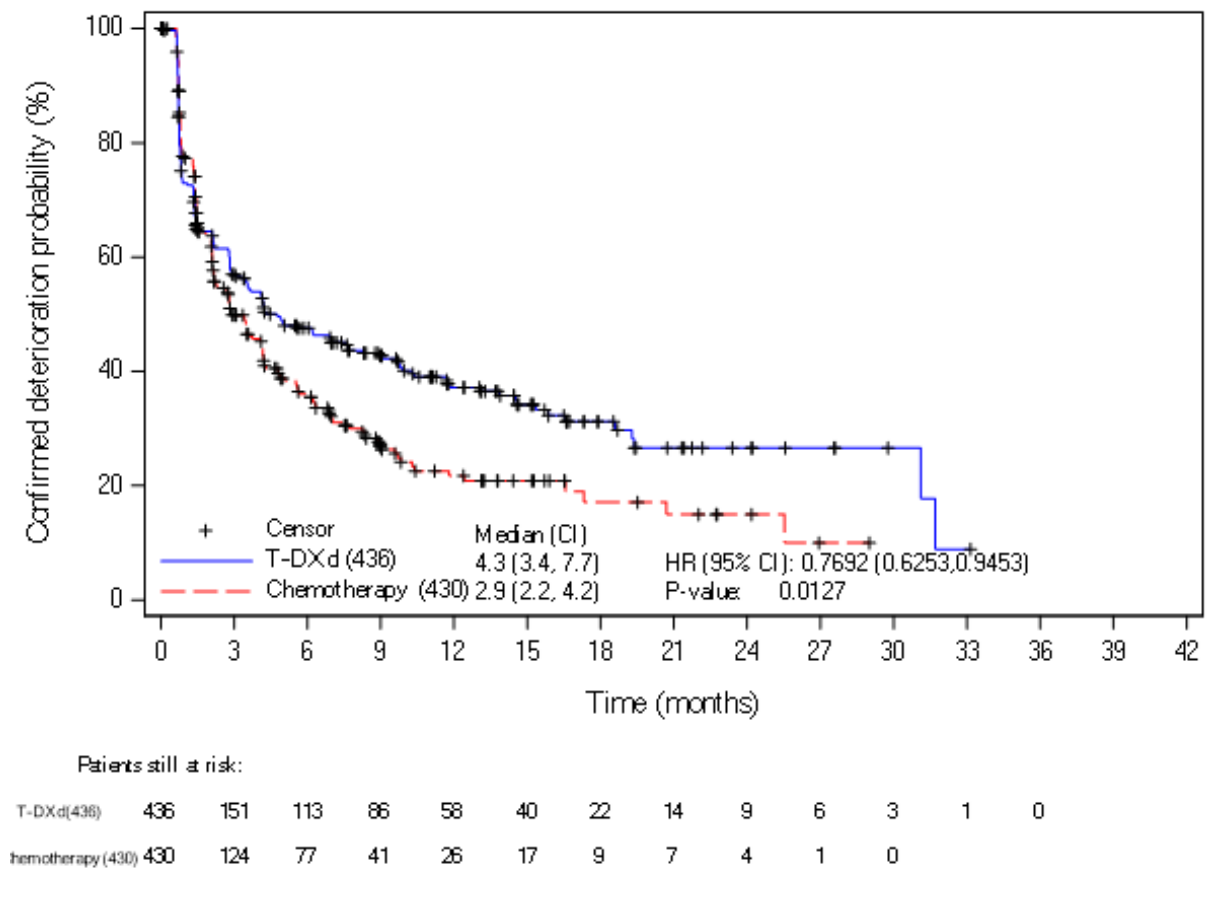
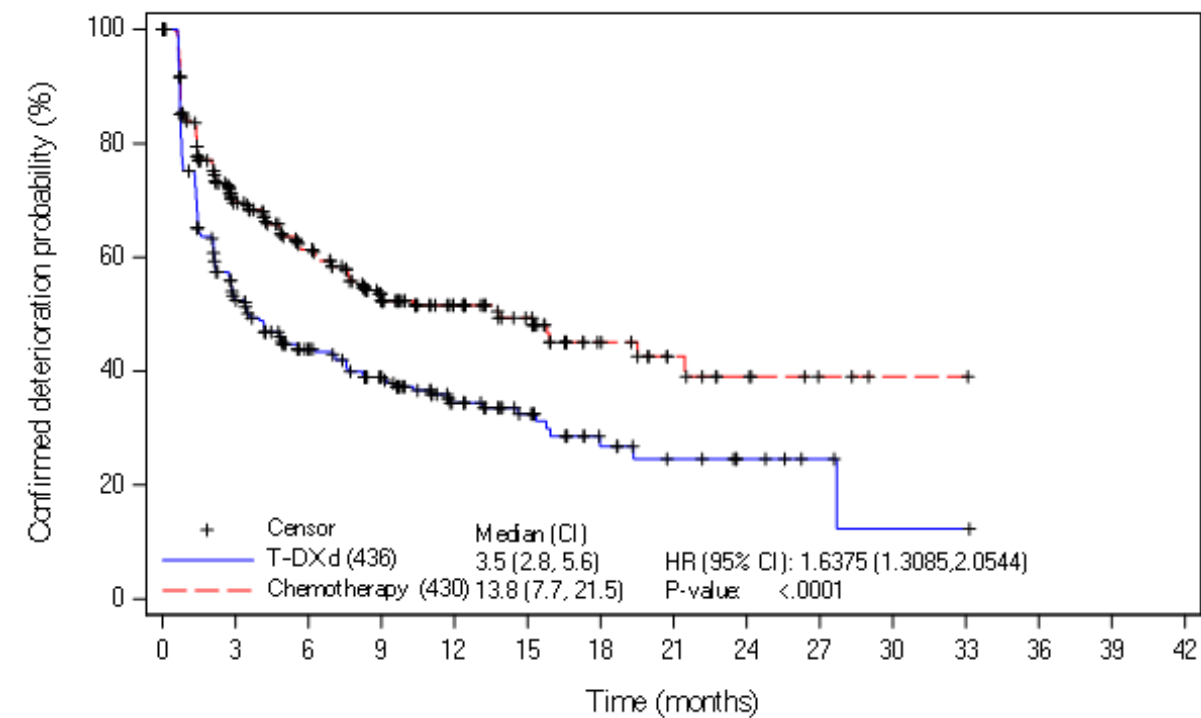


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan



Patients still at risk:

T-DXd(436)	436	136	93	71	43	29	15	10	6	3	1	1	0
Chemotherapy (430)	430	175	131	86	56	40	20	12	7	3	1	1	0

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

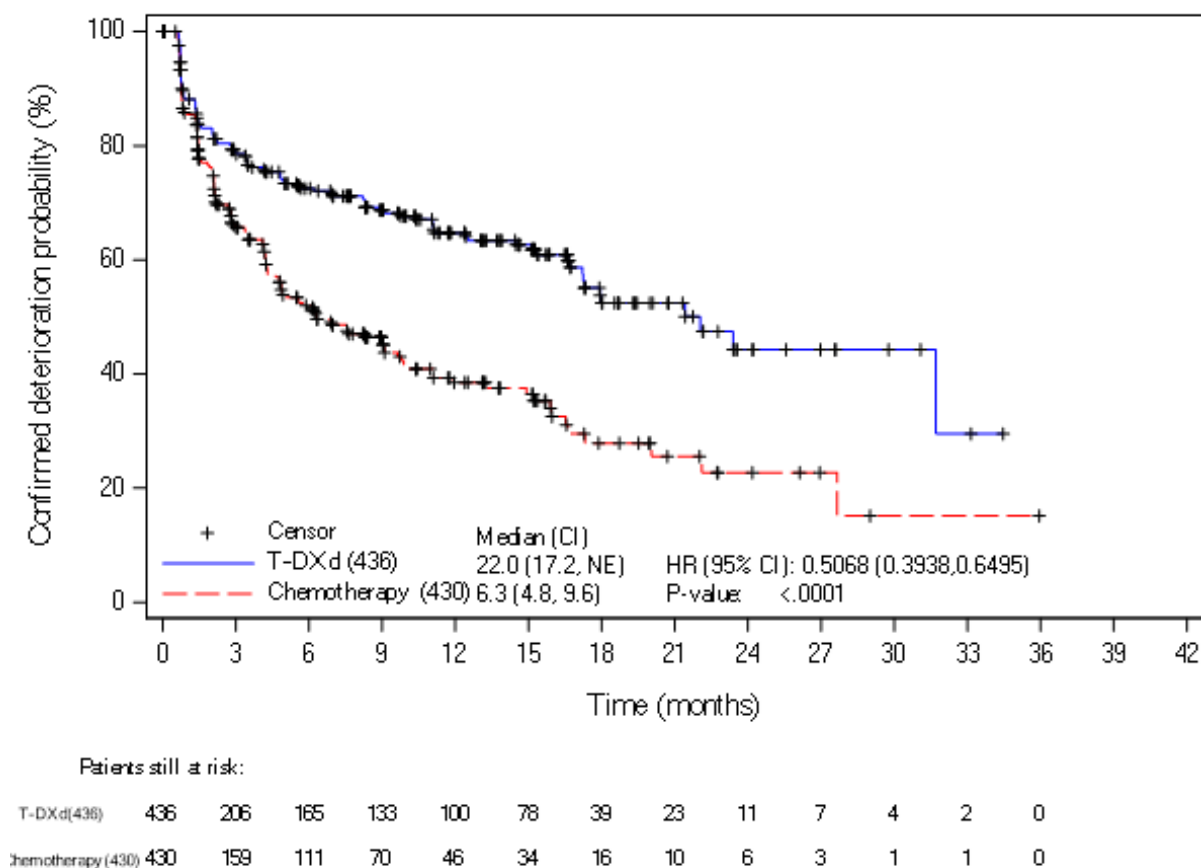
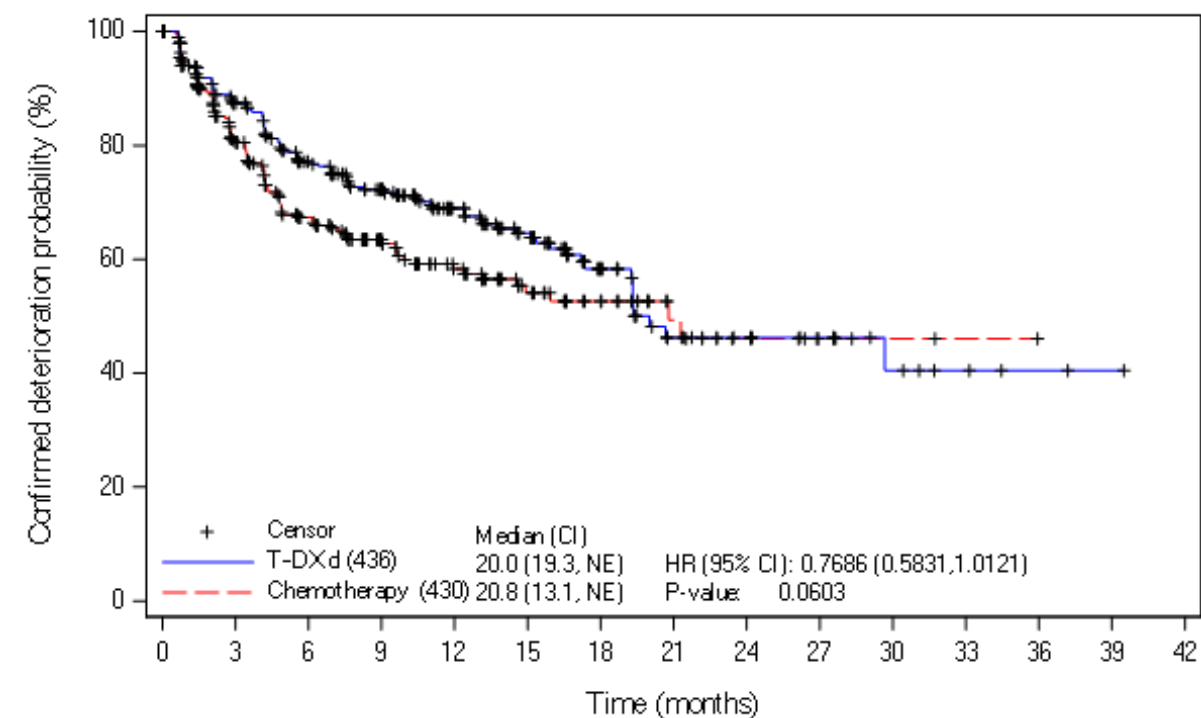


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

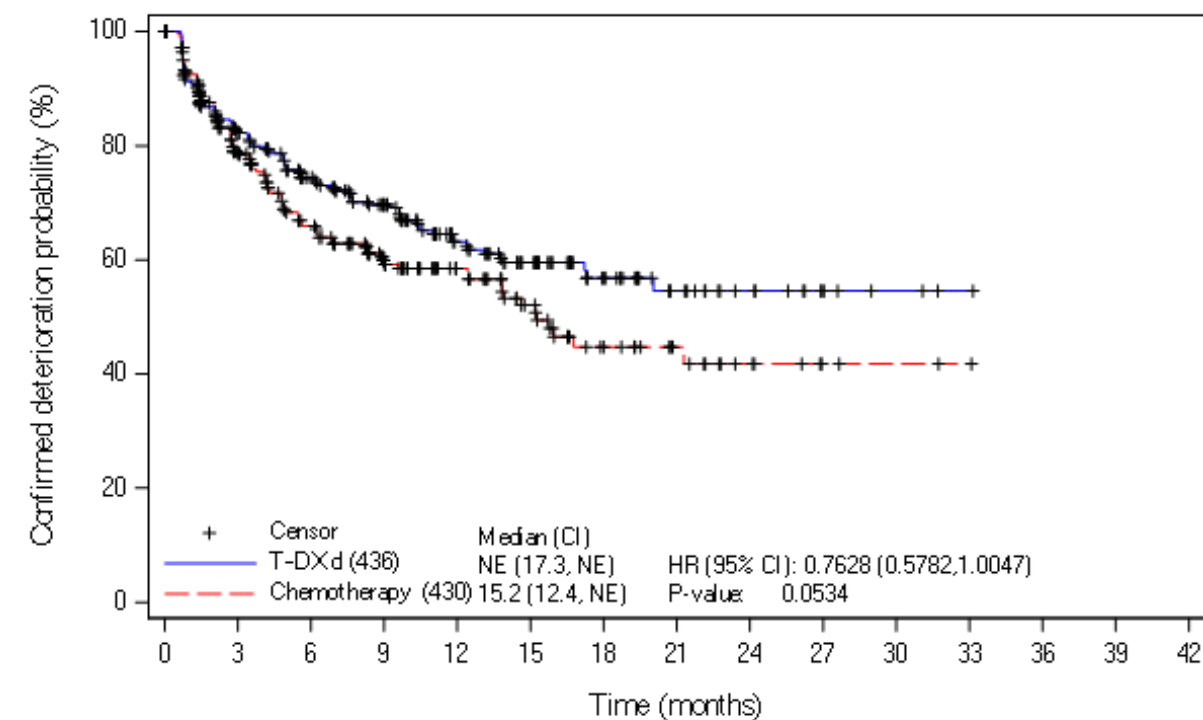


Patients still at risk:

T-DXd(436)	436	230	181	147	104	77	42	21	15	11	7	4	2	1	0
Chemotherapy (430)	430	203	144	96	68	43	29	15	10	5	2	1	0		

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

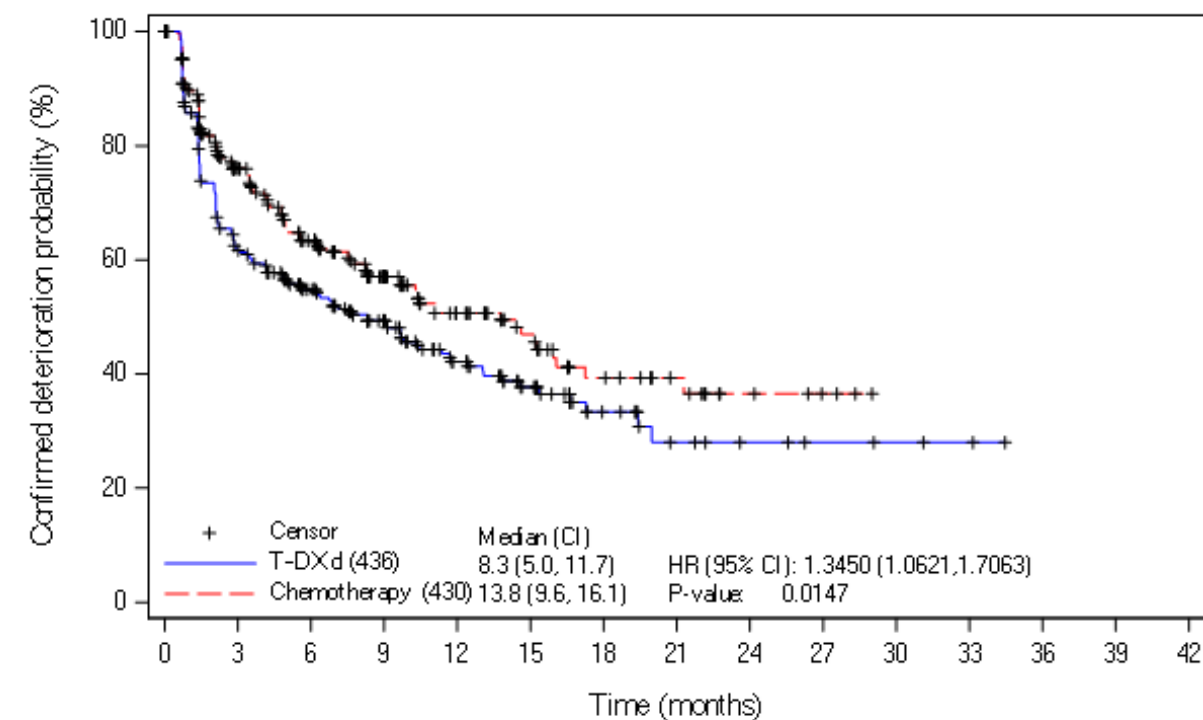


Patients still at risk:

T-DXd(436)	436	210	166	134	91	68	38	21	13	6	3	1	0
Chemotherapy(430)	430	182	133	91	62	41	23	15	8	3	2	1	0

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

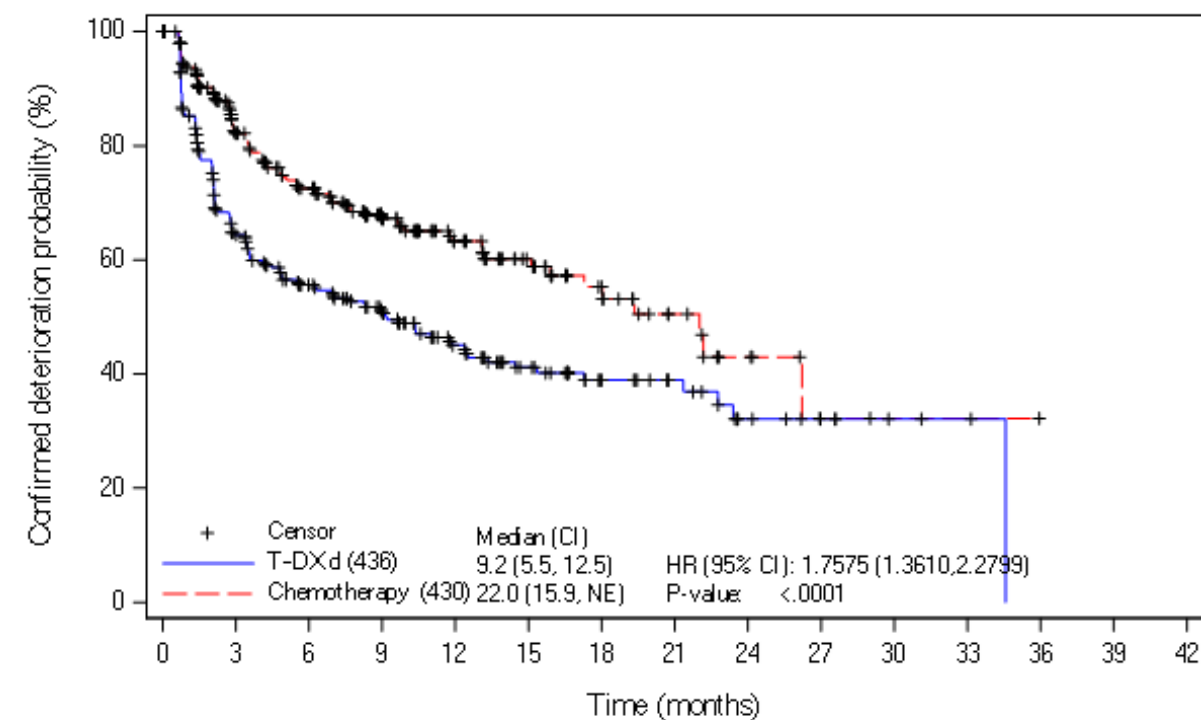


Patients still at risk:

T-DXd(436)	436	160	119	86	55	35	17	9	6	4	3	2	0
Chemotherapy (430)	430	186	134	87	53	36	21	14	6	3	0		

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

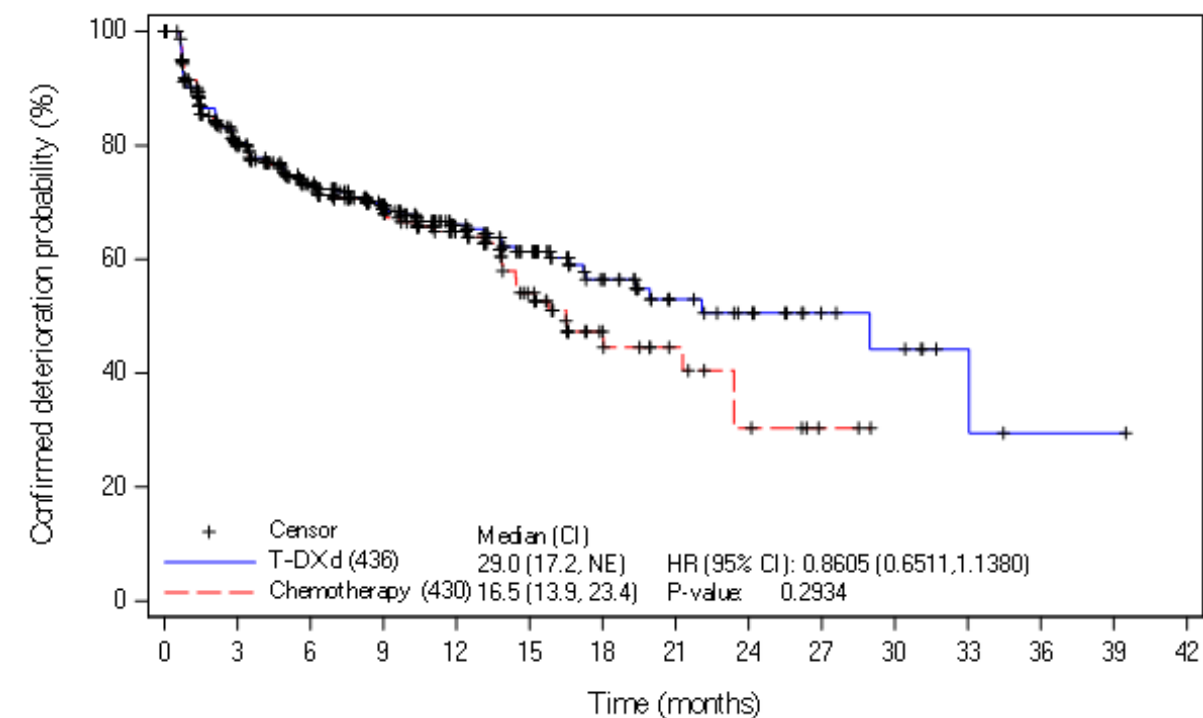


Patients still at risk:

T-DXd(436)	436	162	120	94	63	44	27	19	10	6	3	2	0
Chemotherapy (430)	430	197	153	103	67	44	27	15	7	2	1	1	0

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

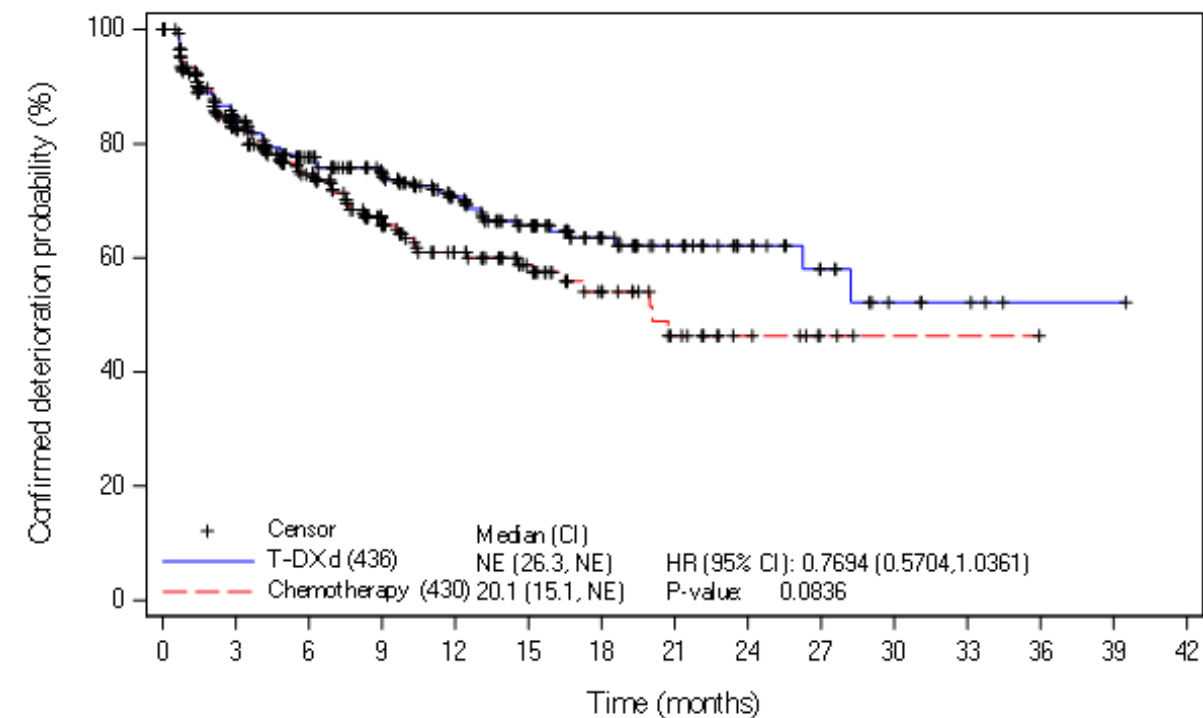


Patients still at risk:

T-DXd(436)	436	208	168	135	93	70	41	23	17	9	7	3	1	1	0
Chemotherapy (430)	430	191	148	97	68	39	18	11	6	2	0				

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan



Patients still at risk:

T-DXd(436)	436	212	173	145	106	78	49	32	20	12	6	4	1	1	0
Chemotherapy(430)	430	194	144	94	65	45	28	16	8	3	1	1	0		

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden post hoc geplante Sensitivitätsanalysen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Dabei wurden in den Auswertungen der „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ einmalige Verschlechterungen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt aufgetreten sind, nicht als bestätigte Verschlechterung betrachtet.

Entsprechend der Hauptanalyse zeigen sich bei den Skalen „Fatigue“ und „Schmerz“ im Rahmen der Sensitivitätsanalyse statistisch signifikante Vorteile für T-DXd während die Symptomskale „Übelkeit und Erbrechen“ und die Items „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd aufweisen. In den übrigen Items lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Fatigue	155 (35,6)	6,9 [4,1; 10,4]	175 (40,7)	3,6 [2,8; 5,1]	0,7907 [0,6354; 0,9837]	0,0344
Übelkeit und Erbrechen	166 (38,1)	4,2 [2,9; 7,1]	105 (24,4)	21,5 [15,2; NBB]	1,9101 [1,4986; 2,4455]	<0,0001
Schmerz	90 (20,6)	NBB [22,0; NBB]	134 (31,2)	9,1 [5,7; 15,9]	0,5288 [0,4027; 0,6911]	<0,0001
Dyspnoe	86 (19,7)	29,7 [19,3; NBB]	80 (18,6)	NBB [20,8; NBB]	0,9052 [0,6669; 1,2309]	0,5242
Schlaflosigkeit	84 (19,3)	NBB [20,0; NBB]	87 (20,2)	NBB [15,2; NBB]	0,8417 [0,6225; 1,1373]	0,2601
Appetitlosigkeit	138 (31,7)	9,7 [6,4; 14,6]	100 (23,3)	16,1 [11,1; NBB]	1,5232 [1,1791; 1,9747]	0,0014
Verstopfung	137 (31,4)	10,4 [6,3; 21,4]	77 (17,9)	26,2 [19,4; NBB]	2,0451 [1,5514; 2,7158]	<0,0001
Diarrhö	92 (21,1)	33,1 [19,9; NBB]	78 (18,1)	NBB [23,4; NBB]	1,0603 [0,7830; 1,4393]	0,7067
Finanzielle Schwierigkeiten	74 (17,0)	NBB [28,2; NBB]	75 (17,4)	NBB [20,1; NBB]	0,8694 [0,6291; 1,2019]	0,3950

a: Datenschnitt vom 18.03.2024.

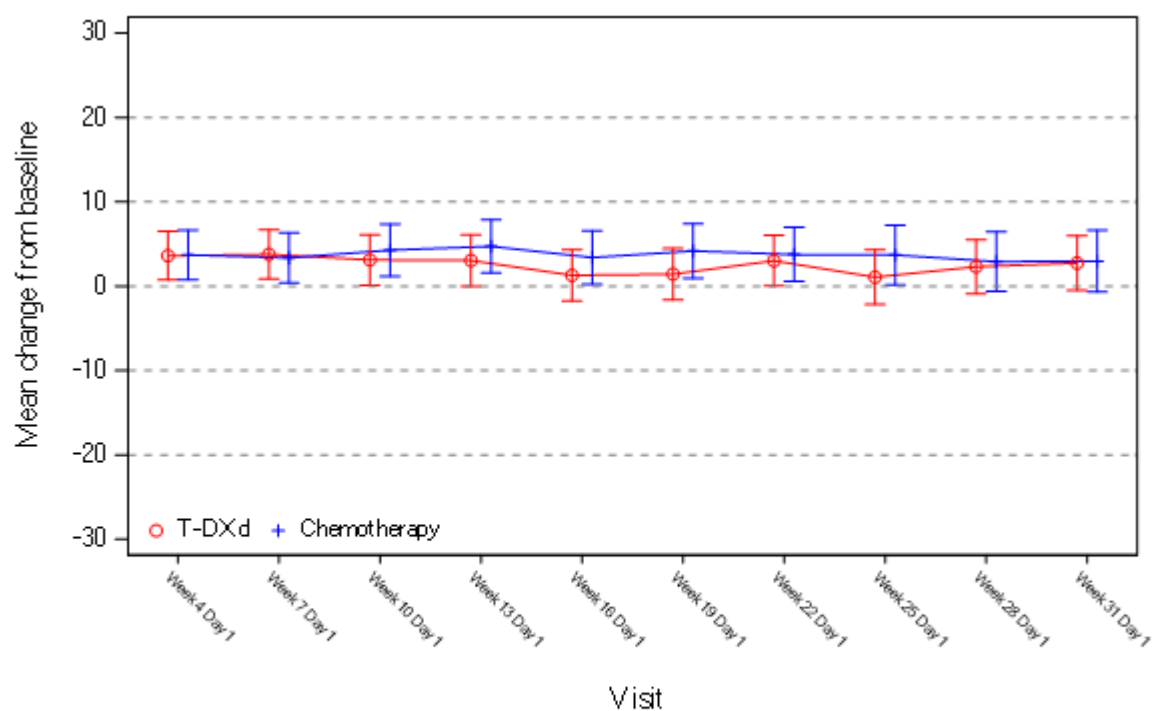
b: Analysepopulation: FAS.

c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.

d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.

e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

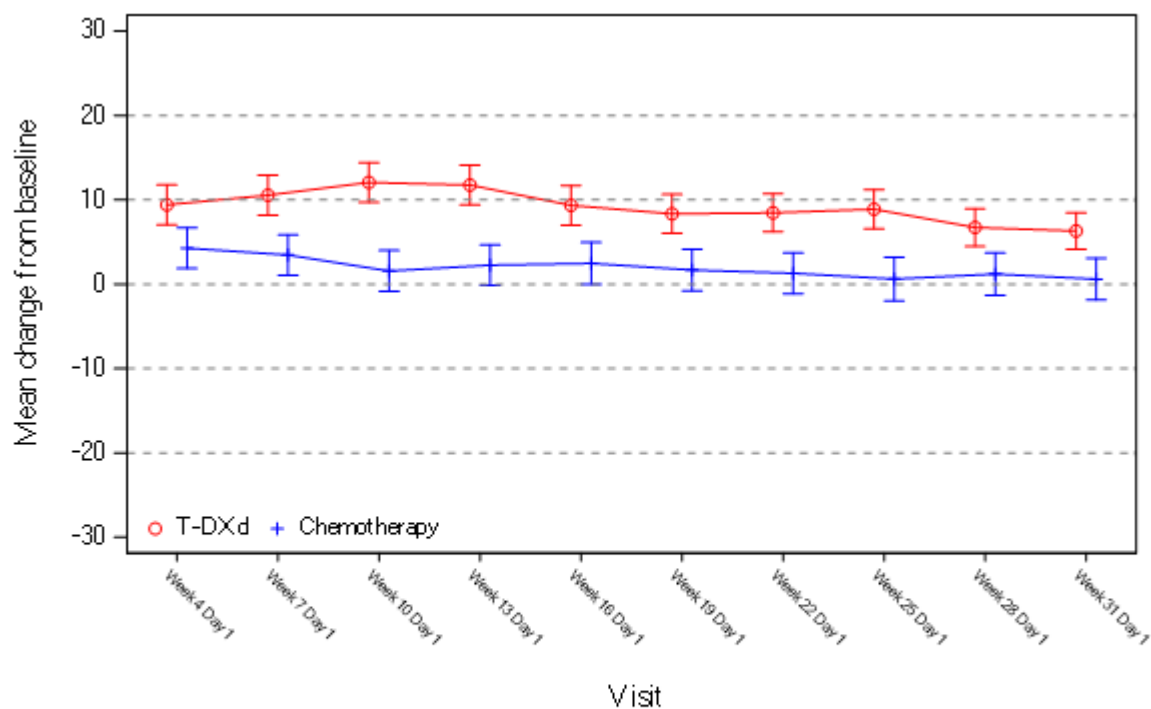


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	210	188	188	170	146	137	119

Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Fatigue im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

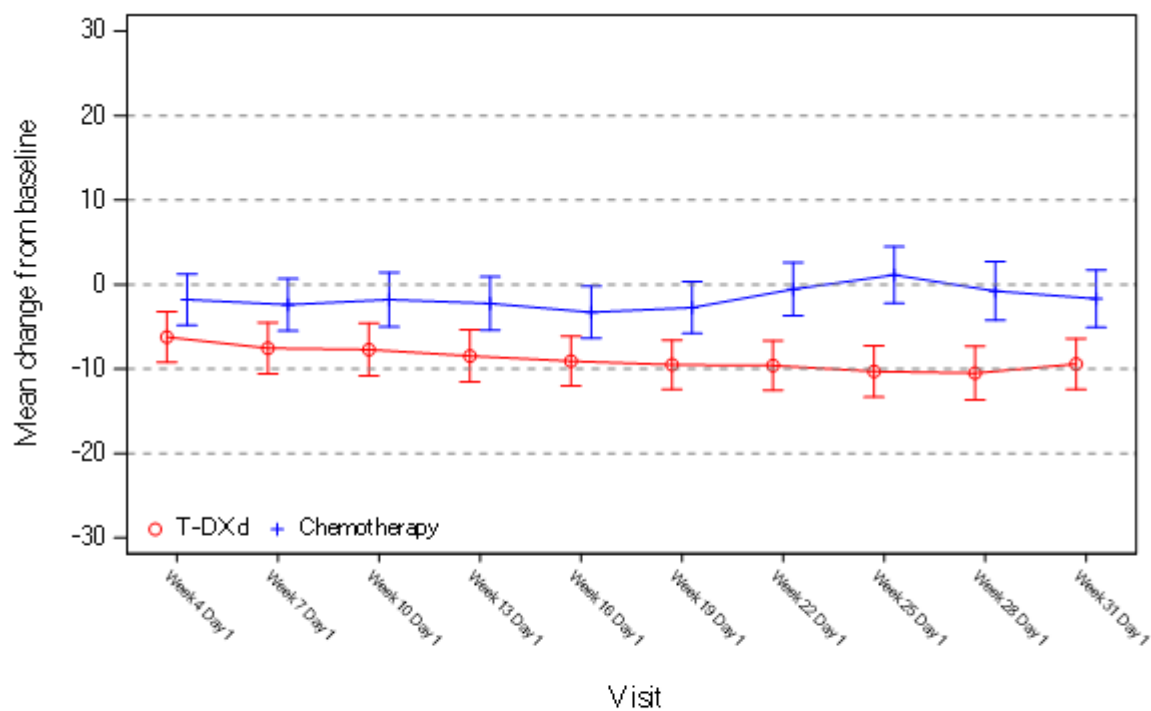


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	210	188	188	170	146	137	119

Abbildung 4-30: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

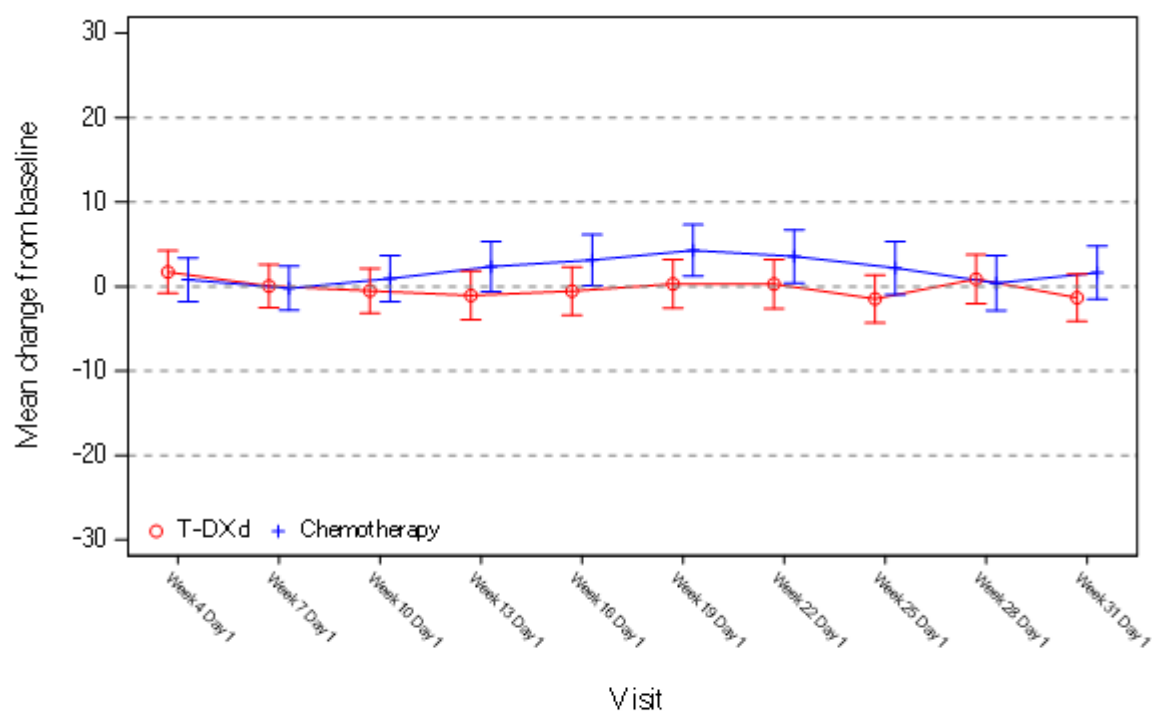


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	216	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	211	188	188	170	146	137	119

Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Schmerz im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

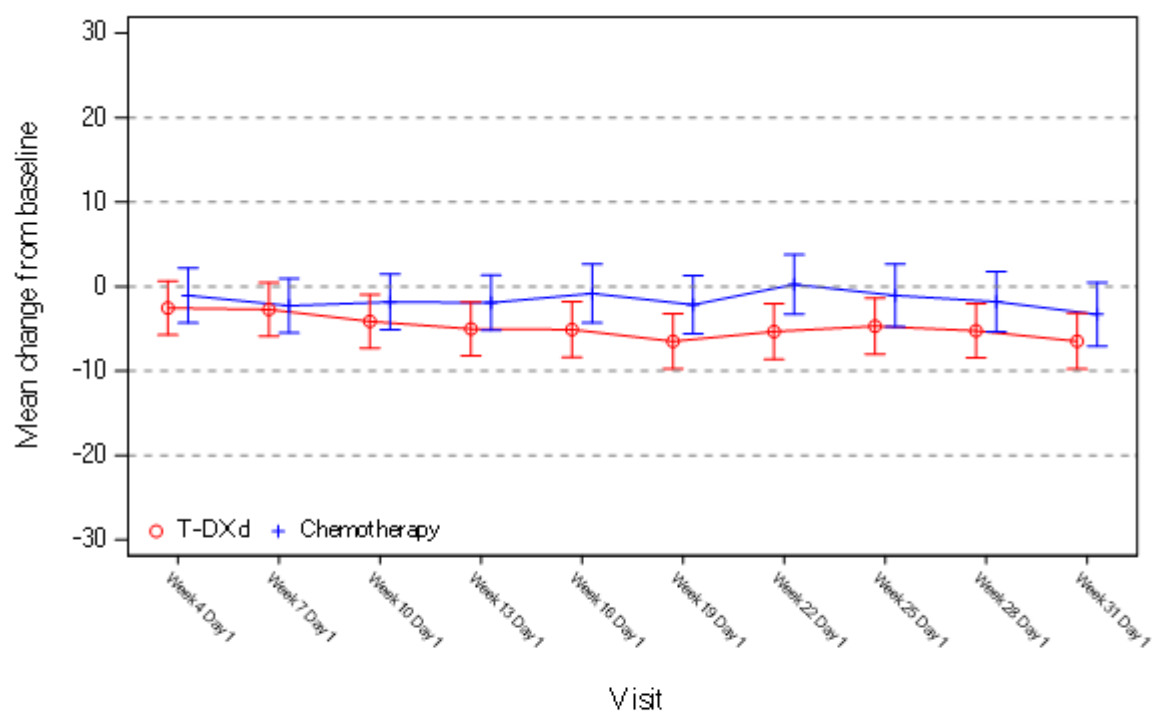


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	210	188	188	170	146	137	119

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

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

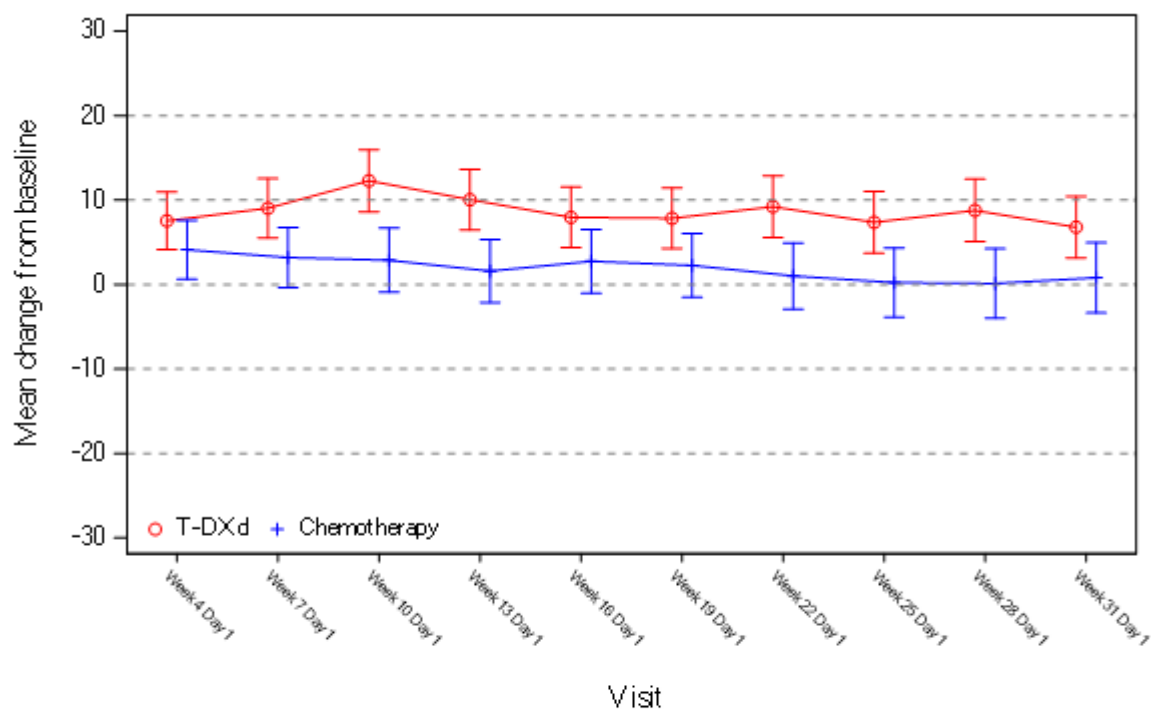


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	210	188	188	170	146	137	119

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

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

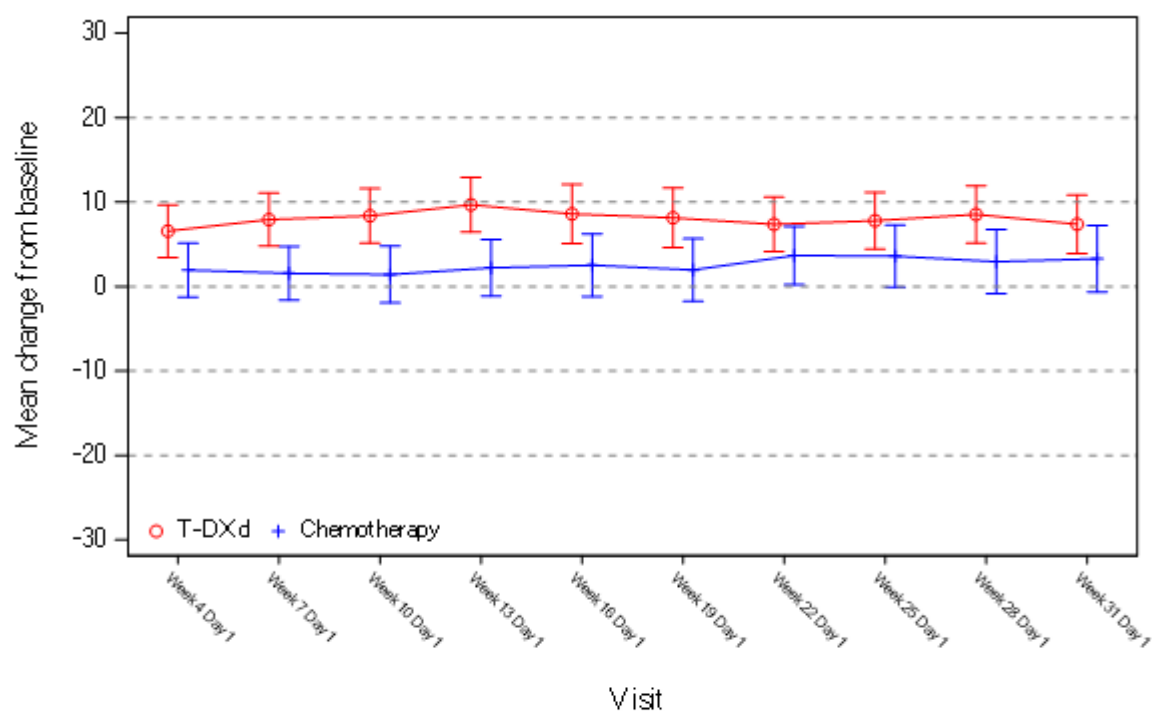


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	210	188	188	170	146	137	119

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

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

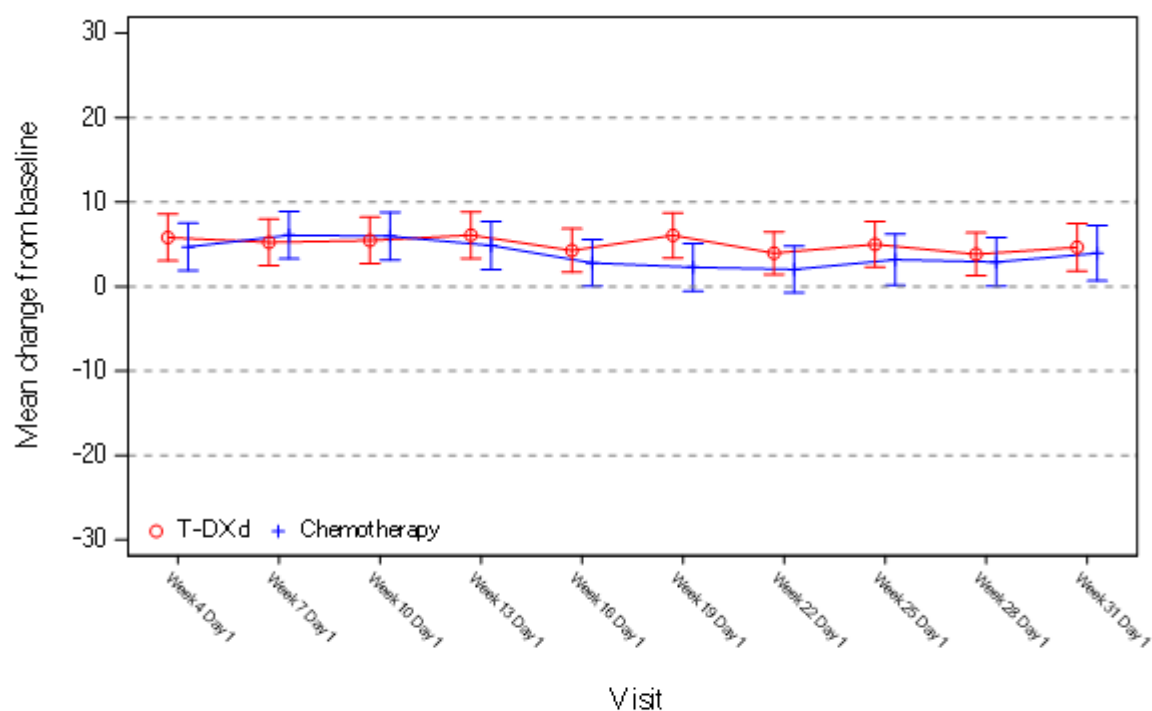


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	210	188	188	170	146	137	119

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

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

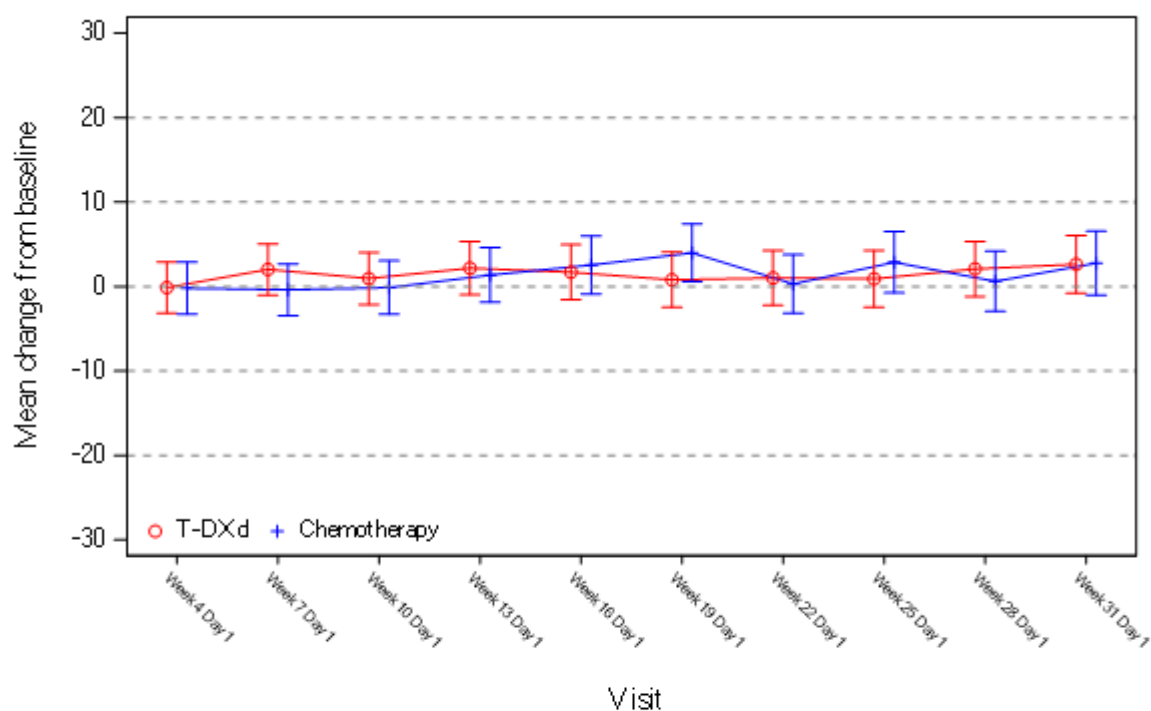


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	247	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	211	188	188	170	146	137	119

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

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan



Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	211	188	188	170	146	137	119

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

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c
Baseline	290 (66,5)	290/436 (66,5)	320 (74,4)	320/430 (74,4)
Woche 4 Tag 1	382 (87,6)	382/434 (88,0)	325 (75,6)	325/414 (78,5)
Woche 7 Tag 1	358 (82,1)	358/432 (82,9)	315 (73,3)	315/409 (77,0)
Woche 10 Tag 1	351 (80,5)	351/431 (81,4)	286 (66,5)	286/401 (71,3)
Woche 13 Tag 1	332 (76,1)	332/431 (77,0)	280 (65,1)	280/393 (71,2)
Woche 16 Tag 1	318 (72,9)	318/426 (74,6)	246 (57,2)	246/384 (64,1)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Woche 19 Tag 1	310 (71,1)	310/419 (74,0)	243 (56,5)	243/379 (64,1)
Woche 22 Tag 1	302 (69,3)	302/410 (73,7)	232 (54,0)	232/367 (63,2)
Woche 25 Tag 1	297 (68,1)	297/400 (74,3)	214 (49,8)	214/361 (59,3)
Woche 28 Tag 1	277 (63,5)	277/394 (70,3)	199 (46,3)	199/352 (56,5)
Woche 31 Tag 1	271 (62,2)	271/387 (70,0)	182 (42,3)	182/342 (53,2)
Woche 34 Tag 1	257 (58,9)	257/380 (67,6)	183 (42,6)	183/334 (54,8)
Woche 37 Tag 1	249 (57,1)	249/369 (67,5)	163 (37,9)	163/315 (51,7)
Woche 40 Tag 1	235 (53,9)	235/366 (64,2)	142 (33,0)	142/305 (46,6)
Woche 43 Tag 1	225 (51,6)	225/364 (61,8)	131 (30,5)	131/293 (44,7)
Woche 46 Tag 1	204 (46,8)	204/354 (57,6)	118 (27,4)	118/271 (43,5)
Woche 49 Tag 1	196 (45,0)	196/349 (56,2)	102 (23,7)	102/255 (40,0)
Woche 52 Tag 1	177 (40,6)	177/335 (52,8)	95 (22,1)	95/242 (39,3)
Woche 55 Tag 1	161(36,9)	161/322 (50,0)	90 (20,9)	90/227 (39,6)
Woche 58 Tag 1	150 (34,4)	150/306 (49,0)	86 (20,0)	86/214 (40,2)
Woche 61 Tag 1	151 (34,6)	151/290 (52,1)	79 (18,4)	79/204 (38,7)
Woche 64 Tag 1	136 (31,2)	136/280 (48,6)	68 (15,8)	68/184 (37,0)
Woche 67 Tag 1	126 (28,9)	126/257 (49,0)	61 (14,2)	61/171 (35,7)
Woche 70 Tag 1	113 (25,9)	113/234 (48,3)	56 (13,0)	56/155 (36,1)
Woche 73 Tag 1	109 (25,0)	109/220 (49,5)	46 (10,7)	46/140 (32,9)
Woche 76 Tag 1	87 (20,0)	87/190 (45,8)	42 (9,8)	42/123 (34,1)
Woche 79 Tag 1	84 (19,3)	84/178 (47,2)	33 (7,7)	33/105 (31,4)
Woche 82 Tag 1	75 (17,2)	75/164 (45,7)	32 (7,4)	32/96 (33,3)
Woche 85 Tag 1	71 (16,3)	71/148 (48,0)	31 (7,2)	31/89 (34,8)
Woche 88 Tag 1	60 (13,8)	60/132 (45,5)	27 (6,3)	27/79 (34,2)
Woche 91 Tag 1	56 (12,8)	56/122 (45,9)	24 (5,6)	24/69 (43,8)
Woche 94 Tag 1	46 (10,6)	46/113 (40,7)	19 (4,4)	19/66 (28,8)
Woche 97 Tag 1	42 (9,6)	42/104 (40,4)	17 (4,0)	17/61 (27,9)
Woche 100 Tag 1	40 (9,2)	40/99 (40,4)	15 (3,5)	15/56 (26,8)
Woche 103 Tag 1	38 (8,7)	38/85 (44,7)	12 (2,8)	12/48 (25,0)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Woche 106 Tag 1	32 (7,3)	32/73 (43,8)	13 (3,0)	13/46 (28,3)
Woche 109 Tag 1	28 (6,4)	28/63 (44,4)	9 (2,1)	9/40 (22,5)
Woche 112 Tag 1	26 (6,0)	26/53 (49,1)	9 (2,1)	9/36 (25,0)
Woche 115 Tag 1	21 (4,8)	21/47 (44,7)	9 (2,1)	9/32 (28,1)
Woche 118 Tag 1	20 (4,6)	20/43 (46,5)	7 (1,6)	7/16 (26,9)
Woche 121 Tag 1	16 (3,7)	16/36 (44,4)	6 (1,4)	6/20 (30,0)
Woche 124 Tag 1	15 (3,4)	15/32 (46,9)	5 (1,2)	5/18 (27,8)
Woche 127 Tag 1	12 (2,8)	12/28 (42,9)	4 (0,9)	4/14 (28,6)
Woche 130 Tag 1	9 (2,1)	9/25 (36,0)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 133 Tag 1	10 (2,3)	10/21 (47,6)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 136 Tag 1	10 (2,3)	10/20 (50,0)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 139 Tag 1	6 (1,4)	6/14 (42,9)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 142 Tag 1	6 (1,4)	6/13 (46,2)	2 (0,5)	2/6 (33,3)
Woche 145 Tag 1	4 (0,9)	4/13 (30,8)	2 (0,5)	2/5 (40,0)
Woche 148 Tag 1	3 (0,7)	3/10 (30,0)	1 (0,2)	1/3 (33,3)
Woche 151 Tag 1	2 (0,5)	2/9 (22,2)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 154 Tag 1	2 (0,5)	2/5 (40,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 157 Tag 1	1 (0,2)	1/5 (20,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 160 Tag 1	2 (0,5)	4/2 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 163 Tag 1	1 (0,2)	2/3 (66,7)	0	0/1 (0)
Woche 166 Tag 1	1 (0,2)	1/2 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 169 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0/0
Woche 172 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0/0
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf dem FAS), mit ausgefülltem Fragebogen zu mindestens einem Item. c: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf Anzahl der Patient*innen von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde), mit ausgefülltem Fragebogen zu mindestens einem Item. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsbereich; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2.6 EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen– RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-BR45

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast06	Das Instrument EORTC QLQ-BR45 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome und stellt eine Erweiterung des EORTC QLQ-BR23 dar. In der Studie wurde der EORTC QLQ-BR45 erhoben, wobei das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde. Das Instrument EORTC QLQ-BR23 umfasst acht Skalen: Neben den vier Funktionsskalen werden vier krankheitsspezifische Kategorien (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Verärgert durch Haarausfall, Armsymptome und Brustsymptome) anhand von Symptomskalen erhoben. Der EORTC QLQ-BR45 wurde zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle 3 Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben. Die folgenden Symptomskalen werden im Abschnitt Morbidität dargestellt: • Nebenwirkungen der systemischen Therapie • Brustsymptome • Armsymptome • Verärgert durch Haarausfall Zur Analyse des Endpunkts wurde die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Ergänzend wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 dargestellt. Sie wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline.

Studie	Operationalisierung
	Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf Basis des FAS. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Breast06 wird ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95%-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 mit zugehörigen 95%-KI grafisch dargestellt. Es wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 18.03.2024 herangezogen.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast 45; PFS: Progressionsfreies Überleben	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-BR45“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
EORTC QLQ-BR45	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-BR45 erfolgte auf dem FAS. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-BR45 als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-54: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert, n (%)	272 (62,4)	292 (67,9)
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	272 (62,4)	292 (67,9)
Brustsymptome	272 (62,4)	292 (67,9)
Armsymptome	272 (62,4)	292 (67,9)
Verärgert durch Haarausfall	73 (16,7)	76 (17,7)
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	197 (45,2)	2,7 [2,1; 3,4]	193 (44,9)	2,9 [2,2; 4,1]	1,0797 [0,8851; 1,3172]	0,4598

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Brustsymptome	86 (19,7)	31,0 [20,0; NBB]	105 (24,4)	16,6 [11,7; 32,4]	0,7061 [0,5289; 0,9401]	0,0171
Armsymptome	160 (36,7)	6,4 [4,9; 9,2]	182 (42,3)	3,5 [2,8; 4,9]	0,7585 [0,6119; 0,9392]	0,0121
Verärgert durch Haarausfall	49 (11,2)	1,5 [1,3; 2,8]	44 (10,2)	2,1 [1,4; 6,9]	1,2053 [0,8009; 1,8181]	0,3777
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich bei den Symptomskalen „Brustsymptome“ und „Armsymptome“ statistisch signifikante Vorteile für T-DXd (Brustsymptome: HR [95 %-KI]: 0,7061 [0,5289; 0,9401]; p=0,0171; Armsymptome: HR [95 %-KI]: 0,7585 [0,6119; 0,9392]; p=0,0121). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

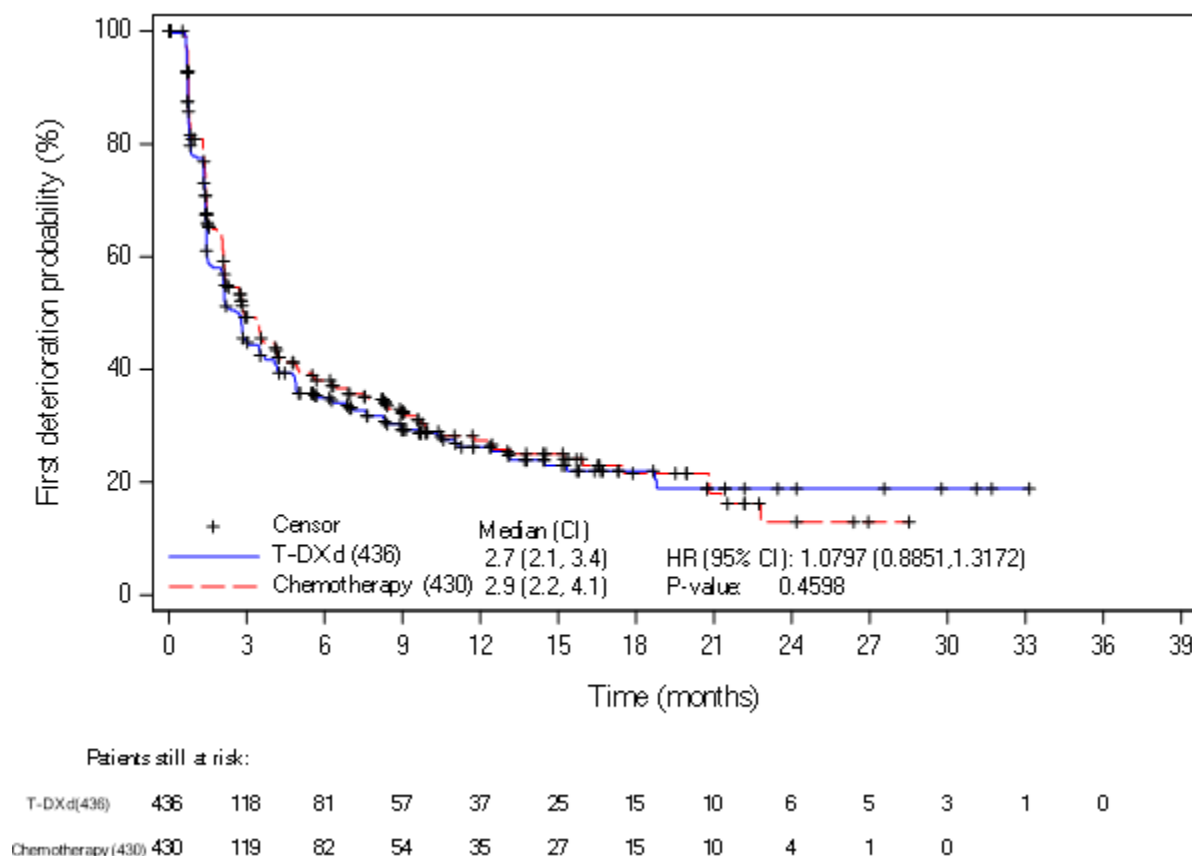


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

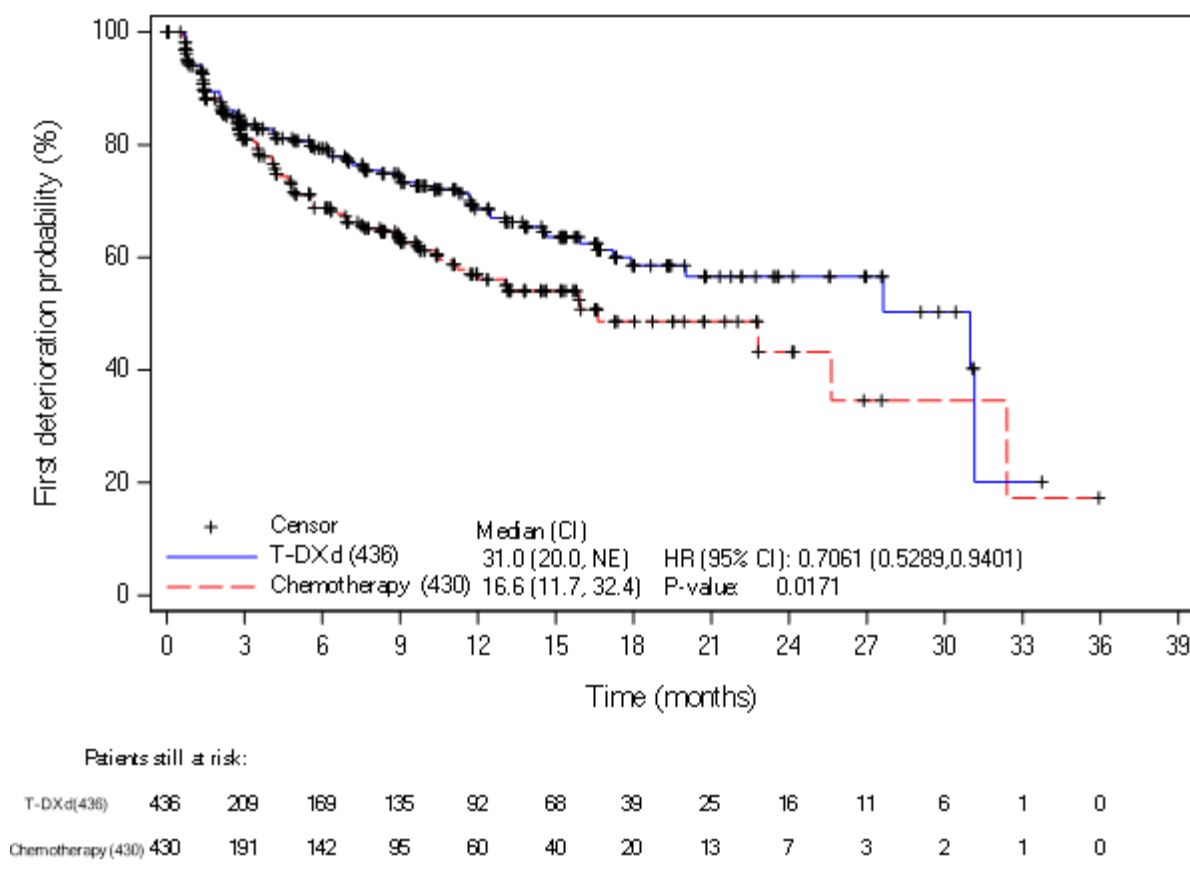


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

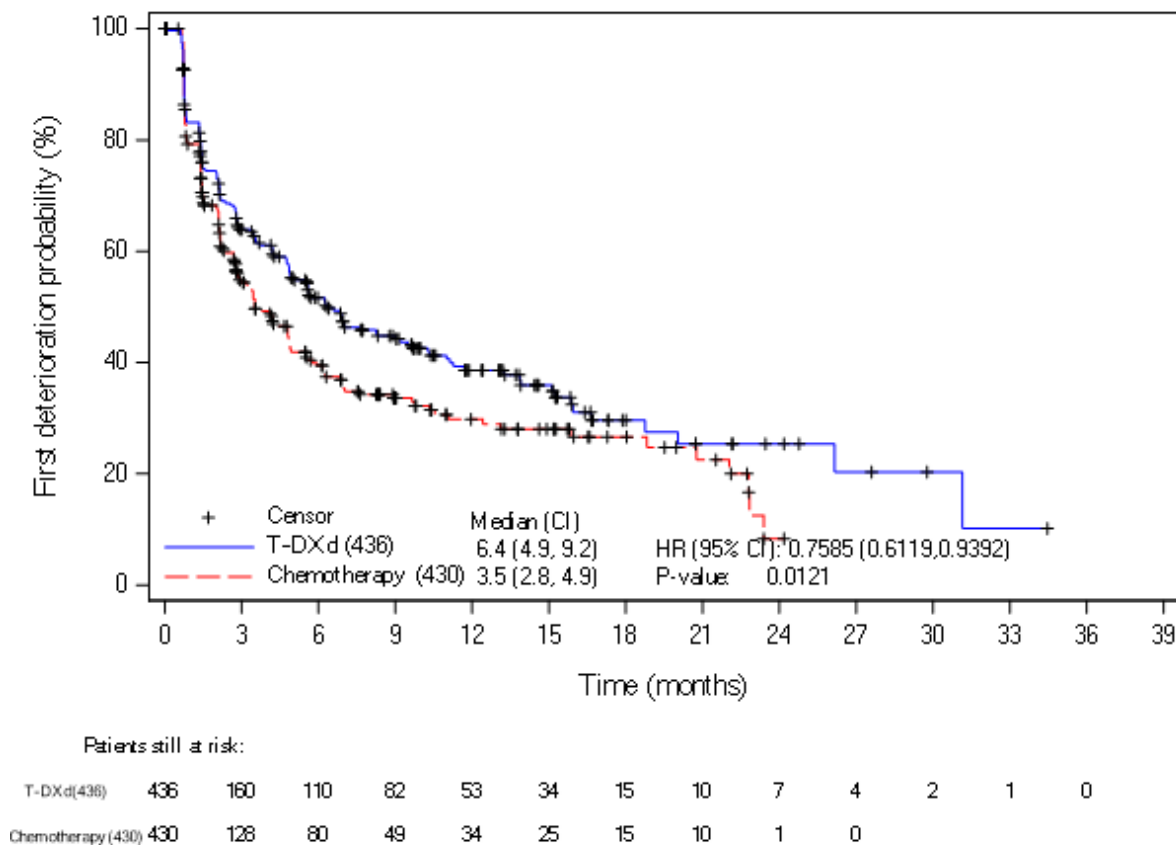


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

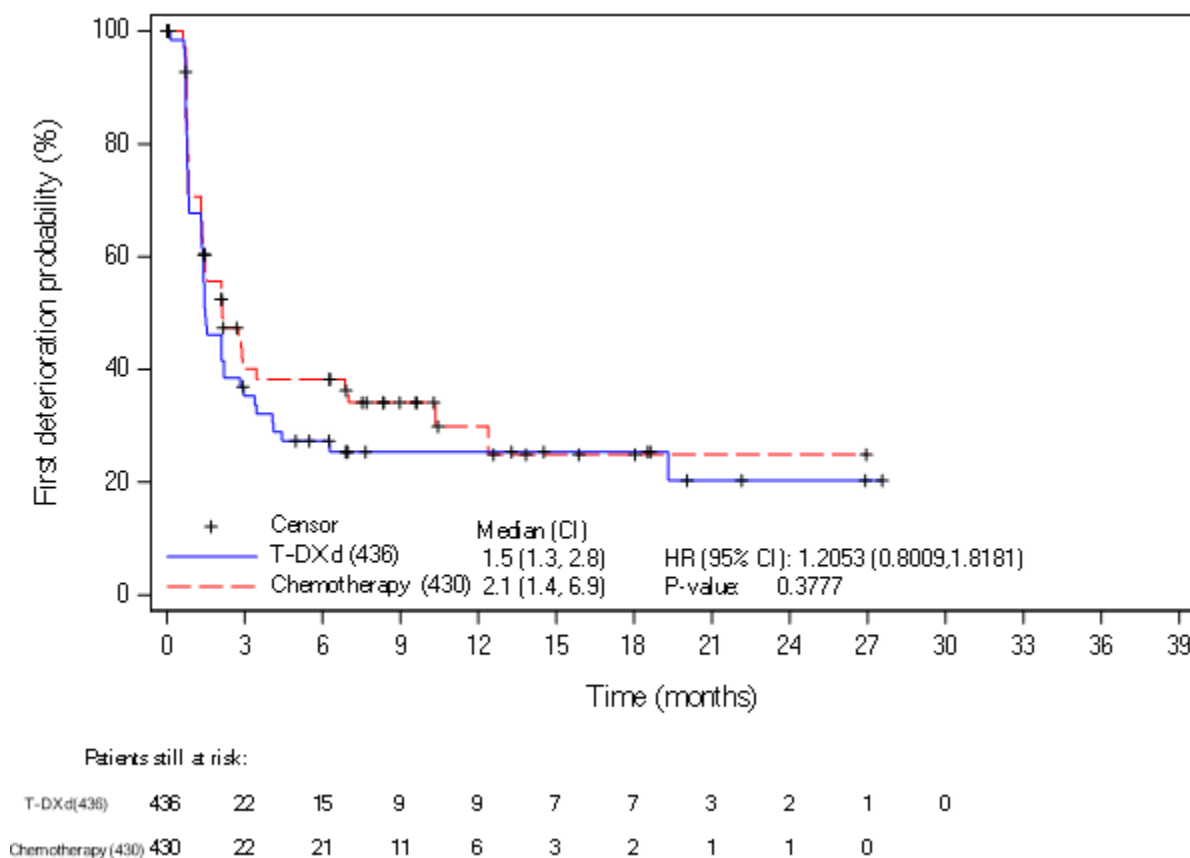


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan;

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	163 (37,4)	7,6 [4,3; 10,3]	147 (34,2)	7,1 [4,3; 10,5]	1,1108 [0,8888; 1,3896]	0,3585
Brustsymptome	43 (9,9)	NBB [NBB; NBB]	61 (14,2)	NBB [NBB; NBB]	0,5840 [0,3924; 0,8620]	0,0066

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Armsymptome	107 (24,5)	16,7 [13,9; 31,0]	129 (30,0)	12,4 [7,4; 19,3]	0,7231 [0,5583; 0,9345]	0,0135
Verärgert durch Haarausfall	41 (9,4)	2,5 [1,4; 6,3]	32 (7,4)	10,3 [2,9; NBB]	1,4695 [0,9267; 2,3498]	0,1063

a: Datenschnitt vom 18.03.2024.
b: Analysepopulation: FAS.
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich bei den Symptomskalen „Brustsymptome“ und „Armsymptome“ statistisch signifikante Vorteile für T-DXd (Brustsymptome: HR [95 %-KI]: 0,5840 [0,3924; 0,8620]; p=0,0066; Armsymptome: HR [95 %-KI]: 0,7231 [0,5583; 0,9345]; p=0,0135). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

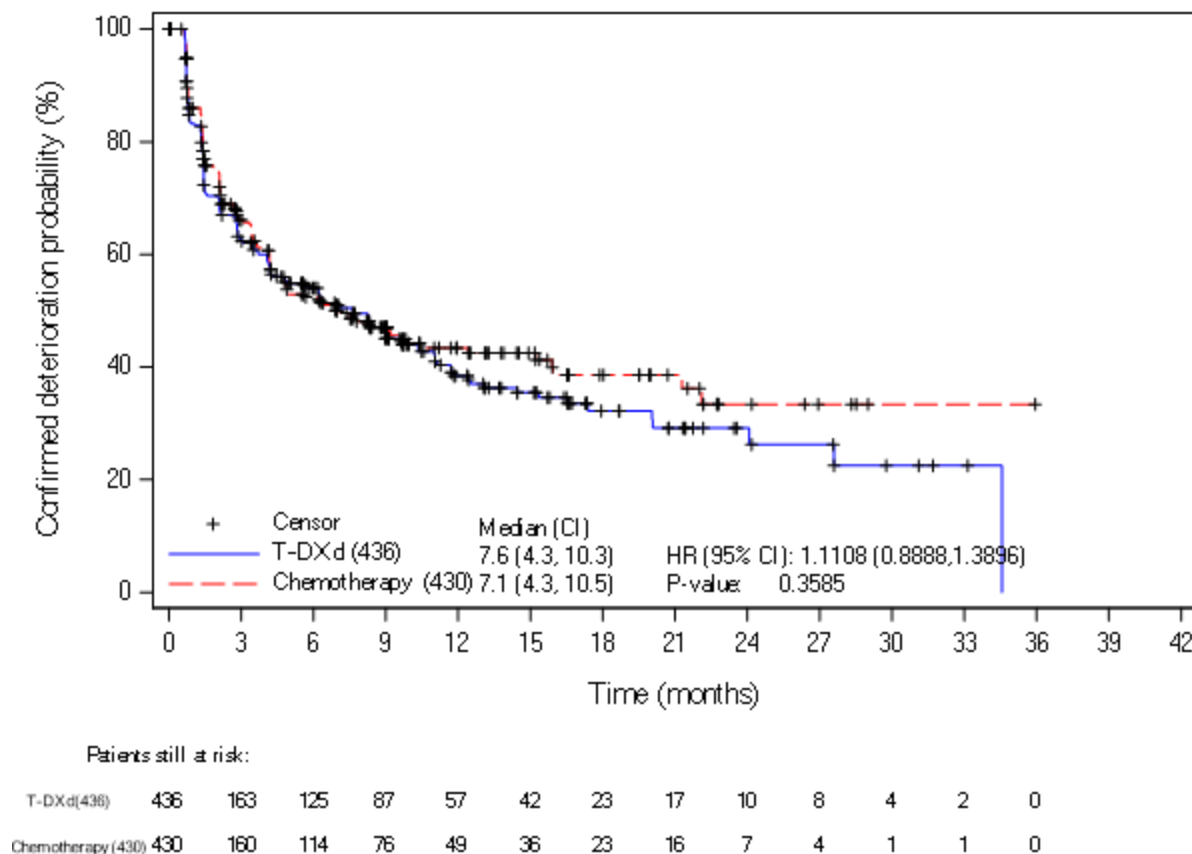


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

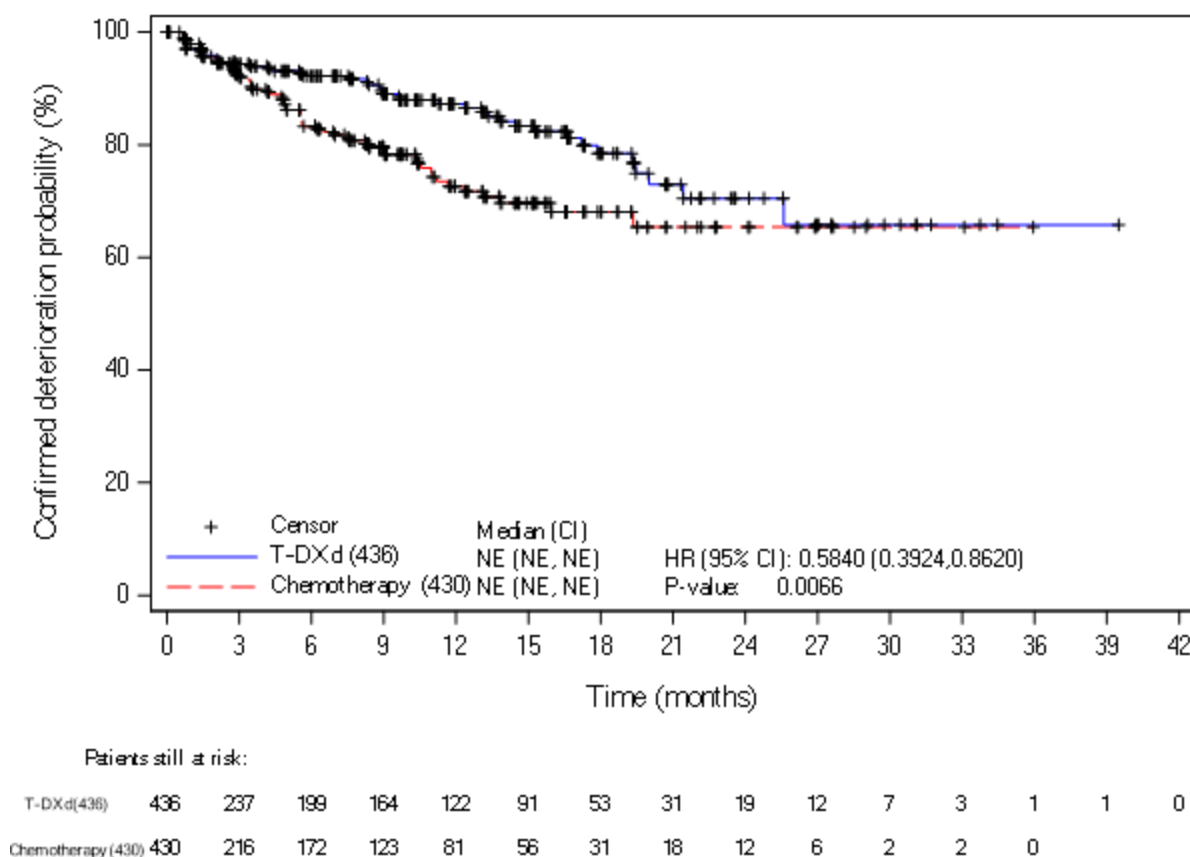


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

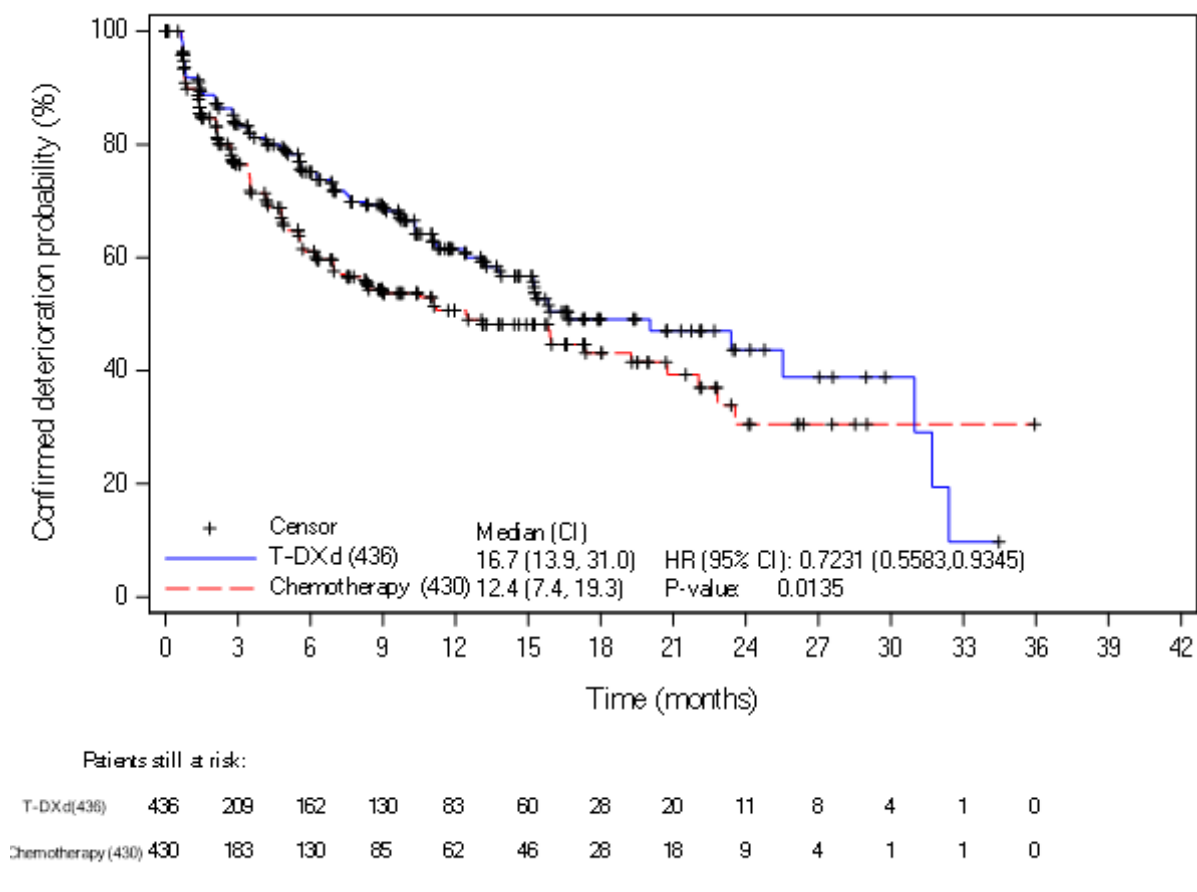


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR-45: Armsymptome um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

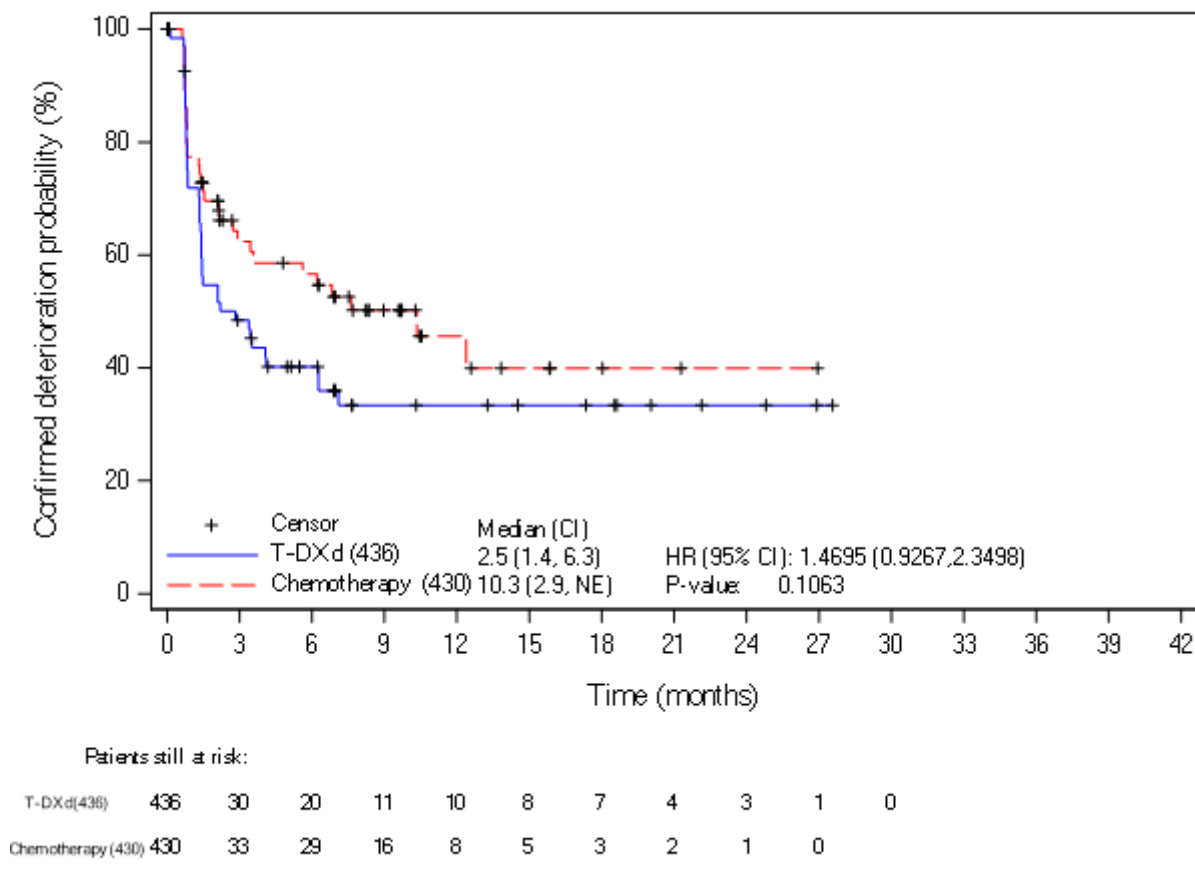


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

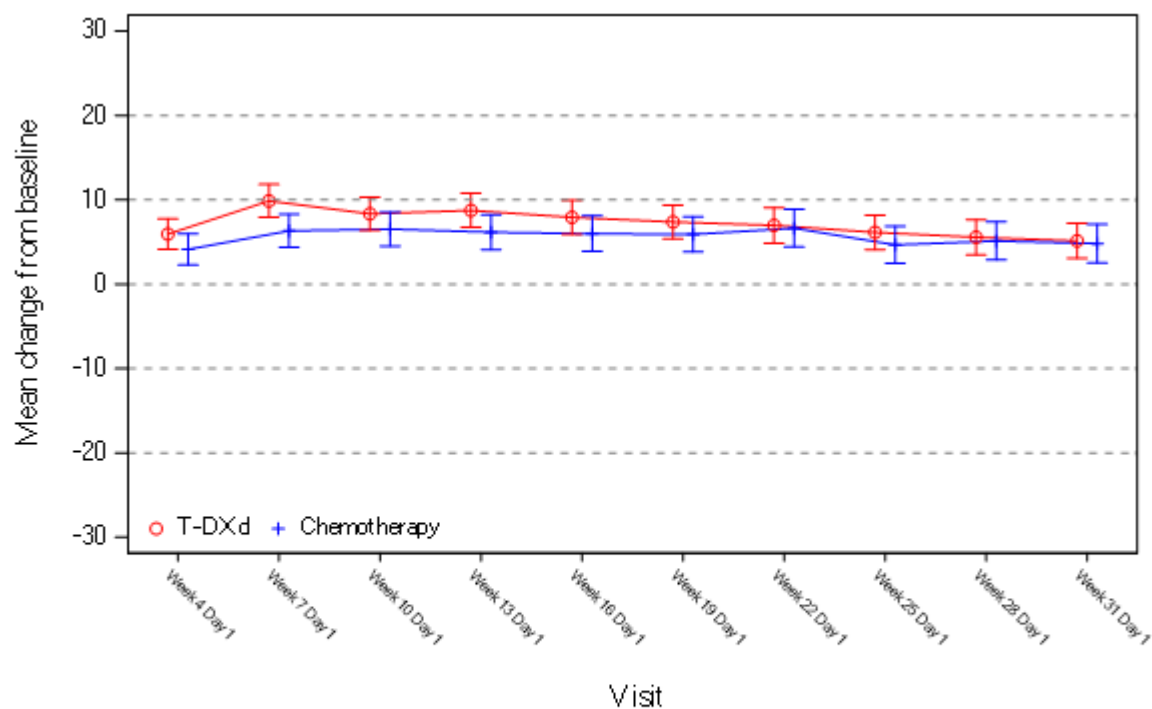
Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden post hoc geplante Sensitivitätsanalysen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 durchgeführt. Dabei wurden in den Auswertungen der „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ einmalige Verschlechterungen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt aufgetreten sind, nicht als bestätigte Verschlechterung betrachtet.

Entsprechend der Hauptanalyse zeigt sich bei den Symptomskala Armsymptome der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd. In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	147 (33,7)	9,0 [6,2; 11,7]	123 (28,6)	10,5 [6,9; NBB]	1,2066 [0,9503; 1,5360]	0,1247
Brustsymptome	36 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	41 (9,5)	NBB [NBB; NBB]	0,7487 [0,4756; 1,1736]	0,2061
Armsymptome	94 (21,6)	25,5 [15,3; 32,4]	111 (25,8)	17,4 [11,2; 23,6]	0,7418 [0,5622; 0,9767]	0,0340
Verärgert durch Haarausfall	38 (8,7)	3,4 [1,4; NBB]	30 (7,0)	10,3 [3,4; NBB]	1,4710 [0,9127; 2,3924]	0,1170
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						



Number of subjects with an observation:

T-DXd	251	234	234	216	214	206	203	194	183	171
Chemotherapy	254	238	220	206	184	184	166	143	135	118

Abbildung 4-46: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

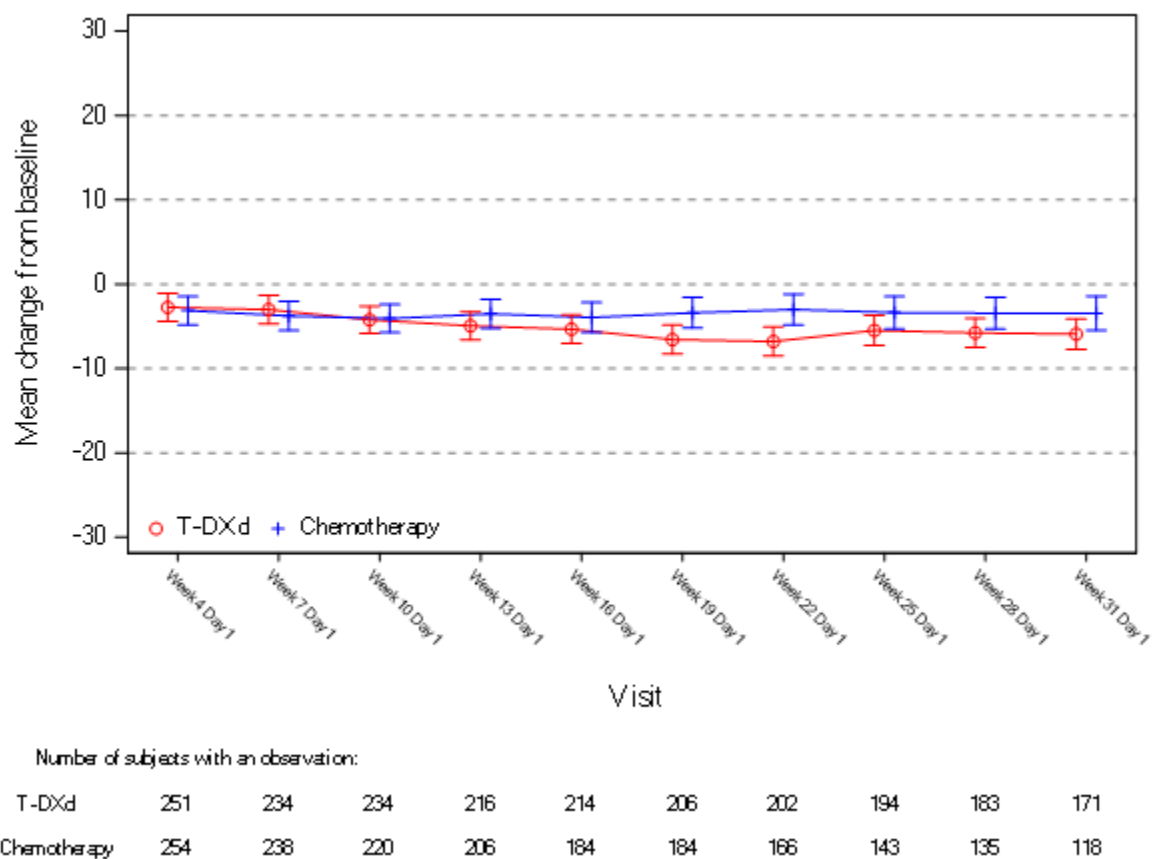
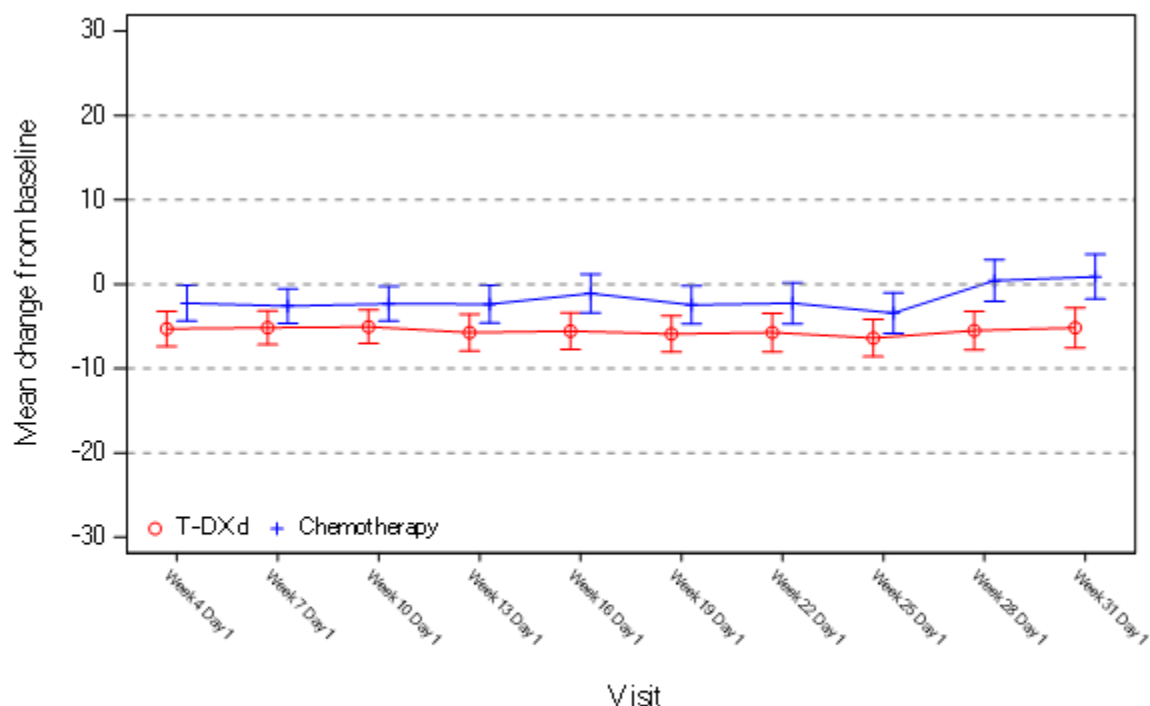


Abbildung 4-47: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan



Number of subjects with an observation:

T-DXd	251	234	234	216	214	206	203	194	183	171
Chemotherapy	254	238	220	206	184	184	166	143	135	118

Abbildung 4-48: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Armsymptome im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c
Baseline	277 (63,5)	277/436 (63,5)	315 (73,3)	315/430 (73,5)
Woche 4 Tag 1	377 (86,5)	377/434 (86,9)	322 (74,9)	322/414 (77,8)
Woche 7 Tag 1	353 (81,0)	353/432 (81,7)	311 (72,3)	311/409 (76,0)
Woche 10 Tag 1	350 (80,3)	350/431 (81,2)	283 (65,8)	283/401 (70,6)
Woche 13 Tag 1	330 (75,7)	330/431 (76,6)	279 (64,9)	279/393 (71,0)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Visite ^b	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c
Woche 16 Tag 1	317 (72,7)	317/426 (74,4)	244 (56,7)	244/384 (63,5)
Woche 19 Tag 1	306 (70,2)	306/419 (73,0)	243 (56,5)	243/379 (64,1)
Woche 22 Tag 1	301 (69,0)	301/410 (73,4)	229 (53,3)	229/367 (62,4)
Woche 25 Tag 1	295 (67,7)	295/400 (73,8)	213 (49,5)	213/361 (59,0)
Woche 28 Tag 1	276 (63,3)	276/394 (70,1)	199 (46,3)	199/352 (56,5)
Woche 31 Tag 1	271 (62,2)	271/387 (70,0)	182 (42,3)	182/342 (53,2)
Woche 34 Tag 1	256 (58,7)	256/380 (67,4)	181 (42,1)	181/334 (54,2)
Woche 37 Tag 1	248 (56,9)	248/369 (67,2)	162 (37,7)	162/315 (51,4)
Woche 40 Tag 1	235 (53,9)	235/366 (64,2)	142 (33,0)	142/305 (46,6)
Woche 43 Tag 1	223 (51,1)	223/364 (61,3)	130 (30,2)	130/293 (44,4)
Woche 46 Tag 1	204 (46,8)	204/354 (57,6)	117 (27,2)	117/271 (43,2)
Woche 49 Tag 1	196 (45,0)	196/149 (56,2)	102 (23,7)	102/255 (40,0)
Woche 52 Tag 1	177 (40,6)	177/335 (52,8)	95 (22,1)	95/242 (39,3)
Woche 55 Tag 1	161 (36,9)	161/322 (50,0)	90 (20,9)	90/227 (39,6)
Woche 58 Tag 1	149 (34,2)	149/306 (48,7)	85 (19,8)	85/214 (39,7)
Woche 61 Tag 1	151 (34,6)	151/290 (52,1)	79 (18,4)	79/204 (38,7)
Woche 64 Tag 1	135 (31,0)	135/280 (48,2)	67 (15,6)	67/184 (36,4)
Woche 67 Tag 1	126 (28,9)	126/257 (49,0)	61 (14,2)	61/171 (35,7)
Woche 70 Tag 1	113 (25,9)	113/234 (48,3)	56 (13,0)	56/155 (36,1)
Woche 73 Tag 1	109 (25,0)	109/220 (49,5)	46 (10,7)	46/140 (32,9)
Woche 76 Tag 1	87 (20,0)	87/190 (45,8)	42 (9,8)	42/123 (34,1)
Woche 79 Tag 1	84 (19,3)	84/178 (47,2)	33 (7,7)	33/105 (31,4)
Woche 82 Tag 1	75 (17,2)	75/164 (45,7)	32 (7,4)	32/96 (33,3)
Woche 85 Tag 1	71 (16,3)	71/148 (48,0)	31 (7,2)	31/89 (34,8)
Woche 88 Tag 1	60 (13,8)	60/132 (45,5)	27 (6,3)	27/79 (34,2)
Woche 91 Tag 1	56 (12,8)	56/122 (45,9)	24 (5,6)	24/69 (34,8)
Woche 94 Tag 1	46 (10,6)	46/113 (40,7)	19 (4,4)	19/66 (28,8)
Woche 97 Tag 1	42 (9,6)	42/104 (40,4)	17 (4,0)	17/61 (27,9)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Visite^b	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c
Woche 100 Tag 1	40 (9,2)	40/99 (40,4)	15 (3,5)	15/56 (26,8)
Woche 103 Tag 1	38 (8,7)	38/85 (44,7)	12 (2,8)	12/48 (25,0)
Woche 106 Tag 1	32 (7,3)	32/79 (43,8)	13 (3,0)	13/46 (28,3)
Woche 109 Tag 1	28 (6,4)	28/63 (44,4)	9 (2,1)	9/40 (22,5)
Woche 112 Tag 1	26 (6,0)	26/53 (49,1)	9 (2,1)	9/36 (25,0)
Woche 115 Tag 1	21 (4,8)	21/47 (44,7)	9 (2,1)	9/32 (28,1)
Woche 118 Tag 1	20 (4,6)	20/43 (46,5)	7 (1,6)	7/26 (26,9)
Woche 121 Tag 1	16 (3,7)	16/36 (44,4)	6 (1,4)	6/20 (30,0)
Woche 124 Tag 1	15 (3,4)	15/32 (46,9)	5 (1,2)	5/18 (27,8)
Woche 127 Tag 1	12 (2,8)	12/28 (42,9)	4 (0,9)	4/14 (28,6)
Woche 130 Tag 1	9 (2,1)	9/25 (36,0)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 133 Tag 1	10 (2,3)	10/21 (47,6)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 136 Tag 1	10 (2,3)	10/20 (50,0)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 139 Tag 1	6 (1,4)	6/14 (42,9)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 142 Tag 1	6 (1,4)	6/13 (46,2)	2 (0,5)	2/6 (33,3)
Woche 145 Tag 1	4 (0,9)	4/13 (30,8)	2 (0,5)	2/5 (40,0)
Woche 148 Tag 1	3 (0,7)	3/10 (30,0)	1 (0,2)	1/3 (33,3)
Woche 151 Tag 1	2 (0,5)	2/9 (22,2)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 154 Tag 1	2 (0,5)	2/5 (40,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 157 Tag 1	1 (0,2)	1/5 (20,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 160 Tag 1	2 (0,5)	2/4 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 163 Tag 1	2 (0,5)	2/3 (66,7)	0	0/1 (0)
Woche 166 Tag 1	1 (0,2)	1/2 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 169 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0
Woche 172 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0
a: Datenschnitt vom 18.03.2024.				
b: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf dem FAS), mit ausgefülltem Fragebogen zu mindestens einem Item.				

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Visite ^b	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c
c: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf Anzahl der Patient*innen von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde), mit ausgefülltem Fragebogen zu mindestens einem Item.				
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2.7 PGI-C – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts PGI-C

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast06	Der Fragebogen Patient Global Impression of Change (PGI-C) erfasst die Morbidität anhand des allgemeinen Gesundheitszustands. Die gesamte Veränderung der Tumorsymptome seit Studienbeginn mit dem Studienmedikament wird dabei durch die Patient*innen selbst auf einer 7-stufigen Antwortskala von 0 („viel besser“) bis 6 („viel schlechter“) eingeschätzt: Zur Bewertung der Symptomatik im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für den PGI-C die Zeit bis zu bestätigten sowie die Zeit bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Der PGI-C wurde zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle 3 Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Eine erstmalige

Studie	Operationalisierung
	klinisch relevante Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Angabe einer Selbsteinschätzung als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“. Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf Basis des FAS. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Breast06 wird ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95%- KI werden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Es wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 18.03.2024 herangezogen.
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change	

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
PGI-C	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts PGI-C 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 PGI-C als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-61: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b
Patient*innen mit mindestens einem post-Baseline-Wert, n (%)	407 (93,3)	366 (85,1)
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	83 (19,0)	NBB [31,0; NBB]	85 (19,8)	NBB [NBB; NBB]	0,6758 [0,4982; 0,9164]	0,0111
Patient*innen zensiert	353 (81,0)		345 (80,2)			
Keine Verschlechterung	323 (74,1)		279 (64,9)			
Keine bewertbare Visite	30 (6,9)		66 (15,3)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024.						

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.						
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-C zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,6758 [0,4982; 0,9164]; p=0,0111).

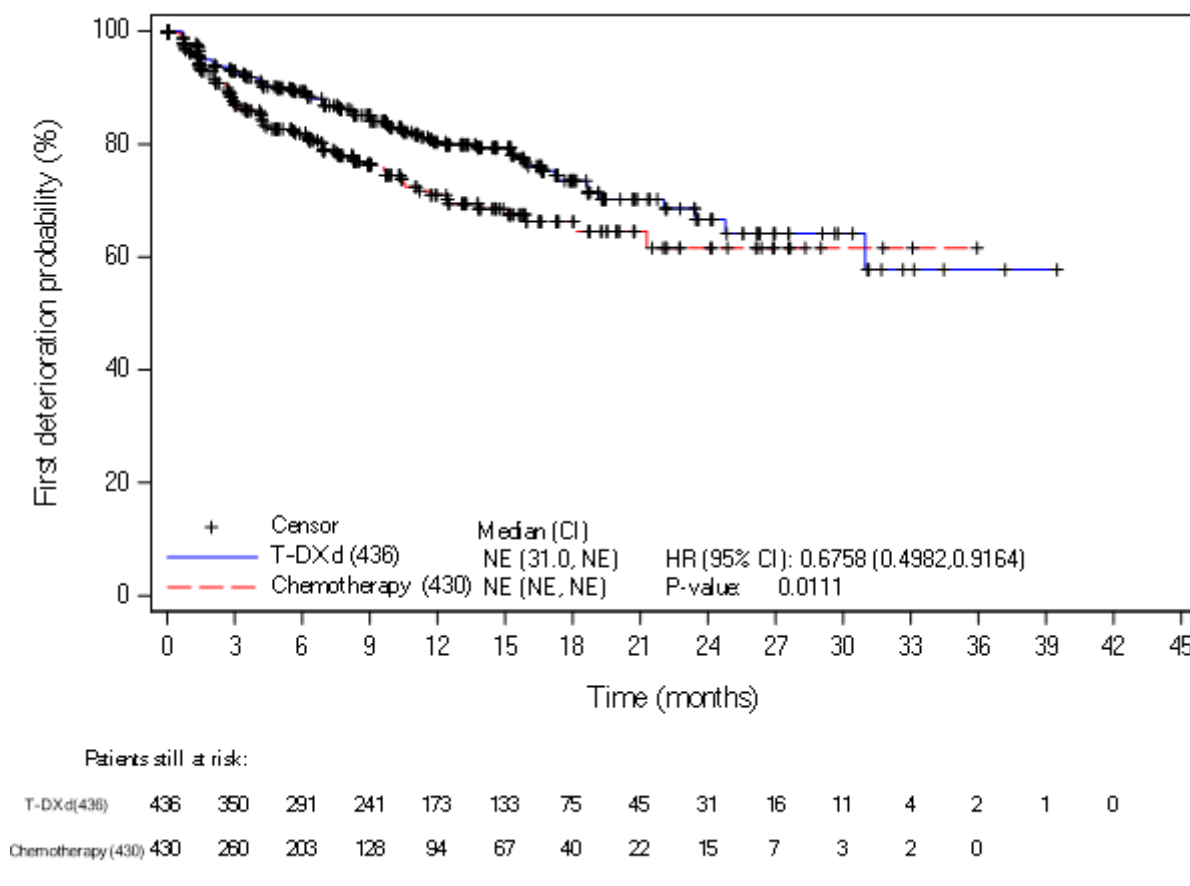


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie:	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	51 (11,7)	NBB [NBB; NBB]	54 (12,6)	NBB [NBB; NBB]	0,6493 [0,4411; 0,9544]	0,0268
Patient*innen zensiert	385 (88,3)		376 (87,4)			

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Verschlechterung nach ≥ 2 fehlenden Erhebungen	3 (0,7)		1 (0,2)			
Keine Verschlechterung	352 (80,7)		309 (71,9)			
Keine bewertbare Visite	30 (6,9)		66 (15,3)			

a: Datenschnitt vom 18.03.2024.

b: Analysepopulation: FAS.

c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.

d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.

e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.

FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-C zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,6493 [0,4411; 0,9544]; p=0,0268).

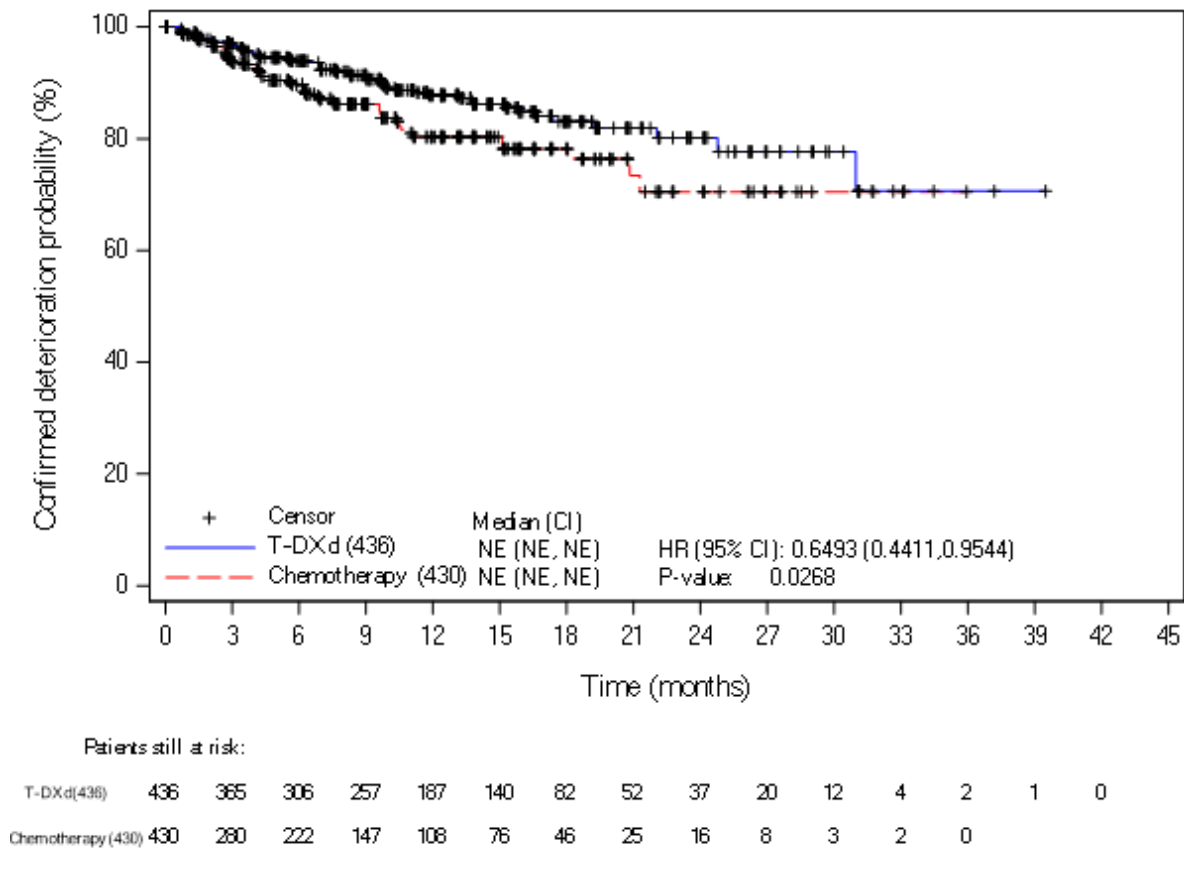


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden post hoc geplante Sensitivitätsanalysen des PGI-C durchgeführt. Dabei wurden in den Auswertungen der „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ einmalige Verschlechterungen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt aufgetreten sind, nicht als bestätigte Verschlechterung betrachtet.

Im Gegensatz zur Hauptanalyse lässt sich bei der Sensitivitätsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C als „mäßig schlechter“ oder „viel schlechter“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	31 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	26 (6,0)	NBB [NBB; NBB]	0,8365 [0,4958; 1,4224]	0,5049
Patient*innen zensiert	405 (92,9)		404 (94,0)			
Verschlechterung nach ≥2 fehlenden Erhebungen	1 (0,2)		0 (0)			
Keine Verschlechterung	374 (85,8)		338 (78,6)			
Keine bewertbare Visite	30 (6,9)		66 (15,3)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024.						
b: Analysepopulation: FAS.						
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.						
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.						
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.						
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Tabelle 4-65: Rücklaufquoten für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c
Woche 4 Tag 1	349 (80,0)	349/432 (80,8)	296 (68,8)	296/412 (71,8)
Woche 7 Tag 1	344 (78,9)	344/432 (79,6)	305 (70,9)	305/409 (74,6)
Woche 10 Tag 1	342 (74,3)	342/431 (79,4)	279 (64,9)	279/401 (69,6)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Visite ^b	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c	n (%) ^b	Rücklaufquote (%) ^c
Woche 13 Tag 1	324 (74,3)	324/431 (75,2)	277 (64,4)	277/393 (70,5)
Woche 16 Tag 1	308 (70,6)	308/426 (72,3)	243 (56,5)	243/384 (63,3)
Woche 19 Tag 1	300 (68,8)	300/419 (71,6)	241 (56,0)	241/379 (63,6)
Woche 22 Tag 1	296 (67,9)	296/410 (72,2)	226 (52,6)	226/367 (61,6)
Woche 25 Tag 1	292 (67,0)	292/400 (73,0)	212 (49,3)	212/361 (58,7)
Woche 28 Tag 1	276 (63,3)	276/394 (70,1)	198 (46,0)	198/352 (56,3)
Woche 31 Tag 1	267 (61,2)	267/387 (69,0)	180 (41,9)	180/342 (52,6)
Woche 34 Tag 1	251 (57,6)	251/380 (66,1)	180 (41,9)	180/334 (53,9)
Woche 37 Tag 1	244 (56,0)	244/369 (66,1)	161 (37,4)	161/315 (51,1)
Woche 40 Tag 1	229 (52,5)	229/366 (62,6)	140 (32,6)	140/305 (45,9)
Woche 43 Tag 1	219 (50,2)	219/364 (60,2)	128 (29,8)	128/293 (43,7)
Woche 46 Tag 1	201 (46,1)	201/354 (56,8)	116 (27,0)	116/271 (42,8)
Woche 49 Tag 1	194 (44,5)	194/349 (55,6)	102 (23,7)	102/255 (40,0)
Woche 52 Tag 1	174 (39,9)	174/335 (51,9)	94 (21,9)	94/242 (38,8)
Woche 55 Tag 1	161 (36,9)	161/322 (50,0)	89 (20,7)	89/227 (39,2)
Woche 58 Tag 1	149 (34,2)	149/306 (48,7)	85 (19,8)	85/214 (39,7)
Woche 61 Tag 1	151 (34,6)	151/290 (52,1)	79 (18,4)	79/204 (38,7)
Woche 64 Tag 1	132 (30,3)	132/280 (47,1)	67 (15,6)	67/184 (36,4)
Woche 67 Tag 1	126 (28,9)	126/257 (49,0)	61 (14,2)	61/171 (35,7)
Woche 70 Tag 1	112 (25,7)	112/234 (47,9)	55 (12,8)	55/155 (35,5)
Woche 73 Tag 1	107 (24,5)	107/220 (48,6)	46 (10,7)	46/140 (32,9)
Woche 76 Tag 1	87 (20,0)	87/190 (45,8)	40 (9,3)	40/123 (32,5)
Woche 79 Tag 1	82 (18,8)	82/178 (46,1)	33 (7,7)	33/105 (31,4)
Woche 82 Tag 1	74 (17,0)	74/164 (45,1)	32 (7,4)	32/96 (33,3)
Woche 85 Tag 1	72 (16,5)	72/148 (48,6)	31 (7,2)	31/89 (34,8)
Woche 88 Tag 1	59 (13,5)	59/132 (44,7)	27 (6,3)	27/79 (34,2)
Woche 91 Tag 1	56 (12,8)	56/122 (45,9)	24 (5,6)	24/69 (34,8)
Woche 94 Tag 1	46 (10,6)	46/113 (40,7)	19 (4,4)	19/66 (28,8)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Visite^b	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c
Woche 97 Tag 1	42 (9,6)	42/104 (40,4)	17 (4,0)	17/61 (27,9)
Woche 100 Tag 1	40 (9,2)	40/99 (40,4)	15 (3,5)	15/56 (26,8)
Woche 103 Tag 1	38 (8,7)	38/85 (44,7)	11 (2,6)	11/48 (22,9)
Woche 106 Tag 1	32 (7,3)	32/73 (43,8)	13 (3,0)	13/46 (28,3)
Woche 109 Tag 1	28 (6,4)	28/63 (44,4)	9 (2,1)	9/40 (22,5)
Woche 112 Tag 1	26 (6,0)	26/53 (49,1)	9 (2,1)	9/36 (25,0)
Woche 115 Tag 1	21 (4,8)	21/47 (44,7)	9 (2,1)	9/32 (28,1)
Woche 118 Tag 1	20 (4,6)	20/43 (46,5)	7 (1,6)	7/26 (26,9)
Woche 121 Tag 1	16 (3,7)	16/36 (44,4)	6 (1,4)	6/20 (30,0)
Woche 124 Tag 1	14 (3,2)	14/32 (43,8)	5 (1,2)	5/18 (27,8)
Woche 127 Tag 1	12 (2,8)	12/28 (42,9)	4 (0,9)	4/14 (28,6)
Woche 130 Tag 1	9 (2,1)	9/25 (36,0)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 133 Tag 1	10 (2,3)	10/21 (47,6)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 136 Tag 1	10 (2,3)	10/20 (50,0)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 139 Tag 1	6 (1,4)	6/14 (42,9)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 142 Tag 1	6 (1,4)	6/13 (46,2)	2 (0,5)	2/6 (33,3)
Woche 145 Tag 1	4 (0,9)	4/13 (30,8)	2 (0,5)	2/5 (40,0)
Woche 148 Tag 1	3 (0,7)	3/10 (30,0)	1 (0,2)	1/3 (33,3)
Woche 151 Tag 1	2 (0,5)	2/9 (22,2)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 154 Tag 1	2 (0,5)	2/5 (40,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 157 Tag 1	1 (0,2)	1/5 (20,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 160 Tag 1	2 (0,5)	2/4 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 163 Tag 1	2 (0,5)	2/3 (66,7)	0	0/1 (0)
Woche 166 Tag 1	1 (0,2)	1/2 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 169 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0
Woche 172 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0
a: Datenschnitt vom 18.03.2024.				
b: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf dem FAS), mit ausgefülltem Fragebogen.				
c: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf Anzahl der Patient*innen von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde), mit ausgefülltem Fragebogen.				

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Visite^b	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c
FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.2.8 PGI-S – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts PGI-S

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast06	Der Fragebogen Patient Global Impression of Severity (PGI-S) ist ein patientenberichtetes 1-Item-Messinstrument zur Erfassung der Morbidität anhand der Schwere von Symptomen oder Symptomkomplexen (wählbar je nach Grunderkrankung). Die Patient*innen werden gebeten, die Antwort zu wählen, die am besten den Grad ihrer allgemeinen Tumorsymptome in der vergangenen Woche beschreibt. Die 6-stufige Antwortskala enthält die Antwortmöglichkeiten von 0 („keine Symptome“) bis 5 („sehr starke Symptome“). Zur Bewertung der Symptomatik im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für den PGI-S die Zeit bis zu bestätigten sowie die Zeit bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Der PGI-S wurde zu Beginn eines Behandlungszyklus (alle 3 Wochen) bis Auftreten des PFS2 erhoben. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet wurde oder wenn diese zuerst zur letzten Visite beobachtet wurde. Eine erstmalige Verschlechterung wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline. Die Ereigniszeitanalysen erfolgten auf Basis des FAS. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der

Studie	Operationalisierung
	Behandlungsgruppen bis zur erstmaligen Verschlechterung wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95-%-Konfidenzintervalle (KI) werden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktoren werden die Variablen „vorheriger Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren“ (ja vs. nein) und „HER2 IHC Expression“ (IHC 2+/ISH vs. IHC 1+ vs. IHC >0<1+) verwendet. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen bis zur bestätigten Verschlechterung wird ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die Hazard Ratio (HR) und zugehörige 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt.
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; FAS: Full Analysis Set; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-S: Patient Global Impression of Severity	

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGI-S“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
PGI-S	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts PGI-S erfolgte auf dem FAS. 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-S als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-68: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Symptomskalen des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430^b
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert, n (%)	259 (59,4)	284 (66,0)
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95-%-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95-%-KI]	HR ^d [95-%-KI]	p- Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	171 (39,2)	4,2 [2,7, 5,6]	189 (44,0)	2,7 [2,1, 3,4]	0,8850 [0,7163; 1,0922]	0,2435
Patient*innen zensiert	265 (60,8)		241 (56,0)			
Baseline Wert erlaubt keine Verschlechterung	3 (0,7)		3 (0,7)			
Kein Wert zu Baseline	157 (36,0)		87 (20,2)			
Keine Verschlechterung	85 (19,5)		92 (21,4)			
Keine bewertbare Visite	20 (4,6)		59 (13,7)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024.						
b: Analysepopulation: FAS.						
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.						
d: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.						
e: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test.						
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-S lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

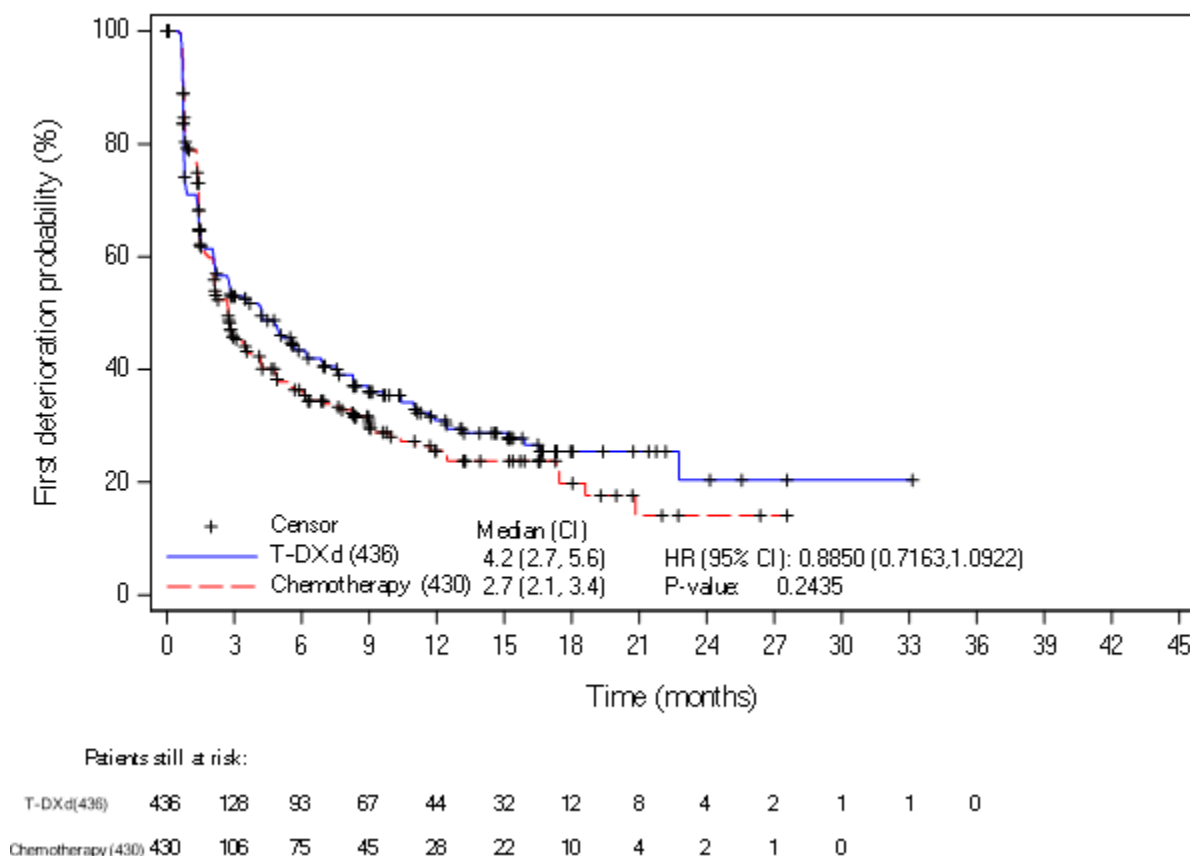


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	125 (28,7)	13,8 [9,6; 20,8]	149 (34,7)	8,3 [4,9, 10,4]	0,7574 [0,5948; 0,9624]	0,0235
Patient*innen zensiert	311 (71,3)		281 (65,3)			

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Baseline Wert erlaubt keine Verschlechterung	3 (0,7)		3 (0,7)			
Verschlechterung nach ≥2 fehlenden Erhebungen	3 (0,7)		3 (0,7)			
Kein Wert zu Baseline	157 (36,0)		87 (20,2)			
Keine Verschlechterung	128 (29,4)		129 (30,0)			
Keine bewertbare Visite	20 (4,6)		59 (13,7)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024.						
b: Analysepopulation: FAS.						
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet.						
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.						
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.						
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-S zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,7574 [0,5948; 0,9624]; p=0,0235).

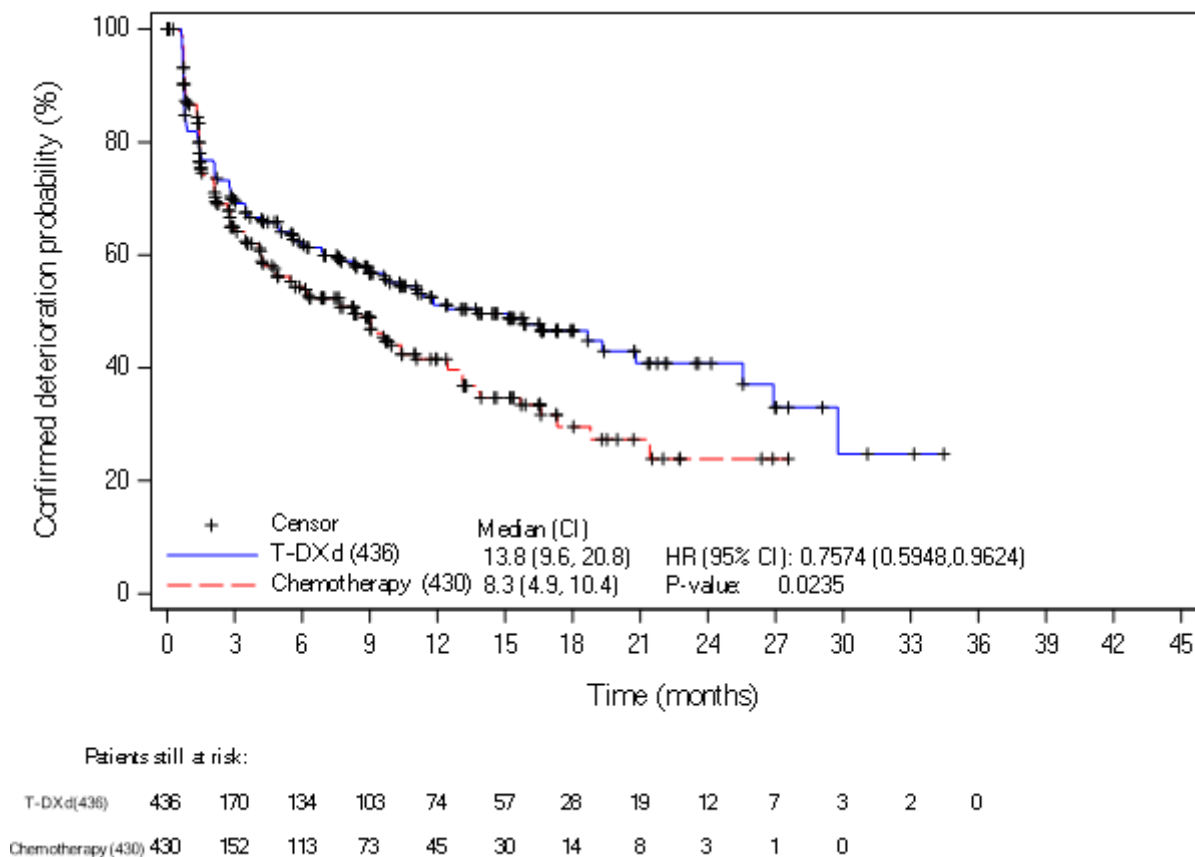


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden post hoc geplante Sensitivitätsanalysen des PGI-S durchgeführt. Dabei wurden in den Auswertungen der „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ einmalige Verschlechterungen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt aufgetreten sind, nicht als bestätigte Verschlechterung betrachtet.

Im Gegensatz zur Hauptanalyse lässt sich bei der Sensitivitätsanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Tabelle 4-71: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-S um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Patient*innen mit Ereignis	108 (24,8)	19,3 [12,5; NBB]	125 (29,1)	9,9 [7,7, 17,3]	0,8077 [0,6225; 1,0461]	0,1061
Patient*innen zensiert	328 (75,2)		305 (70,9)			
Baseline Wert erlaubt keine Verschlechterung	3 (0,7)		3 (0,7)			
Verschlechterung nach ≥2 fehlenden Erhebungen	1 (0,2)		3 (0,7)			
Kein Wert zu Baseline	157 (36,0)		87 (20,2)			
Keine Verschlechterung	147 (33,7)		153 (35,6)			
Keine bewertbare Visite	20 (4,6)		59 (13,7)			
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Visite^b	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c
Baseline	264 (60,6)	264/436 (60,6)	307 (71,4)	307/430 (71,4)
Woche 4 Tag 1	377 (87,7)	377/434 (86,9)	318 (74,0)	318/414 (76,8)
Woche 7 Tag 1	350 (81,4)	350/432 (81,0)	307 (71,4)	307/409 (75,1)
Woche 10 Tag 1	343 (79,8)	343/431 (79,6)	281 (65,3)	281/401 (70,1)
Woche 13 Tag 1	324 (75,3)	324/431 (75,2)	277 (64,4)	277/393 (70,5)
Woche 16 Tag 1	308 (71,6)	308/426 (72,3)	243 (56,5)	243/384 (63,3)
Woche 19 Tag 1	301 (70,0)	301/419 (71,8)	241 (56,0)	241/379 (63,6)
Woche 22 Tag 1	297 (69,1)	297/410 (72,4)	226 (52,6)	226/367 (61,3)
Woche 25 Tag 1	292 (67,9)	292/400 (73,0)	213 (49,5)	213/361 (59,0)
Woche 28 Tag 1	276 (64,2)	276/394 (70,1)	198 (46,0)	198/352 (56,3)
Woche 31 Tag 1	267 (62,1)	267/387 (69,0)	180 (41,9)	180/342 (52,6)
Woche 34 Tag 1	251 (58,4)	251/380 (66,1)	181 (42,1)	181/334 (54,2)
Woche 37 Tag 1	245 (57,0)	245/369 (66,4)	161 (37,4)	161/315 (51,1)
Woche 40 Tag 1	230 (53,5)	230/366 (62,8)	141 (32,8)	141/305 (46,2)
Woche 43 Tag 1	219 (50,9)	219/364 (60,2)	129 (30,0)	129/293 (44,0)
Woche 46 Tag 1	201 (46,7)	201/354 (56,8)	116 (27,0)	116/271 (42,8)
Woche 49 Tag 1	194 (45,1)	194/349 (55,6)	102 (23,7)	102/255 (40,0)
Woche 52 Tag 1	174 (40,5)	174/335 (51,9)	94 (21,9)	94/242 (38,8)
Woche 55 Tag 1	161 (37,4)	161/322 (50,0)	89 (20,7)	89/227 (39,2)
Woche 58 Tag 1	149 (34,7)	149/306 (48,7)	85 (19,8)	85/214 (39,7)
Woche 61 Tag 1	151 (35,1)	151/290 (52,1)	79 (18,4)	79/204 (38,7)
Woche 64 Tag 1	133 (30,9)	133/280 (47,5)	67 (15,6)	67/184 (36,4)
Woche 67 Tag 1	126 (29,3)	126/257 (49,0)	61 (14,2)	61/171 (35,7)
Woche 70 Tag 1	112 (26,0)	112/234 (47,9)	55 (12,8)	55/155 (35,5)
Woche 73 Tag 1	107 (24,9)	107/220 (48,6)	46 (10,7)	46/140 (32,9)
Woche 76 Tag 1	87 (20,2)	87/190 (45,8)	41 (9,5)	41/123 (33,3)
Woche 79 Tag 1	82 (19,1)	82/178 (46,1)	32 (7,4)	33/105 (31,4)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Visite^b	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c
Woche 82 Tag 1	74 (17,2)	74/164 (45,1)	32 (7,4)	32/96 (33,3)
Woche 85 Tag 1	72 (16,7)	72/148 (48,6)	31 (7,2)	31/89 (34,8)
Woche 88 Tag 1	59 (13,7)	59/132 (44,7)	27 (6,3)	27/79 (34,2)
Woche 91 Tag 1	56 (13,0)	56/122 (45,9)	24 (5,6)	24/69 (34,8)
Woche 94 Tag 1	46 (10,7)	46/113 (40,7)	19 (4,4)	19/66 (28,8)
Woche 97 Tag 1	42 (9,6)	42/104 (40,4)	17 (4,0)	17/61 (27,9)
Woche 100 Tag 1	40 (9,3)	40/99 (40,4)	15 (3,5)	15/56 (26,8)
Woche 103 Tag 1	38 (8,8)	38/85 (44,7)	11 (2,6)	11/48 (22,9)
Woche 106 Tag 1	32 (7,4)	32/73 (43,8)	13 (3,0)	13/46 (28,3)
Woche 109 Tag 1	28 (6,5)	28/63 (44,4)	9 (2,1)	9/40 (22,5)
Woche 112 Tag 1	26 (6,0)	26/53 (49,1)	9 (2,1)	9/36 (25,0)
Woche 115 Tag 1	21 (4,9)	21/47 (44,7)	9 (2,1)	9/32 (28,1)
Woche 118 Tag 1	20 (4,7)	20/43 (46,5)	7 (1,6)	7/26 (26,9)
Woche 121 Tag 1	16 (3,7)	16/36 (44,4)	6 (1,4)	6/20 (30,0)
Woche 124 Tag 1	14 (3,3)	14/32 (43,8)	5 (1,2)	5/18 (27,8)
Woche 127 Tag 1	12 (2,8)	12/28 (42,9)	4 (0,9)	4/14 (28,6)
Woche 130 Tag 1	9 (2,1)	9/25 (36,0)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 133 Tag 1	10 (2,3)	10/21 (47,6)	3 (0,7)	3/11 (27,3)
Woche 136 Tag 1	10 (2,3)	10/20 (50,0)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 139 Tag 1	6 (1,4)	6/14 (42,9)	3 (0,7)	3/9 (33,3)
Woche 142 Tag 1	6 (1,4)	6/13 (46,2)	2 (0,5)	2/6 (33,3)
Woche 145 Tag 1	4 (0,9)	4/13 (30,8)	2 (0,5)	2/5 (40,0)
Woche 148 Tag 1	3 (0,7)	3/10 (30,0)	1 (0,2)	1/3 (33,3)
Woche 151 Tag 1	2 (0,5)	2/9 (22,2)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 154 Tag 1	2 (0,5)	2/5 (40,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 157 Tag 1	1 (0,2)	1/5 (20,0)	1 (0,2)	1/2 (50,0)
Woche 160 Tag 1	2 (0,5)	2/4 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 163 Tag 1	2 (0,5)	2/3 (66,7)	0	0/1 (0)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430	
Visite^b	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c	n (%)^b	Rücklaufquote (%)^c
Woche 166 Tag 1	1 (0,2)	1/2 (50,0)	0	0/1 (0)
Woche 169 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0
Woche 172 Tag 1	1 (0,2)	1/1 (100)	0	0
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf dem FAS), mit ausgefülltem Fragebogen. c: Anzahl Patient*innen (und Anteil basierend auf Anzahl der Patient*innen von denen zum Zeitpunkt der Visite ein ausgefüllter Fragebogen erwartet wurde), mit ausgefülltem Fragebogen. FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus – RCT

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

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast06	Die Beschreibung des Fragebogens und die Methodik der Analysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5. Die folgenden Funktionsskalen werden im Abschnitt gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt: • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion Außerdem wird in diesem Abschnitt der globale Gesundheitsstatus dargestellt.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30	

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-75: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430
	n (%)	n (%)
Globaler Gesundheitsstatus	287 (65,8)	300 (69,8)
Körperliche Funktion	287 (65,8)	300 (69,8)
Rollenfunktion	287 (65,8)	300 (69,8)
Emotionale Funktion	287 (65,8)	300 (69,8)
Kognitive Funktion	287 (65,8)	300 (69,8)
Soziale Funktion	287 (65,8)	300 (69,8)
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Globaler Gesundheitsstatus	189 (43,3)	4,2 [2,9; 5,6]	180 (41,9)	3,5 [2,3; 4,8]	0,9940 [0,8082; 1,2231]	0,9579
Körperliche Funktion	157 (36,0)	7,7 [4,9; 11,9]	171 (39,8)	4,8 [2,9; 6,9]	0,8188 [0,6586; 1,0181]	0,0724

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Rollenfunktion	196 (45,0)	3,4 [2,1; 4,3]	204 (47,4)	2,1 [2,0; 2,8]	0,8431 [0,6907; 1,0290]	0,0939
Emotionale Funktion	145 (33,3)	10,7 [8,3; 13,9]	159 (37,0)	8,3 [5,6; 9,9]	0,7924 [0,6304; 0,9951]	0,0469
Kognitive Funktion	205 (47,0)	3,5 [2,8; 4,8]	191 (44,4)	3,5 [2,8; 4,9]	0,9931 [0,8148; 1,2109]	0,9502
Soziale Funktion	198 (45,4)	3,5 [2,2; 4,3]	198 (46,0)	2,8 [2,1; 3,5]	0,8752 [0,7172; 1,0683]	0,1924
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells.* e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.* * Folgende Parameter wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert: Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Variablen „vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren“ (ja vs. nein), und „HER2 IHC-Expression“ (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC >0 <1+). Für alle weiteren Parameter wurden unstratifizierte Analysen durchgeführt. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei der Skala „Emotionale Funktion“ ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,7924 [0,6304; 0,9951], p=0,0469). In den übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

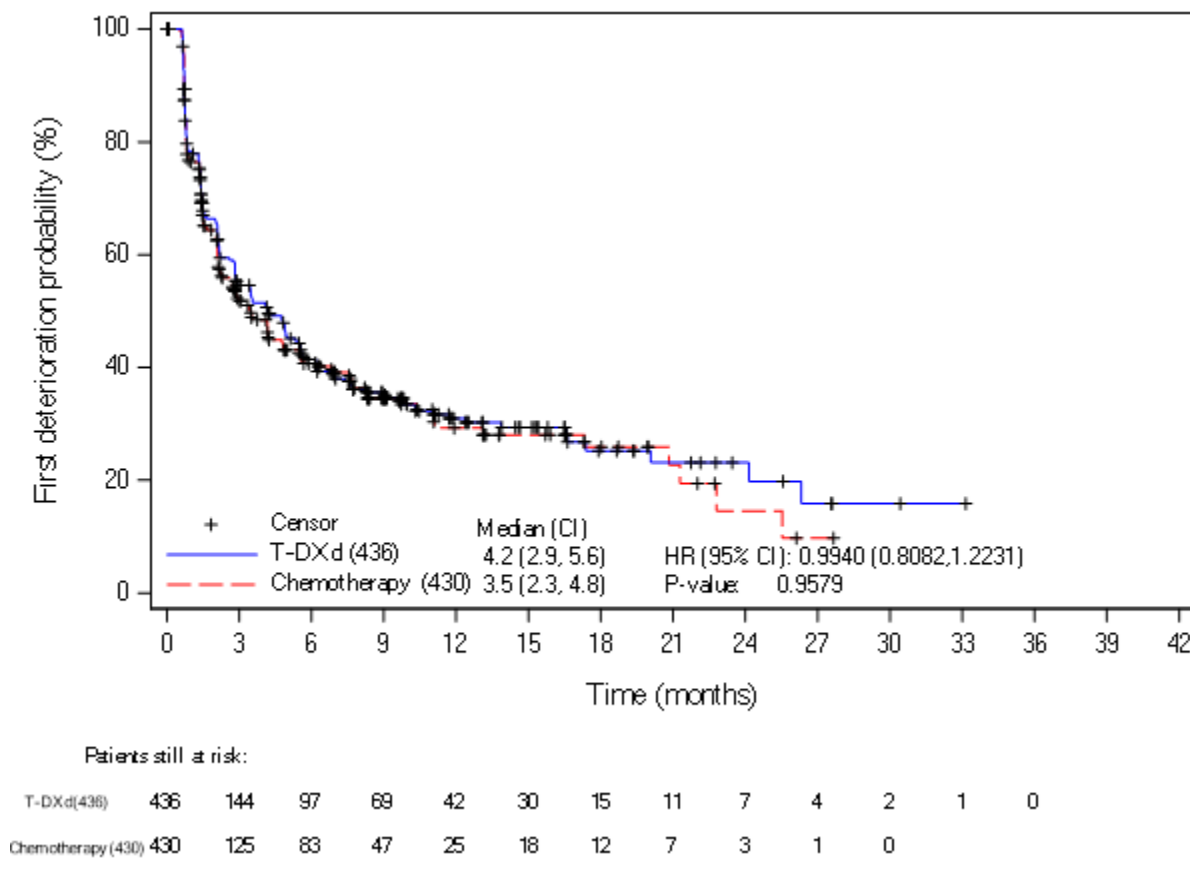


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

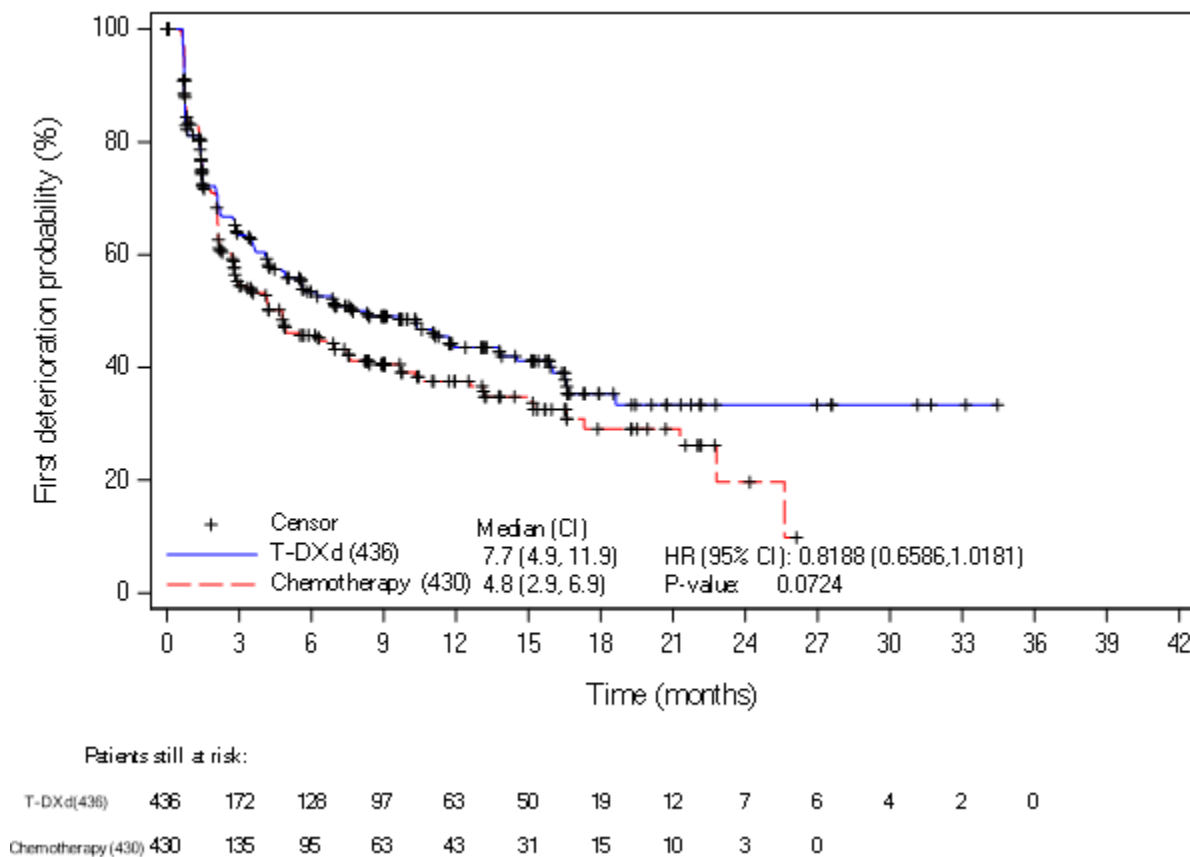


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

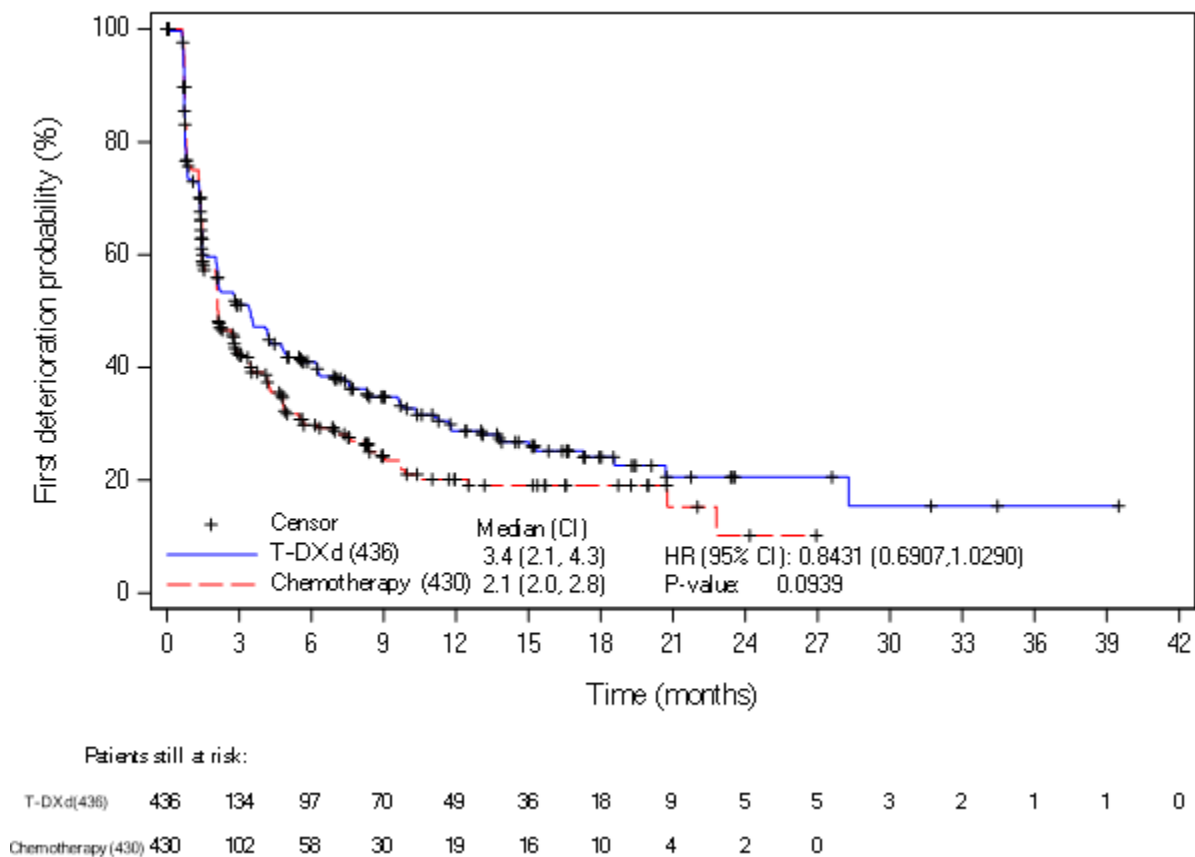


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

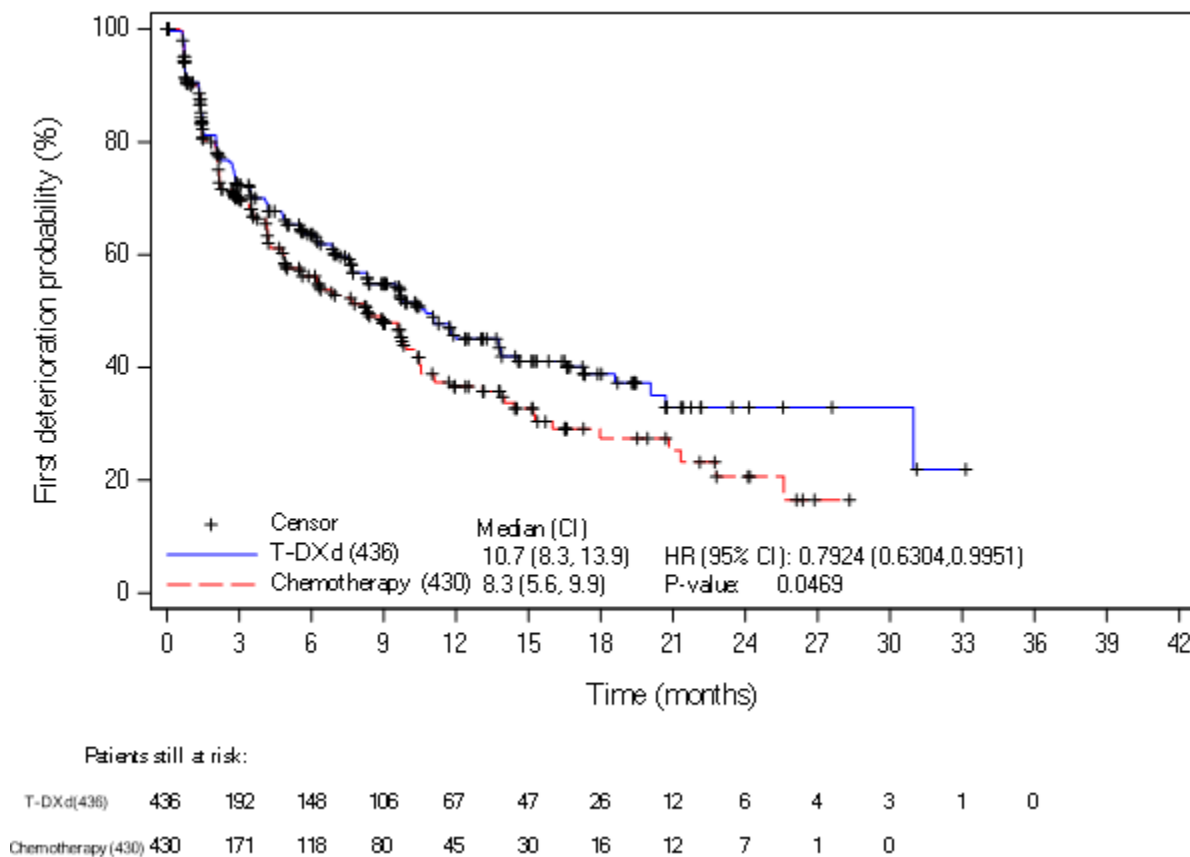


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

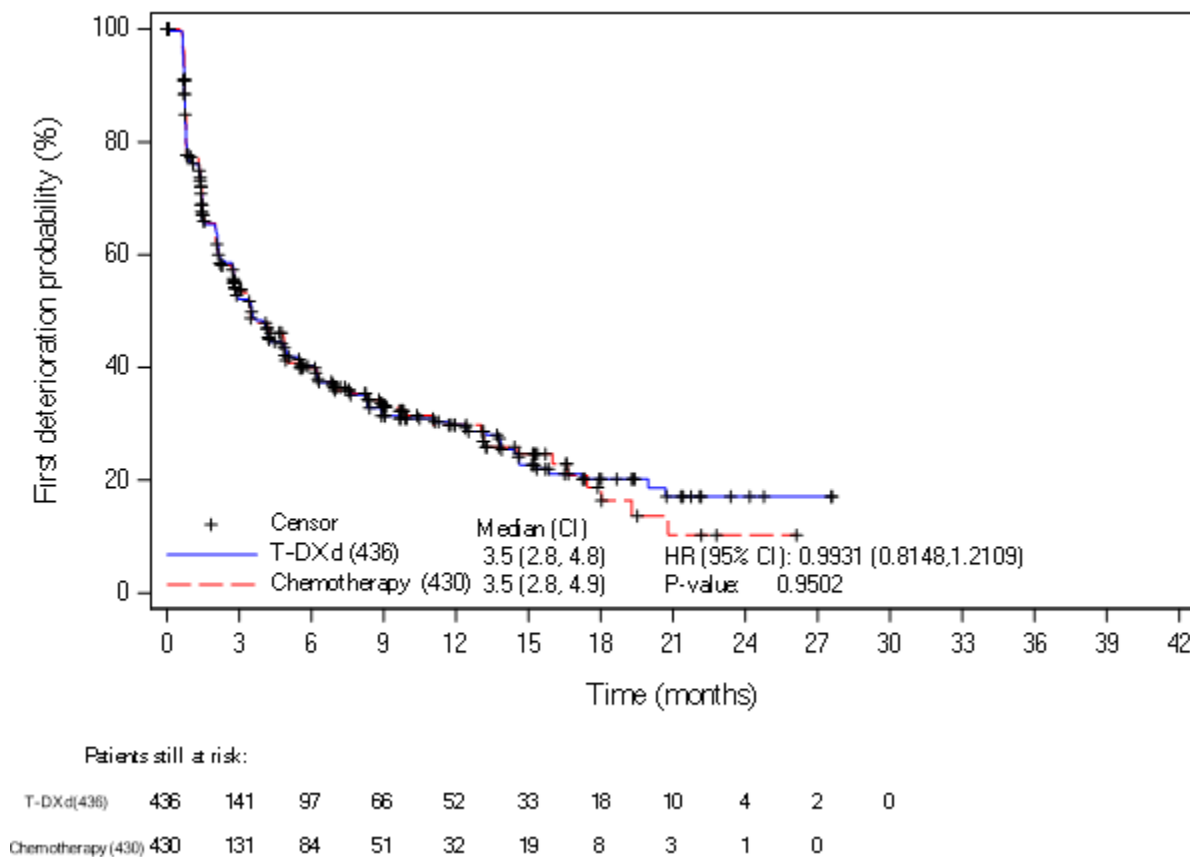


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

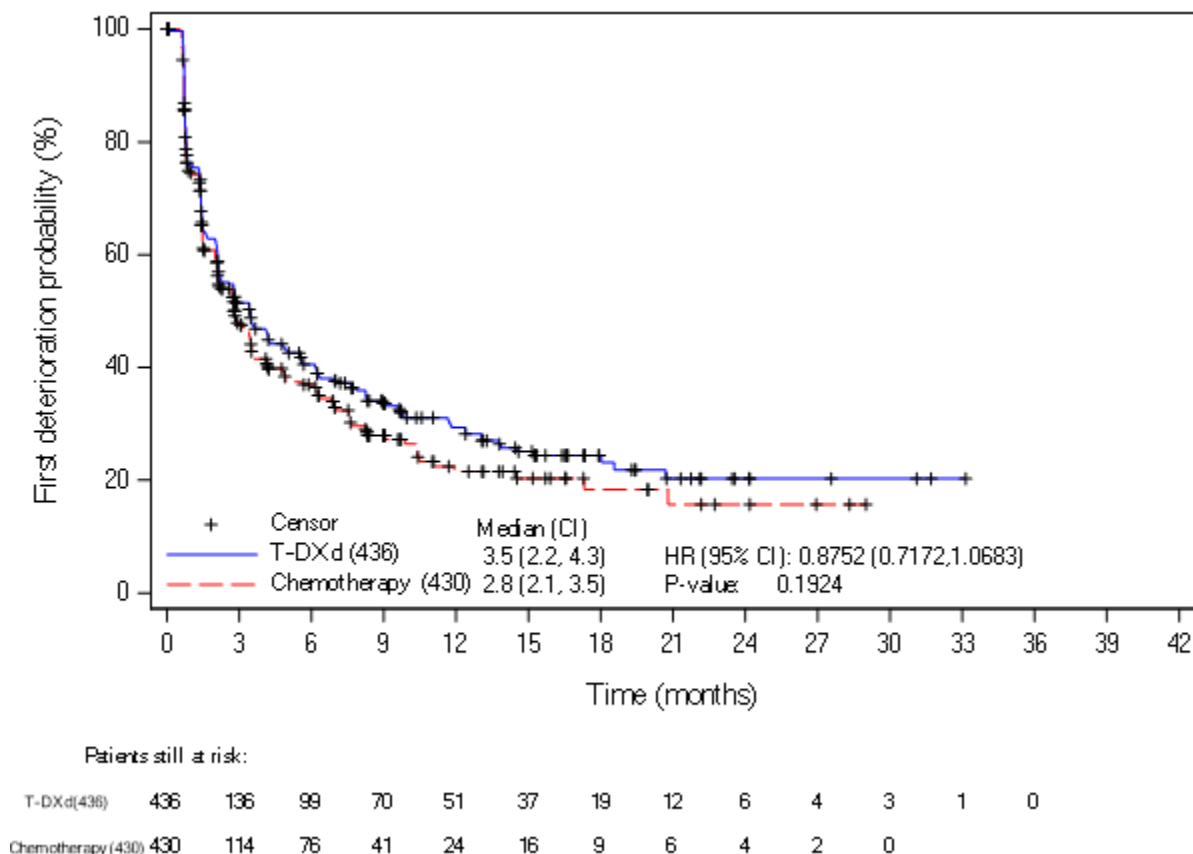


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Globaler Gesundheitsstatus	142 (32,6)	11,3 [8,3; 14,7]	137 (31,9)	10,5 [7,7; 13,3]	0,9279 [0,7333; 1,1747]	0,5381
Körperliche Funktion	116 (26,6)	18,0 [15,9; NBB]	137 (31,9)	9,9 [6,9; 15,2]	0,7078 [0,5512; 0,9073]	0,0062
Rollenfunktion	152 (34,9)	10,3 [6,9; 14,6]	174 (40,5)	5,5 [4,1; 6,9]	0,7339 [0,5887; 0,9140]	0,0057
Emotionale Funktion	91 (20,9)	28,2 [18,6; NBB]	104 (24,2)	17,3 [12,4; NBB]	0,7398 [0,5571; 0,9809]	0,0363
Kognitive Funktion	145 (33,3)	11,8 [8,3; 16,6]	143 (33,3)	9,9 [7,8; 13,8]	0,8829 [0,6999; 1,1145]	0,2955
Soziale Funktion	142 (32,6)	11,7 [7,6; 16,3]	149 (34,7)	7,7 [6,2; 10,4]	0,8392 [0,6659; 1,0571]	0,1355
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich bei den Skalen „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“ und „Emotionale Funktion“ statistisch signifikante Vorteile für T-DXd. In den übrigen Funktionsskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

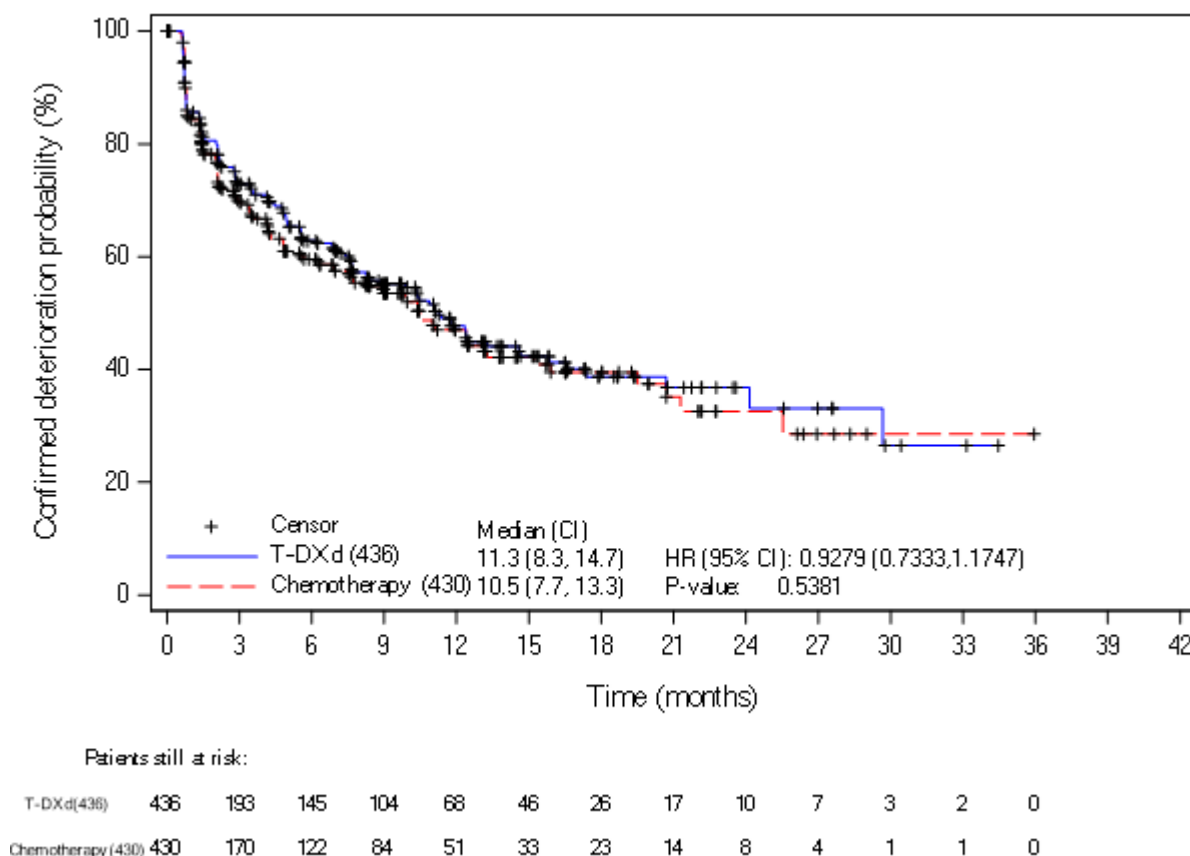


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

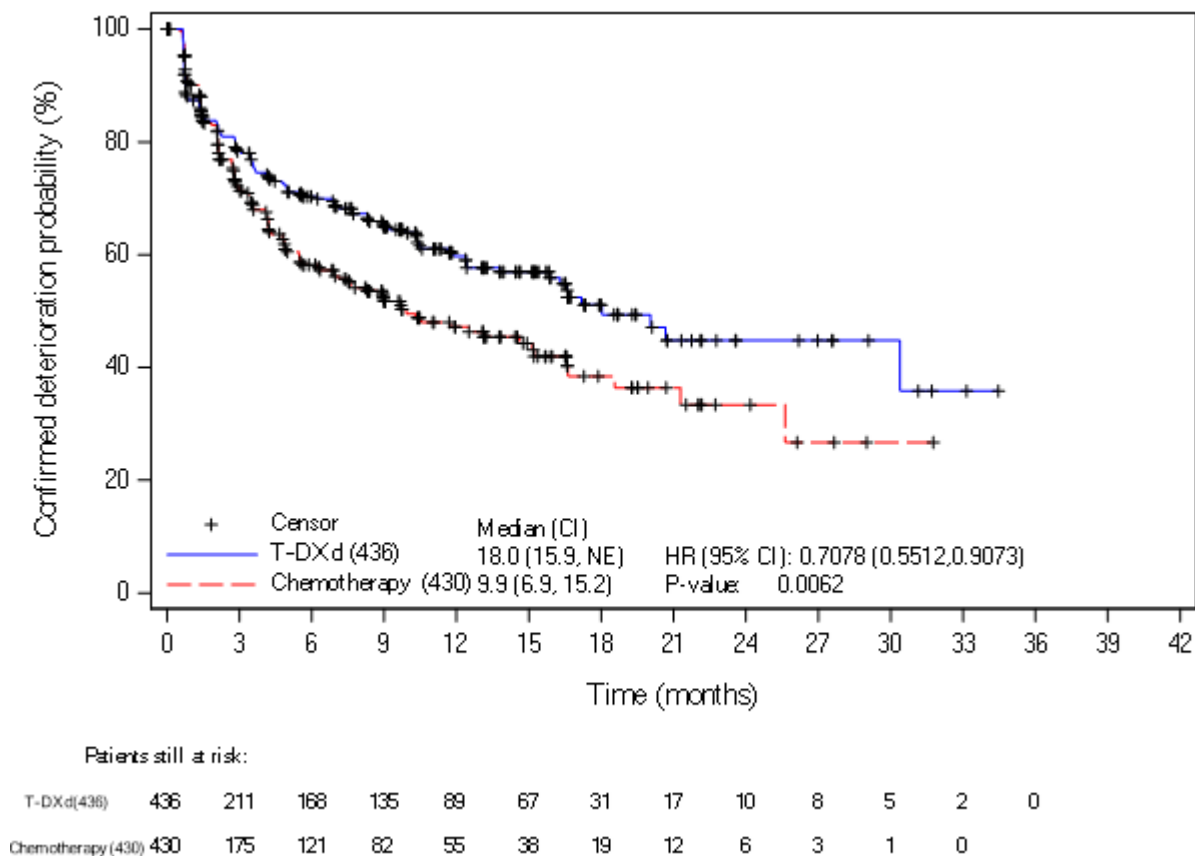


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

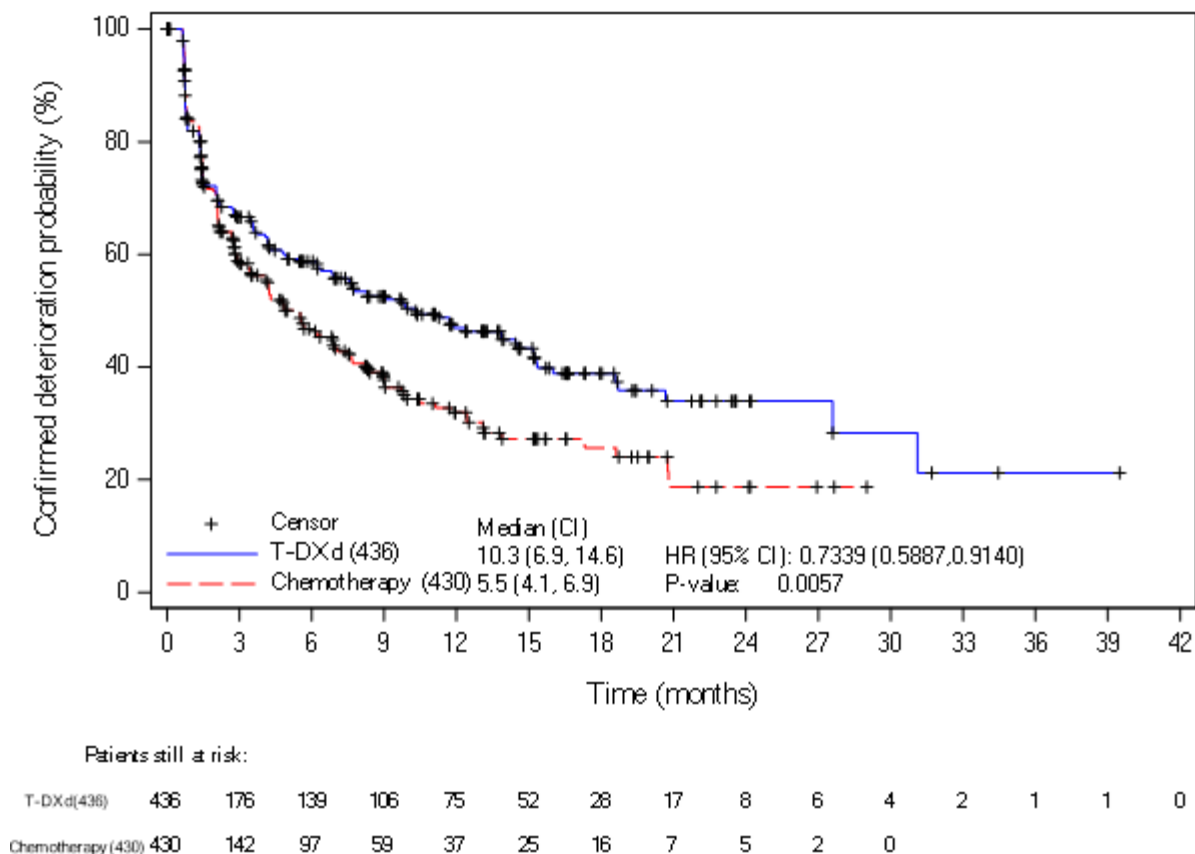


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

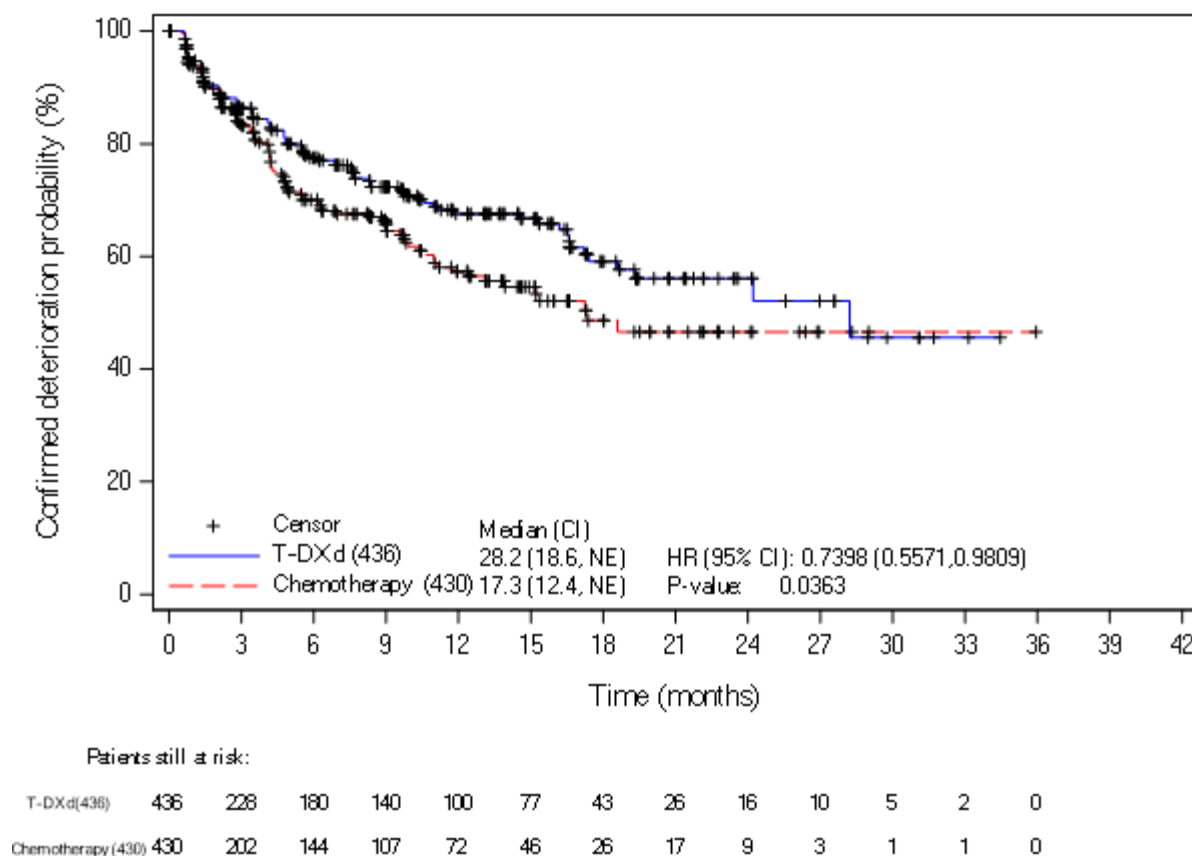


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

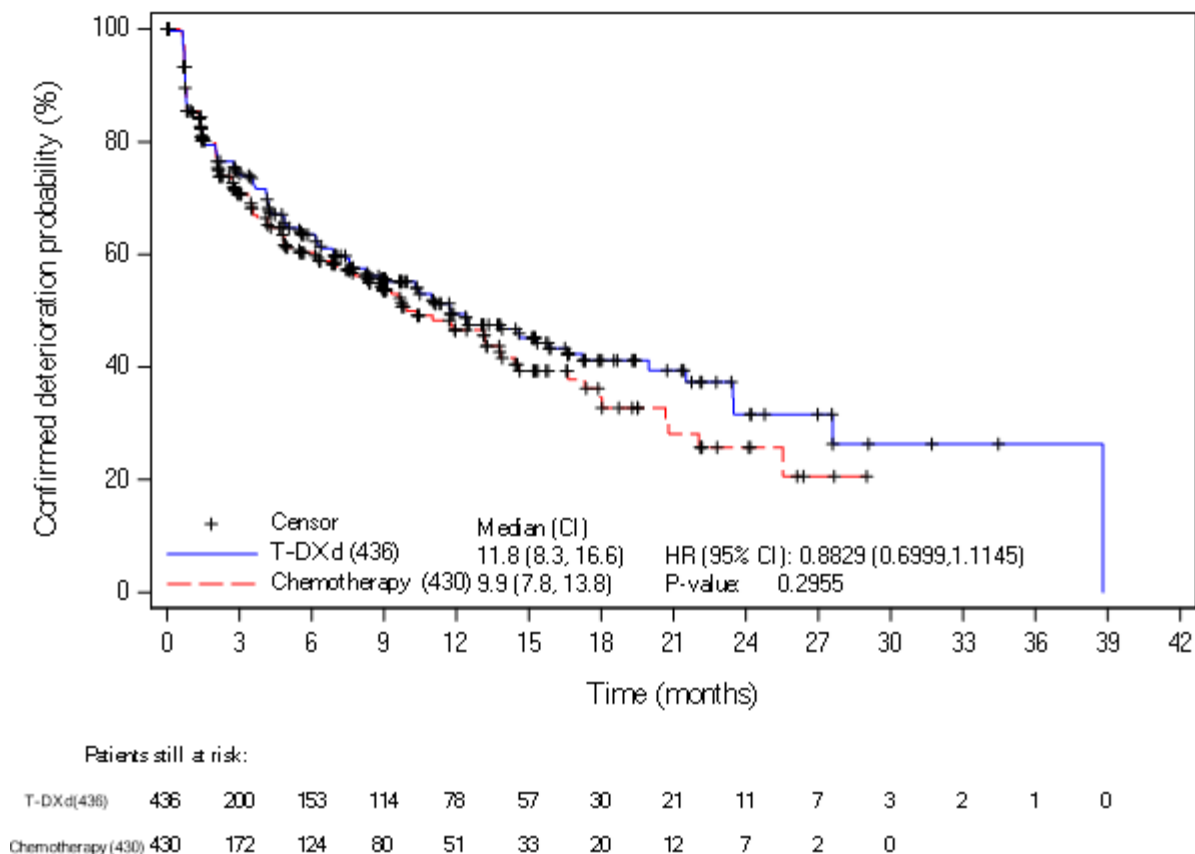


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

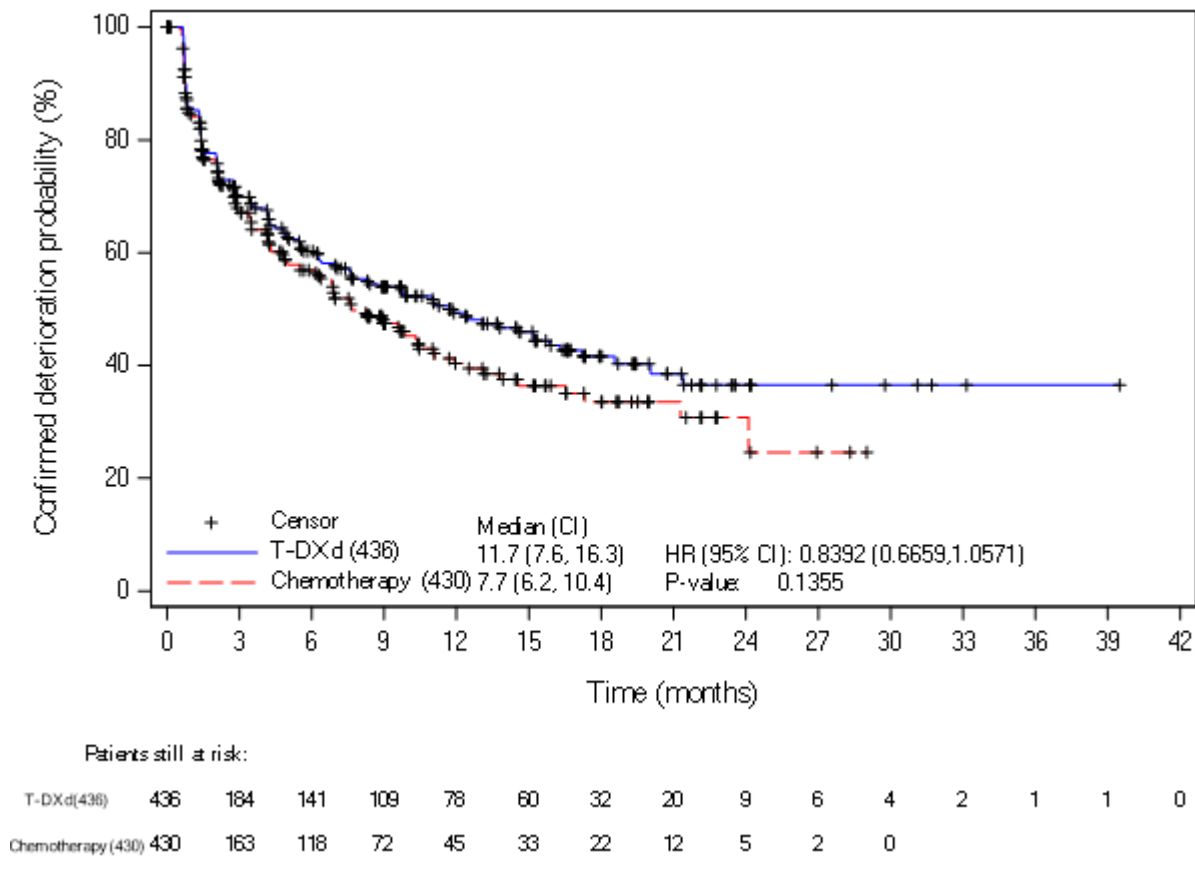


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

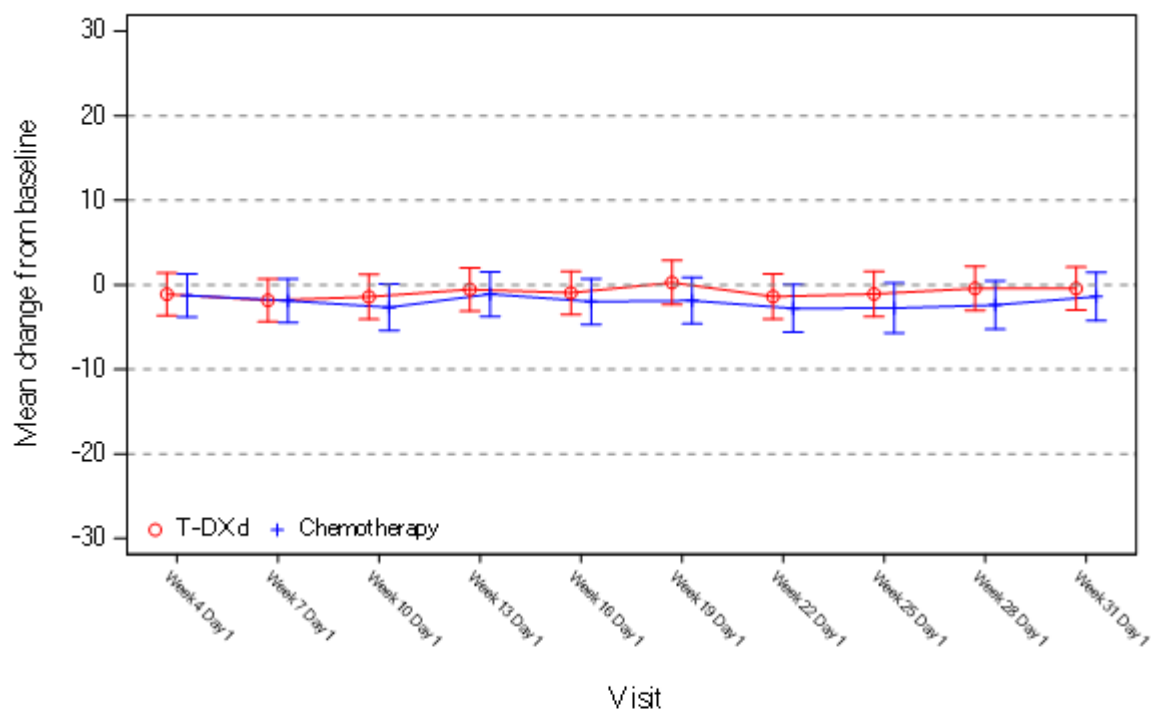
Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden post hoc geplante Sensitivitätsanalysen zu den Funktionsskalen des EORTC QLQ C30 durchgeführt. Dabei wurden in den Auswertungen der „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ einmalige Verschlechterungen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt aufgetreten sind, nicht als bestätigte Verschlechterung betrachtet.

Entsprechend der Hauptanalyse zeigen sich bei den Skalen „Körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“ auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse statistisch signifikante Vorteile für T-DXd. In den übrigen Funktionsskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Tabelle 4-78: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Globaler Gesundheitsstatus	119 (27,3)	15,9 [11,1; NBB]	113 (26,3)	15,9 [10,9; NBB]	0,9543 [0,7372; 1,2361]	0,7296
Körperliche Funktion	99 (22,7)	30,4 [17,2; NBB]	115 (26,7)	16,6 [9,7; NBB]	0,7311 [0,5571; 0,9577]	0,0226
Rollenfunktion	136 (31,2)	13,9 [8,3; 18,6]	153 (35,6)	6,2 [4,2; 9,0]	0,7642 [0,6051; 0,9642]	0,0231
Emotionale Funktion	77 (17,7)	NBB [28,2; NBB]	80 (18,6)	NBB [18,6; NBB]	0,8278 [0,6041 1,1334]	0,2393
Kognitive Funktion	129 (29,6)	14,6 [11,0; 23,5]	125 (29,1)	13,2 [9,8; 18,0]	0,9060 [0,7074; 1,1612]	0,4376
Soziale Funktion	126 (28,9)	15,9 [9,8; NBB]	128 (29,8)	9,9 [7,0; 16,5]	0,8750 [0,6835; 1,1206]	0,2893
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

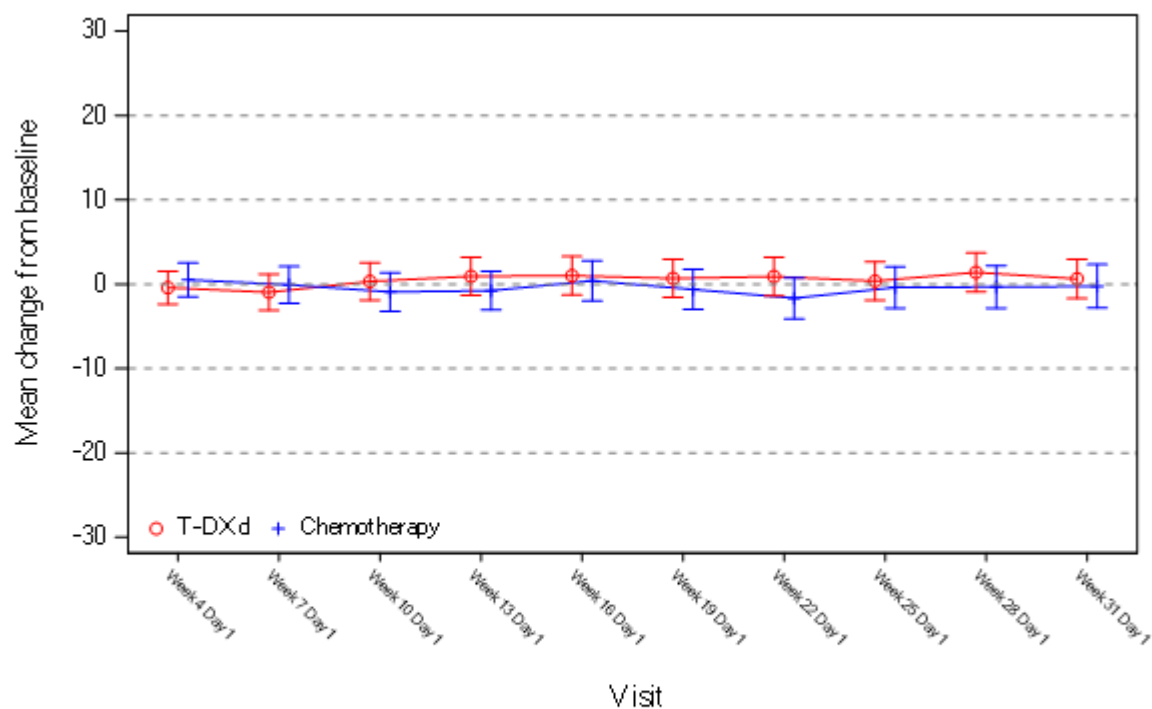


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	211	188	188	170	146	137	119

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

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

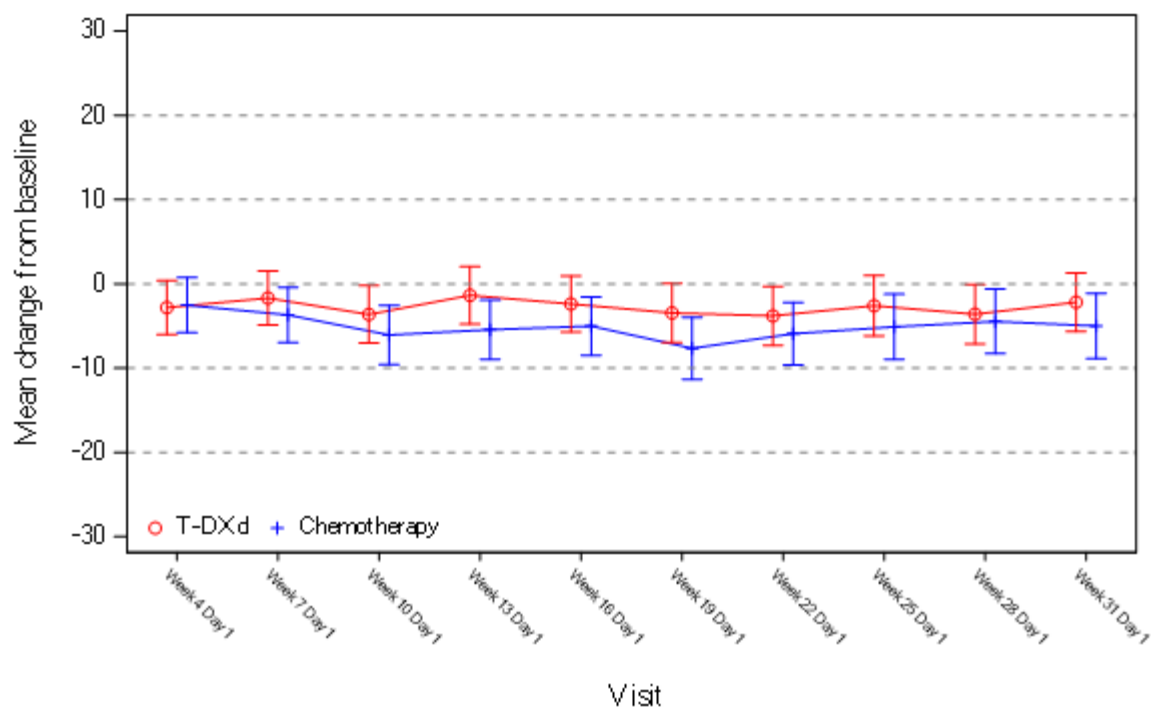


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	210	188	188	170	146	137	119

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

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

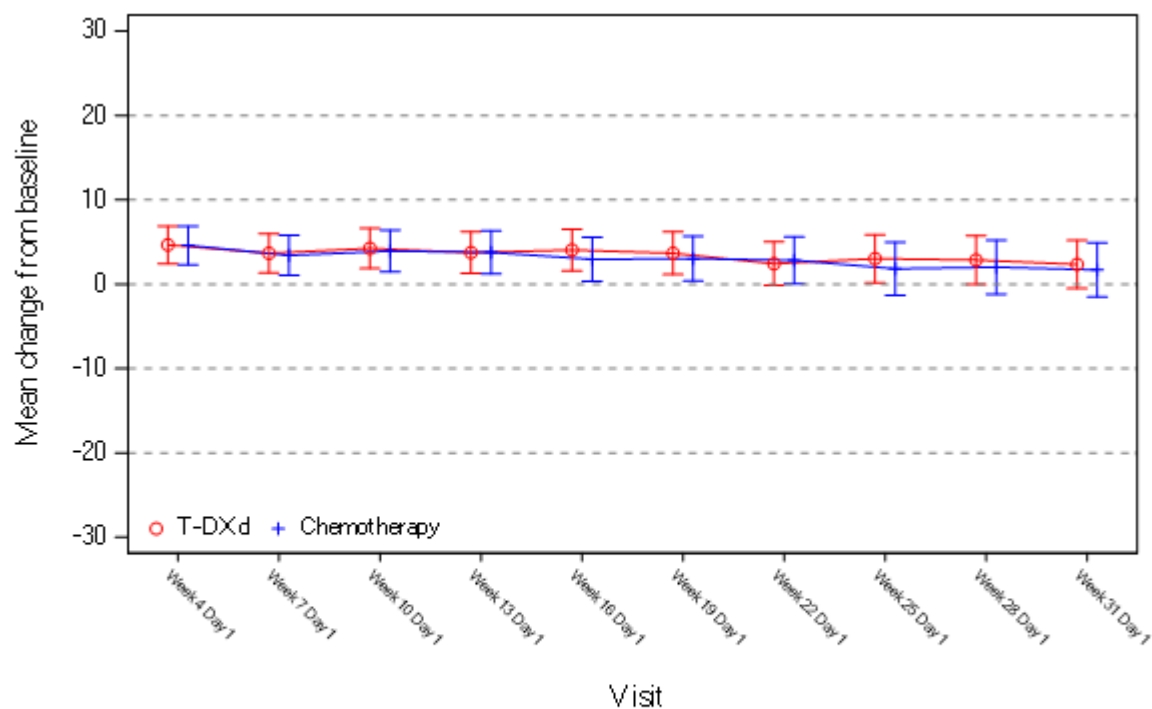


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	210	188	188	170	146	137	119

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

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

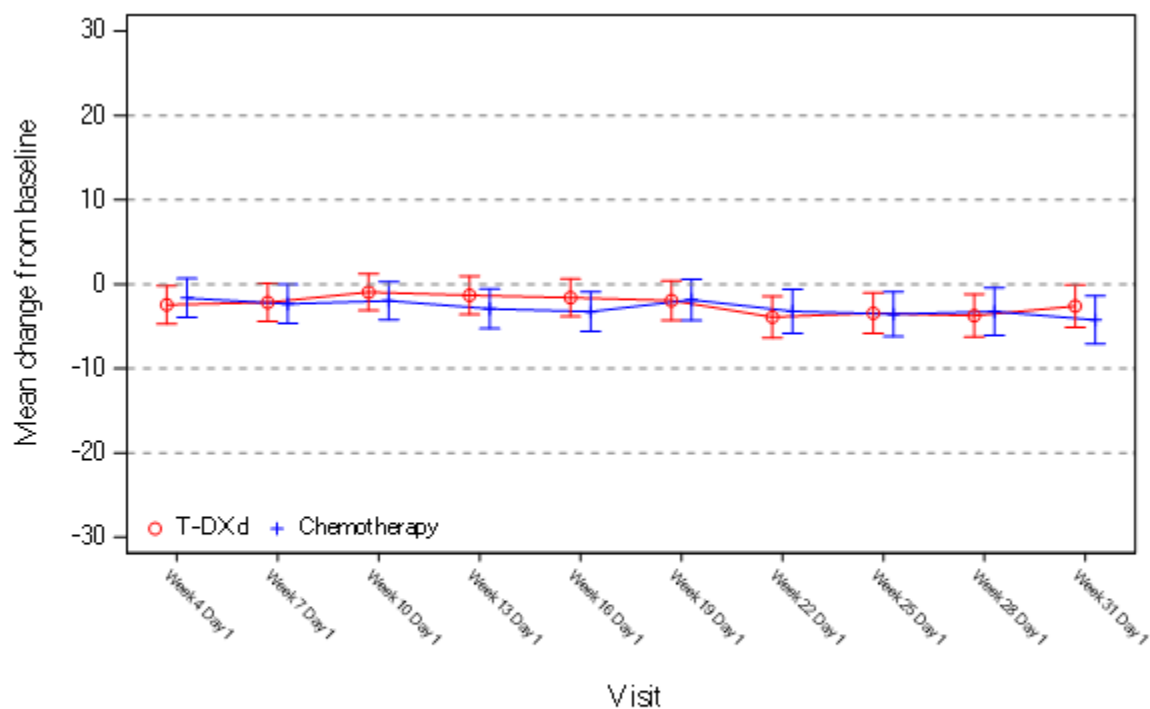


Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	211	188	188	170	146	137	119

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

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



Number of subjects with an observation:

T-DXd	265	248	244	226	224	217	212	204	194	181
Chemotherapy	259	245	226	211	188	188	170	146	137	119

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

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

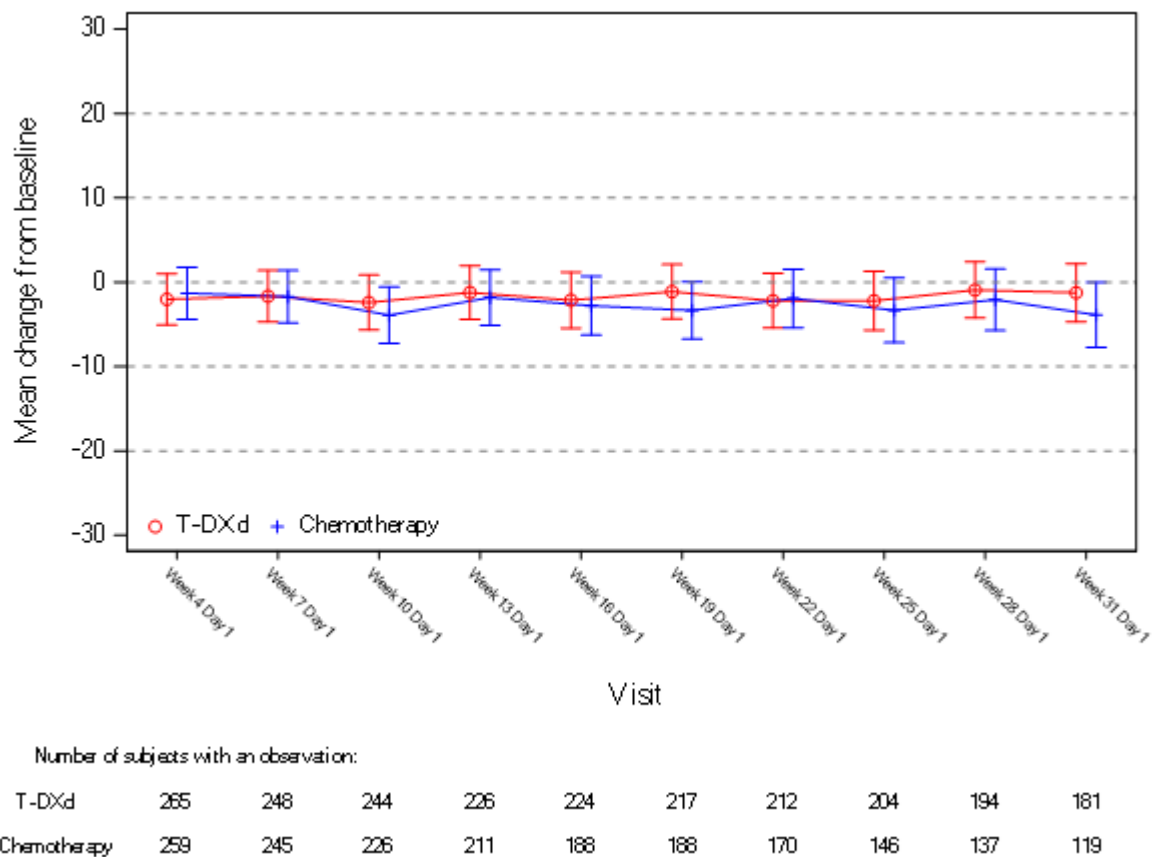


Abbildung 4-70: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Für den Rücklauf des Fragebogens, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.3.2 EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen– RCT

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-BR45

Studie	Operationalisierung
DESTINY -Breast06	Die Beschreibung des Fragebogens und die Methodik der Analysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6. Die folgenden Funktionsskalen werden im Abschnitt gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt: • Körperbild • Sexuelle Aktivität • Freude an Sex • Zukunftsperspektive
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45	

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

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

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EORTC QLQ-BR45“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06						
EORTC QLQ-BR45	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DB als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-BR45 erfolgte auf dem FAS. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-BR45 als hoch bewertet.

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

Tabelle 4-81: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430^b
	n (%)	n (%)
Körperbild	272 (62,4)	292 (67,9)
Sexuelle Aktivität	272 (62,4)	292 (67,9)
Freude an Sex	48 (11,0)	57 (13,3)
Zukunftsperspektive	272 (62,4)	292 (67,9)
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Körperbild	181 (41,5)	3,5 [2,8; 4,8]	171 (39,8)	4,2 [2,9; 5,6]	1,0296 [0,8345; 1,2707]	0,7919
Sexuelle Aktivität	58 (13,3)	1,4 [1,3; 2,1]	74 (17,2)	1,4 [0,8; 2,1]	1,1534 [0,8118; 1,6318]	0,4161
Freude an Sex	23 (5,3)	4,0 [2,7; NBB]	27 (6,3)	10,4 [2,6; 22,8]	1,2394 [0,6972; 2,1945]	0,4579
Zukunftsperspektive	102 (23,4)	10,3 [6,9; 15,5]	119 (27,7)	7,0 [4,2; 12,5]	0,8405 [0,6439; 1,0947]	0,2025
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

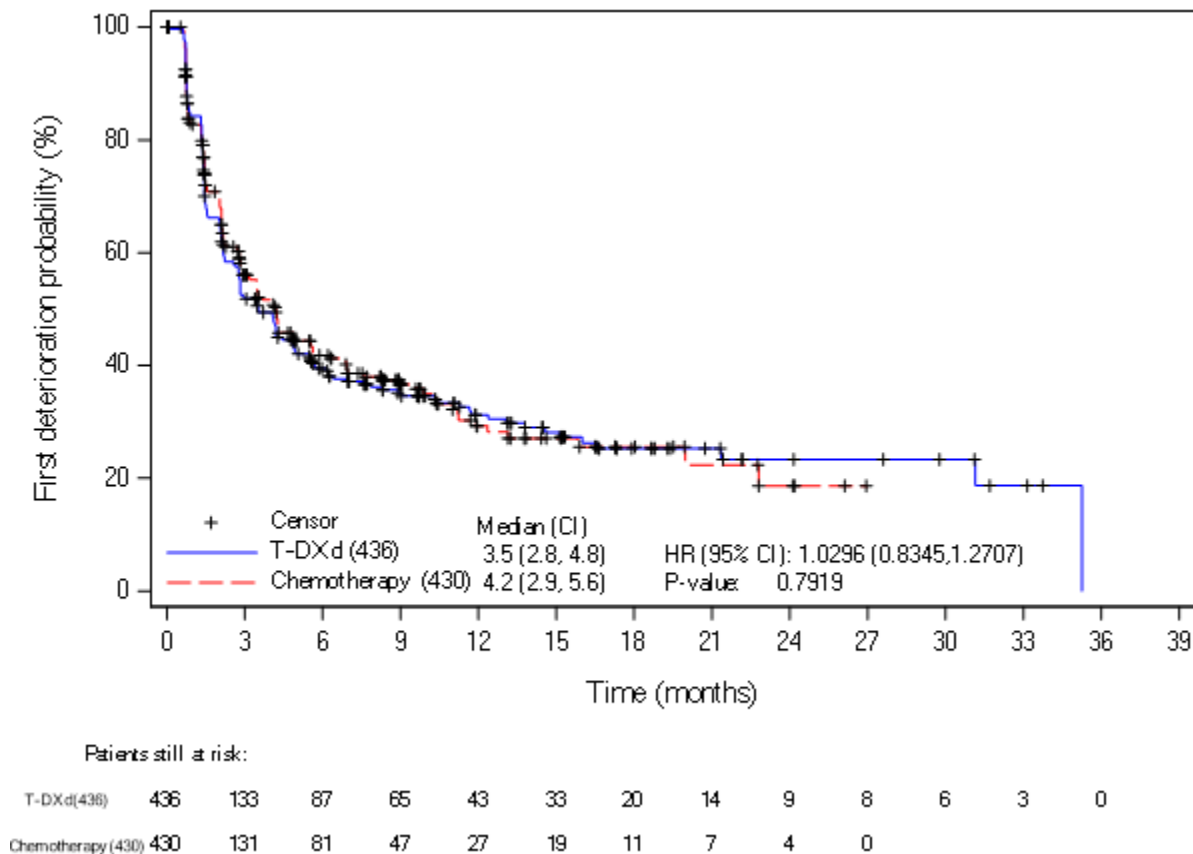


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

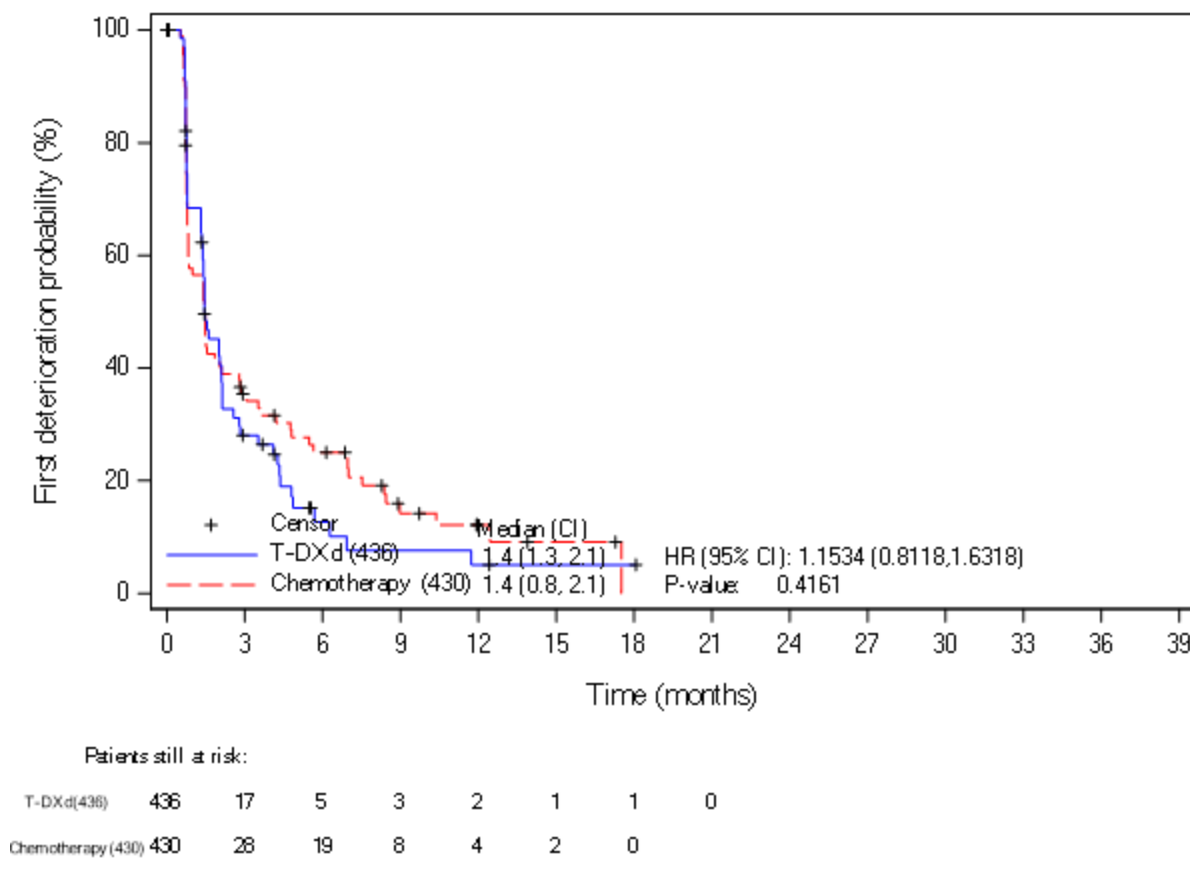


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

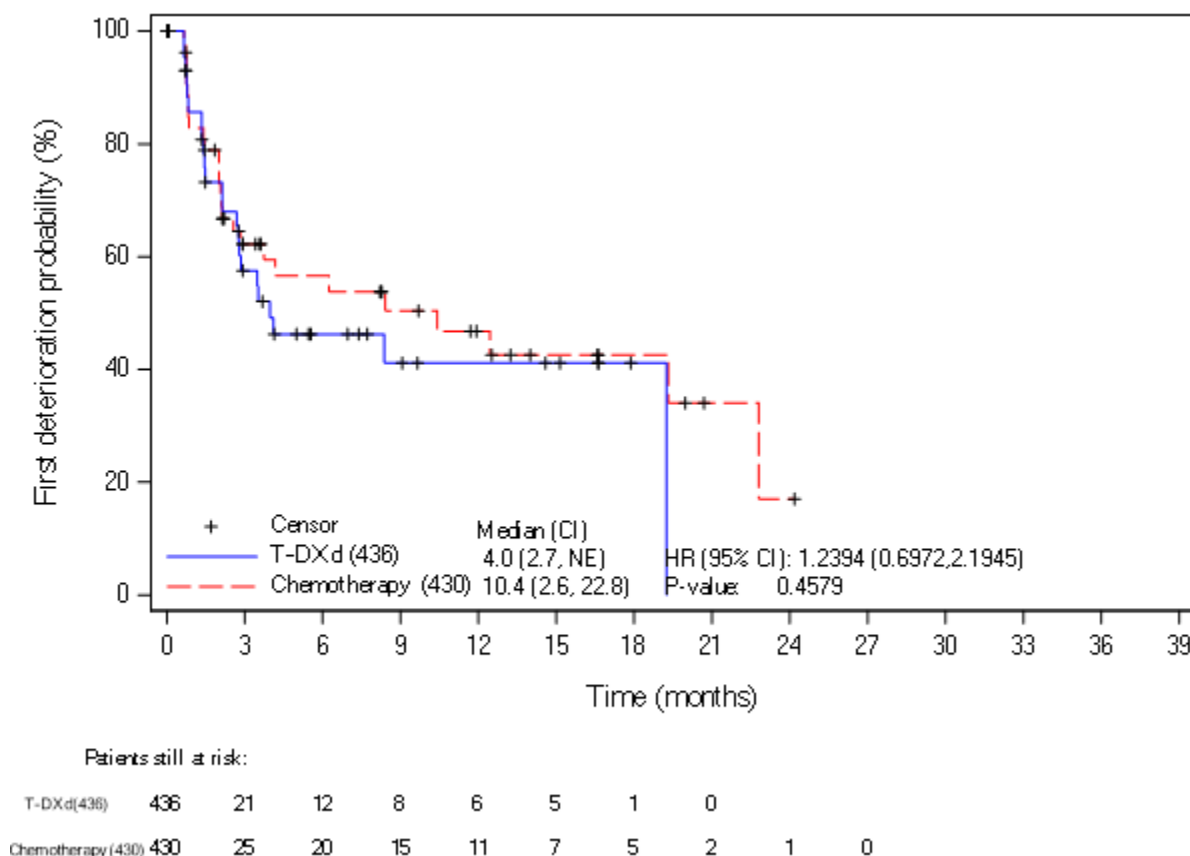


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Freude an Sex um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

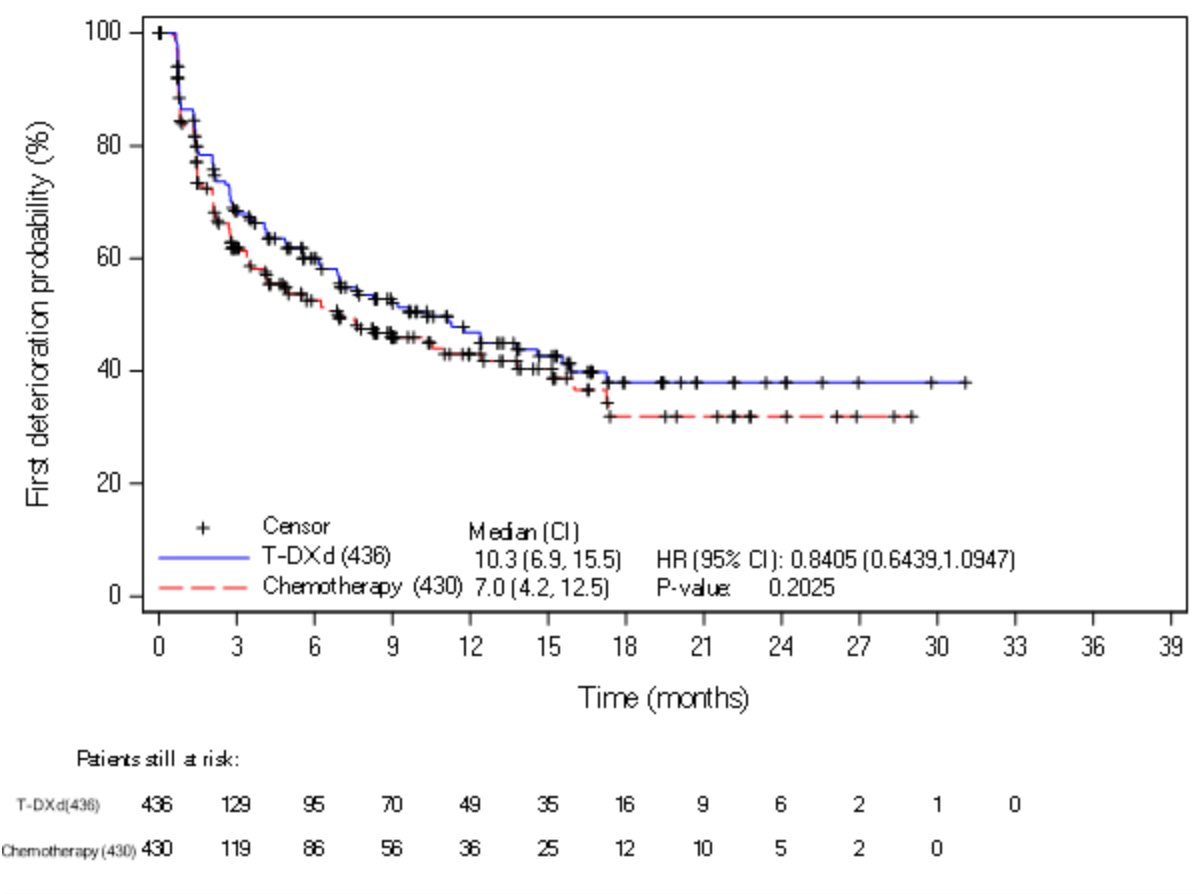


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Körperbild	114 (26,1)	18,6 [11,3; NBB]	127 (29,5)	9,7 [6,9; 15,1]	0,8609 [0,6674; 1,1092]	0,2459

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Sexuelle Aktivität	50 (11,5)	2,0 [1,4; 4,9]	62 (14,4)	4,1 [1,5; 5,5]	1,2178 [0,8355; 1,7663]	0,3020
Freude an Sex	16 (3,7)	20,6 [4,9; NBB]	14 (3,3)	NBB [8,4; NBB]	1,5975 [0,7762; 3,3268]	0,1988
Zukunftsperspektive	72 (16,5)	20,7 [15,9; NBB]	89 (20,7)	20,1 [11,3; NBB]	0,7816 [0,5710; 1,0662]	0,1225
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Bezüglich der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

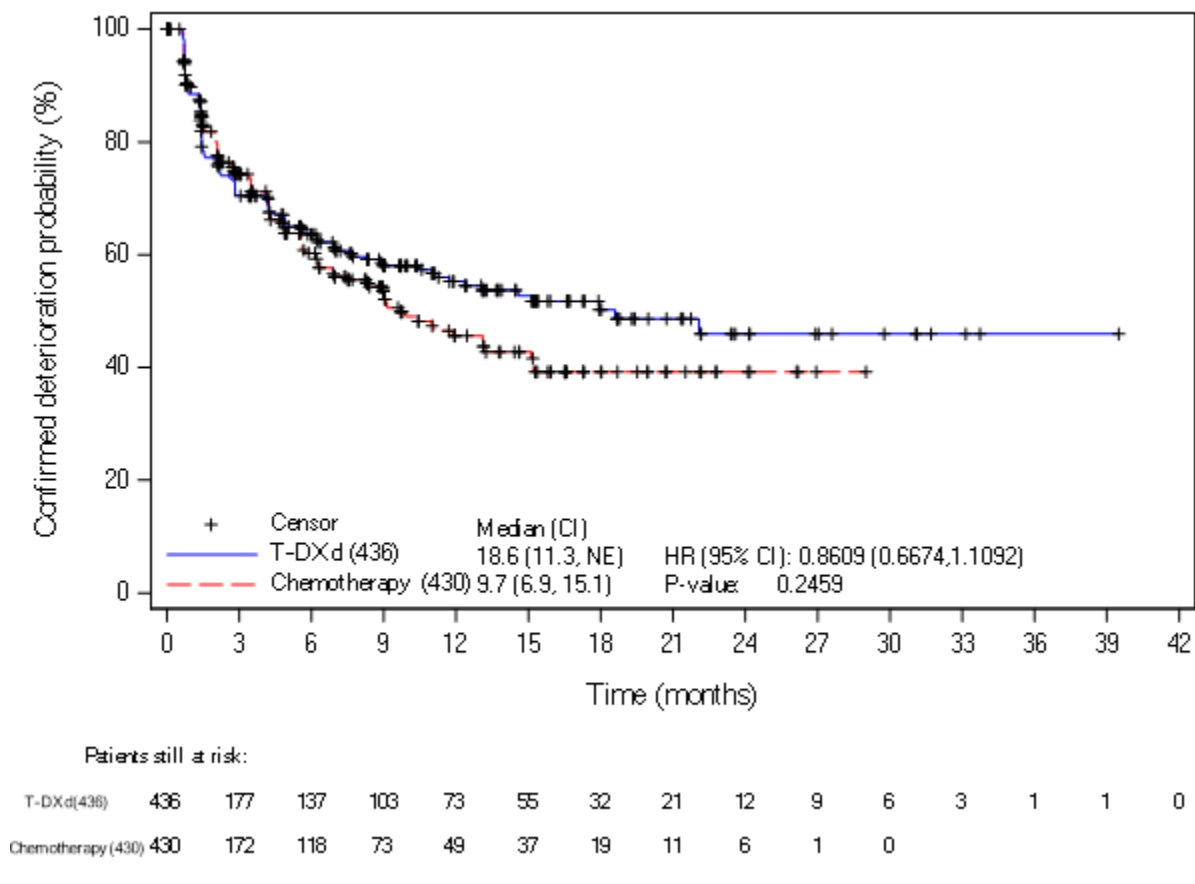


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Körperbild um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

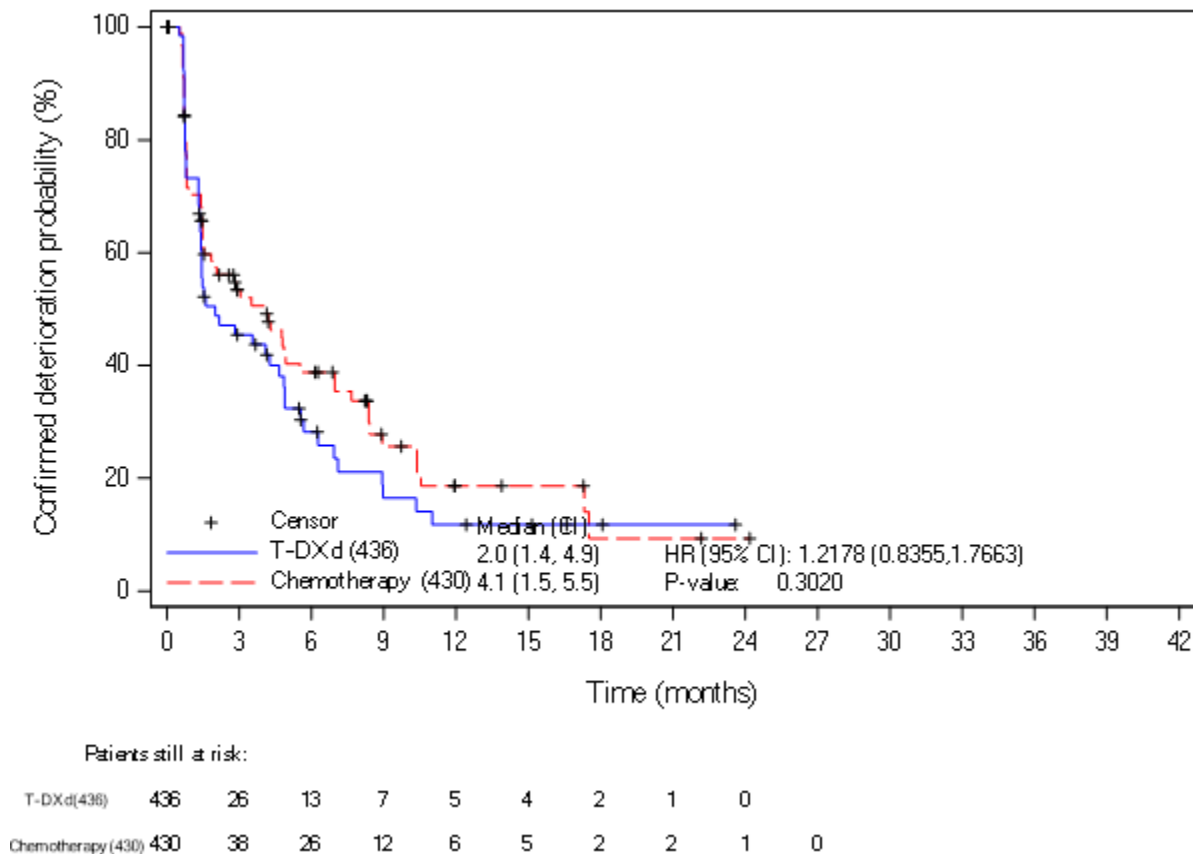


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

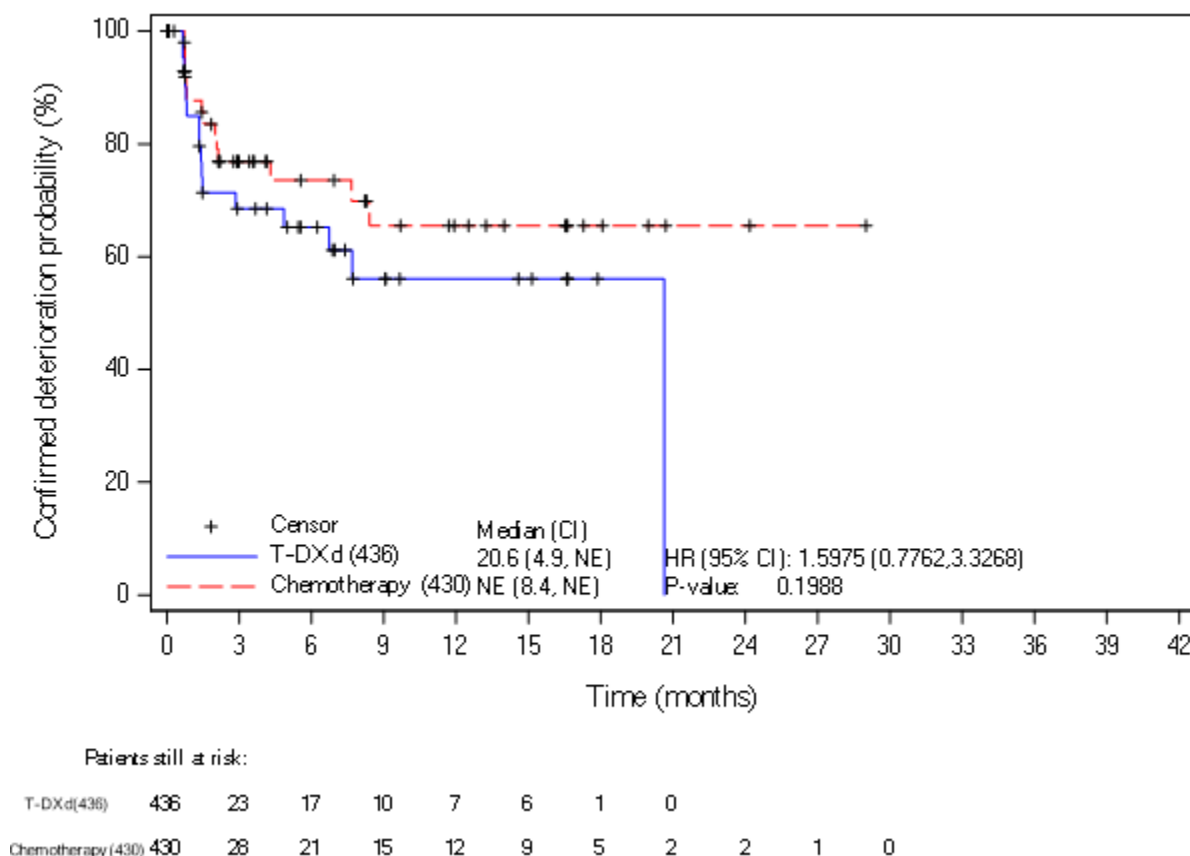


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR-45: Freude an Sex um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

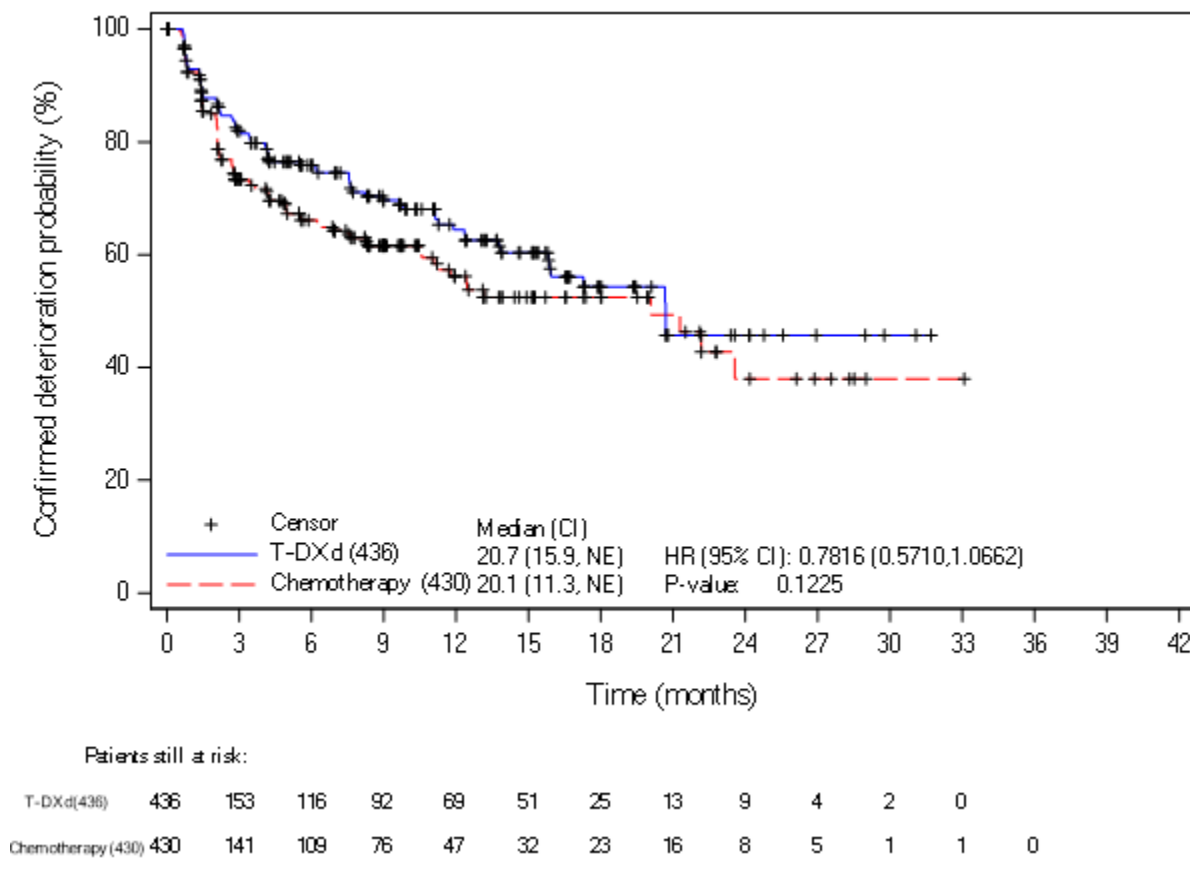


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

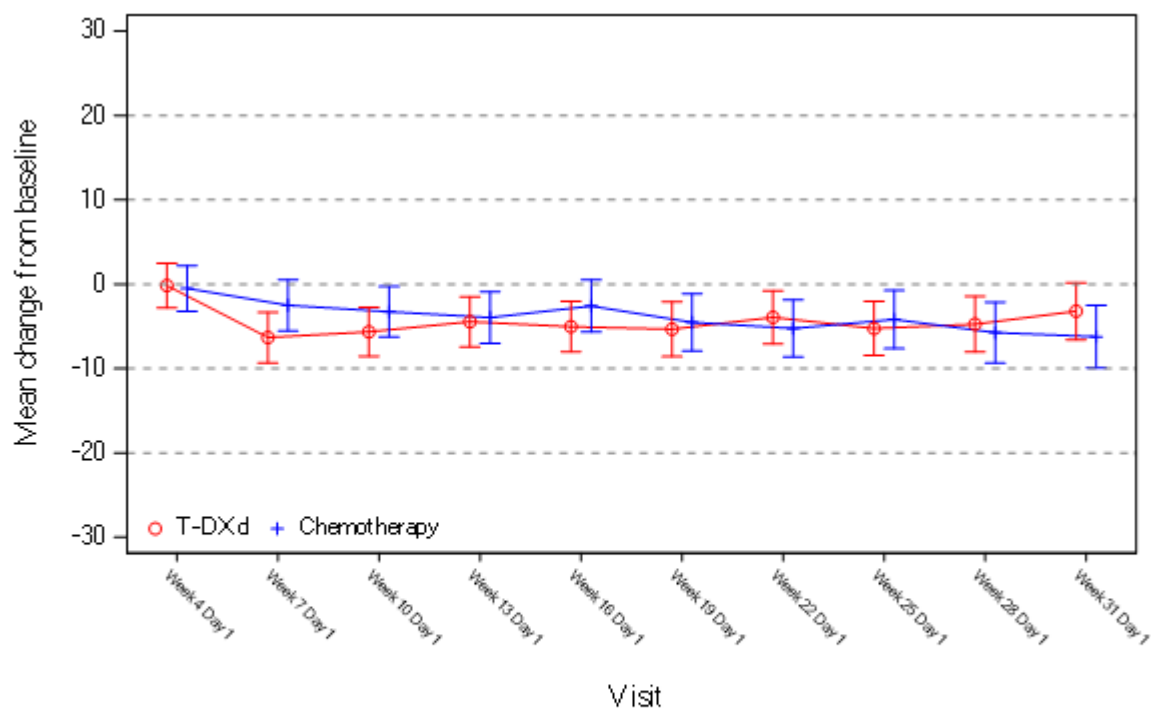
Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden post hoc geplante Sensitivitätsanalysen zu den Funktionsskalen des EORTC QLQ BR45 durchgeführt. Dabei wurden in den Auswertungen der „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung“ einmalige Verschlechterungen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt aufgetreten sind, nicht als bestätigte Verschlechterung betrachtet.

Entsprechend der Hauptanalyse lassen sich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse der Funktionsskalen des EORTC QLQ BR45 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Tabelle 4-84: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p- Wert ^e
Körperbild	104 (23,9)	22,1 [13,1; NBB]	112 (26,0)	13,1 [9,1; NBB]	0,8982 [0,6866; 1,1739]	0,4298
Sexuelle Aktivität	47 (10,8)	2,0 [1,4; 4,9]	50 (11,6)	4,9 [2,8; 8,9]	1,4113 [0,9450; 2,1041]	0,0929
Freude an Sex	15 (3,4)	20,6 [6,7; NBB]	11 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	1,9049 [0,8771; 4,2699]	0,1008
Zukunftsperspektive	58 (13,3)	NBB [20,7; NBB]	76 (17,7)	23,6 [12,5; NBB]	0,7383 [0,5223; 1,0382]	0,0830
a: Datenschnitt vom 18.03.2024. b: Analysepopulation: FAS. c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

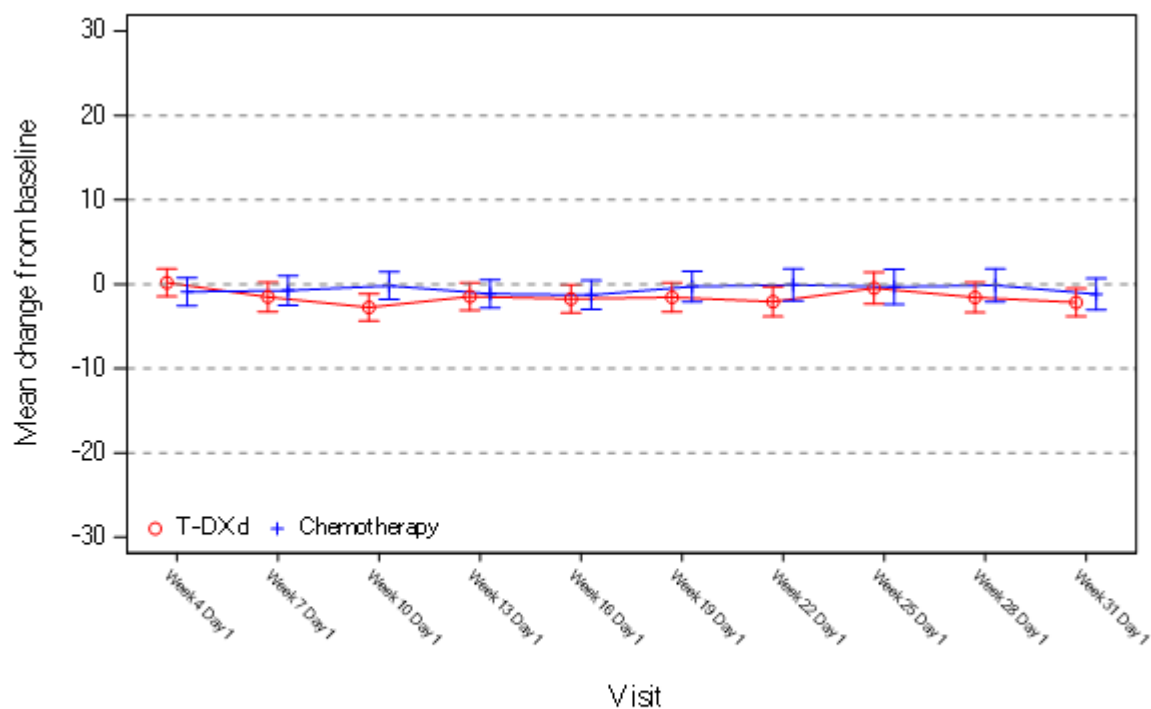


Number of subjects with an observation:

T-DXd	251	234	234	216	214	206	203	194	183	171
Chemotherapy	254	238	220	206	184	184	166	143	135	118

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

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



Number of subjects with an observation:

T-DXd	251	233	234	215	213	205	203	194	183	171
Chemotherapy	254	238	220	206	184	184	166	143	135	118

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

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

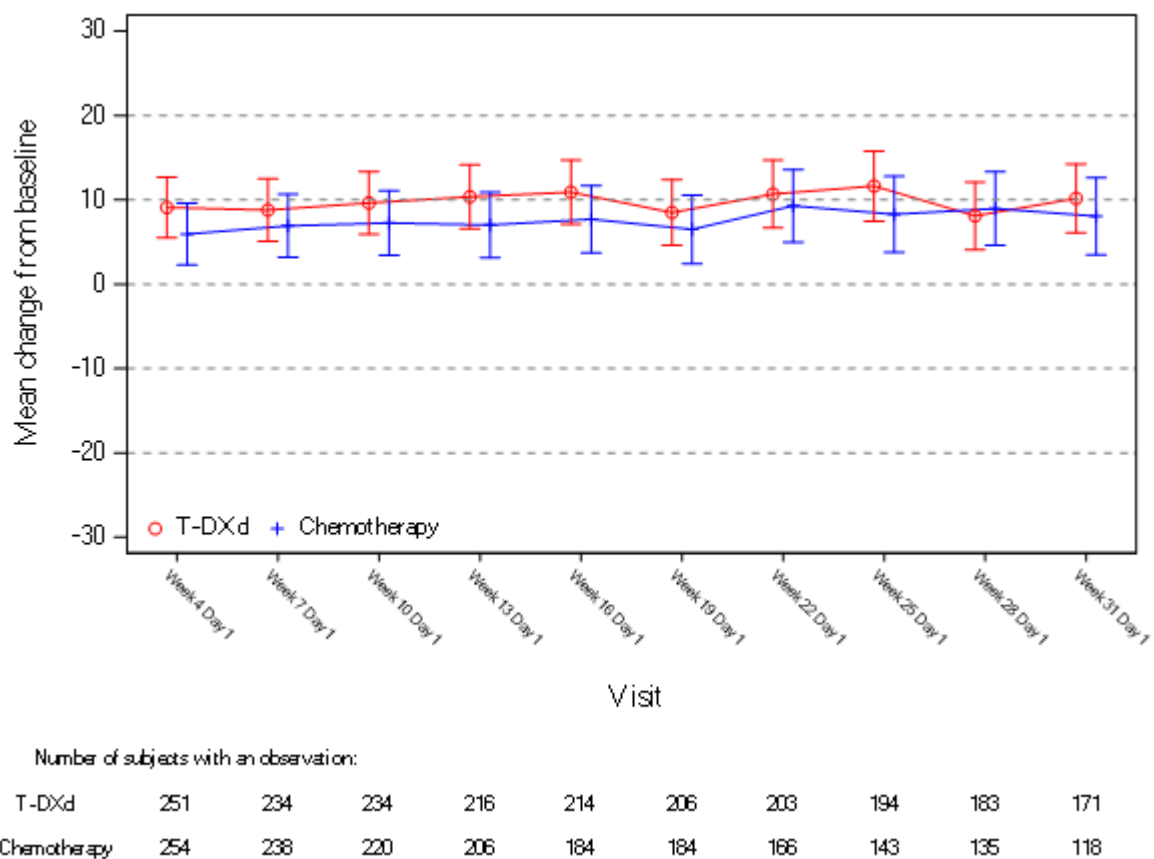


Abbildung 4-81: Mittlere Veränderung des EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Für den Rücklauf des Fragebogens, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.4 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-85: Operationalisierung Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DESTINY-Breast06	UE wurden bis zu 40 (+7) Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Folgende UE werden dargestellt: Gesamtraten jeglicher UE • Jegliche UE • SUE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führten UE von besonderem Interesse Zu den UE von besonderem Interesse (nach SMQ) gehören die ILD, ILD (bewertet als medikamentenbedingt), sowie die LVEF-Verringerung. Für die UE von besonderem Interesse werden jeweils UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt. UE nach SOC und PT UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities 26.1 (MedDRA) kodiert: • UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind. • SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind. Die deskriptive Darstellung der UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten, erfolgt in Anhang 4-G. Die Analysen aller UE beruhen auf dem SAF. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie DESTINY-Breast06 wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, bei denen die Zeit bis zum Eintreten des betrachteten UE untersucht wurde. Patient*innen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Versterbens, dem Tag der letzten Studienbehandlung +40 (+7) Tage, dem Beginn einer neuen Antitumorthherapie oder dem Tag des letzten Kontakts zensiert, je nachdem, welches am frühesten auftrat. Die Analysen der Nebenwirkungen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird, wenn nicht anders angegeben, ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI werden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Grafisch wurden die Ereigniszeitanalysen als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patient*innen, bei denen ein

Ereignis auftrat, wurden zusammen mit dem Median für jede Behandlung dargestellt (für UE nach SOC und PT und nicht statistisch signifikante Ergebnisse für UE von besonderem Interesse in Anhang 4-G). Präspezifiziert waren in der Studie DESTINY-Breast06 deskriptive Auswertungen der UE. Für alle Analysen wurde die Software SAS® Version 9.4 oder höher verwendet. Für die Analyse wurden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 18.03.2024 herangezogen.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAF: Safety Analysis Set; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DESTINY-Breast06	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der UE war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf dem SAF, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

4.3.1.3.1.4.1 Sicherheit – Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Jegliche UE	429 (98,8)	0,1 [0,1; 0,1]	397 (95,2)	0,3 [0,2; 0,3]	1,6872 [1,4656; 1,9428]	<0,0001
SUE	88 (20,3)	NBB [NBB; NBB]	67 (16,1)	NBB [23,1; NBB]	0,9494 [0,6888; 1,3147]	0,7530
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	229 (52,8)	10,3 [6,8; 13,1]	185 (44,4)	11,0 [6,2; NBB]	1,0146 [0,8346; 1,2348]	0,8919
UE, die zum Therapieabbruch führten	62 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	39 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	1,1420 [0,7651; 1,7244]	0,5207
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: SAF c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.* * Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells und eines stratifizierten Log-Rank-Tests analysiert. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Variablen „vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren“ (ja vs. nein), und „HER2 IHC-Expression“ (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC >0 <1+). Für alle weiteren Kategorien wurden unstratifizierte Analysen durchgeführt. CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Bei jeglichen UE zeigt sich im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 1,6872 [1,4656; 1,9428], $p < 0,0001$). Die Analysen zu SUE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

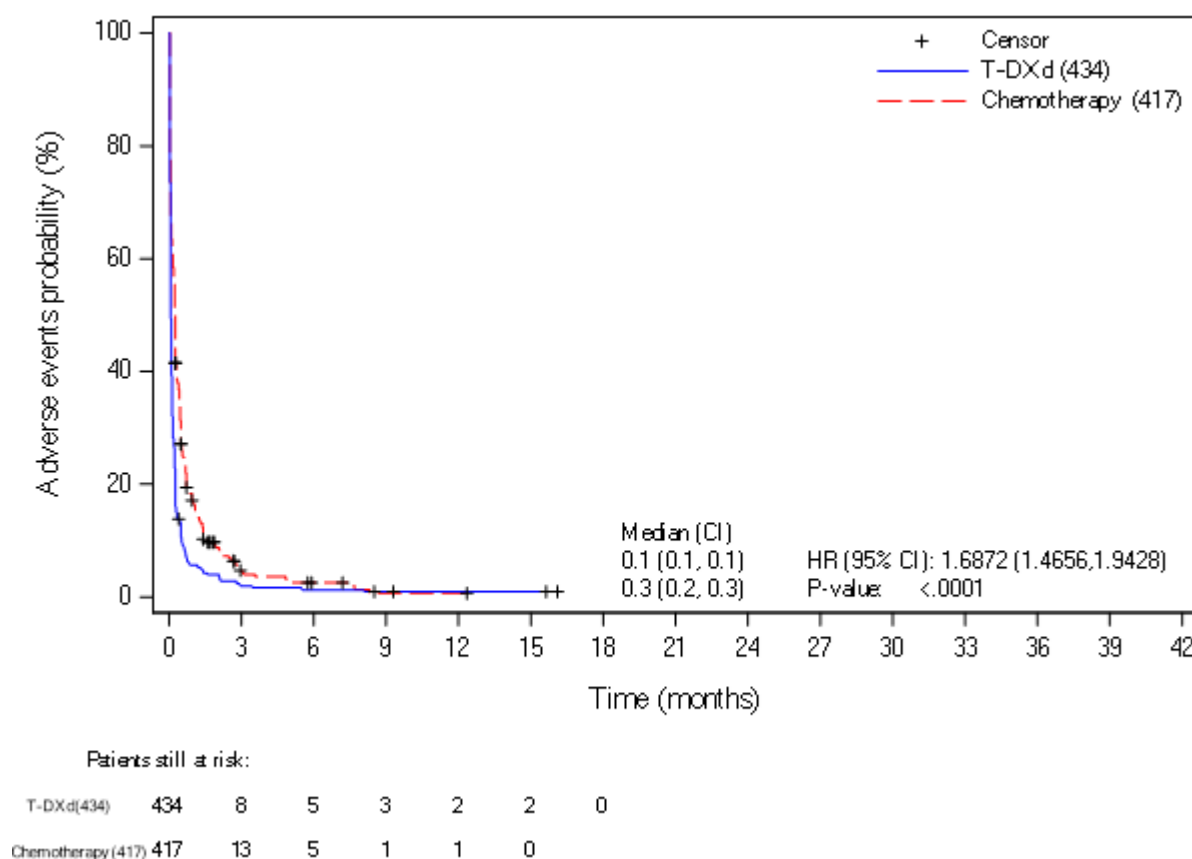


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

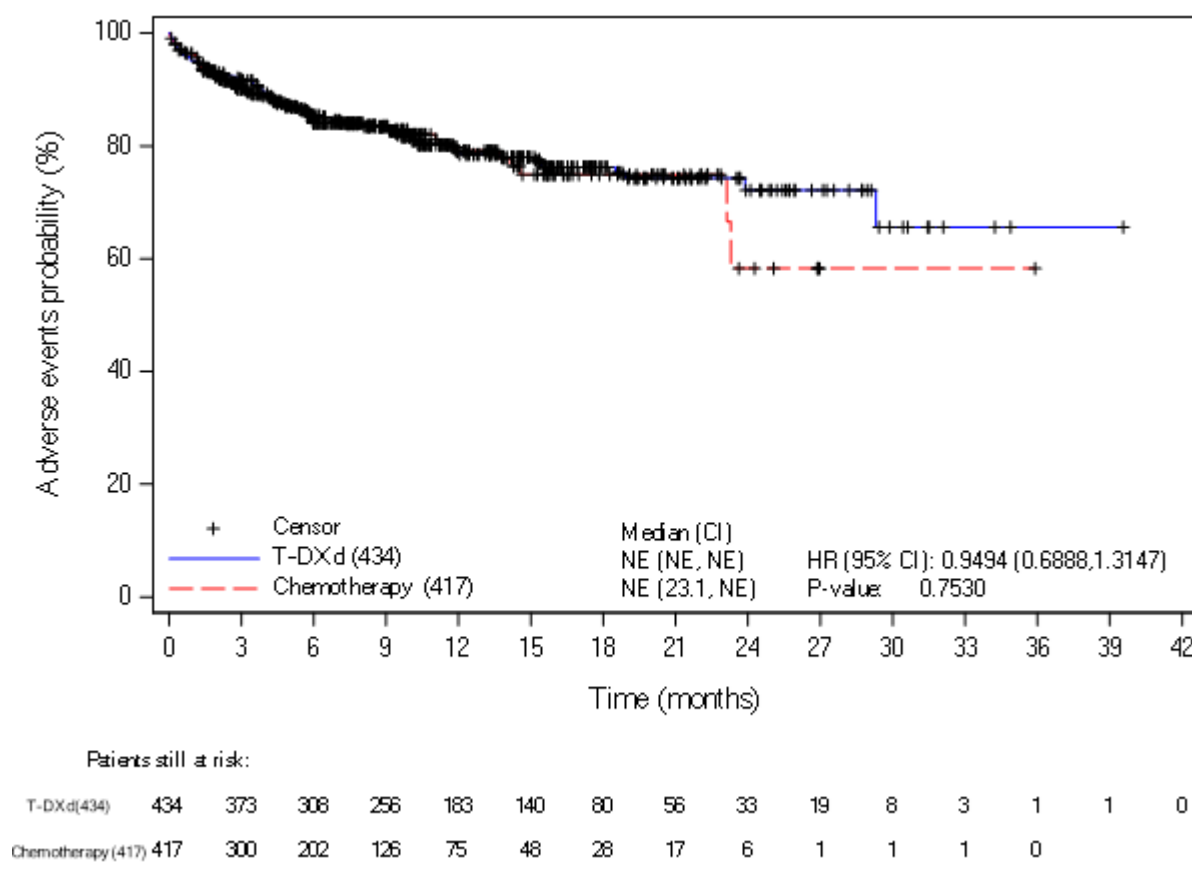


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

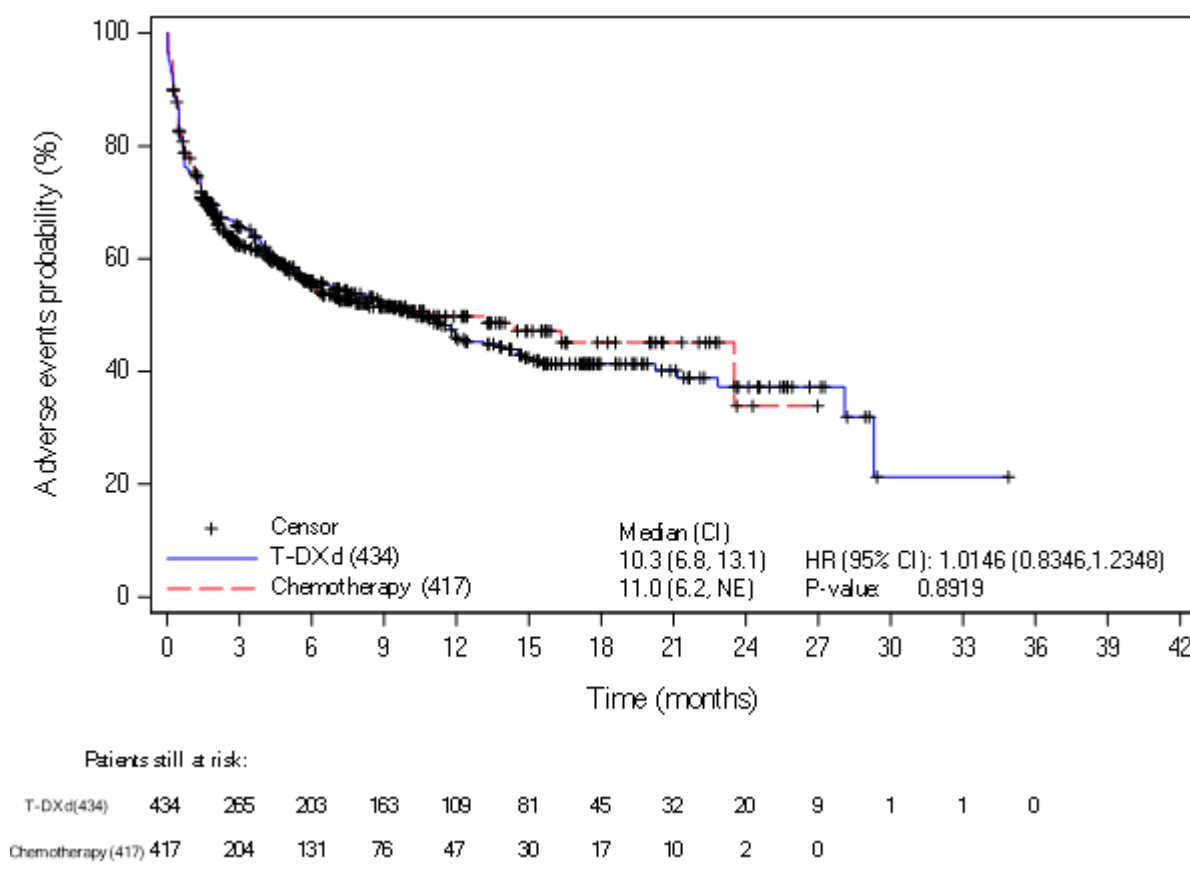


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

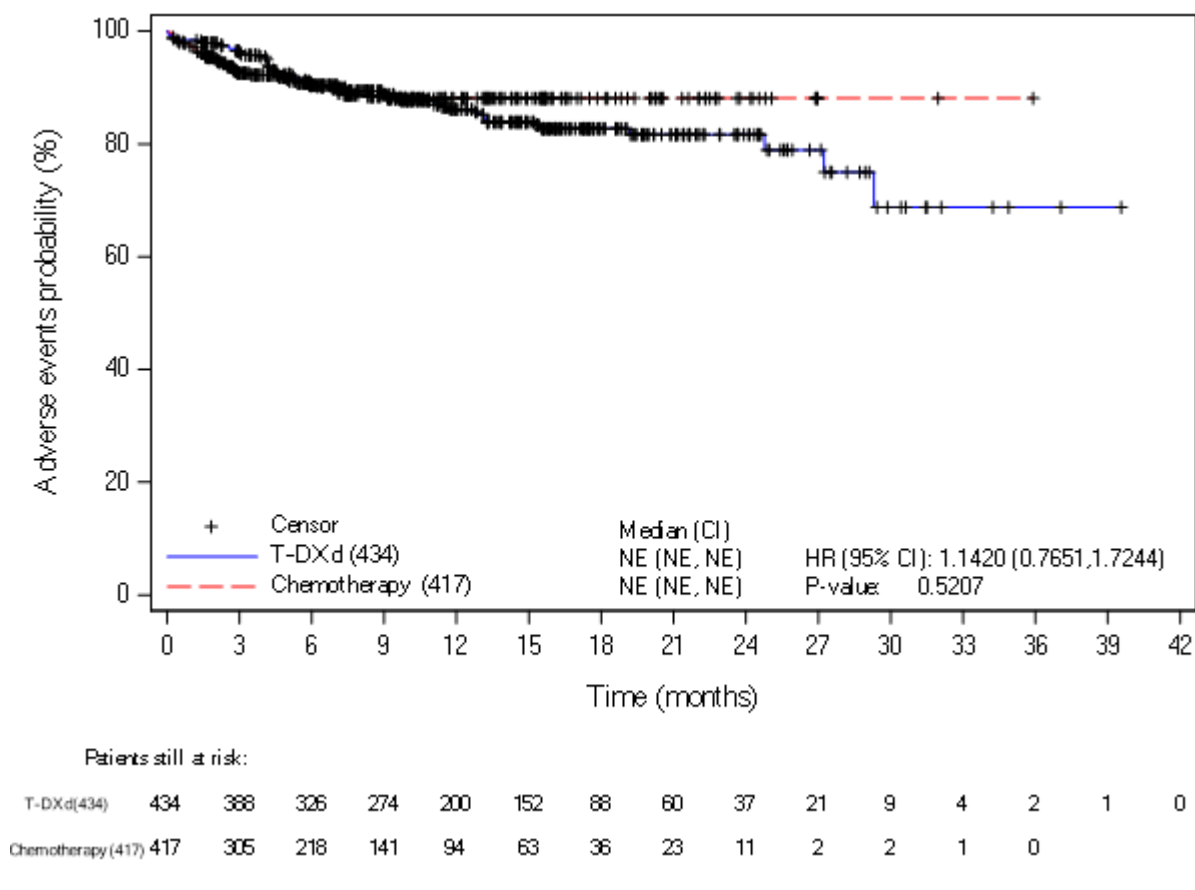


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.4.2 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
UE von besonderem Interesse						
ILD	52 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	1 (0,2)	NBB [NBB; NBB]	35,1463 [7,7111; 622,7351]	<0,0001
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	49 (11,3)	NBB [NBB; NBB]	1 (0,2)	NBB [NBB; NBB]	33,1097 [7,2464; 586,8168]	<0,0001
LVEF-Verringerung	35 (8,1)	NBB [NBB; NBB]	16 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	1,4952 [0,8383; 2,7844]	0,1830
SUE von besonderem Interesse						
ILD	11 (2,5)	NBB [NBB; NBB]	0 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	0,0068
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	11 (2,5)	NBB [NBB; NBB]	0 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	0,0068
LVEF-Verringerung	0 (0)	NBB [NBB; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	0,1139
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse						
ILD	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	0 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	0,0515
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	0 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	0,0515
LVEF-Verringerung	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	0,7421 [0,1363; 4,0361]	0,7153
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: SAF c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet. d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells. e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.						

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bezüglich der SUE von besonderem Interesse zeigten die Analysen der ILD und der medikamentenbedingten ILD (jeweils $p=0,0068$, HR nicht bestimmbar) jeweils signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd, während sich bei den Analysen der LVEF-Verringerung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergaben.

Auch bezüglich der UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades traten jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd für die Analyse der ILD (HR [95 %-KI]: 35,1463 [7,7111; 622,7351], $p<0,0001$) und der medikamentenbedingten ILD (HR [95 %-KI]: 33,1097 [7,2464; 586,8168], $p<0,0001$) auf. Die Analysen zur LVEF-Verringerung ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Analysen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse zeigten sämtlich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

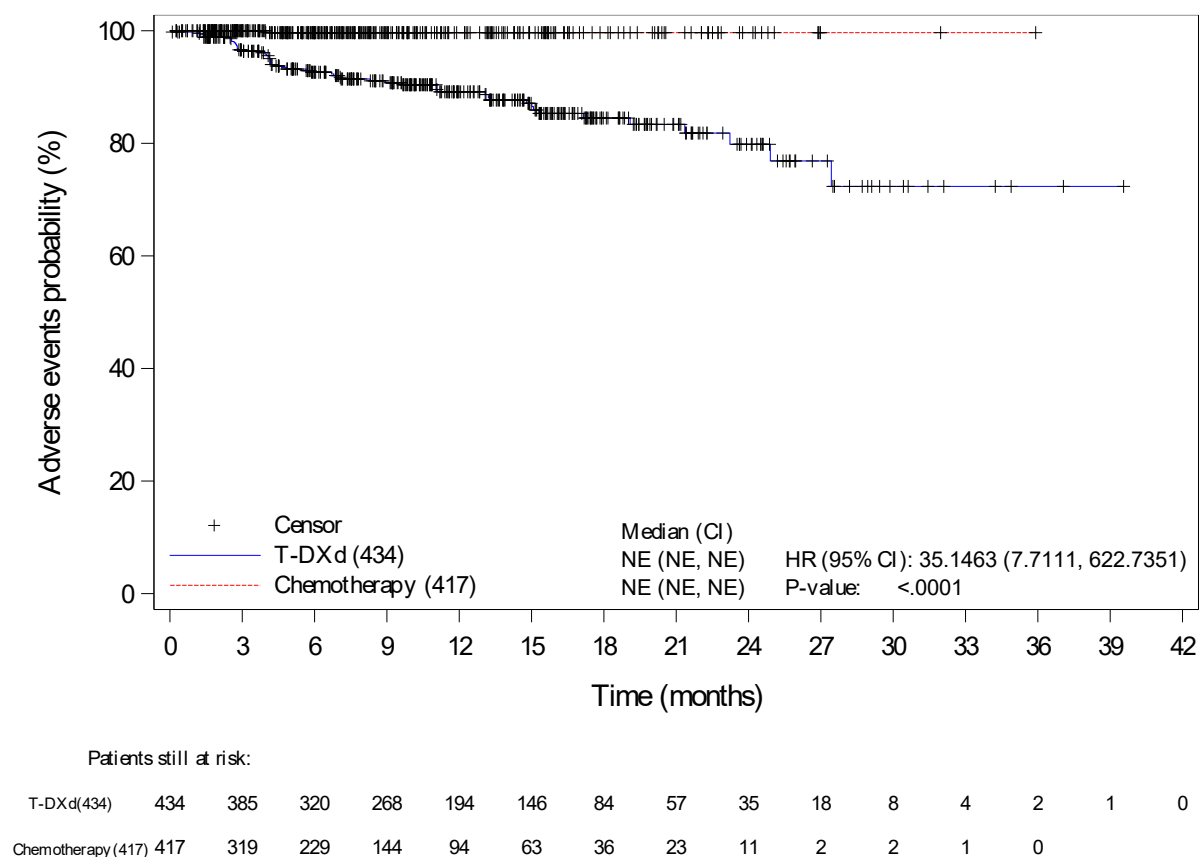


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

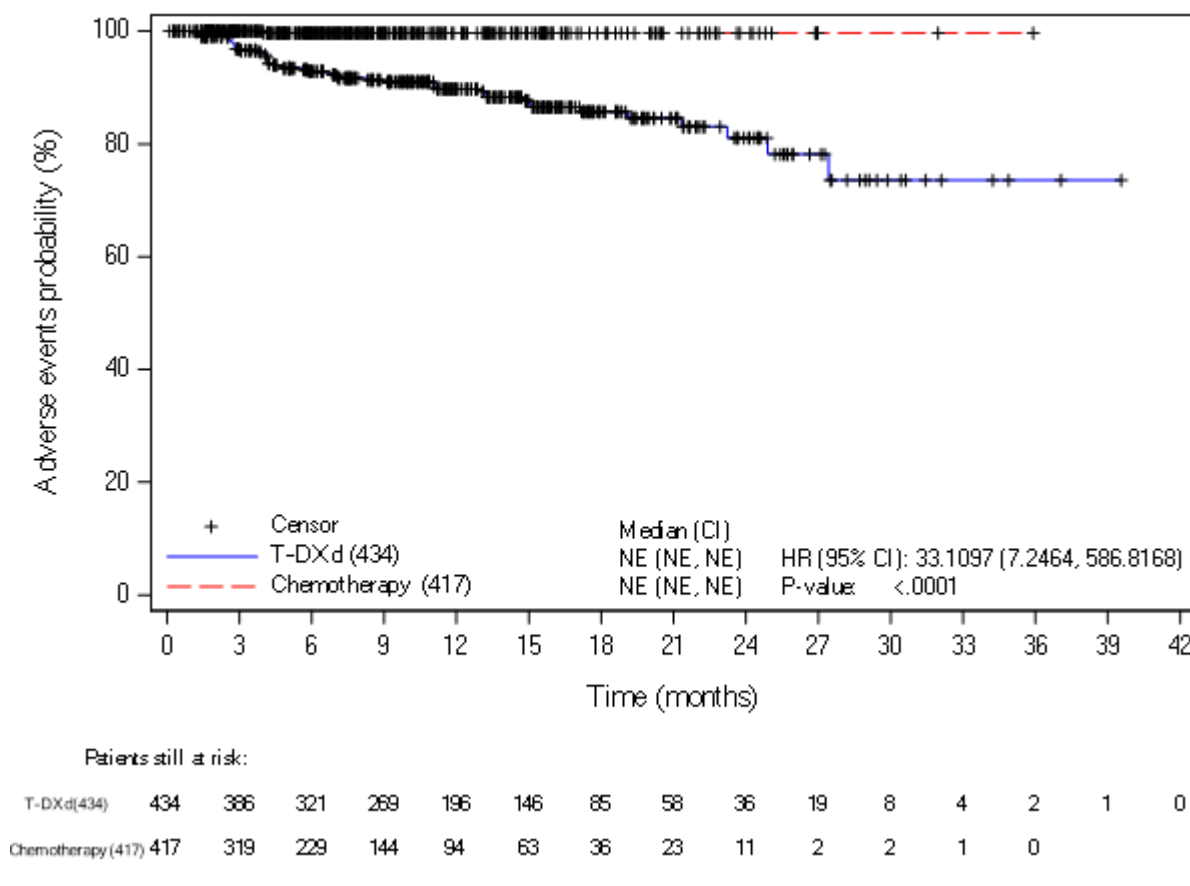


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ILD (bewertet als medikamentenbedingt)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

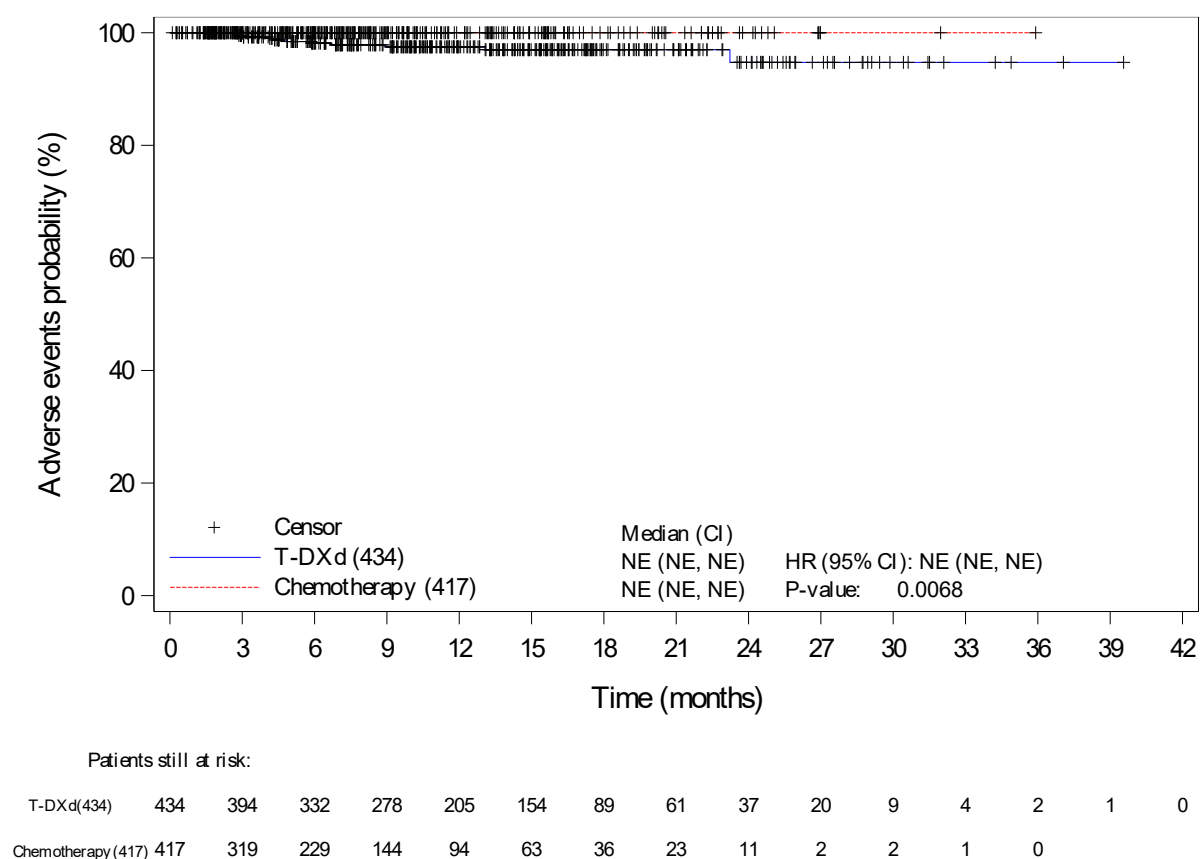


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für SUE von besonderem Interesse: ILD

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

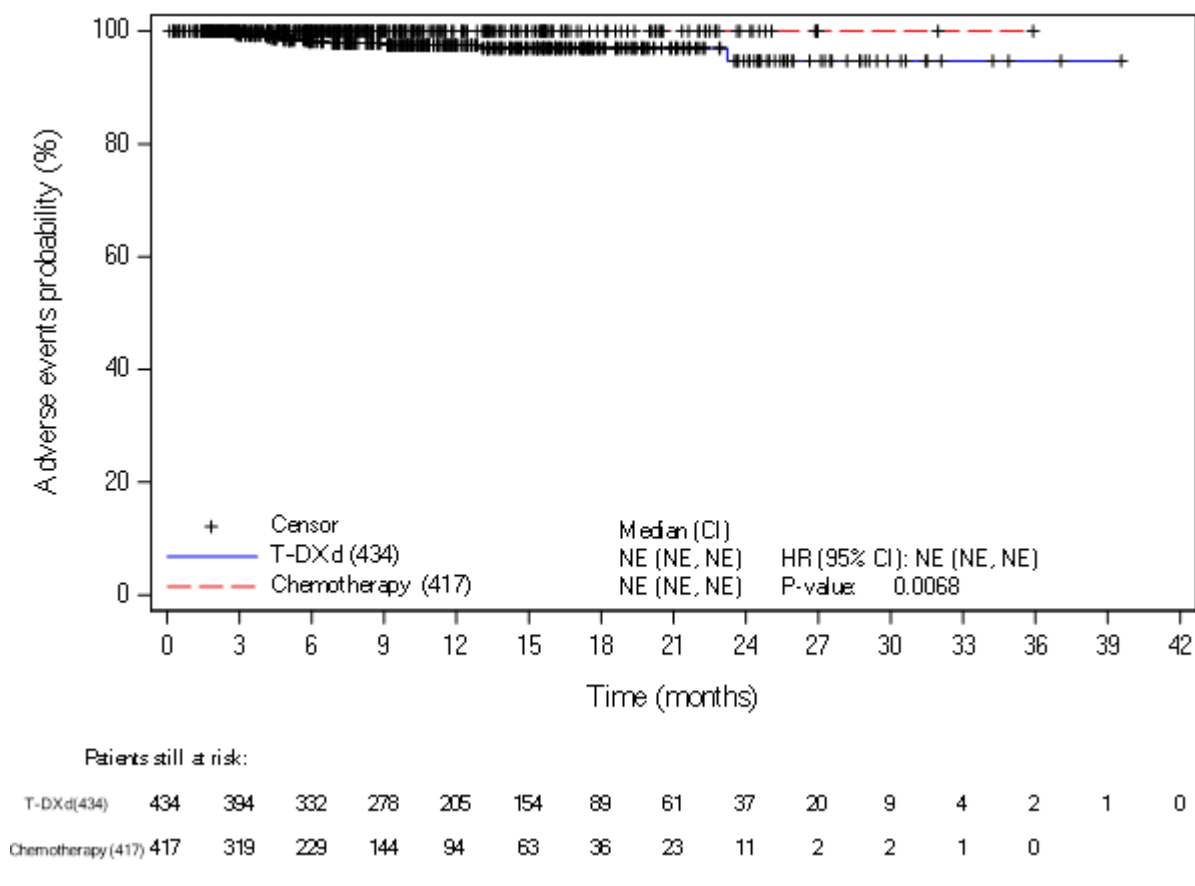


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für SUE von besonderem Interesse: ILD (bewertet als medikamentenbedingt)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.4.3 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei ≥ 10 % der Patient*innen oder bei ≥ 10 Patient*innen und ≥ 1 % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	376 (86,6)	0,1 [0,1; 0,1]	256 (61,4)	2,0 [1,2; 3,0]	2,2866 [1,9491; 2,6871]	<0,0001
Übelkeit	303 (69,8)	0,2 [0,1; 0,3]	126 (30,2)	NBB [NBB; NBB]	3,4031 [2,7691; 4,2077]	<0,0001
Diarrhö	148 (34,1)	NBB [22,5; NBB]	114 (27,3)	NBB [21,0; NBB]	1,0380 [0,8117; 1,3309]	0,7669
Erbrechen	146 (33,6)	NBB [NBB; NBB]	49 (11,8)	NBB [NBB; NBB]	3,0522 [2,2247; 4,2605]	<0,0001
Obstipation	137 (31,6)	NBB [NBB; NBB]	62 (14,9)	NBB [NBB; NBB]	2,0786 [1,5464; 2,8270]	<0,0001
Stomatitis	57 (13,1)	NBB [NBB; NBB]	37 (8,9)	NBB [NBB; NBB]	1,2099 [0,7998; 1,8514]	0,3691
Dyspepsie	50 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	20 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	2,0828 [1,2576; 3,5877]	0,0048
Abdominalschmerz	45 (10,4)	NBB [NBB; NBB]	35 (8,4)	NBB [NBB; NBB]	1,0878 [0,6997; 1,7060]	0,7097
Schmerzen im Oberbauch	35 (8,1)	NBB [NBB; NBB]	20 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	1,4537 [0,8445; 2,5709]	0,1826
Mundtrockenheit	24 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	16 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	1,1774 [0,6274; 2,2684]	0,6149
Bauch aufgetrieben	21 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	16 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	0,9803 [0,5101; 1,9187]	0,9523
Gastroösophageale Refluxerkrankung	17 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	2,0175 [0,8684; 5,2312]	0,1117

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Hämorrhoiden	15 (3,5)	NBB [NBB; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	5,7188 [1,6056; 36,3601]	0,0091
Bauchbeschwerden	12 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	3,1362 [0,9899; 13,8136]	0,0631
Blähungen	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	4 (1,0)	NBB [NBB; NBB]	2,0680 [0,6888; 7,5665]	0,2109
Orale Ulzeration	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	0,8003 [0,2732; 2,3438]	0,6771
Zahnschmerzen	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	8 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	0,5945 [0,2054; 1,6801]	0,3169
Gastrointestinale Schmerzen	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	4 (1,0)	NBB [NBB; NBB]	1,3609 [0,3882; 5,3285]	0,6321
SOC: Untersuchungen						
Gesamt	281 (64,7)	4,2 [2,8; 5,5]	151 (36,2)	23,3 [13,1; 26,2]	1,8584 [1,5272; 2,2705]	<0,0001
Aspartatamino- transferase erhöht	117 (27,0)	NBB [27,7; NBB]	44 (10,6)	NBB [NBB; NBB]	2,3750 [1,6908; 3,3967]	<0,0001
Neutrophilenzahl vermindert	99 (22,8)	NBB [NBB; NBB]	66 (15,8)	NBB [NBB; NBB]	1,2938 [0,9480; 1,7768]	0,1091
Alaninamino- transferase erhöht	93 (21,4)	NBB [NBB; NBB]	48 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	1,7704 [1,2555; 2,5290]	0,0012
Leukozytenzahl vermindert	79 (18,2)	NBB [NBB; NBB]	53 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	1,3086 [0,9261; 1,8639]	0,1303
Thrombozytenzahl vermindert	61 (14,1)	NBB [NBB; NBB]	15 (3,6)	NBB [26,2; NBB]	3,4582 [2,0160; 6,3255]	<0,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	48 (11,1)	NBB [NBB; NBB]	17 (4,1)	NBB [NBB; NBB]	2,0811 [1,2165; 3,7359]	0,0085
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	40 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	9 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	3,3099 [1,6742; 7,3057]	0,0007
Ejektionsfraktion vermindert	35 (8,1)	NBB [NBB; NBB]	12 (2,9)	NBB [NBB; NBB]	1,9717 [1,0488; 3,9748]	0,0401

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Gewicht vermindert	32 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	8 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	2,9397 [1,4169; 6,8779]	0,0045
Bilirubin im Blut erhöht	30 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	20 (4,8)	NBB [26,0; NBB]	0,9739 [0,5539; 1,7491]	0,9282
Lymphozytenzahl vermindert	27 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	11 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	1,9451 [0,9855; 4,1135]	0,0603
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	17 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	18 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	0,6820 [0,3443; 1,3433]	0,2639
Gewicht erhöht	14 (3,2)	NBB [NBB; NBB]	10 (2,4)	NBB [NBB; NBB]	1,0010 [0,4446; 2,3365]	0,9983
Bilirubin im Blut erhöht	8 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	2,9656 [0,7355; 19,7543]	0,1516
Transaminasen erhöht	8 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	4 (1,0)	NBB [NBB; NBB]	1,6208 [0,5053; 6,1148]	0,4295
Cholesterinspiegel im Blut erhöht	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	1,4460 [0,3952; 6,7930]	0,5954
Kreatinin im Blut erhöht	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	0,7535 [0,2529; 2,2375]	0,6018
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	275 (63,4)	3,5 [2,1; 4,7]	230 (55,2)	4,5 [3,2; 6,0]	1,1547 [0,9690; 1,3784]	0,1231
Fatigue	117 (27,0)	NBB [NBB; NBB]	83 (19,9)	NBB [NBB; NBB]	1,3263 [1,0021; 1,7633]	0,0511
Asthenie	99 (22,8)	NBB [NBB; NBB]	71 (17,0)	NBB [NBB; NBB]	1,2483 [0,9209; 1,7005]	0,1588
Pyrexie	52 (12,0)	NBB [NBB; NBB]	30 (7,2)	NBB [NBB; NBB]	1,2272 [0,7840; 1,9546]	0,3768
Ödem peripher	36 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	59 (14,1)	NBB [NBB; NBB]	0,4446 [0,2902; 0,6720]	0,0001
Unwohlsein	35 (8,1)	NBB [NBB; NBB]	18 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	1,7277 [0,9873; 3,1279]	0,0587
Entzündung der Schleimhäute	15 (3,5)	NBB [NBB; NBB]	15 (3,6)	NBB [NBB; NBB]	0,7979 [0,3848; 1,6534]	0,5389

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Grippe ähnliche Erkrankung	12 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	2,3719 [0,7438; 10,4916]	0,1720
Unwohlsein in der Brust	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	1,0705 [0,3973; 3,0070]	0,8925
Periphere Schwellung	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	0,7723 [0,2302; 2,7050]	0,6716
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt	250 (57,6)	3,3 [2,1; 5,5]	278 (66,7)	1,9 [1,4; 2,3]	0,7071 [0,5949; 0,8400]	0,0001
Alopezie	210 (48,4)	9,7 [3,7; NBB]	87 (20,9)	NBB [NBB; NBB]	2,5250 [1,9752; 3,2593]	<0,0001
Ausschlag	26 (6,0)	NBB [NBB; NBB]	31 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	0,5726 [0,3355; 0,9695]	0,0362
Trockene Haut	22 (5,1)	NBB [NBB; NBB]	15 (3,6)	NBB [NBB; NBB]	1,1801 [0,6145; 2,3282]	0,6225
Pruritus	17 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	11 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	1,1449 [0,5393; 2,5315]	0,7284
Erkrankung der Nägel	11 (2,5)	NBB [NBB; NBB]	17 (4,1)	NBB [NBB; NBB]	0,4800 [0,2173; 1,0173]	0,0539
Erythem	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	11 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0,3874 [0,1321; 1,0299]	0,0558
Palmar-plantares Erythrodysesthesie- syndrom	4 (0,9)	NBB [NBB; NBB]	146 (35,0)	NBB [12,5; NBB]	0,0174 [0,0053; 0,0413]	<0,0001
Vermehrte Pigmentierung der Haut	4 (0,9)	NBB [NBB; NBB]	8 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	0,3763 [0,0996; 1,2070]	0,1005
Fissuren der Haut	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	0,3382 [0,0722; 1,2296]	0,1026
Farbveränderung der Nägel	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	10 (2,4)	NBB [NBB; NBB]	0,1480 [0,0227; 0,5639]	0,0044
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	233 (53,7)	10,1 [7,7; 12,0]	161 (38,6)	11,5 [8,1; 13,7]	1,0949 [0,8954; 1,3421]	0,3793

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
COVID-19	106 (24,4)	NBB [20,0; NBB]	52 (12,5)	NBB [NBB; NBB]	1,4053 [1,0112; 1,9773]	0,0454
Harnwegsinfektionen	28 (6,5)	NBB [NBB; NBB]	20 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	1,0294 [0,5800; 1,8601]	0,9219
Nasopharyngitis	24 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	15 (3,6)	NBB [NBB; NBB]	0,9685 [0,5088; 1,9029]	0,9241
Infektion der oberen Atemwege	21 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	10 (2,4)	NBB [NBB; NBB]	1,3833 [0,6616; 3,0909]	0,4019
Pneumonie	20 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	9 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	1,3446 [0,6218; 3,1365]	0,4658
Grippe	13 (3,0)	NBB [NBB; NBB]	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	1,3946 [0,5473; 3,9910]	0,5013
Blasenentzündung	12 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	1,8512 [0,6821; 5,8489]	0,2427
COVID-19 Pneumonie	11 (2,5)	NBB [NBB; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	3,8505 [1,0218; 25,0293]	0,0611
Sinusitis	11 (2,5)	NBB [NBB; NBB]	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	2,3093 [0,7128; 10,2801]	0,1899
Bronchitis	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	0,8584 [0,3041; 2,6014]	0,7757
Herpes zoster	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	0,9370 [0,3292; 2,8529]	0,9046
Konjunktivitis	8 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	8 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	0,6585 [0,2401; 1,8049]	0,4046
Gastroenteritis	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	0,7364 [0,2277; 2,3788]	0,5987
Paronychien	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	9 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,3695 [0,1128; 1,0782]	0,0654
Zellulitis	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	10 (2,4)	NBB [NBB; NBB]	0,1204 [0,0183; 0,4678]	0,0015
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Gesamt	209 (48,2)	12,4 [9,9; 15,3]	106 (25,4)	NBB [20,4; NBB]	1,5584 [1,2357; 1,9771]	0,0002
Husten	69 (15,9)	NBB [NBB; NBB]	38 (9,1)	NBB [NBB; NBB]	1,3504 [0,9118; 2,0301]	0,1387
Epistaxis	44 (10,1)	NBB [NBB; NBB]	15 (3,6)	NBB [NBB; NBB]	2,0866 [1,1834; 3,8903]	0,0126
Interstitielle Lungenerkrankung	30 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	10,2821 [3,0918; 63,6938]	0,0001
Pneumonitis	30 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	0 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	<0,0001
Dyspnoe	27 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	41 (9,8)	NBB [NBB; NBB]	0,5205 [0,3157; 0,8444]	0,0079
Schmerzen im Oropharynx	16 (3,7)	NBB [NBB; NBB]	8 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	1,5358 [0,6711; 3,8072]	0,3217
Rhinorrhoe	12 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	9 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,9153 [0,3839; 2,2603]	0,8426
Verstopfte Nase	11 (2,5)	NBB [NBB; NBB]	4 (1,0)	NBB [NBB; NBB]	1,6401 [0,5560; 5,9581]	0,3952
Produktiver Husten	8 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	4 (1,0)	NBB [NBB; NBB]	1,3458 [0,4192; 5,0841]	0,6295
Lungenembolie	8 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	9 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,6377 [0,2379; 1,6783]	0,3540
Pleuraerguss	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	0,5390 [0,1578; 1,7068]	0,2889
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	203 (46,3)	14,3 [8,5; NBB]	152 (36,5)	NBB [NBB; NBB]	1,1722 [0,9522; 1,4561]	0,1381
Anämie	159 (36,6)	NBB [21,5; NBB]	107 (25,7)	NBB [NBB; NBB]	1,2861 [1,0070; 1,6489]	0,0465
Neutropenie	76 (17,5)	NBB [NBB; NBB]	63 (15,1)	NBB [NBB; NBB]	1,0306 [0,7378; 1,4446]	0,8590
Leukopenie	30 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	17 (4,1)	NBB [NBB; NBB]	1,3863 [0,7702; 2,5768]	0,2837

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Thrombozytopenie	27 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	2,7850 [1,2735; 6,9765]	0,0125
Lymphopenie	21 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	3,2282 [1,3081; 9,7059]	0,0133
Febrile neutropenie	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	0,8461 [0,2348; 3,0493]	0,7918
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	197 (45,4)	14,6 [11,1; NBB]	107 (25,7)	NBB [NBB; NBB]	1,7241 [1,3645; 2,1906]	<0,0001
Appetit vermindert	114 (26,3)	NBB [NBB; NBB]	48 (11,5)	NBB [NBB; NBB]	2,2716 [1,6320; 3,2140]	<0,0001
Hypokaliämie	56 (12,9)	NBB [NBB; NBB]	15 (3,6)	NBB [NBB; NBB]	2,8471 [1,6479; 5,2339]	0,0002
Hypoalbuminämie	25 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	12 (2,9)	NBB [NBB; NBB]	1,6627 [0,8485; 3,4430]	0,1464
Hypokalzämie	18 (4,1)	NBB [NBB; NBB]	16 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	0,9833 [0,4991; 1,9542]	0,9606
Hyperglykämie	15 (3,5)	NBB [NBB; NBB]	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	1,8886 [0,7606; 5,3345]	0,1848
Hyponatriämie	13 (3,0)	NBB [NBB; NBB]	13 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	0,8243 [0,3765; 1,8038]	0,6236
Hypomagnesämie	12 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	8 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	1,2282 [0,5048; 3,1511]	0,6541
Hyperkalzämie	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	9 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,7602 [0,3001; 1,9481]	0,5582
Hypophosphatämie	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	10 (2,4)	NBB [NBB; NBB]	0,8190 [0,3350; 2,0016]	0,6553
Dehydration	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	0,9442 [0,2937; 3,2584]	0,9231
Hyperurikämie	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	12 (2,9)	NBB [NBB; NBB]	0,4132 [0,1428; 1,0722]	0,0707
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Gesamt	169 (48,9)	NBB [14,9; NBB]	188 (45,1)	8,5 [5,9; 11,9]	0,7134 [0,5778; 0,8799]	0,0015
Kopfschmerzen	74 (17,1)	NBB [NBB; NBB]	42 (10,1)	NBB [NBB; NBB]	1,5429 [1,0597; 2,2757]	0,0251
Dysgeusie	51 (11,8)	NBB [NBB; NBB]	24 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	1,7927 [1,1145; 2,9668]	0,0172
Schwindel	37 (8,5)	NBB [NBB; NBB]	26 (6,2)	NBB [23,0; NBB]	1,1209 [0,6786; 1,8776]	0,6596
Parästhesie	12 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	19 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	0,4442 [0,2072; 0,9151]	0,0265
Periphere sensorische Neuropathie	12 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	49 (11,8)	NBB [NBB; NBB]	0,1949 [0,0987; 0,3548]	<0,0001
Periphere Neuropathie	8 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	36 (8,6)	NBB [NBB; NBB]	0,1694 [0,0730; 0,3471]	<0,0001
Hypästhesie	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	12 (2,9)	NBB [NBB; NBB]	0,3099 [0,0980; 0,8410]	0,0209
Benommenheit	4 (0,9)	NBB [NBB; NBB]	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	0,4597 [0,1160; 1,6325]	0,2233
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamt	129 (29,7)	NBB [19,3; NBB]	133 (31,9)	26,5 [14,3; NBB]	0,6953 [0,5435; 0,8892]	0,0037
Rückenschmerzen	36 (8,3)	NBB [NBB; NBB]	36 (8,6)	NBB [NBB; NBB]	0,7354 [0,4601; 1,1752]	0,1952
Arthralgie	32 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	45 (10,8)	NBB [NBB; NBB]	0,4925 [0,3090; 0,7761]	0,0020
Gliederschmerzen	26 (6,0)	NBB [NBB; NBB]	24 (5,8)	NBB [26,5; NBB]	0,7648 [0,4348; 1,3500]	0,3492
Muskuloskelettale Brustschmerzen	21 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	13 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	1,2242 [0,6166; 2,5222]	0,5691
Myalgie	19 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	27 (6,5)	NBB [NBB; NBB]	0,5816 [0,3176; 1,0436]	0,0690
Muskelkrämpfe	15 (3,5)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	1,5042 [0,6290; 3,9657]	0,3735

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Muskuloskelettale Schmerzen	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	4 (1,0)	NBB [NBB; NBB]	1,3433 [0,4449; 4,9353]	0,6195
Nackenschmerzen	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	2,5289 [0,6394; 16,7471]	0,2241
Knochenschmerzen	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	8 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	0,5256 [0,1585; 1,5801]	0,2526
Muskelschwäche	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	0,6229 [0,1781; 2,0847]	0,4337
SOC: Augenerkrankungen						
Gesamt	89 (20,5)	NBB [NBB; NBB]	58 (13,9)	NBB [NBB; NBB]	1,1553 [0,8297; 1,6208]	0,3972
Trockenes Auge	28 (6,5)	NBB [NBB; NBB]	18 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	1,2077 [0,6700; 2,2319]	0,5352
Verschwommenes Sehen	17 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	8 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	1,7193 [0,7609; 4,2302]	0,2031
Katarakt	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	1 (0,2)	NBB [NBB; NBB]	5,0437 [0,9410; 93,2103]	0,0889
Lakrimation erhöht	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	9 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,5482 [0,1943; 1,4835]	0,2304
Sehbehinderung	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	1,5439 [0,4228; 7,2349]	0,5300
SOC: Gefäßerkrankungen						
Gesamt	60 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	52 (12,5)	NBB [NBB; NBB]	0,9233 [0,6357; 1,3459]	0,6767
Hypertonie	27 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	23 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	0,9192 [0,5247; 1,6241]	0,7698
Hypotonie	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	4 (1,0)	NBB [NBB; NBB]	2,0505 [0,6822; 7,5079]	0,2169
Hitzewallung	8 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	2,0424 [0,5836; 9,3944]	0,2855
Lymphödem	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	0,8854 [0,2935; 2,7555]	0,8270

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Tiefe Beinvenenthrombose	0	NBB [NBB; NBB]	10 (2,4)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	0,0003
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamt	53 (12,2)	NBB [31,3; NBB]	32 (7,7)	NBB [NBB; NBB]	1,2846 [0,8307; 2,0179]	0,2651
Schlaflosigkeit	32 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	19 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	1,2814 [0,7305; 2,3094]	0,3941
Angst	12 (2,8)	NBB [31,3; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	4,2946 [1,1579; 27,7541]	0,0391
Depression	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	1,4419 [0,5086; 4,6555]	0,5045
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	45 (10,4)	NBB [NBB; NBB]	38 (9,1)	NBB [NBB; NBB]	0,8461 [0,5471; 1,3151]	0,4535
Sturz	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	9 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,6565 [0,2530; 1,7021]	0,3755
Infusionsbedingte Reaktion	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	3 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	1,9126 [0,5225; 8,9679]	0,3444
Kontusion	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	0,4407 [0,1291; 1,3966]	0,1551
SOC: Herzerkrankungen						
Gesamt	35 (8,1)	NBB [NBB; NBB]	25 (6,0)	NBB [NBB; NBB]	1,1142 [0,6672; 1,8874]	0,6822
Tachykardie	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	0,8342 [0,2488; 2,9202]	0,7664
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamt	30 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	18 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	1,2572 [0,7040; 2,3086]	0,4461
Dysurie	12 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	4 (1,0)	NBB [NBB; NBB]	2,2183 [0,7639; 7,9941]	0,1608
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamt	24 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	15 (3,6)	NBB [NBB; NBB]	1,1744 [0,6181; 2,3021]	0,6287

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Hypertransaminasämie	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	0,8300 [0,2298; 2,9972]	0,7689
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamt	21 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	14 (3,4)	NBB [NBB; NBB]	1,0145 [0,5171; 2,0512]	0,9670
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamt	17 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	18 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	0,7060 [0,3580; 1,3856]	0,3070
Vertigo	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	7 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	0,7687 [0,2585; 2,2779]	0,6271
SOC: Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamt	7 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	11 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0,4636 [0,1693; 1,1868]	0,1069
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: SAF c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Bei den UE nach SOC und PT traten innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf SOC-Ebene und bei den PT „Übelkeit“, „Erbrechen“, „Obstipation“, „Dyspepsie“ und „Hämorrhoiden“ statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd auf. Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ ließen sich auf SOC-Ebene und bei den PT „Aspartataminotransferase erhöht“, „Alaninaminotransferase erhöht“, „Thrombozytenzahl vermindert“, „Alkalische Phosphatase im Blut erhöht“, „Gamma-Glutamyltransferase erhöht“, „Ejektionsfraktion vermindert“ und „Gewicht vermindert“ statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd feststellen. Innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ trat beim PT „Ödem peripher“ ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd. Innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ traten auf SOC-Ebene und bei den PT „Ausschlag“, „Palmar-plantares

Erythrodysaesthesiesyndrom“ und „Farbveränderung der Nägel“ statistisch signifikante Vorteile für T-DXd auf. Beim PT „Alopezie“ ließ sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd feststellen. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd lassen sich bei dem PT „COVID-19“ in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachten, während sich in dem PT „Zellulitis“ ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd ergab. Für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ traten auf SOC-Ebene und bei den PT „Epistaxis“, „Interstitielle Lungenerkrankung“ und „Pneumonitis“ statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd auf. Beim PT „Dyspnoe“ hingegen ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd wurden in den PT „Anämie“, „Thrombozytopenie“ und „Lymphopenie“ der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ beobachtet. Innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurde auf SOC-Ebene und bei den PT „Appetit vermindert“ und „Hypokaliämie“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd ermittelt. Ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd lässt sich in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ auf SOC-Ebene und bei den PT „Parästhesie“, „Periphere sensorische Neuropathie“, „Periphere Neuropathie“ und „Hypästhesie“ beobachten, während in den PT „Kopfschmerzen“ und „Dysgeusie“ statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von T-DXd festgestellt wurden. Innerhalb der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ trat auf SOC-Ebene und bei der PT „Arthralgie“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd auf. Bei den SOC „Augenerkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Herzkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ sowie „Erkrankungen des Immunsystems“ traten weder auf SOC-Ebene noch für einzelne PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Innerhalb der SOC „Gefäßerkrankungen“ wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beim PT „Tiefe Beinvenenthrombose“ beobachtet. Innerhalb der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ ergab sich für den PT „Angst“ ein signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei ≥ 5 % der Patient*innen oder bei ≥ 10 Patient*innen und ≥ 1 % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	28 (6,5)	NBB [NBB; NBB]	20 (4,8)	NBB [23,3; NBB]	0,9080 [0,5091; 1,6478]	0,7456
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums						

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Gesamt	21 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	9 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	1,5992 [0,7489; 3,7012]	0,2392
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen						
Gesamt	13 (3,0)	NBB [NBB; NBB]	11 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0,9800 [0,4365; 2,2397]	0,9610
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	1,3580 [0,4641; 4,4556]	0,5853
SOC: Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems						
Gesamt	8 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	3 (0,7)	NBB [NE; NE]	2,2780 [0,6578; 10,4116]	0,2117
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	8 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	0,5212 [0,1696; 1,5170]	0,2256
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: SAF c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Bezüglich der SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei ≥ 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3 , aufgetreten bei ≥ 5 % der Patient*innen oder bei ≥ 10 Patient*innen und ≥ 1 % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
SOC: Untersuchungen						
Gesamt	101 (23,3)	NBB [NBB; NBB]	46 (11,0)	NBB [NBB; NBB]	1,8843 [1,3354; 2,6994]	0,0003
Neutrophilenzahl vermindert	60 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	36 (8,6)	NBB [NBB; NBB]	1,3917 [0,9216; 2,1301]	0,1210
Leukozytenzahl vermindert	25 (5,8)	NBB [NBB; NBB]	20 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	1,0409 [0,5773; 1,9008]	0,8943
Thrombozytenzahl vermindert	18 (4,1)	NBB [NBB; NBB]	0	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	0,0001
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	3,3643 [0,8713; 22,0845]	0,1004
Lymphozytenzahl vermindert	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	3,8486 [1,0100; 25,0963]	0,0617
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	72 (16,6)	NBB [NBB; NBB]	53 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	1,1399 [0,7999; 1,6345]	0,4719
Anämie	38 (8,8)	NBB [NBB; NBB]	18 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	1,7305 [0,9992; 3,1109]	0,0537
Neutropenie	37 (8,5)	NBB [NBB; NBB]	35 (8,4)	NBB [NBB; NBB]	0,8942 [0,5620; 1,4268]	0,6396
Leukopenie	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	0,8981 [0,2667; 3,1532]	0,8607
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	33 (7,6)	NBB [NBB; NBB]	13 (3,1)	NBB [NBB; NBB]	1,9505 [1,0451; 3,8638]	0,0396
Hypokaliämie	19 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	2,8022 [1,1169; 8,4995]	0,0338
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	31 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	23 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	1,1409 [0,6655; 1,9835]	0,6339

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Diarrhö	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	11 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0,7726 [0,3203; 1,8409]	0,5564
Übelkeit	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	2 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	4,0443 [1,0390; 26,5669]	0,0534
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	27 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	25 (6,0)	NBB [23,3; NBB]	0,6700 [0,3847; 1,1707]	0,1536
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	24 (5,5)	NBB [NBB; NBB]	14 (3,4)	NBB [NBB; NBB]	1,4130 [0,7369; 2,8134]	0,3054
Asthenie	10 (2,3)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	1,6517 [0,5817; 5,3361]	0,3584
Fatigue	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	6 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	1,1783 [0,4203; 3,5448]	0,7579
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	15 (3,5)	NBB [NBB; NBB]	11 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0,9939 [0,4544; 2,2384]	0,9879
SOC: Gefäßerkrankungen						
Gesamt	15 (3,5)	NBB [NBB; NBB]	14 (3,4)	NBB [NBB; NBB]	0,8474 [0,4048; 1,7842]	0,6580
Hypertonie	12 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	11 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0,8468 [0,3689; 1,9623]	0,6923
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	9 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	16 (3,8)	NBB [NBB; NBB]	0,3986 [0,1660; 0,8982]	0,0255
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamt	8 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	4 (1,0)	NBB [NBB; NBB]	1,3690 [0,4261; 5,1743]	0,6100
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	5 (1,2)	NBB [NBB; NBB]	0,6803 [0,1847; 2,4989]	0,5485
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamt	4 (0,9)	NBB [NBB; NBB]	10 (2,4)	NBB [NBB; NBB]	0,2628 [0,0709; 0,8011]	0,0176

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 434 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 417 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt	0	NBB [NBB; NBB]	36 (8,6)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	<0,0001
Palmar-plantares Erythrodysaesthesie- syndrom	0	NBB [NBB; NBB]	31 (7,4)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	<0,0001
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: SAF c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Bezüglich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient*innen oder bei ≥ 10 Patient*innen und ≥ 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind, zeigt sich innerhalb der SOC „Untersuchungen“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd, sowohl auf SOC-Ebene als auch bei der PT „Thrombozytenzahl vermindert“. Innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurde auf SOC-Ebene und beim PT „Hypokaliämie“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd festgestellt. Bei den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Gefäßerkrankungen“, „Leber- und Gallenerkrankungen“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ traten weder auf SOC-Ebene noch für einzelne PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. In den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ ergaben sich auf SOC-Ebene statistisch signifikante Vorteile für T-DXd, innerhalb letztgenannter SOC auch im PT „Palmar-plantares Erythrodysaesthesie-syndrom“.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (DESTINY-Breast06) vorliegt.

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

4.3.1.3.1.4.4 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse – Fazit

In der Gesamtschau zeigen sich in den patientenrelevanten Kategorien der SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Generell ist bei einer Behandlung mit T-DXd ein mögliches Risiko für das Auftreten von ILD und LVEF, die beide zum bekannten Sicherheitsprofil von T-DXd zählen, zu berücksichtigen (1). ILD war in der Studie DESTINY-Breast06 als UE von besonderem Interesse definiert. Insgesamt konnte in der Studie DESTINY-Breast06 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten T-DXd zwischen den Behandlungsgruppen bei den Endpunkten der ILD beobachtet werden; dieser Unterschied ist allerdings für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nicht statistisch signifikant. In der klinischen Praxis hat sich die medikamentenbedingte ILD, obwohl potenziell schwerwiegende und lebensbedrohliche Verläufe möglich sind, als gut behandelbar erwiesen, sofern rechtzeitig eine korrekte Diagnose gestellt wird, eine frühzeitige und adäquate Behandlung erfolgt und der Patient bzw. die Patientin engmaschig überwacht wird (62). Um das Risiko zu minimieren, sollte vor Behandlungsbeginn geprüft werden, ob eine erhöhte Risikokonstellation für das Auftreten von ILD besteht – beispielsweise bei ILD/Pneumonitis in der Vorgeschichte – und T-DXd daher gar nicht erst eingesetzt bzw. die Gabe besonders streng überwacht werden sollte (63).

Auf der Ebene der SOC und PT ließen sich für UE jeglichen Schweregrades und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungssarmen sowohl zugunsten als auch zuungunsten T-DXd beobachten. Bezüglich der SUE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Unter T-DXd sind mehr Patient*innen von Übelkeit betroffen als unter einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, wie die Analyse der UE nach SOC und PT zeigt. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, die typische Nebenwirkungen von Anti-

Tumorthérapien darstellen, sind gut handhabbar und können durch eine geeignete antiemetische medikamentöse Prophylaxe minimiert werden (64).

Insgesamt wird das Nebenwirkungsprofil von T-DXd auch von der EMA als handhabbar bewertet (13).

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

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

Die Analysen der folgenden Subgruppen, die in der Studie DESTINY-Breast06 a priori im SAP für die Endpunkte OS und PFS nach BICR auf dem FAS definiert wurden, werden für alle Endpunkte durchgeführt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)
- Abstammung (asiatisch vs. kaukasisch vs. andere [schwarz / afroamerikanisch oder Ureinwohner Amerikas / Alaskas oder Ureinwohner Hawaiis / anderer pazifischer Inseln oder andere])
- Region (Asien, Europa, Rest der Welt)
- HER2 IHC Expression (IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH- vs. IHC >0<1+)
- Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein)
- Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation (ja vs. nein)
- Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation (1 vs. 2 vs. ≥3)
- Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I (ER positiv und PR positiv vs. ER positiv und PR negativ vs. ER negativ und PR positiv vs. ER positiv und PR fehlend)
- Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II (ER ≤10 % vs. ER >10 % vs. Positiv)

- Endokrine Resistenz (primär vs. sekundär)
- T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Capecitabin vs. Nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel)
- Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen (ja vs. nein)
- Lebermetastasen (ja vs. nein)

Zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen wird die folgende Subgruppenanalyse durchgeführt:

- ECOG-PS (0 vs. ≥ 1)

Für die Ereigniszeitanalysen wird für jede Subgruppe das HR und das KI anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (ohne Stratifizierung) berechnet, das nur einen Term für die Behandlung enthält. Die Verteilung der Überlebenszeit bis zum Auftreten der Endpunkte mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die Ergebnisse grafisch dargestellt. Die Anzahl der Patient*innen unter Risiko in jedem Monat wird für jede Untergruppenkategorie unterhalb der Kaplan-Meier-Kurve angezeigt. Die Homogenität des Behandlungseffekts wird durch Aufnahme eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Untergruppenvariablen in das Cox-Regressionsmodell bewertet. Die p-Werte für den Interaktionsterm werden angegeben.

Für dichotome Endpunkte wird für jede Subgruppe mittels 2x2 Kontingenztafel ein Subgruppenspezifisches OR, RR und RD zusammen mit den asymptotischen zweiseitigen 95%-KI abgeleitet. Ein unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird für den Vergleich dichotomer Endpunkte mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 innerhalb der Subgruppen verwendet. Die Homogenität des Behandlungseffekts wird anhand des RR mithilfe der Q-Statistik von Cochrane bewertet.

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

Subgruppenanalysen werden gemäß Methodenpapier des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens 10 Patient*innen pro Subgruppe (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten und Ereigniszeitanalysen zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Studienarme) vorliegen (34).

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

Für die Analysen zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit werden statistische Tests auf einem Signifikanzniveau von 5 % ohne

Berücksichtigung der Multiplizität durchgeführt. Die p-Werte werden als explorativ angesehen und sollten gemeinsam mit den Schätzern des Behandlungseffekts (Punktschätzung und deren 95 %-KI) betrachtet werden.

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

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

Tabelle 4 -92: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapie- linien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor- /Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor- /Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
Mortalität															
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
Morbidität															
PFS (Prüfarzt)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
PFS (BICR)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
PFS 2 (Prüfarzt)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ORR (Prüfarzt, BICR)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Bestätigte ORR (Prüfarzt, BICR)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DCR (Prüfarzt, BICR)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DOR (Prüfarzt, BICR)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zur Hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-BR45 (Symptomskalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGI-C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGI-S	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-BR45 (Funktionsskalen)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit															
Gesamtraten UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE von besonderem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
	●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.														
	BICR: Blinded Independent Central Review; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimensionen-5 Level Fragebogen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C; Patient Global Impression of Change; PGI-S; Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem														

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-93 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DESTINY-Breast06

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapie-linien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
Mortalität															
OS	n.d.	0,2170	0,3705	0,3994	0,1145	0,9544	0,2952	0,8016	0,7280	0,8170	0,7573	0,2145	0,7182	0,3363	0,9436
Morbidität															
PFS															
PFS (Prüfarzt)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFS (BICR)	n.d.	0,2844	0,5790	0,3219	0,0274	0,8471	0,9496	0,1935	0,5605	0,1558	0,3195	0,0106	0,8079	0,3692	0,5714
PFS 2 (Prüfarzt)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
Tumoransprechen															
ORR (BICR)	n.d.	0,1303	0,8290	0,6017	0,2266	0,8036	0,3596	0,3629	0,1279	0,9076	0,0922	0,5006	0,2437	0,0523	0,6815
ORR (Prüfarzt)	n.d.	0,0276	0,6679	0,5484	0,2240	0,9917	0,2548	0,8005	0,1212	0,7104	0,1522	0,3825	0,5199	0,3840	0,7454
Bestätigte ORR (BICR)	n.d.	0,0544	0,5657	0,8796	0,3347	0,8343	0,9844	0,8395	0,0083	0,9231	0,1215	0,2408	0,6968	0,0368	0,5117
Bestätigte ORR (Prüfarzt)	n.d.	0,0107	0,4186	0,5536	0,4439	0,7114	0,1125	0,8609	0,2002	0,8588	0,1555	0,0600	0,5094	0,1991	0,7628
DCR (Prüfarzt, BICR)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DOR (Prüfarzt, BICR)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zur Hospitalisierung	n.d.	0,7928	0,0502	0,0298	0,5000	0,8472	0,9142	0,5703	0,9535	0,2657	0,8946	0,3469	0,9354	0,6586	0,6581 ○
EQ-5D-5L VAS															
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	n.d.	0,1542	0,4149	0,9503	0,4230	0,7396	0,7107	0,1095	0,2678	0,5394	0,4941	0,8014	0,2932	0,6482	0,5949
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	n.d.	0,2306	0,7600	0,6770	0,2479	0,6499	0,8865	0,1067	0,1283	0,9093	0,6672	0,8992	0,6341	0,9092	0,9264

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung															
Fatigue	n.d.	0,5605	0,3631	0,2791	0,0301	0,1405	0,1090	0,2731	0,8413	0,4514	0,8609	0,2643	0,4229	0,2314	0,2064
Übelkeit und Erbrechen	n.d.	0,1875	0,7260	0,6213	0,7367	0,8666	0,4448	0,2181	0,1473	0,6903	0,2067	0,1437	0,7849	0,9046	0,7478
Schmerz	n.d.	0,1844	0,6711	0,8430	0,5221	0,7392	0,5977	0,6194	0,3219	0,7748	0,2211	0,0445	0,6157	0,0706	0,0490
Dyspnoe	n.d.	0,1256	0,0521	0,3716	0,9645	0,3750	0,3676	0,6134	0,4965	0,5926	0,1975	0,7755	0,3597	0,4025	0,4385
Schlaflosigkeit	n.d.	0,8054	0,8950	0,5259	0,3759	0,3114	0,0414	0,2394	0,0332	0,4455	0,4774	0,8743	0,1789	0,4343	0,6642
Appetitlosigkeit	n.d.	0,0307	0,3271	0,2520	0,6738	0,6430	0,3530	0,9798	0,9448	0,5620	0,8350	0,4618	0,3368	0,0108	0,2221
Verstopfung	n.d.	0,1280	0,7244	0,9717	0,9464	0,9513	0,5049	0,6614	0,9802	0,5716	0,3010	0,9494	0,4047	0,4795	0,8891
Diarrhö	n.d.	0,6067	0,5083	0,6405	0,5704	0,6968	0,0259	0,4681	0,6579	0,2028	0,5240	0,3579	0,1631	0,0638	0,1639
Finanzielle Schwierigkeiten	n.d.	0,1234	0,7853	0,9068	0,3096	0,3918	0,0966	0,5160	0,1845	0,9750	0,7625	0,8348	0,2402	0,4881	0,0702
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung															
Fatigue	n.d.	0,7534	0,2050	0,4453	0,1578	0,2785	0,4511	0,5790	0,8776	0,7361	0,4851	0,6640	0,2271	0,3133	0,5485
Übelkeit und Erbrechen	n.d.	0,8082	0,6292	0,6926	0,8015	0,4430	0,4642	0,1362	0,4310	0,4138	0,0700	0,7024	0,5723	0,8900	0,5551
Schmerz	n.d.	0,6945	0,7982	0,7552	0,7128	0,6368	0,1888	0,8296	0,1527	0,9075	0,9526	0,2585	0,9001	0,3619	0,1670

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapie-linien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
Dyspnoe	n.d.	0,3090	0,0620	0,2554	0,5551	0,3759	0,4590	0,2128	0,0878	0,4981	0,9291	0,2745	0,0445	0,1712	0,1440
Schlaflosigkeit	n.d.	0,9652	0,8099	0,1655	0,8318	0,6531	0,0318	0,4855	0,3237	0,0804	0,5863	0,7133	0,2301	0,3653	0,6455
Appetitlosigkeit	n.d.	0,0918	0,6255	0,4545	0,4206	0,4659	0,3168	0,8763	0,2106	0,8221	0,8876	0,2578	0,9148	0,3274	0,1101
Verstopfung	n.d.	0,9959	0,9707	0,7822	0,7887	0,3620	0,5642	0,7203	0,2348	0,9203	0,9497	0,8162	0,9422	0,5536	0,2806
Diarrhö	n.d.	0,0891	0,1191	0,6276	0,0967	0,7677	0,5674	0,3255	0,6284	0,6998	0,1146	0,7145	0,7777	0,2325	0,2848
Finanzielle Schwierigkeiten	n.d.	0,8161	0,3197	0,9024	0,3047	0,5077	0,1472	0,1958	0,1222	0,7897	0,6660	0,5226	0,3581	0,6735	0,0453
EORTC QLQ-BR45 (Symptomskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung															
Nebenwirkung-en der systemischen Therapie	n.d.	0,4968	0,6766	0,7793	0,5350 ○	0,9137	0,8193	0,3330	0,7333	0,1002	0,3336	0,0030	0,4817	0,9528	0,2547
Brustsymptome	n.d.	0,4588	0,7639	0,7376	0,9186	0,0346	0,1468	0,4416	0,2343	0,0450	0,2965	0,4866	0,1408	0,6001	0,1223
Armsymptome	n.d.	0,8046	0,9439	0,7835	0,7293	0,2857	0,4233	0,8636	0,5633	0,3500	0,5467	0,8977	0,2320	0,6001	0,8494
Verärgert durch Haarausfall	n.d.	0,7373	0,4117	0,4801	0,1587	0,7092	0,4660	0,7660	0,5176	0,4949	0,4044	0,0398	0,7309	0,7157	0,7108
EORTC QLQ-BR45 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung															
Nebenwirkung-en der systemischen Therapie	n.d.	0,4374	0,8256	0,9040	0,3461	0,9203	0,9944	0,1663	0,9699	0,3024	0,1825	0,0129	0,2697	0,4779	0,5091

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
Brustsymptome	n.d.	0,6402	0,6121	0,9448	0,3904	0,0058	0,1362	0,5943	0,1119	0,2900	0,7573	0,5887	0,9536	0,9020	0,6838
Armsymptome	n.d.	0,5718	0,9763	0,5443	0,7499	0,8372	0,5356	0,3143	0,5932	0,6008	0,4721	0,2665	0,7810	0,4103	0,0718
Verärgert durch Haarausfall	n.d.	0,4988	0,1820	0,1827	0,5292	0,9742	0,3310	0,6139	0,1477	0,3186	0,6100	0,0372	0,6001	0,7586	0,9602
PGI-C															
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	n.d.	0,5549	0,1203	0,9640	0,4161	0,8018	0,4581	0,0373	0,9615	0,2372	0,9686	0,6790	0,8018	0,1883	0,5119
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	n.d.	0,4895	0,4081	0,1517	0,7733	0,1138	0,7838	0,0374	0,8489	0,2414	0,3482	0,5650	0,8718	0,7301	0,7907
PGI-S															
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	n.d.	0,3434	0,0398	0,8579	0,2353	0,2161	0,2079	0,0197	0,4596	0,0435	0,5728	0,0676	0,2421	0,2298	0,9497
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	n.d.	0,2469	0,3739	0,9595	0,5365	0,5585	0,7120	0,2645	0,3440	0,3400	0,3473	0,0573	0,9969	0,0191	0,3253

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung															
Globaler Gesundheitsstatus	n.d.	0,2420	0,2282	0,3776	0,0771	0,5586	0,4131	0,2981	0,1572	0,5644	0,7730	0,2909	0,6784	0,2085	0,9168
Körperliche Funktion	n.d.	0,8685	0,2233	0,5281	0,7641	0,7382	0,0187	0,9761	0,8474	0,6296	0,8603	0,1475	0,1258	0,3916	0,0242
Rollenfunktion	n.d.	0,8488	0,1138	0,1378	0,9567	0,6595	0,2763	0,1575	0,1102	0,3139	0,2759	0,1021	0,8620	0,7145	0,0232
Emotionale Funktion	n.d.	0,8547	0,5222	0,3714	0,4182	0,7048	0,8655	0,6908	0,2732	0,1547	0,0860	0,2927	0,8576	0,1272	0,6801
Kognitive Funktion	n.d.	0,0782	0,2220	0,6757	0,3978	0,9950	0,1701	0,6925	0,1605	0,8148	0,9167	0,4155	0,7550 ₅	0,5536	0,2379
Soziale Funktion	n.d.	0,4903	0,9925	0,8112	0,3029	0,4371	0,5585	0,0847	0,6544	0,1529	0,0343	0,3725	0,9685	0,0234	0,3848
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung															
Globaler Gesundheitsstatus	n.d.	0,3086	0,6420	0,8005	0,2194	0,1630	0,3810	0,7344	0,3945	0,7683	0,4964	0,8293	0,8287	0,0553	0,6487
Körperliche Funktion	n.d.	0,7139	0,3689	0,7018	0,2973	0,8101	0,0558	0,5213	0,6675	0,4121	0,3656	0,1495	0,2215	0,1405	0,0571
Rollenfunktion	n.d.	0,5786	0,1946	0,4861	0,8485	0,5754	0,3447	0,0952	0,0214	0,3493	0,1215	0,4721	0,9744	0,6170	0,0130
Emotionale Funktion	n.d.	0,3207	0,4435	0,4970	0,2123	0,9465	0,9916	0,1938	0,4842	0,6531	0,1207	0,9341	0,5735	0,9872	0,8474

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
Kognitive Funktion	n.d.	0,4618	0,0462	0,0369	0,1370	0,5499	0,3296	0,5438	0,4580	0,4782	0,8158	0,4742	0,5859	0,7098	0,8106
Soziale Funktion	n.d.	0,6901	0,7498	0,9539	0,1500	0,2467	0,3137	0,0728	0,3764	0,4416	0,2400	0,4839	0,2893	0,2419	0,3788
EORTC QLQ-BR45 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung															
Körperbild	n.d.	0,9070	0,7011	0,0147	0,2564	0,2292	0,6593	0,5642	0,6310	0,0514	0,1235	0,3543	0,2909	0,1043	0,5099
Sexuelle Aktivität	n.d.	0,1310	0,3152	0,4002	0,3465	0,6400	0,9864	0,9586	0,0495	0,4398	0,3580	0,5918	0,9926	0,7289	0,3644
Freude an Sex	n.d.	0,7389	0,6884	0,7871	0,5479	0,8903	0,9943	0,3440	0,9178	0,7676	0,0608	0,7337	0,4477	0,2106	0,8241
Zukunftsperspektive	n.d.	0,5045	0,3966	0,4204	0,5989	0,6999	0,1416	0,6309	0,5797	0,7371	0,0388	0,6573	0,0309	0,7750	0,8208
EORTC QLQ-BR45 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung															
Körperbild	n.d.	0,4624	0,1396	0,0368	0,2374	0,5854	0,8772	0,4401	0,7798	0,0312	0,1232	0,3623	0,5916	0,5156	0,7467
Sexuelle Aktivität	n.d.	0,3403	0,4071	0,8775	0,3692	0,5361	0,7729	0,8276	0,2170	0,5284	0,4313	0,8035	0,5575	0,8017	0,7873
Freude an Sex	n.d.	0,4562	0,2403	0,5584	0,3465	0,1426	0,5111	0,1746	0,8905	0,4583	0,2301	0,7189	0,6222	0,0748	0,7724
Zukunftsperspektive	n.d.	0,7833	0,2289	0,5154	0,3343	0,8577	0,4883	0,4258	0,9744	0,3107	0,3903	0,8254	0,0341	0,1380	0,3046

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
Sicherheit und Verträglichkeit															
Gesamtraten UE															
Jegliche UE	n.d.	0,1583	0,1134	0,0910	0,1526	0,3305	0,3596	0,3531	0,2669	0,8518	0,4930	0,3332	0,8449	0,8350	0,0545
SUE	n.d.	0,9516	0,1009	0,0818	0,6983	0,8716	0,4962	0,3041	0,6913	0,7094	0,7790	0,0985	0,9568	0,3608	0,0595
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n.d.	0,3020	0,0333	0,0456	0,8008	0,1134	0,9148	0,3135	0,9534	0,2430	0,3796	0,0064	0,2497	0,2165	0,6561
UE, die zum Therapieabbruch führten	n.d.	0,7414	0,0002	0,0065	0,7115	0,0811	0,7214	0,6461	0,4922	0,7064	0,5671	0,0001	0,5832	0,5617	0,6923
Jegliche UE von besonderem Interesse															
ILD (Bewertungskomitee)	n.d.	0,3548	0,4429	0,4503	0,4702	0,6759	0,1724	0,1646	0,2288	0,7982	0,4305	0,0868	0,2399	0,2979	0,3233
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	n.d.	0,3593	0,4239	0,4301	0,4548	0,6656	0,1767	0,1743	0,2362	0,8167	0,4132	0,0928	0,2465	0,3311	0,3093
LVEF-Verringerung	n.d.	0,2924	0,6673	0,3634	0,3478	0,6311	0,1166	0,4530	0,7741	0,2390	0,9939	0,1632	0,1229	0,8889	0,3757
SUE von besonderem Interesse															
ILD (Bewertungskomitee)	n.d.	0,9997	1,0000	1,0000	1,0000	0,9996	0,9999	1,0000	1,0000	1,0000	0,9997	1,0000	0,9999	0,9998	0,9996

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	n.d.	0,9997	1,0000	1,0000	1,0000	0,9996	0,9999	1,0000	1,0000	1,0000	0,9997	1,0000	0,9999	0,9998	0,9996
LVEF-Verringerung	n.d.	0,9999	NB	1,0000	NB	0,9998	NB	1,0000	1,0000	1,0000	NB	NB	1,0000	1,0000	NB
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse															
ILD (Bewertungskomitee)	n.d.	0,9998	1,0000	1,0000	1,0000	0,9997	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	NB	1,0000	0,9998	NB
ILD (bewertet als medikamentenbedingt)	n.d.	0,9998	1,0000	1,0000	1,0000	0,9997	,99991	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	NB	1,0000	0,9998	NB
LVEF-Verringerung	n.d.	0,8883	1,0000	0,5173	0,4693	0,9999	0,0502	0,9775	0,4774	1,0000	0,4791	0,0771	0,4276	0,4612	0,2211
UE nach SOC und PT ^a															
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.d.	0,0174	0,1319	0,2577	0,8672	0,8750	0,5347	0,1118	0,8185	0,4065	0,5601	0,0781	0,8418	0,5625	0,0592
PT: Übelkeit	n.d.	0,5410	0,1072	0,3086	0,8505	0,1082	0,2924	0,0216	0,6188	0,5797	0,7965	0,1894	0,8221	0,8342	0,9725
PT: Erbrechen	n.d.	0,2248	0,0922	0,0439	0,8741	0,9681	0,4815	0,3608	0,2773	0,1741	0,9896	0,1280	0,1939	0,5895	0,0628
PT: Obstipation	n.d.	0,4687	0,3641	0,7770	0,1892	0,5217	0,0236	0,8411	0,8982	0,7183	0,9929	0,0726	0,0335	0,3008	0,1458
PT: Dyspepsie	n.d.	0,4821	0,0171	0,1167	0,6552	0,0240	0,5199	0,1131	0,0632	0,3200	0,8150	0,3553	0,7124	0,5168	0,5221

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
PT: Hämorrhoiden	n.d.	0,3120	0,8911	0,4737	0,3202	0,2913	0,7851	0,3939	0,8605	0,7153	0,0772	0,4750	0,6739	0,2581	0,7483
SOC: Untersuchungen	n.d.	0,1010	0,0559	0,0896	0,1823	0,3095	0,4139	0,9919	0,9314	0,2298	0,3134	0,0109	0,5420	0,1942	0,2589
PT: Aspartatamino-transferase erhöht	n.d.	0,7703	0,0065	0,0108	0,3783	0,3876	0,8526	0,7940	0,2725	0,5522	0,0720	0,2156	0,6371	0,4636	0,9663
PT: Alaninamino-transferase erhöht	n.d.	0,7970	0,0077	0,1339	0,1461	0,8523	0,6066	0,1204	0,1715	0,4161	0,0236	0,0899	0,4246	0,2476	0,8763
PT: Thrombozytenzahl vermindert	n.d.	0,8910	0,1073	0,2593	0,4485	0,4399	0,7807	0,7748	0,5155	0,4123	0,6349	0,3743	0,9032	0,2037	0,9435
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	n.d.	0,2958	0,3611	0,0824	0,7112	0,5291	0,2850	0,0841	0,0894	0,4279	0,0156	0,5134	0,0120	0,5121	0,0836
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	n.d.	0,1304	0,3428	0,7163	0,1474	0,3414	0,0421	0,7100	0,0510	0,3981	0,5082	0,0394	0,0127	0,4936	0,5371
PT: Ejektions-fraktion vermindert	n.d.	0,6571	0,5264	0,4868	0,2554	0,8360	0,2938	0,5368	0,7902	0,2551	0,6910	0,4059	0,1646	0,9965	0,3075
PT: Gewicht vermindert	n.d.	0,1247	0,5510	0,7913	0,2379	0,0446	0,0935	0,3673	0,1921	0,7301	0,0061	0,1379	0,0549	0,9920	0,9172
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n.d.	0,0156	0,3231	0,6697	0,4657	0,0864	0,9534	0,4815	0,4928	0,6874	0,9158	0,3880	0,3107	0,5976	0,4064

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
PT: Alopezie	n.d.	0,4954	0,4588	0,0423	0,4306	0,5217	0,9131	0,3060	0,6847	0,1737	0,6141	<0,0001	0,9334	0,4508	0,0019
PT: Ausschlag	n.d.	0,6426	0,1167	0,1492	0,4647	0,1394	0,5678	0,5639	0,1286	0,1670	0,3539	0,0064	0,8346	0,6116	0,4473
PT: Palmarplantares Erythrodsaesthesie-syndrom	n.d.	0,6504	0,0528	0,0405	0,6124	0,4828	0,6947	0,4631	0,1344	0,4548	0,1300	0,1045	0,5829	0,3702	0,9462
PT: Farbver-änderung der Nägel	n.d.	0,8838	0,8377	0,1596	0,5251	0,5685	0,1179	0,5385	0,8909	0,7142	0,4026	0,3009	0,8318	0,0881	0,9546
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.d.	0,4047	0,0797	0,0161	0,0331	0,3701	0,6213	0,3150	0,4808	0,6048	0,0174	0,7839	0,7210	0,0498	0,0562
PT: Appetit vermindert	n.d.	0,2350	0,0239	0,0010	0,4702	0,1188	0,9871	0,5373	0,2440	0,1150	0,0930	0,1062	0,8382	0,0006	0,9617
PT: Hypokaliämie	n.d.	0,8809	0,2468	0,0933	0,9771	0,2302	0,9629	0,6506	0,3436	0,5803	0,4752	0,1357	0,7508	0,5706	0,2331
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	n.d.	0,5260	0,9530	0,0379	0,5886	0,0707	0,9263	0,0125	0,9415	0,3123	0,7218	<0,0001	0,5691	0,1644	0,0021
PT: Kopfschmerzen	n.d.	0,5489	0,4682	0,0990	0,2759	0,4498	0,2001	0,5278	0,8325	0,1356	0,9180	0,0168	0,3786	0,3686	0,1147
PT: Dysgeusie	n.d.	0,9472	0,0711	0,0172	0,3162	0,1914	0,5934	0,6748	0,5124	0,6539	0,8598	0,0067	0,3459	0,0981	0,4892
PT: Parästhesie	n.d.	0,0182	0,2315	0,3503	0,1692	0,9997	0,4130	0,2871	0,0710	0,8300	0,2952	0,6029	0,2071	0,9799	0,2473

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
PT: Periphere sensorische Neuropathie	n.d.	0,6135	0,8904	0,1894	0,0658	0,4776	0,9029	0,7897	0,4847	0,3358	0,9459	0,0057	0,1626	0,8495	0,3988
PT: Periphere Neuropathie	n.d.	0,9833	0,8600	0,7858	0,1100	0,5565	0,4478	0,0153	0,2258	0,4293	0,5534	0,0043	0,0636	0,2151	0,3520
PT: Hypästhesie	n.d.	0,5106	0,0117	0,0421	0,6046	0,2463	0,1245	0,1741	0,3816	0,9328	0,4518	0,0215	0,2497	0,0247	0,4539
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.d.	0,3641	0,2066	0,1058	0,0537	0,3715	0,2432	0,6926	0,3741	0,0618	0,5036	0,0013	0,3273	0,8642	0,5857
PT: Epistaxis	n.d.	0,7921	0,8227	0,6501	0,4598	0,2540	0,7460	0,0371	0,6746	0,9558	0,6869	0,1598	0,1134	0,6916	0,8568
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	n.d.	0,7745	0,2689	0,2764	0,2401	0,7013	0,0573	0,3416	0,1121	0,5642	0,3231	0,3439	0,1325	0,1399	0,1764
PT: Pneumonitis	n.d.	0,9999	1,0000	1,0000	1,0000	0,9996	0,9998	1,0000	0,9997	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	0,9997
PT: Dyspnoe	n.d.	0,8536	0,1830	0,2594	0,6298	0,8812	0,8018	0,6892	0,0221	0,4615	0,6375	0,4251	0,5198	0,9429	0,3629
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n.d.	0,3832	0,7929	0,2986	0,2666	0,5768	0,5273	0,0810	0,1579	0,4863	0,9279	0,0001	0,8018	0,8985	0,8974
PT: Arthralgie	n.d.	0,6597	0,8604	0,5742	0,6123	0,4794	0,9480	0,9133	0,3712	0,9134	0,5310	0,5361	0,2190	0,9857	0,9426

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Anämie	n.d.	0,7746	0,5801	0,5267	0,4341	0,8734	0,3541	0,8659	0,8248	0,9445	0,1468	0,0654	0,2536	0,4392	0,8706
PT: Thrombozytopenie	n.d.	0,8908	0,5143	0,5748	0,9003	0,3043	0,5623	0,6006	0,0110	0,2273	0,2589	0,2627	0,5174	0,9991	0,5217
PT: Lymphopenie	n.d.	0,1084	0,5751	0,5851	0,4158	0,4147	0,4830	0,5735	0,3658	0,8188	0,1726	0,6885	0,6617	0,4433	0,0110
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT: Fatigue	n.d.	0,0922	0,3013	0,7398	0,4668	0,0514	0,4838	0,7742	0,1242	0,0428	0,4212	0,7838	0,4691	0,9306	0,4932
PT: Ödem peripher	n.d.	0,3919	0,3720	0,4043	0,7913	0,7165	0,9761	0,0206	0,0337	0,7501	0,7004	0,4795	0,8092	0,5134	0,1898
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19	n.d.	0,8150	0,7723	0,5252	0,6101	0,3546	0,4791	0,5289	0,3526	0,9846	0,3377	0,1015	0,9072	0,7197	0,8595
PT: COVID-19 Pneumonie	n.d.	0,0504	0,4570	0,4891	0,0284	0,1158	0,1935	0,1250	0,1279	0,7916	0,6003	0,8800	0,1450	0,4054	0,1662
PT: Paronychien	n.d.	0,1175	0,0896	0,0597	0,3831	0,1099	0,8474	0,0013	0,1388	0,3471	0,2798	0,1578	0,6058	0,6891	0,2971
PT: Zellulitis	n.d.	0,4749	0,1494	0,1604	0,4983	0,1998	0,8648	0,5489	0,2635	1,0000	0,5563	0,3593	0,9522	0,2133	0,1347
SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Tiefe Beinvenenthrombose	n.d.	NB	NB	NB	1,0000	1,0000	0,9998	NB	0,9998	1,0000	0,9996	1,0000	1,0000	0,9997	0,9997

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
Schwere UE nach SOC und PT															
SOC: Untersuchungen	n.d.	0,5705	0,1230	0,7452	0,4660	0,5264	0,6865	0,4477	0,4933	0,5322	0,7093	0,0477	0,3441	0,3421	0,3799
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Anämie	n.d.	0,5896	0,1296	0,1405	0,0888	0,1082	0,6049	0,5284	0,8959	0,4447	0,9546	0,4884	0,1055	0,6351	0,9716
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.d.	0,5863	0,2707	0,2286	0,8156	0,6231	0,0727	0,1481	0,0534	0,0558	0,6138	0,0957	0,4113	0,4703	0,3295
PT: Hypokaliämie	n.d.	0,2393	0,0073	0,4035	0,9307	0,1341	0,0714	0,2724	0,6497	0,4353	0,8480	0,1646	0,1910	0,8586	0,9848
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n.d.	0,9993	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000	0,9998	1,0000	0,9993	NB	0,9998	0,9997	0,9997
PT: Palmarplantares Erythrodysaesthesie-syndrom	n.d.	NB	1,0000	NB	1,0000	0,9999	0,9998	1,0000	1,0000	1,0000	0,9994	NB	0,9997	0,9998	0,9995
SOC: Untersuchungen	n.d.	0,5705	0,1230	0,7452	0,4660	0,5264	0,6865	0,4477	0,4933	0,5322	0,7093	0,0477	0,3441	0,3421	0,3799
PT: Thrombozytenzahl vermindert	n.d.	0,9998	NB	NB	1,0000	0,9996	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	1,0000	NB	0,9998	0,9998	1,0000
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	n.d.	0,0701	0,7468	0,1490	0,9411	0,2207	0,8172	0,3140	0,9417	0,2046	0,7850	0,1336	0,0526	0,7468	0,5052

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

Studie: DESTINY-Breast 06 Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region	HER2 IHC Expression	Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren	Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation	Anzahl der endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I	Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II	Endokrine Resistenz	T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen	Lebermetastasen	ECOG-PS
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit	n.d.	0,8274	0,1525	0,1389	0,3233	0,5056	0,0975	0,5468	0,2312	0,8315	0,0139	0,6153	0,1035	0,8277	0,1156
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.d.	0,2633	0,3706	0,3570	0,4820	0,2277	0,3665	0,4698	0,1119	0,2818	0,0932	0,1510	0,2903	0,6678	0,1022
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n.d.	0,9993	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	0,9999	1,0000	0,9998	1,0000	0,9993	NB	0,9998	0,9997	0,9997
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesie-syndrom	n.d.	NB	1,0000	NB	1,0000	0,9999	0,9998	1,0000	1,0000	1,0000	0,9994	NB	0,9997	0,9998	0,9995

a. Subgruppenanalysen wurden nur für SOC und PT durchgeführt, die in der gesamten SAF-Population durchgeführt wurden und für die ein Behandlungsunterschied mit einem p-Wert < 0,05 in der gesamten SAF-Population auftrat

BICR: Blinded Independent Central Review; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimensionen-5 Level Fragebogen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. NB: nicht bestimmbar ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C; Patient Global Impression of Change; PGI-S; Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – BICR (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von progressionsfreiem Überleben (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: HER2 IHC Expression; p-Wert Interaktionstest: p=0,0274 ^f						
IHC 1+	157/239 (65,7)	13,1 [11,0; 15,2]	150/234 (64,1)	8,2 [7,1; 9,8]	0,7342 [0,862; 0,9197]	0,0069
IHC 2+/ISH-	65/117 (55,6)	15,2 [12,2; 21,4]	80/118 (67,8)	7,0 [6,2; 8,4]	0,4304 [0,3076; 0,5996]	<0,0001
IHC >0<1+	44/76 (57,9)	13,2 [9,8; 17,3]	39/76 (51,3)	8,3 [5,8; 15,2]	0,7790 [0,5050; 1,2063]	0,2567
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0106 ^f						
Capecitabin	159/266 (59,8)	13,3 [11,4; 15,4]	159/257 (61,9)	8,5 [7,0; 11,3]	0,6607 [0,5298; 0,8240]	0,0002
Nab-Paclitaxel	68/103 (66,0)	12,9 [8,4; 15,2]	63/105 (60,0)	8,3 [7,2; 11,0]	0,8041 [0,5692; 1,1374]	0,2145

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Paclitaxel	42/67 (62,7)	16,1 [11,1; 19,1]	49/68 (72,1)	6,3 [5,0; 6,9]	0,3479 [0,2230; 0,5396]	<0,0001

a: Datenschnitt vom 18.03.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten
BICR: Blinded Independent Central Review; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor2; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für den Endpunkt PFS (BICR) ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale *HER2 IHC Expression* und *T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe*.

Bezüglich des Merkmals *HER2 IHC Expression* ergaben sich Vorteile für T-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. Dieser ist für Patient*innen mit IHC 1+ und IHC 2+/ISH-signifikant. Für Patient*innen mit IHC >0<1+ ist der Effekt statistisch nicht signifikant.

Bezüglich des Merkmals *T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe* konnte sowohl gegenüber Patient*innen, die mit Capecitabin behandelt wurden, als auch gegenüber Patient*innen, die mit Paclitaxel behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd beobachtet werden.

Da auch auf der Ebene der Gesamtpopulation ein signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd vorliegt, sind diese Effektmodifikationen für den Endpunkt PFS (BICR) nicht fazitrelevant.

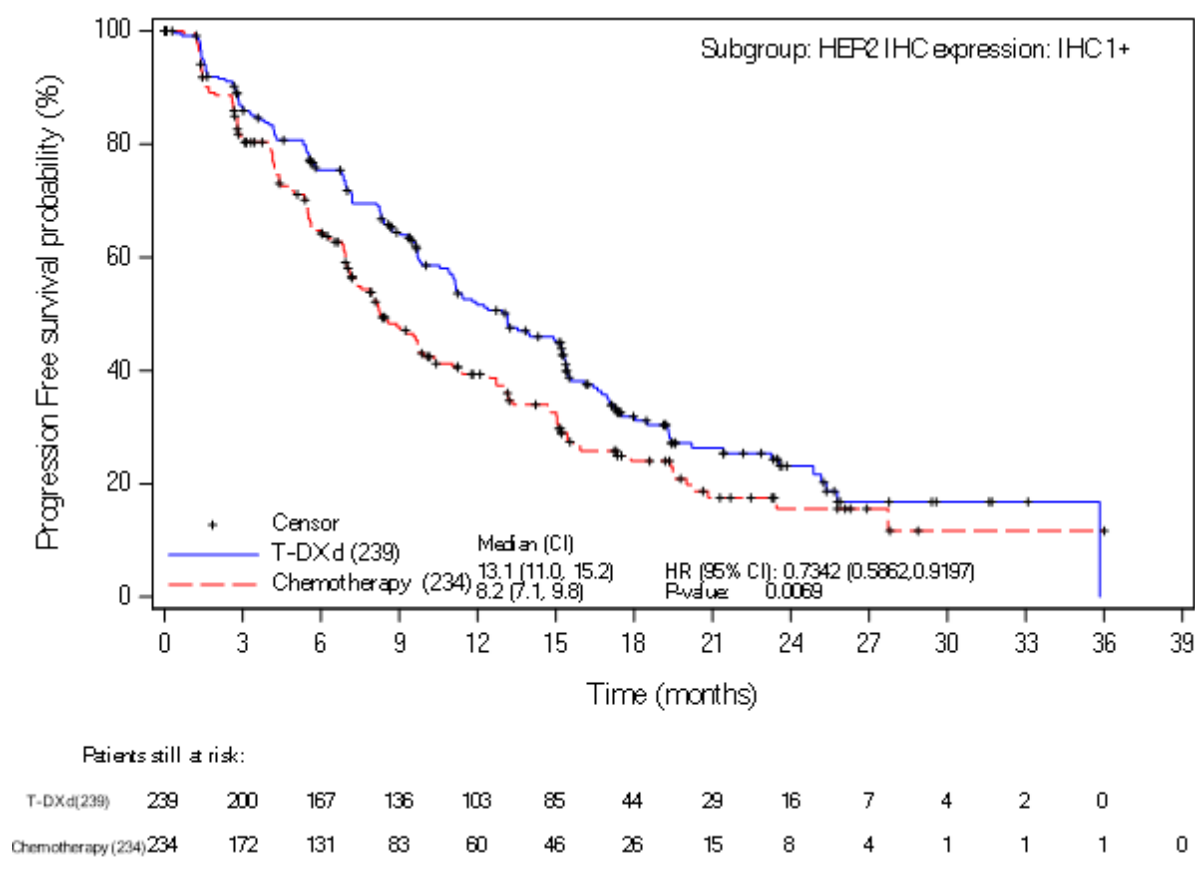


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC 1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

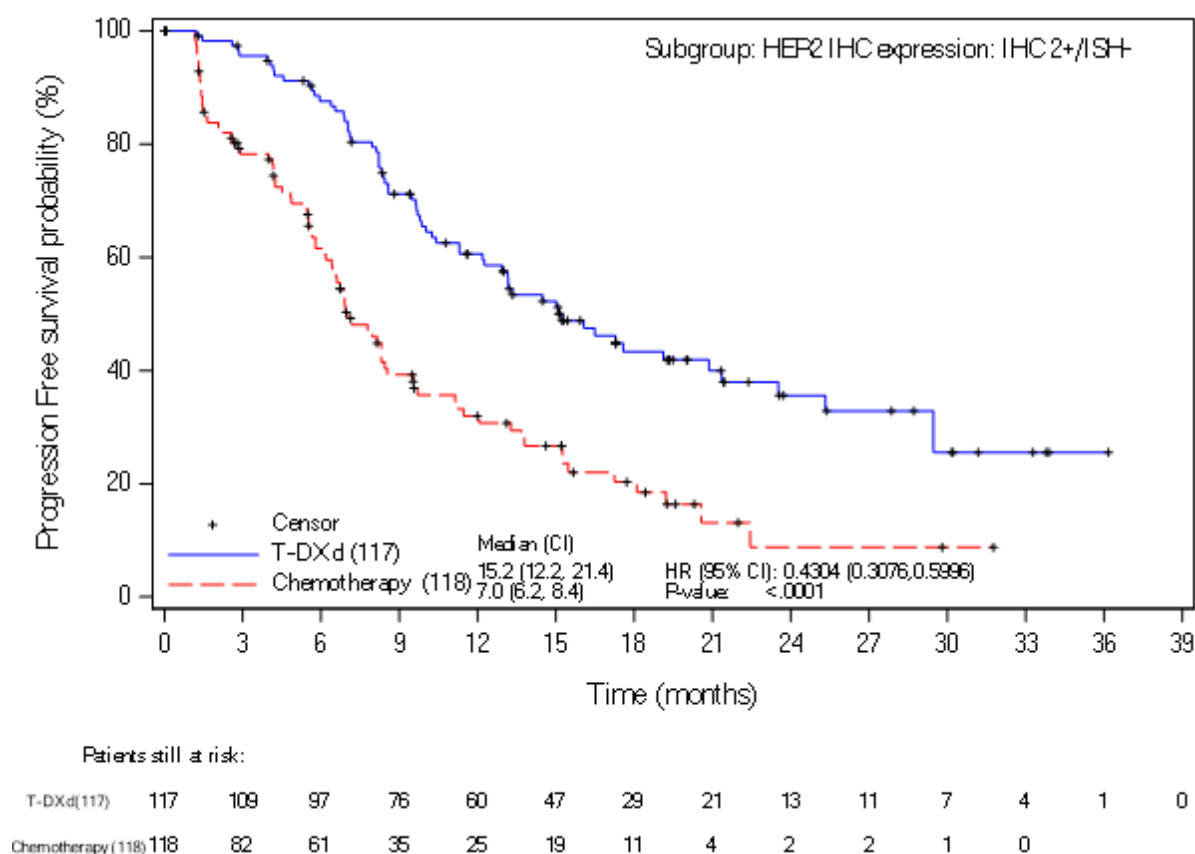


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC 2+/ISH-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

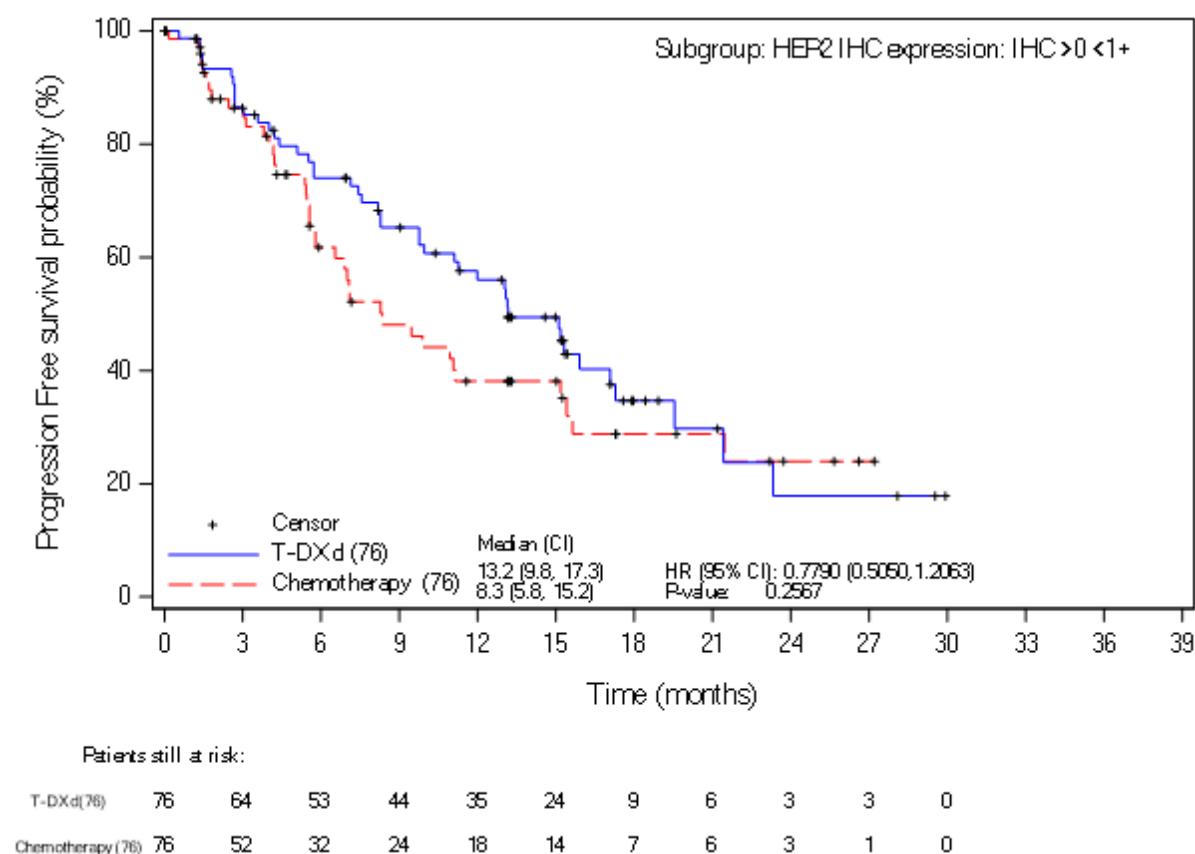


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC >0 <1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

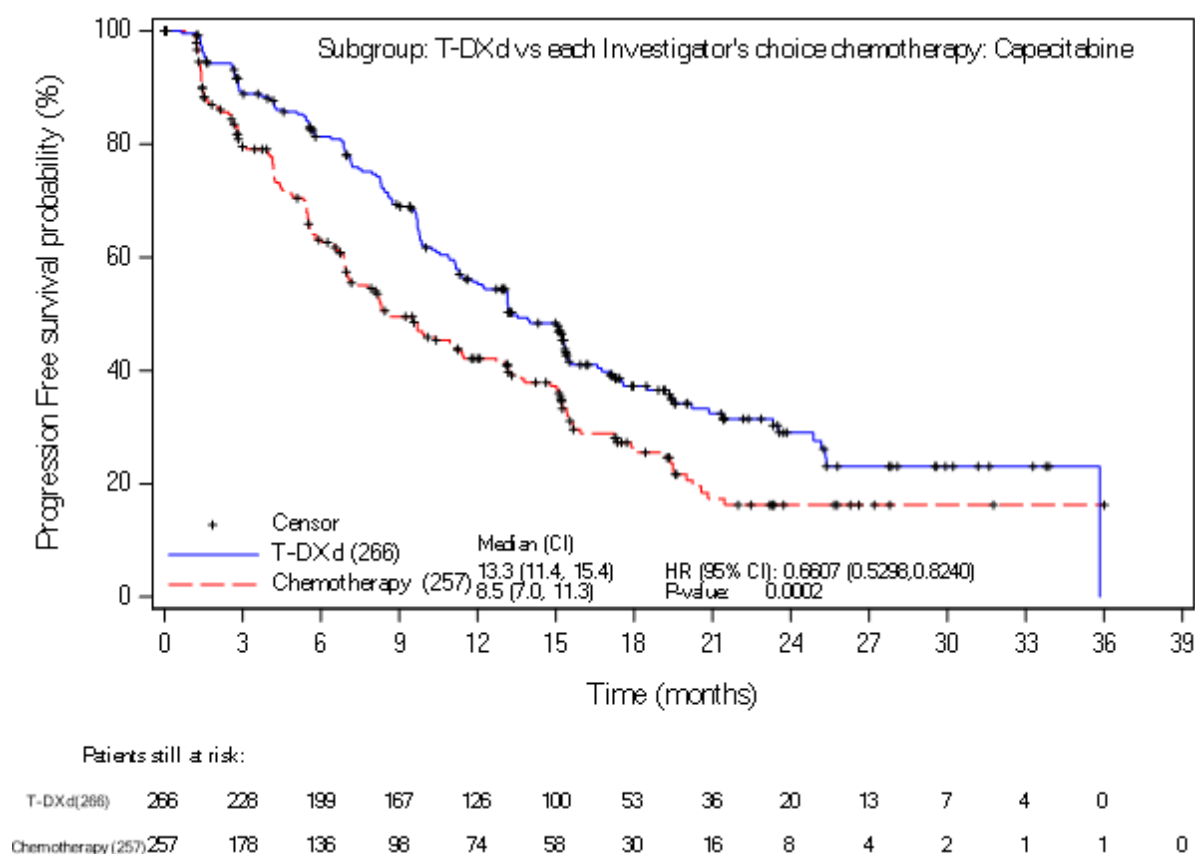


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

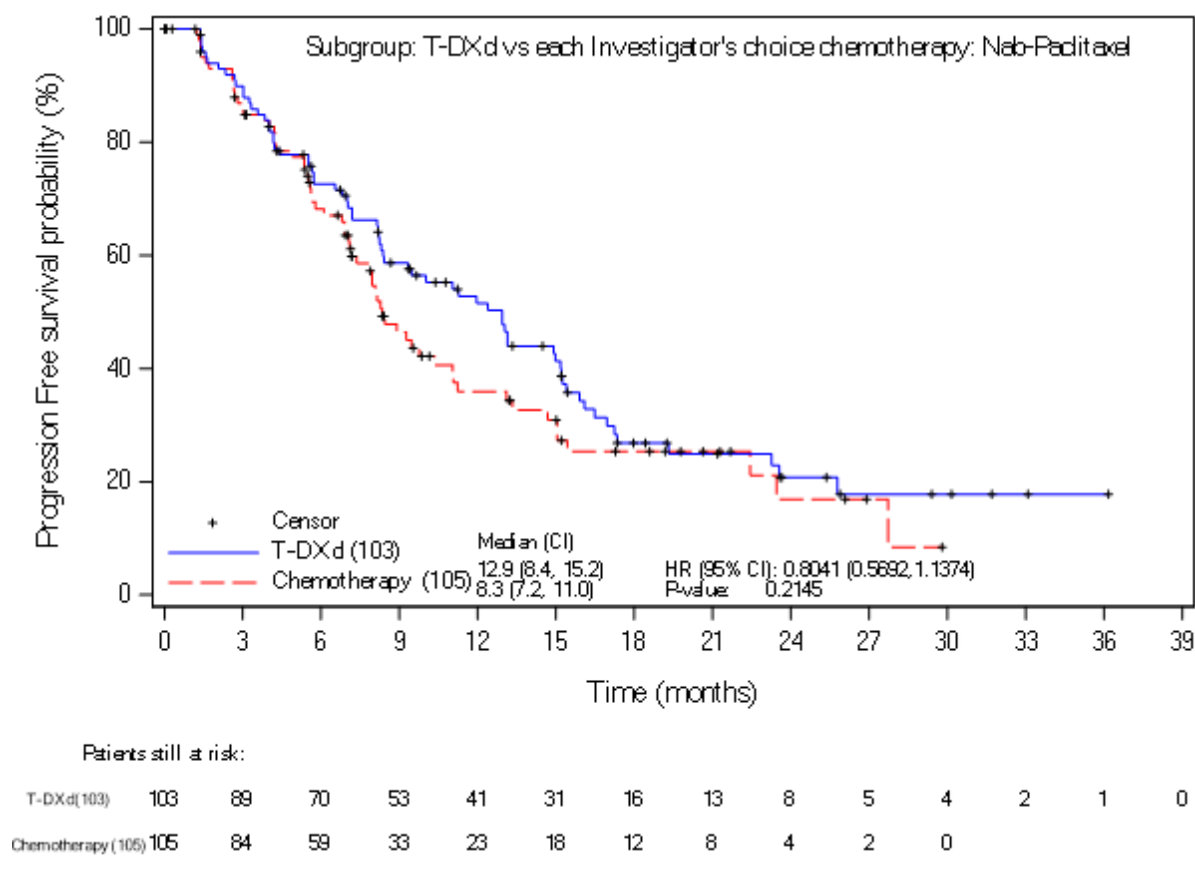


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

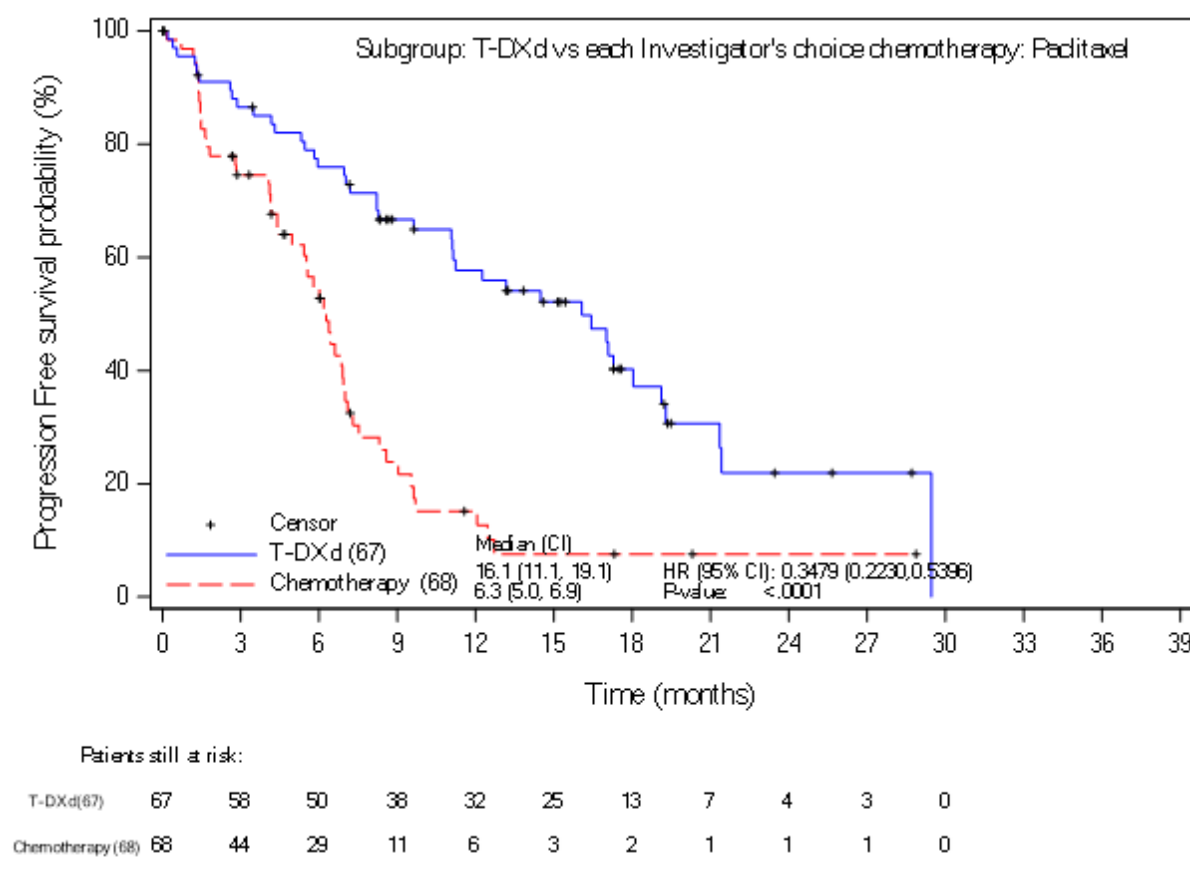


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben (BICR, T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

4.3.1.3.2.2 Morbidität – Tumoransprechen – ORR (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von objektiver Ansprechrates (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY- Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b	T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
	n/N (%) [95 %-KI] ^c	n/N (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^d [95 %-KI]	RD ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest: p=0,0276 ^f						
<65 Jahre	190/302 (62,9) [57,2; 68,4]	106/297 (35,7) [30,2; 41,4]	3,06 [2,19; 4,26]	1,76 [1,48; 2,10]	0,27 [0,19; 0,35]	<0,0001

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b	T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
	n/N (%) [95 %-KI] ^c	n/N (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^d [95 %-KI]	RD ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
≥65 Jahre	78/134 (58,2) [49,4; 66,7]	61/133 (45,9) [37,2; 54,7]	1,64 [1,01; 2,67]	1,27 [1,00; 1,60]	0,12 [0,00; 0,25]	0,0439

a: Datenschnitt vom 18.03.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode
d: Berechnet anhand einer 2x2-Kontingenztafel mit zugehörigem asymptotischen zweiseitigen 95%-KI
e: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test
f: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochran's Q-Statistik

BICR: Blinded Independent Central Review; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

Für den Endpunkt ORR (Prüfarzt) ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *Alter*. Bei Patient*innen <65 Jahre und ≥65 Jahre konnte jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter objektiver Ansprechrate (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b	T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
	n/N (%) [95 %-KI] ^c	n/N (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^d [95 %-KI]	RD ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I; p-Wert Interaktionstest: p=0,0083 ^f						
ER+, PR+	147/253 (58,1) [51,8; 64,3]	61/237 (25,7) [20,3; 31,8]	4,00 [2,73; 5,87]	2,26 [1,78; 2,87]	0,32 [0,24; 0,41]	<0,0001
ER+, PR-	95/167 (56,9) [49,0; 64,5]	71/181 (39,2) [32,1; 46,7]	2,04 [1,33; 3,13]	1,45 [1,16; 1,81]	0,18 [0,07; 0,29]	0,0010
Subgruppenanalyse: Lebermetastasen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0368 ^f						

Studie: DESTINY- Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b	T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
	n/N (%) [95 %-KI] ^c	n/N (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^d [95 %-KI]	RD ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Ja	182/296 (61,5) [55,7; 67,1]	106/283 (37,5) [31,8; 43,4]	2,67 [1,91; 3,73]	1,64 [1,38; 1,96]	0,24 [0,16; 0,32]	<0,0001
Nein	68/140 (48,6) [40,0; 57,2]	28/147 (19,0) [13,0; 26,3]	4,01 [2,37; 6,81]	2,55 [1,75; 3,71]	0,30 [0,18; 0,41]	<0,0001

a: Datenschnitt vom 18.03.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode
d: Berechnet anhand einer 2x2-Kontingenztafel mit zugehörigem asymptotischen zweiseitigen 95%-KI
e: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test
f: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik
BICR: Blinded Independent Central Review; ER: Östrogenrezeptor; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrte; PR: Progesteronrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

Für den Endpunkt bestätigte ORR (BICR) ergab sich eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I* und *Lebermetastasen*. Bei allen Patient*innen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von bestätigter objektiver Ansprechrte (Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY- Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b	T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
	n/N (%) [95 %-KI] ^c	n/N (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^d [95 %-KI]	RD ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest: p=0,0276 ^f						
<65 Jahre	175/302 (57,9) [52,2; 63,6]	81/297 (27,3) [22,3; 32,7]	3,67 [2,61; 5,18]	2,12 [1,72; 2,62]	0,31 [0,23; 0,39]	<0,0001

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b	T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
	n/N (%) [95 %-KI] ^c	n/N (%) [95 %-KI] ^c	OR ^d [95 %-KI]	RR ^d [95 %-KI]	RD ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
≥65 Jahre	70/134 (52,2) [43,4; 60,9]	51/133 (38,3) [30,1; 47,2]	1,76 [1,08; 2,86]	1,36 [1,04; 1,78]	0,14 [0,01; 0,26]	0,0229
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode d: Berechnet anhand einer 2x2-Kontingenztafel mit zugehörigem asymptotischen zweiseitigen 95%-KI e: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test f: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik						
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungszweig; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.						

Für den Endpunkt bestätigte ORR (Prüfarzt) ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *Alter*. Bei Patient*innen <65 Jahre und ≥65 Jahre konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd festgestellt werden, der gleichgerichtet zum Haupteffekt ist. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

4.3.1.3.2.3 Morbidität – Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von Zeit zur Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0298 ^f						
Asien	46/149 (30,9)	NBB [17,3; NBB]	25/147 (17,0)	NBB [22,1; NBB]	1,4314 [0,8843; 2,3711]	0,1496
Europa	48/227 (21,1)	NBB [NBB;NBB]	46/213 (21,6)	NBB [NBB;NBB]	0,6780 [0,4490; 1,0246]	0,0624
Rest der Welt	17/60 (28,3)	22,6 [12,0; NBB]	16/70 (22,9)	19,2 [14,1; NBB]	0,8408 [0,4205; 1,6888]	0,6221

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für den Endpunkt Zeit bis zur Hospitalisierung ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal *Region*. Da sich jedoch für keine Subgruppe dieses Merkmal ein signifikanter Effekt zeigt und dies mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation übereinstimmt, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

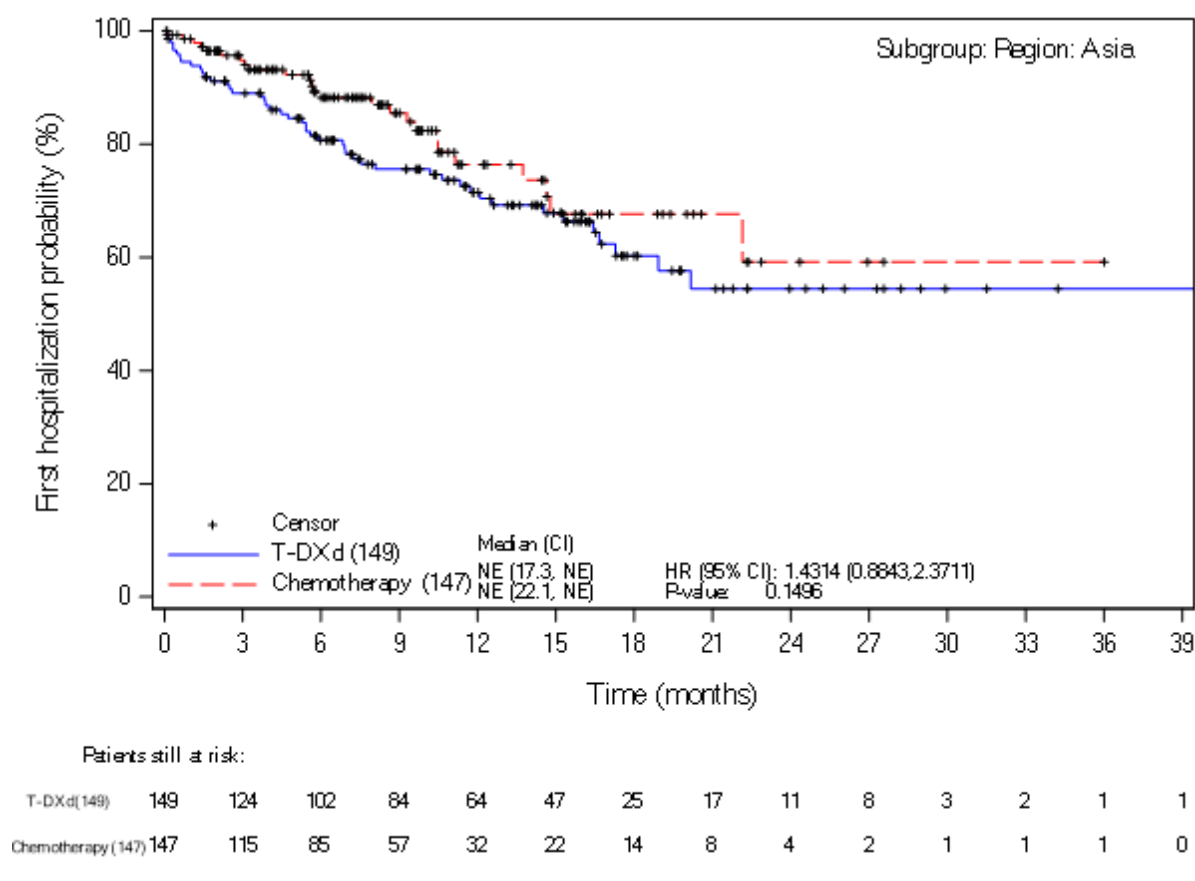


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

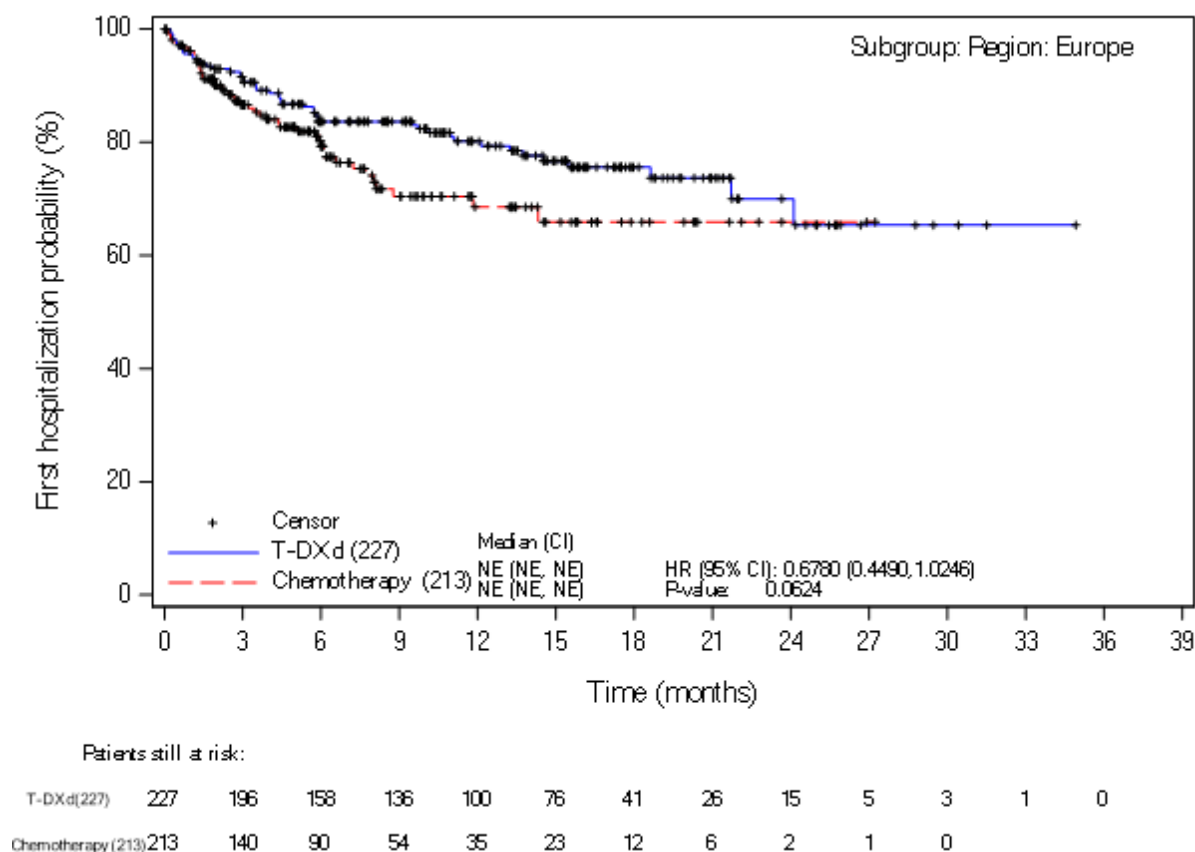


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

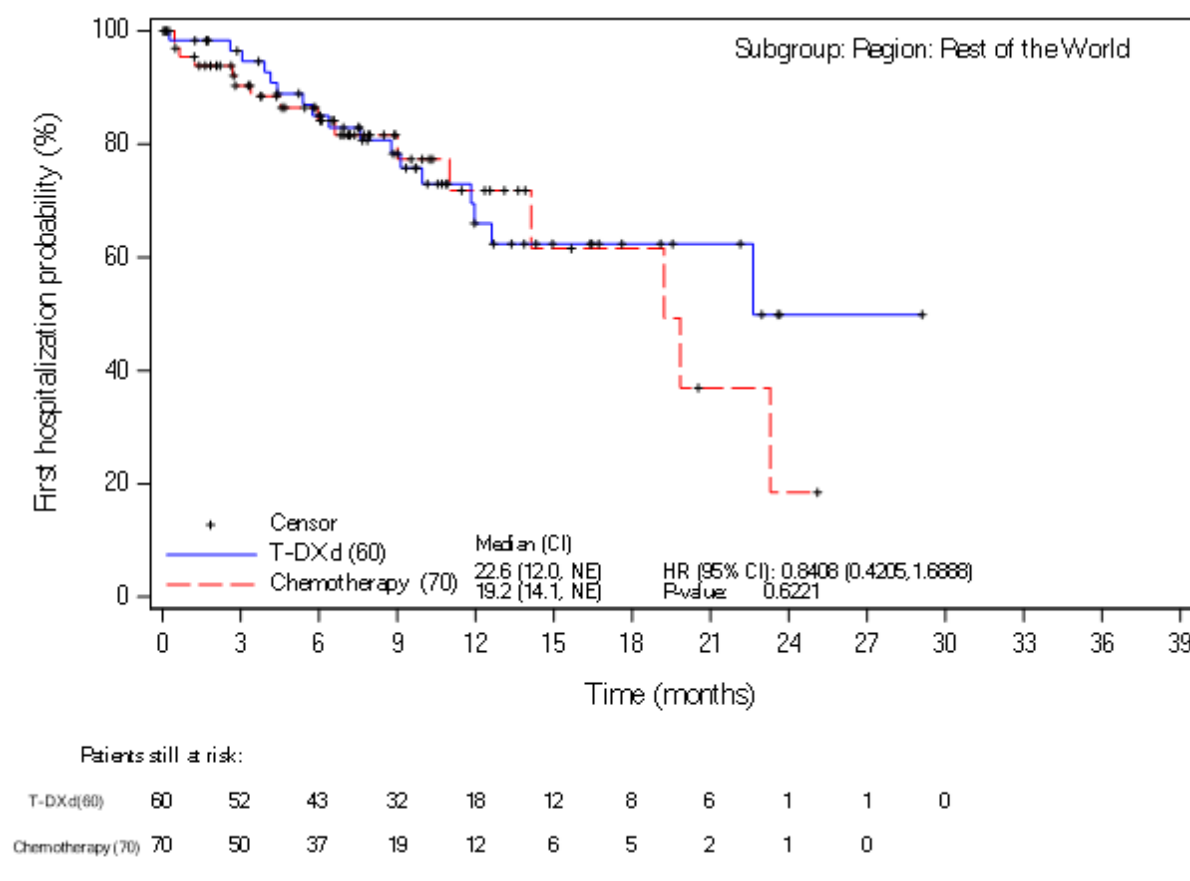


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Hospitalisierung (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

4.3.1.3.2.4 Morbidität – EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen (Subgruppenanalysen)

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxitecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Fatigue						
Subgruppenanalyse: HER2 IHC Expression; p-Wert Interaktionstest: p=0,0301 ^f						

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
IHC 1+	117/239 (49,0)	1,6 [1,4; 4,2]	132/234 (56,4)	1,4 [1,3; 1,5]	0,7421 [0,5758; 0,9550]	0,0199
IHC 2+/ISH-	60/117 (51,3)	1,4 [0,9; 2,8]	64/118 (54,2)	1,5 [1,4; 2,7]	0,9969 [0,6966; 1,4255]	0,9653
IHC >0 <1+	43/76 (56,6)	1,4 [0,8; 2,8]	33/76 (43,4)	2,2 [1,5; 4,8]	1,4162 [0,9006; 2,2470]	0,1329
Schmerz						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0445 ^f						
Capecitabin	92/266 (34,6)	8,2 [4,8; 11,8]	114/257 (44,4)	2,2 [1,5; 4,1]	0,6167 [0,4668; 0,8125]	0,0005
Nab-Paclitaxel	45/103 (43,7)	7,6 [2,0; 20,7]	44/105 (41,9)	6,9 [3,4; 10,3]	1,0020 [0,6525; 1,5362]	0,9974
Paclitaxel	21/67 (31,3)	6,9 [3,6; NBB]	28/68 (41,2)	2,1 [0,8; 4,2]	0,4438 [0,2467; 0,7864]	0,0049
Subgruppenanalyse: ECOG-PS; p-Wert Interaktionstest: p=0,0490 ^f						
0	90/252 (35,7)	8,4 [4,2; 15,9]	124/257 (48,2)	2,1 [2,0; 3,4]	0,5909 [0,4481; 0,7763]	0,0001
≥1	67/179 (37,4)	6,9 [4,2; 11,6]	59/164 (36,0)	5,6 [2,8; 10,3]	0,8839 [0,6221; 1,2588]	0,4981
Schlaflosigkeit						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0414 ^f						
Ja	53/179 (29,6)	14,5 [6,2; 30,4]	70/177 (39,5)	4,8 [2,8; 7,5]	0,6305 [0,4364; 0,9050]	0,0117
Nein	95/257 (37,0)	7,7 [4,9; 11,8]	83/253 (32,8)	5,5 [4,1; 10,4]	1,0107 [0,7529; 1,3595]	0,9429
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I; p-Wert Interaktionstest: p=0,0332 ^f						
ER+, PR+	82/253 (32,4)	9,6 [6,2; 15,9]	93/237 (39,2)	4,8 [3,2; 6,3]	0,6646 [0,4924; 0,8953]	0,0069
ER+, PR-	65/1667 (38,9)	7,8 [3,5; 12,4]	57/181 (31,5)	8,3 [3,5; NE]	1,1105 [0,7760; 1,5933]	0,5685
Appetitlosigkeit						
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest: p=0,0307 ^f						

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
<65 Jahre	143/302 (47,4)	2,1 [1,5; 2,9]	113/297 (38,0)	5,6 [4,8; 9,6]	1,5002 [1,1729; 1,9234]	0,0012
≥65 Jahre	58/134 (43,3)	2,2 [1,5; 4,2]	66/133 (49,6)	2,2 [1;5, 3,7]	0,9486 [0,6645; 1,3503]	0,7736
Subgruppenanalyse: Lebermetastasen; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0108 ^f						
Ja	125/296 (42,2)	2,8 [2,1; 4,4]	118/283 (41,7)	4,2 [2,2; 6,9]	1,0804 [0,8399; 1,3907]	0,5477
Nein	76/140 (54,3)	1,5 [1,4; 2,2]	61/147 (41,5)	4,9 [3,5; 7,5]	1,8824 [1,3427; 2,6506]	0,0002
Diarrhoe						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0259 ^f						
Ja	73/179 (40,8)	4,4 [2,8; 9,7]	66/177 (37,3)	7,7 [4,1; 11,1]	1,1626 [0,8309; 1,6287]	0,3827
Nein	99/257 (38,5)	8,2 [4,9; 11,0]	108/253 (42,7)	4,1 [2,8; 6,8]	0,7052 [0,5353; 0,9281]	0,0121
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PR: Progesteronrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Symptomskalen Fatigue und Schmerz und in den Items Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhoe.

Bezüglich der Symptomskala Fatigue konnte für Patient*innen mit einer *HER2 IHC Expression* IHC 1+ ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit einer *HER2 IHC Expression* IHC 2+/ISH- oder IHC >0<1+ war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bei der Symptomskala Schmerz ergaben sich Effektmodifikationen durch das Merkmal *T-DXd* vs. *jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe* und *ECOG-PS*. Gegenüber Patient*innen, die mit Capecitabin oder Paclitaxel behandelt wurden, konnte jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Gegenüber Patient*innen, die mit Nab-Paclitaxel behandelt wurden, war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von 0 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von ≥ 1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich des Items Schlaflosigkeit ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation* und *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I*. Bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation erhielten, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen ohne Vortherapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen mit positiven Östrogenrezeptor- und positivem Progesteronrezeptor-Status konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit positiven Östrogenrezeptor- und negativem Progesteronrezeptor-Status war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich des Items Appetitlosigkeit ergaben sich eine Effektmodifikationen durch die Merkmale *Alter* und *Lebermetastasen*. Bei Patient*innen < 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von T-DXd. Bei Patient*innen ≥ 65 Jahre war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen ohne Lebermetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von T-DXd. Bei Patient*innen mit Lebermetastasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich des Items Diarrhoe ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal *vorherige Therapie mit Anthrazyklinen*. Bei Patient*innen, die nicht mit Abthrazyklinen vorbehandelt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von T-DXd. Bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit Anthrazyklinen erhalten haben, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

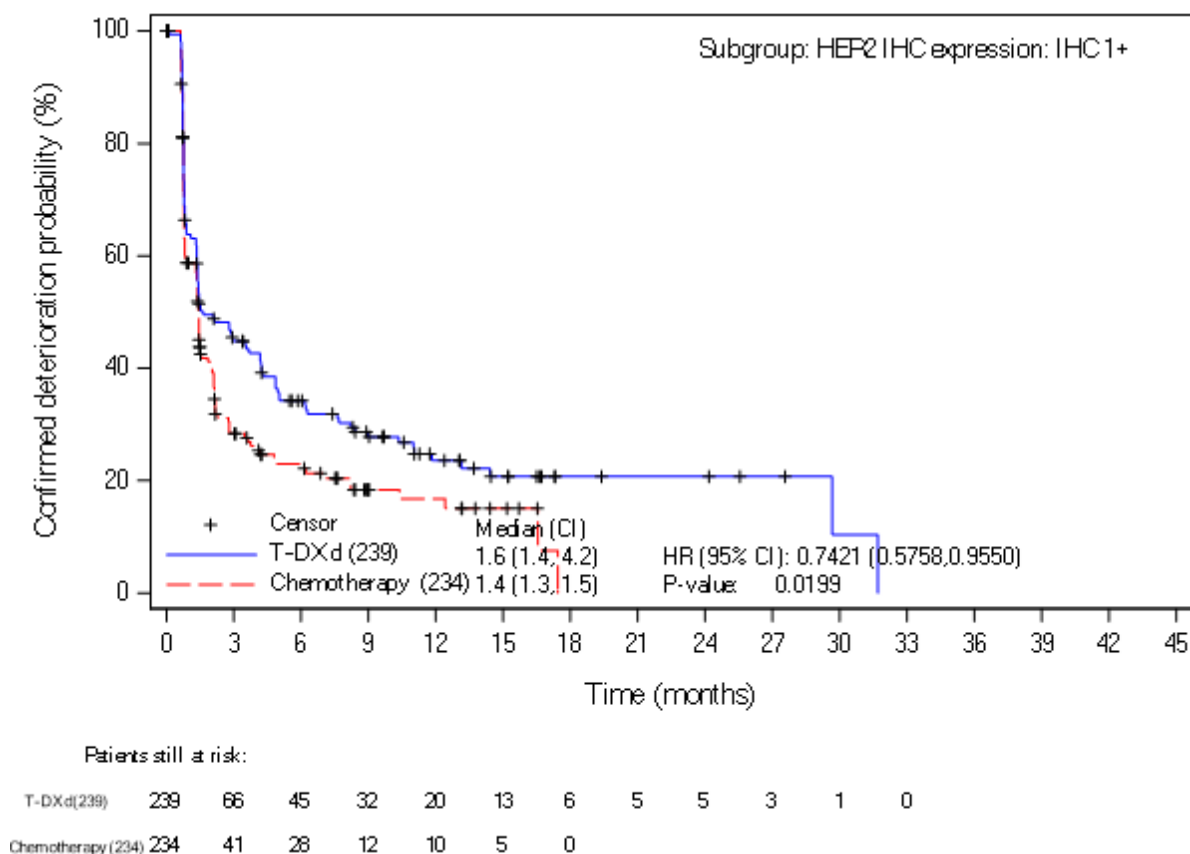


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC 1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

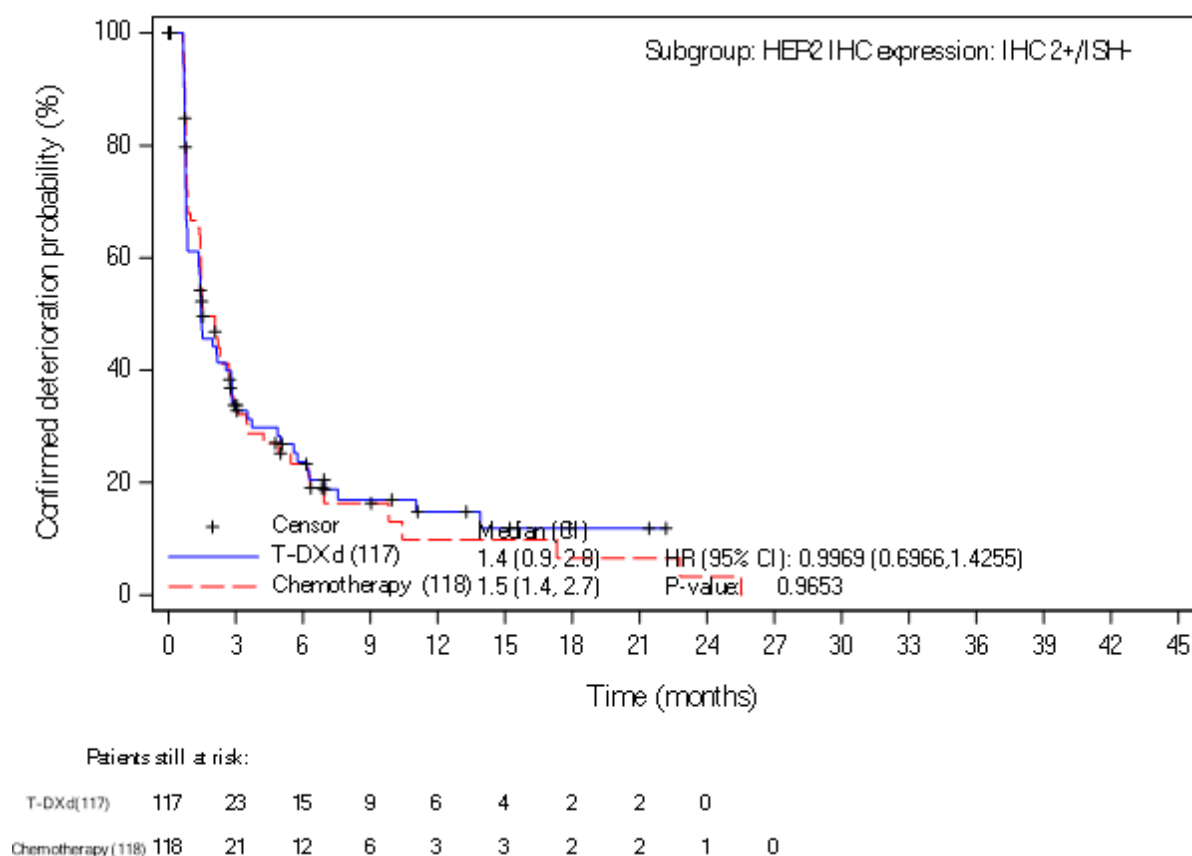


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC 2+/ISH-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

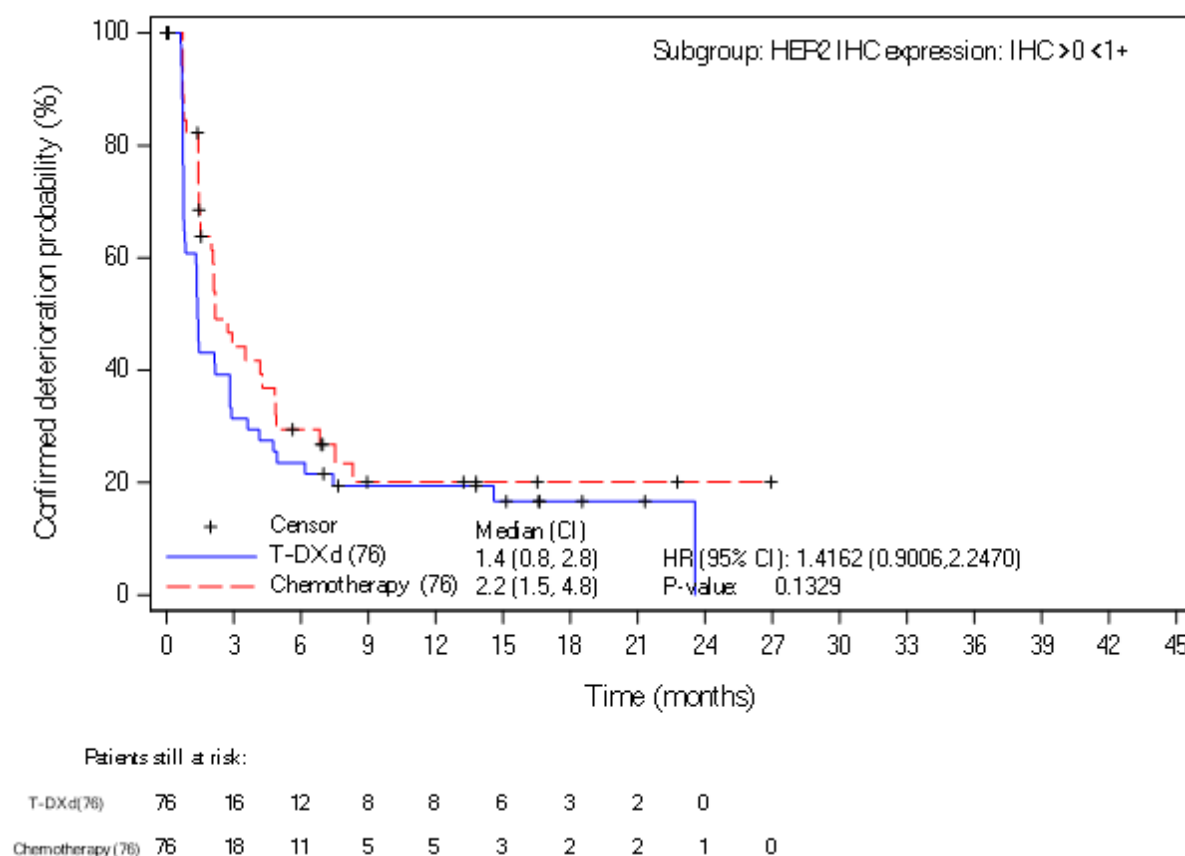


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Fatigue (Subgruppe HER2 IHC Expression: IHC >0 <1+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

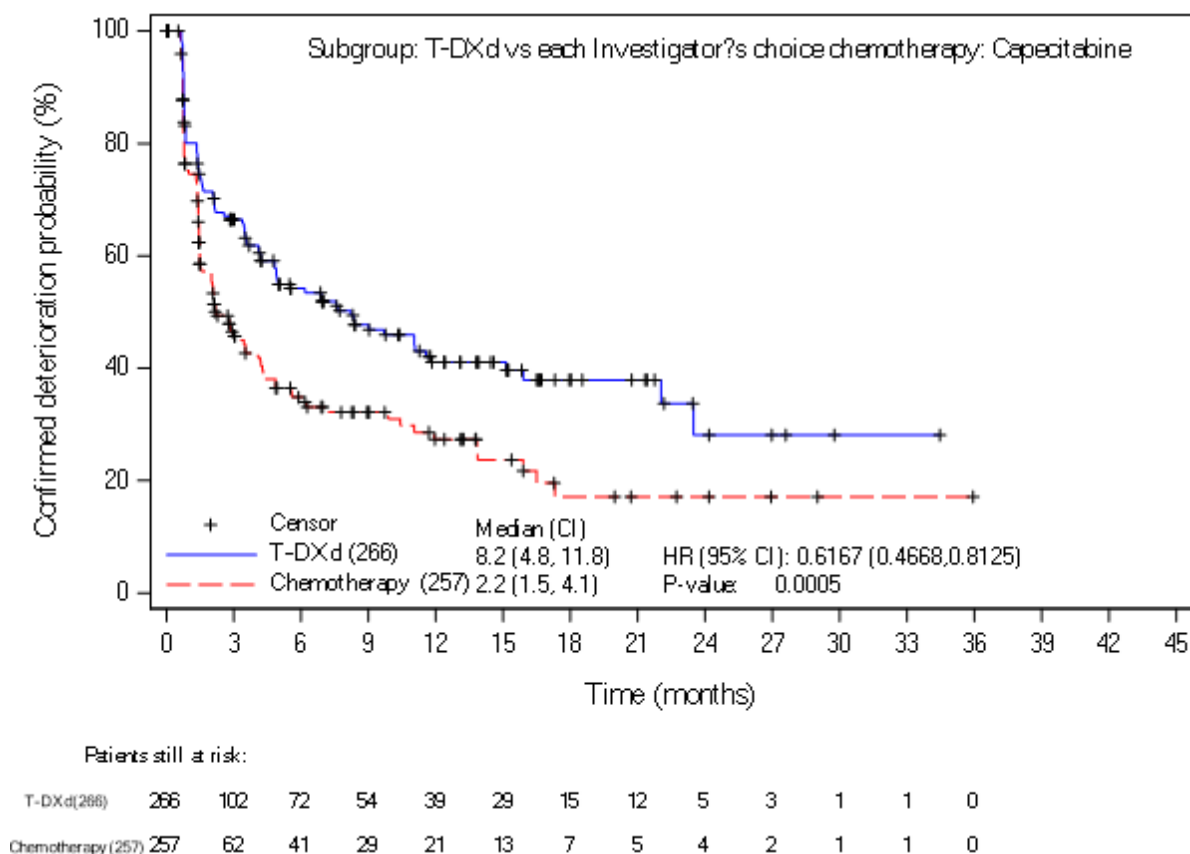


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

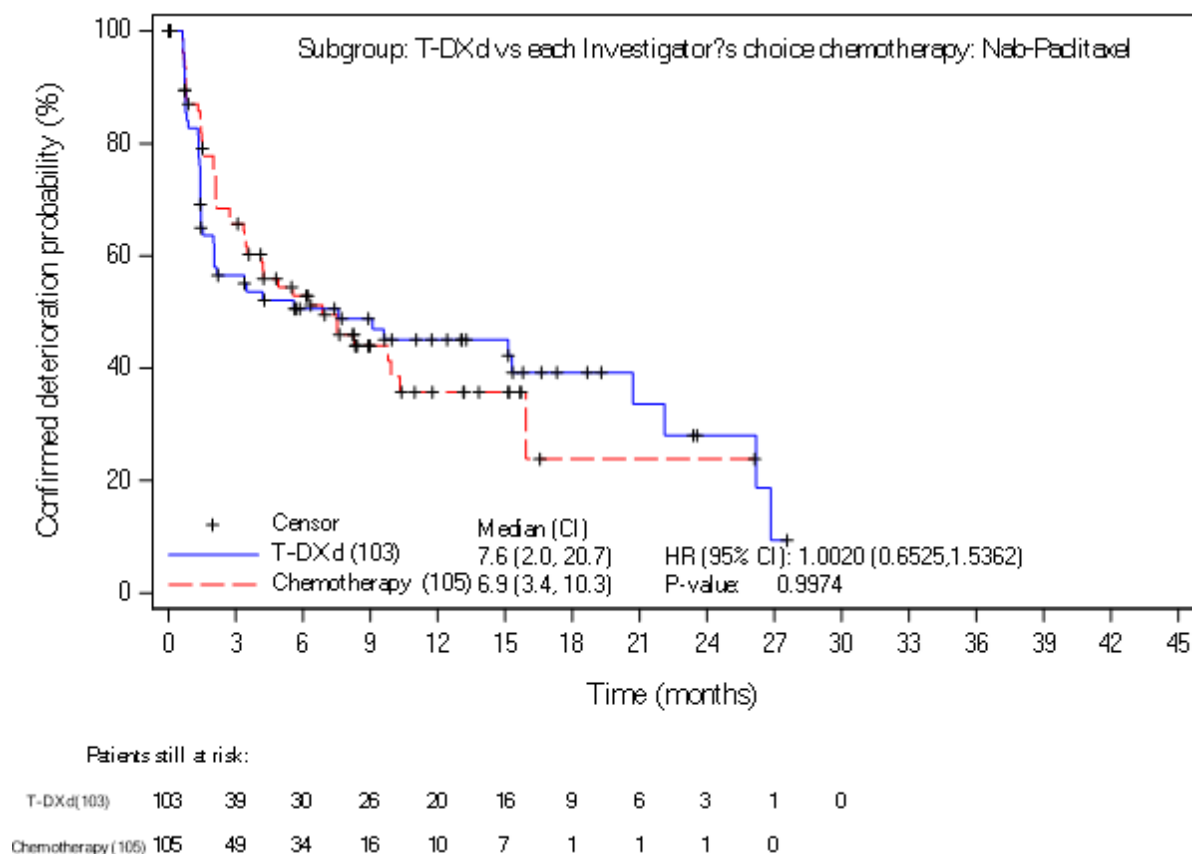


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

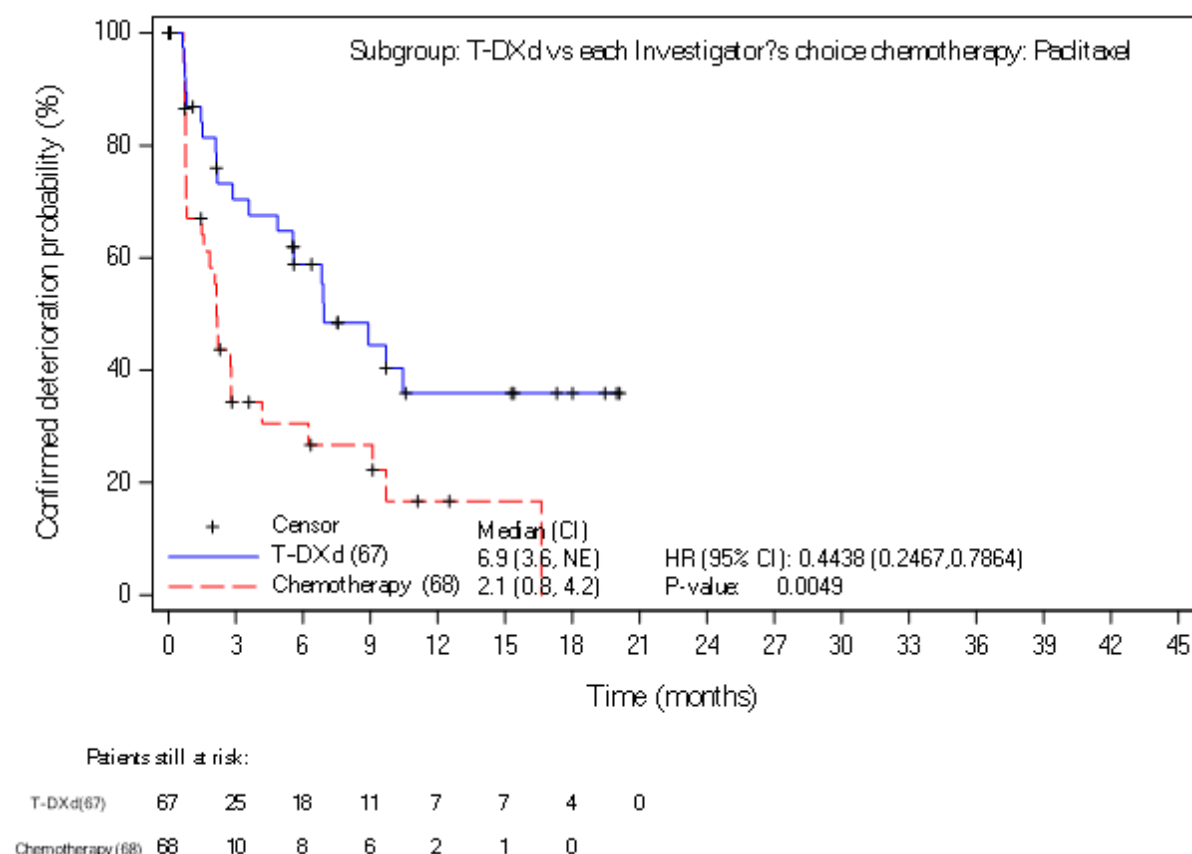


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

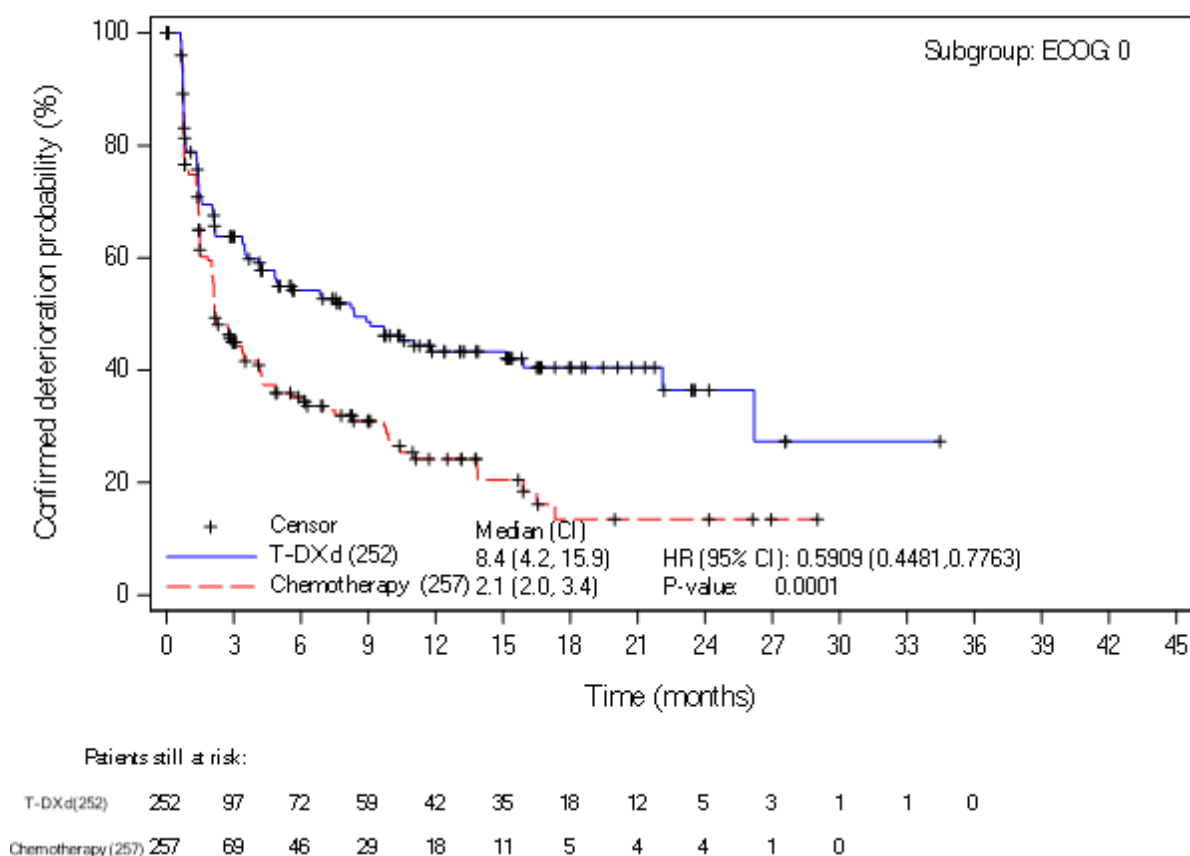


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

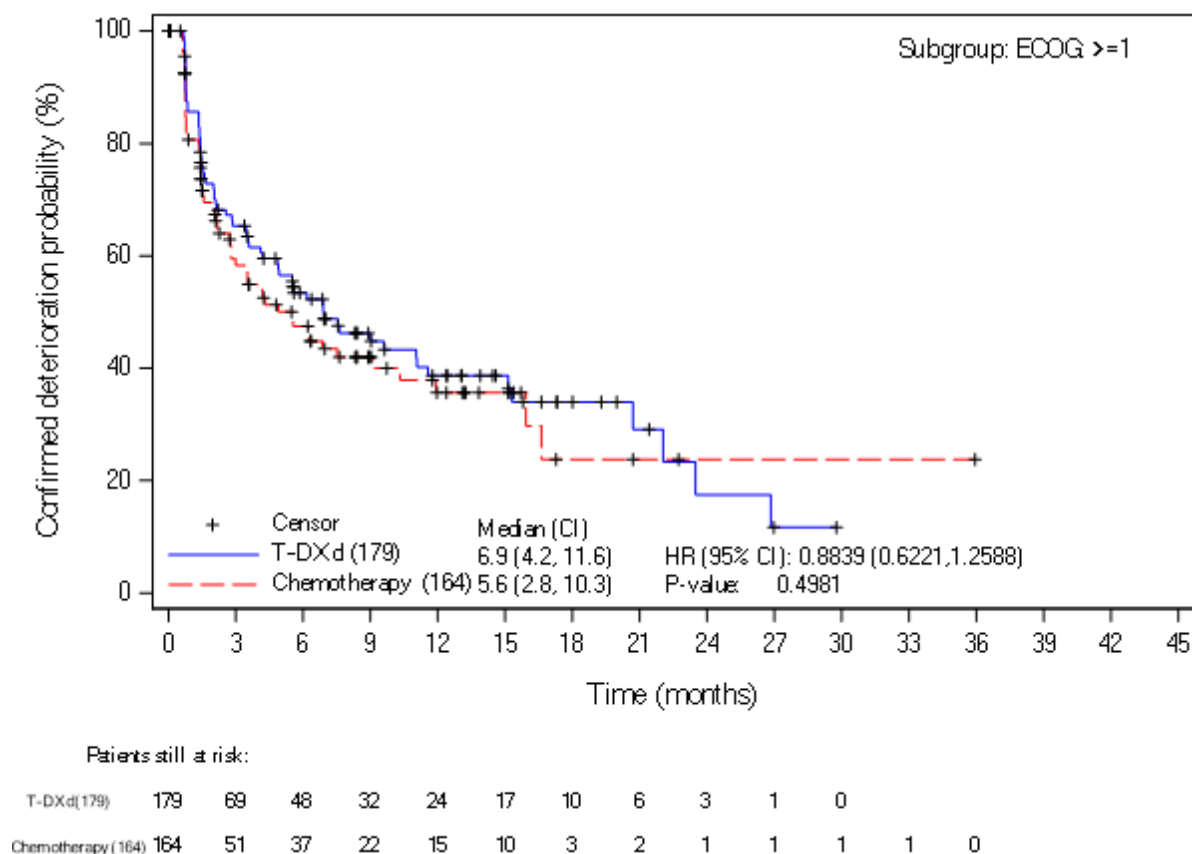


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schmerz (Subgruppe ECOG-PS: ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

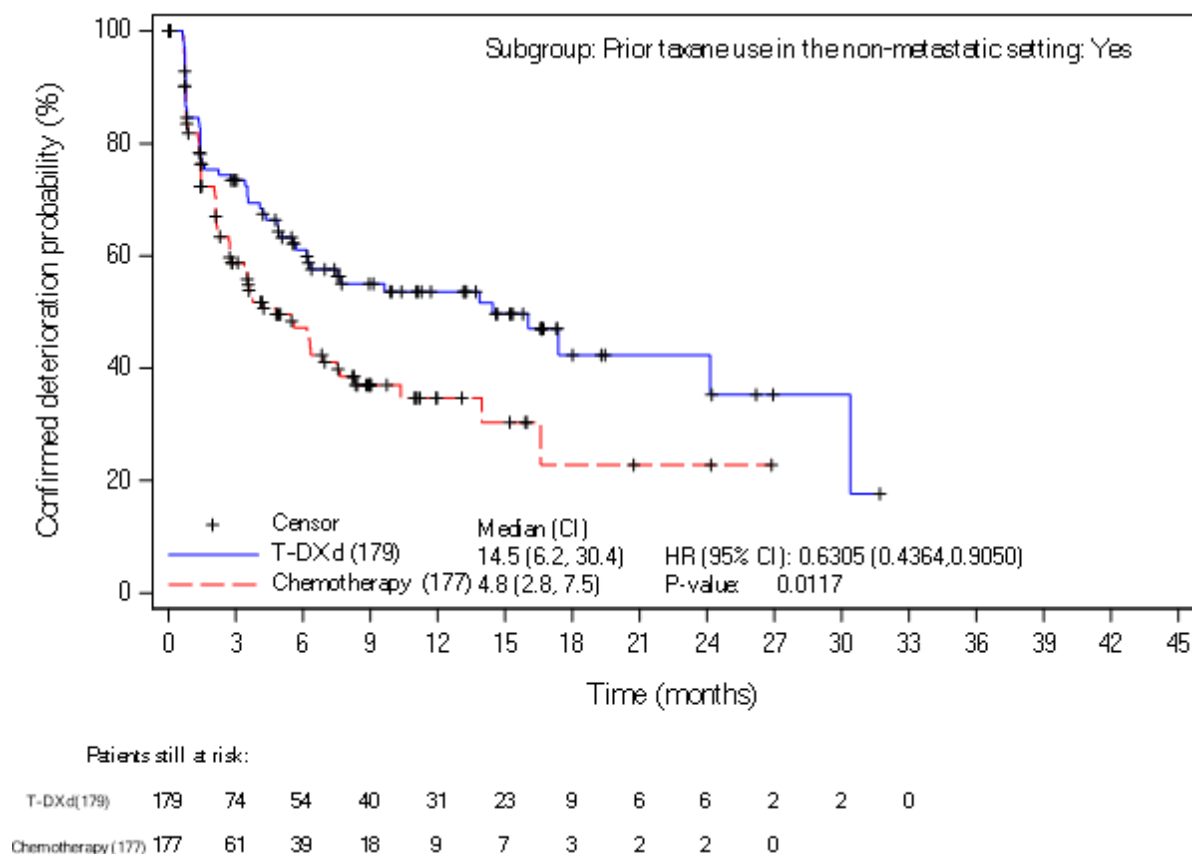


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

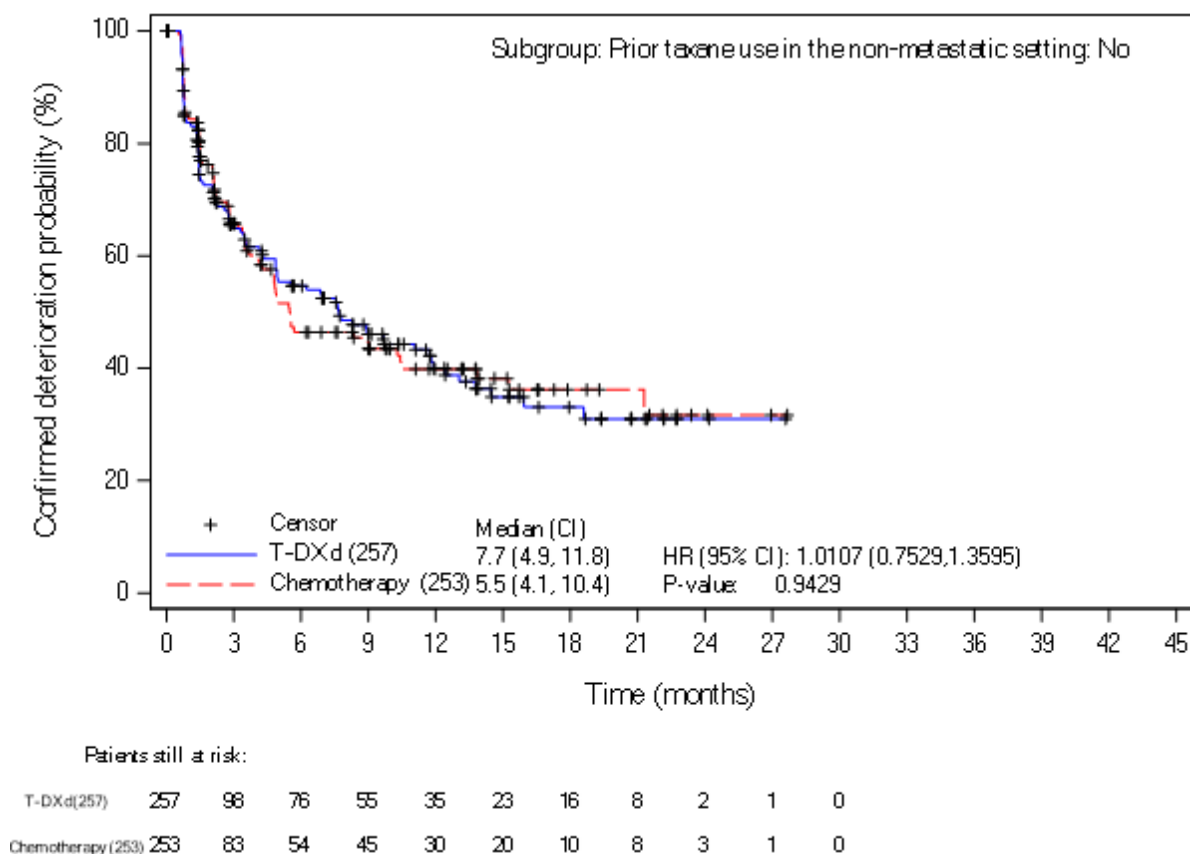


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

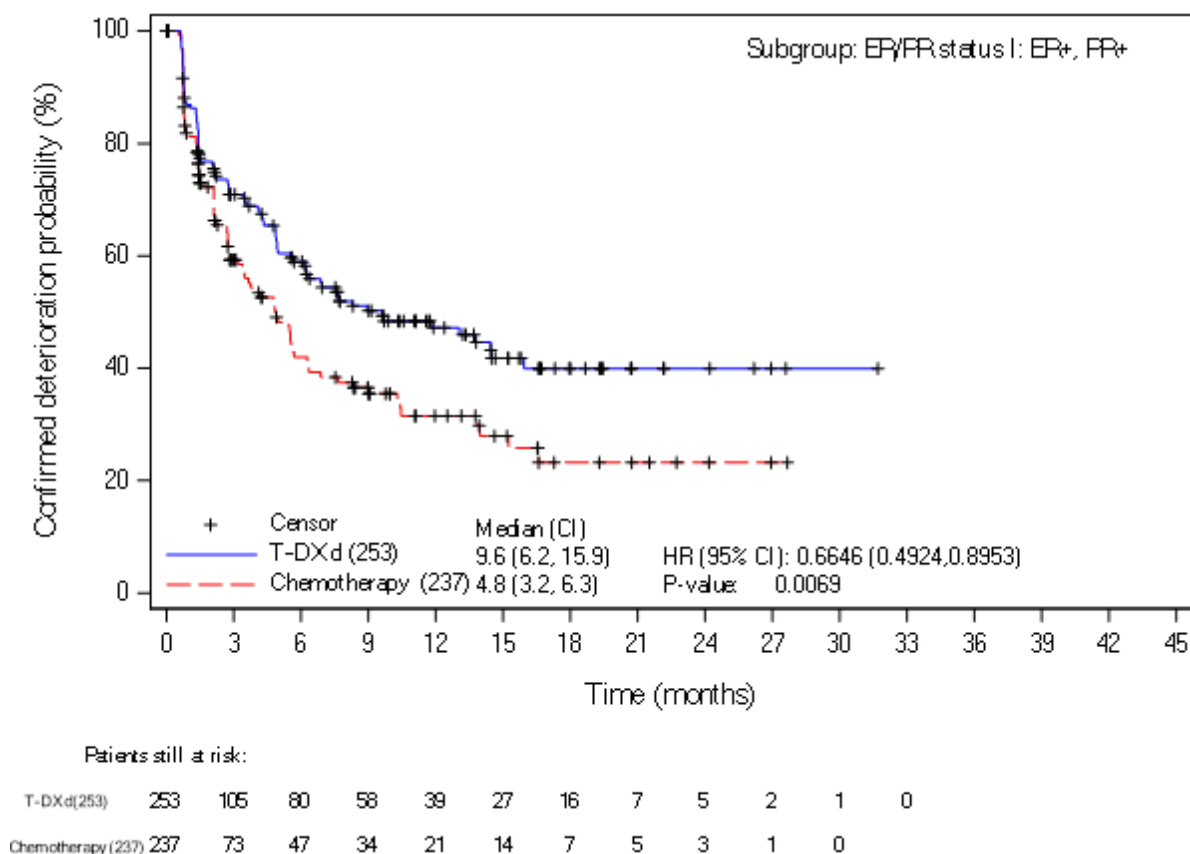


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

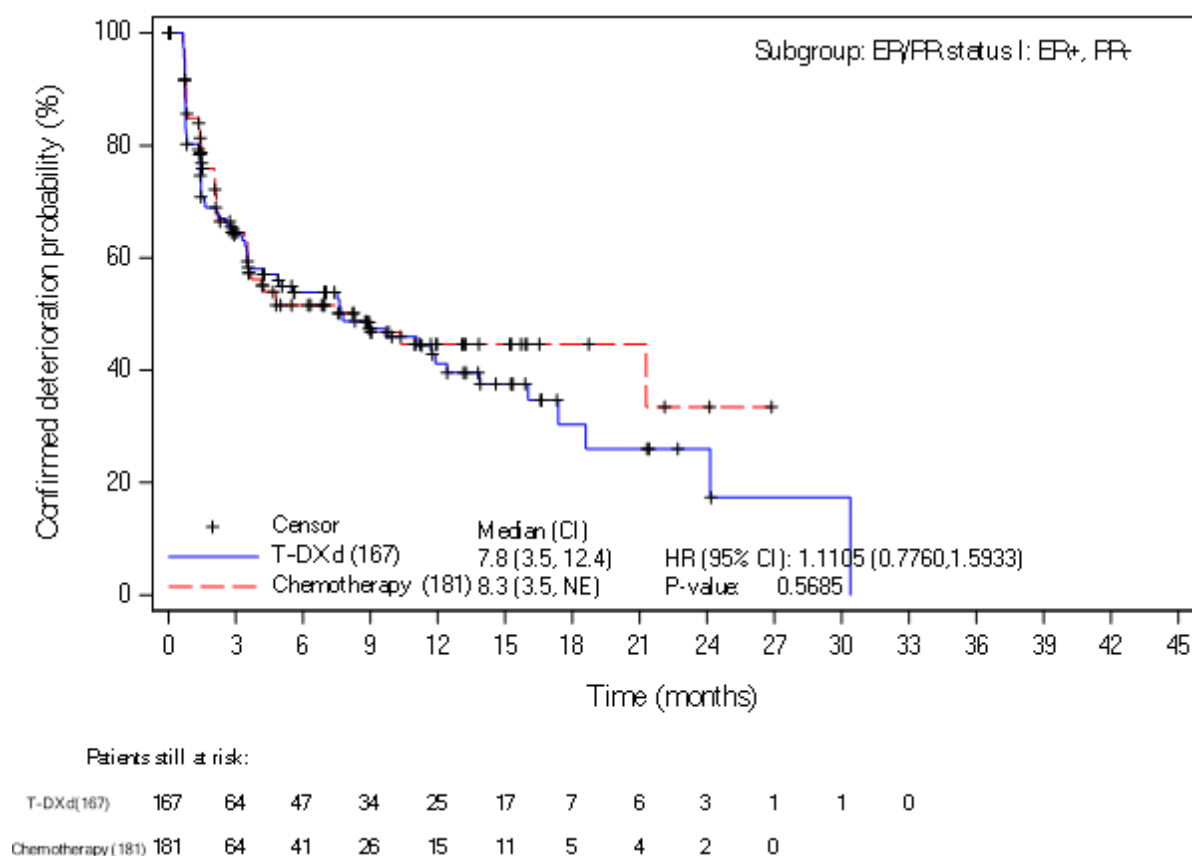


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

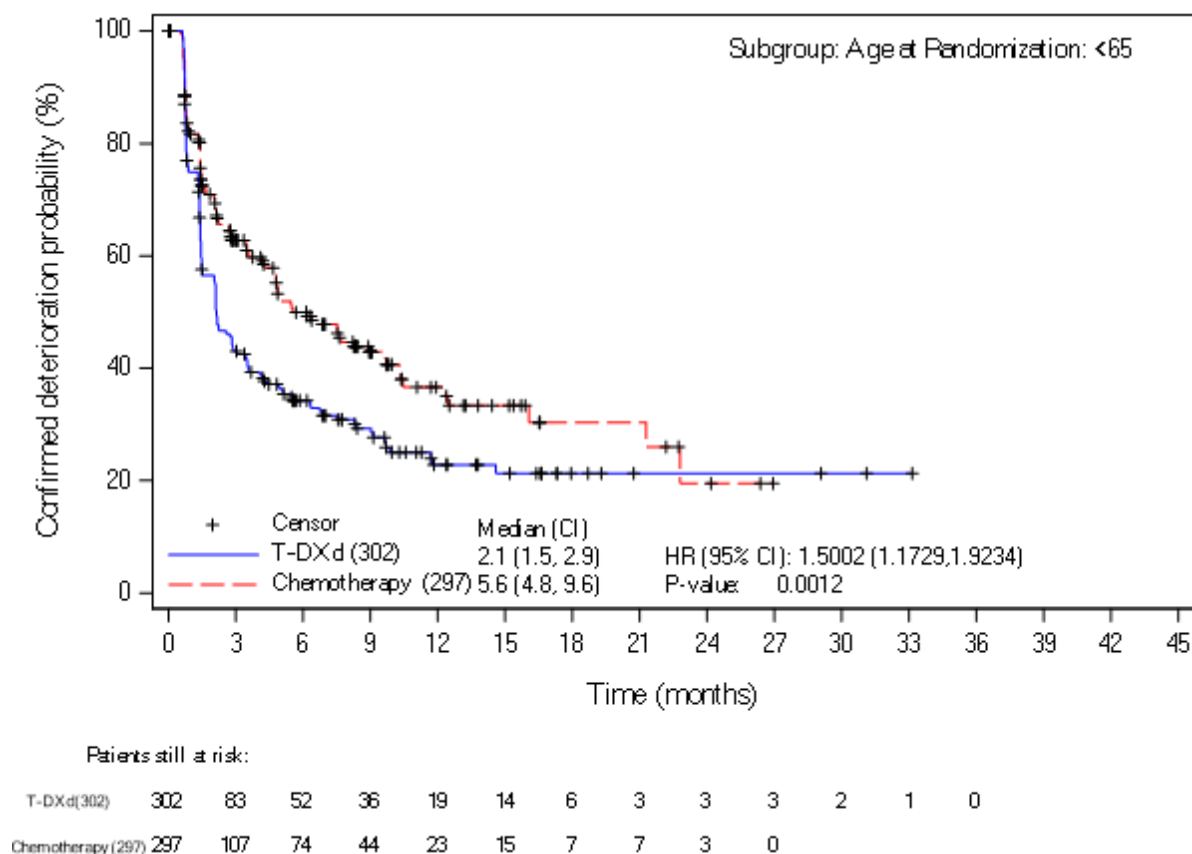


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (Subgruppe Alter: <65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

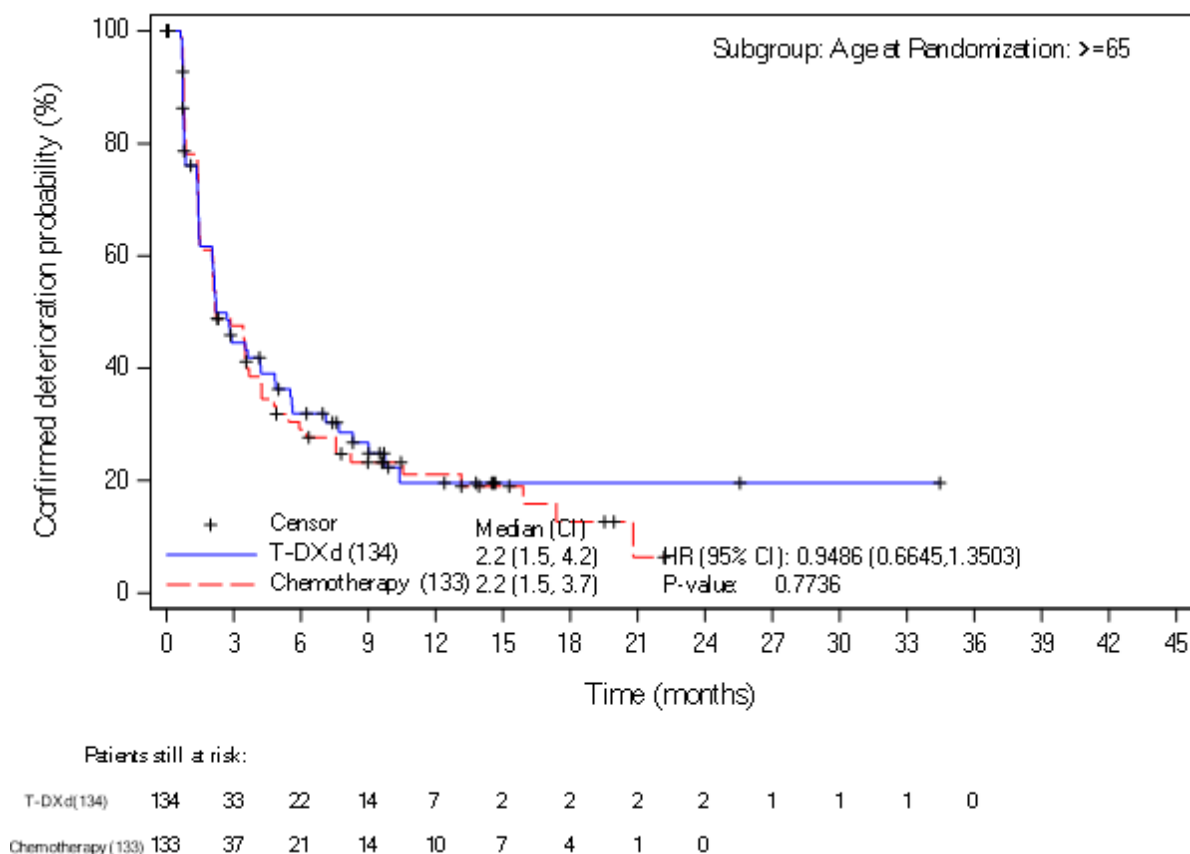


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (Subgruppe Alter: ≥ 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

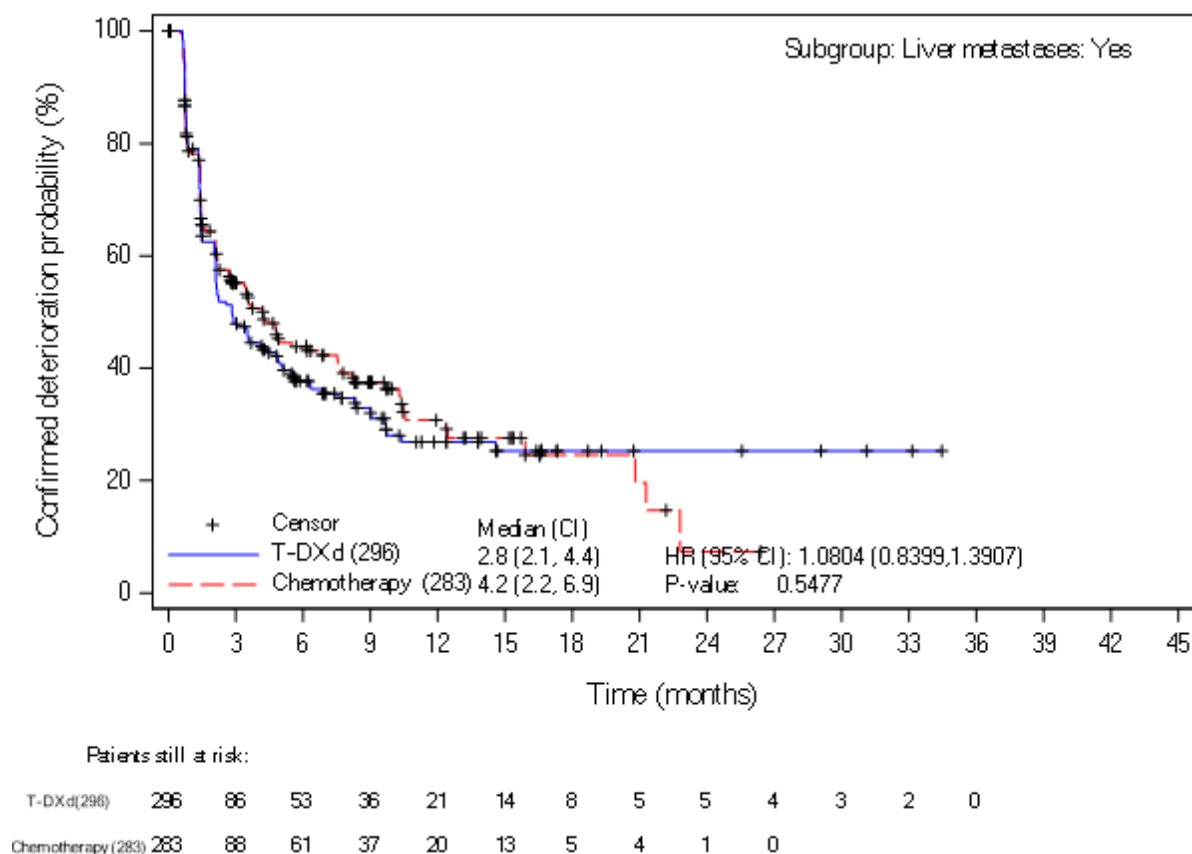


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (Subgruppe Lebermetastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

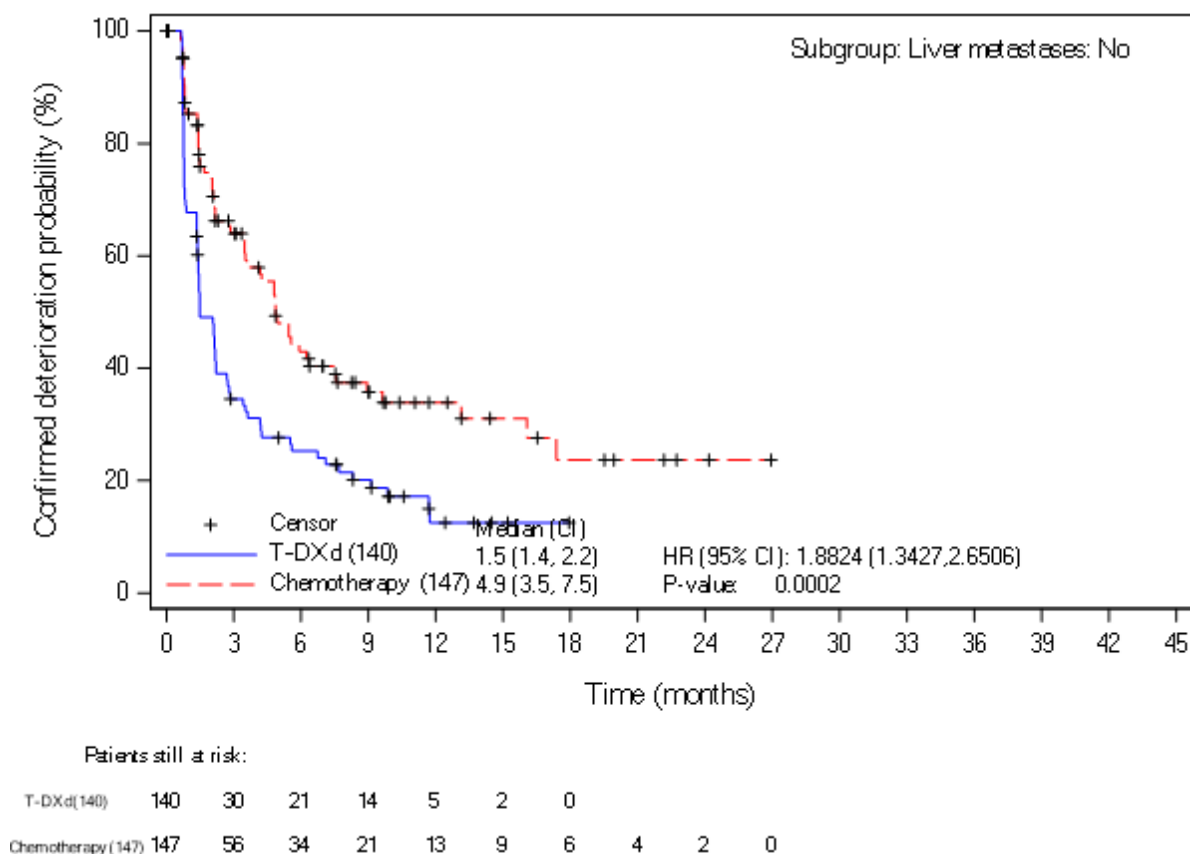


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (Subgruppe Lebermetastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

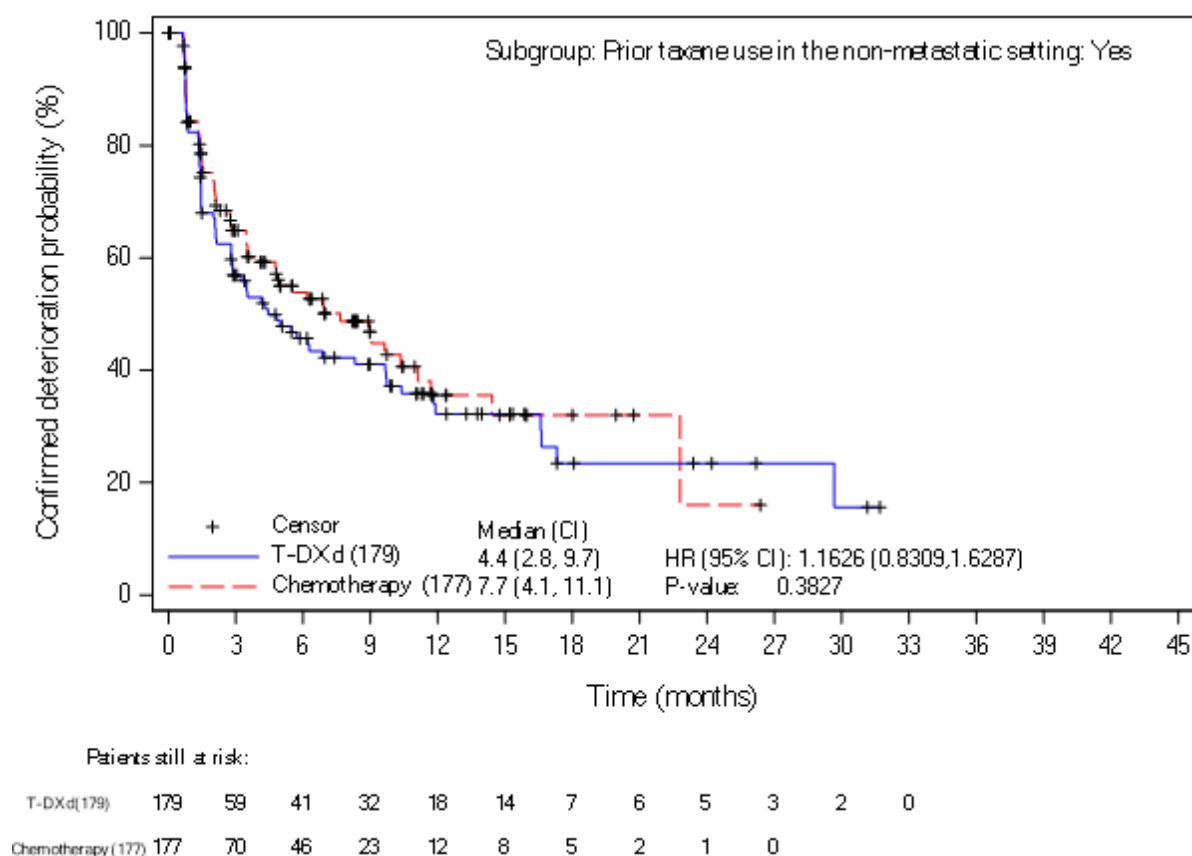


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Diarrhoe (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

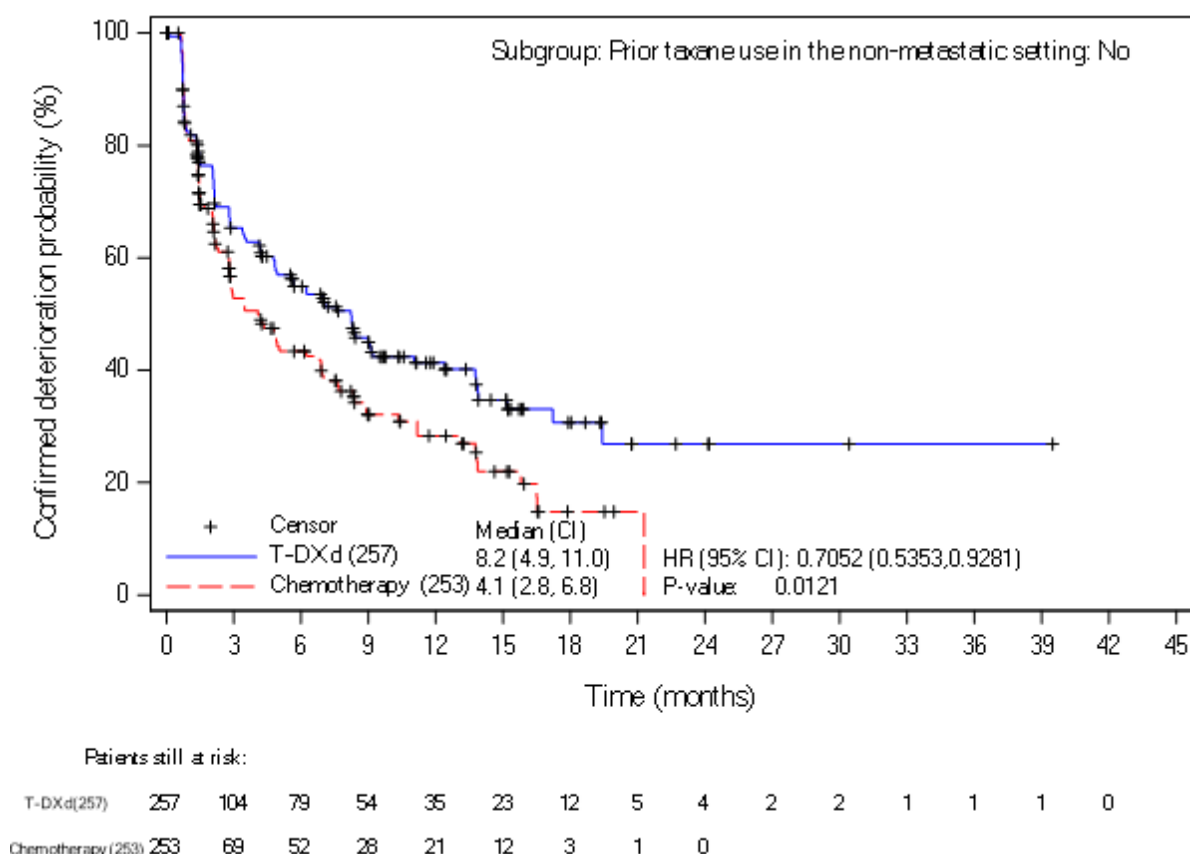


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Diarrhoe (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Dyspnoe						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0445 ^f						
Ja	43/199 (21,6)	20,0 [15,9; NBB]	63/208 (30,3)	12,0 [4,9; NBB]	0,5854 [0,3938; 0,8620]	0,0066

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Nein	55/237 (23,2)	19,4 [17,3; NBB]	44/222 (19,8)	NBB [15,9; NBB]	1,0217 [0,6872; 1,5276]	0,9218
Schlaflosigkeit						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0318 ^f						
Ja	34/179 (19,0)	NBB [17,3; NBB]	51/177 (28,8)	13,8 [6,3; 16,8]	0,5130 [0,3273; 0,7939]	0,0025
Nein	62/257 (24,1)	NBB [12,4; NBB]	57/253 (22,5)	21,3 [13,8; NBB]	0,9820 [0,6852; 1,4100]	0,9167
Finanzielle Schwierigkeiten						
Subgruppenanalyse: ECOG-PS; p-Wert Interaktionstest: p=0,0453 ^f						
0	39/252 (15,5)	NBB [28,2; NBB]	57/257 (22,2)	20,1 [16,5; NBB]	0,5567 [0,3657; 0,8381]	0,0048
≥ 1	43/179 (24,0)	NBB [12,4; NBB]	36/164 (22,0)	NBB [9,6; NBB]	1,0872 [0,6986; 1,7024]	0,7146
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Items Dyspnoe, Schlaflosigkeit und finanzielle Schwierigkeiten.

Bezüglich des Items Dyspnoe ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal *vorherige Therapie mit Anthrazyklinen*. Bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit Anthrazyklinen erhalten haben, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von T-DXd. Bei Patient*innen, die nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt wurden, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich des Items Schlaflosigkeit ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation*. Bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation erhielten, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen ohne Vortherapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich des Items finanzielle Schwierigkeiten ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal *ECOG-PS*. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von 0 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von ≥ 1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

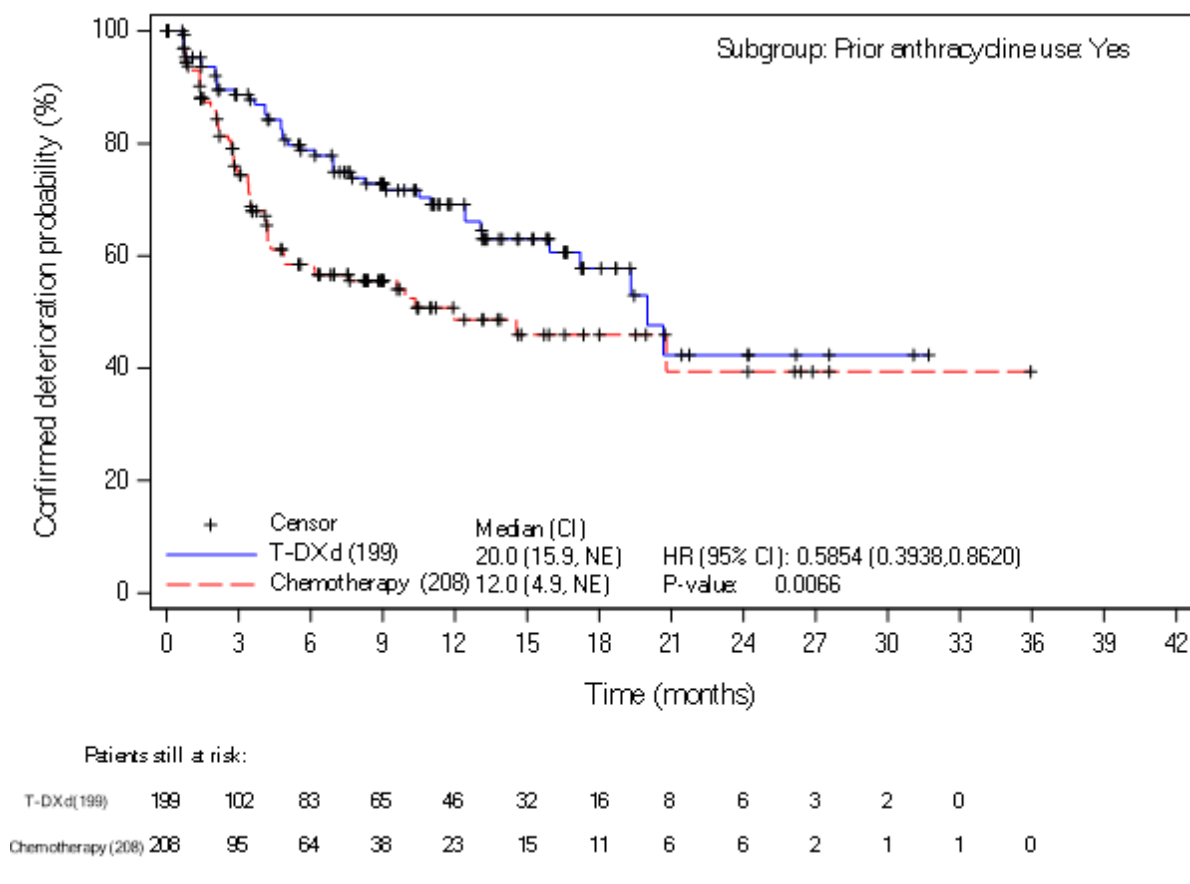


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

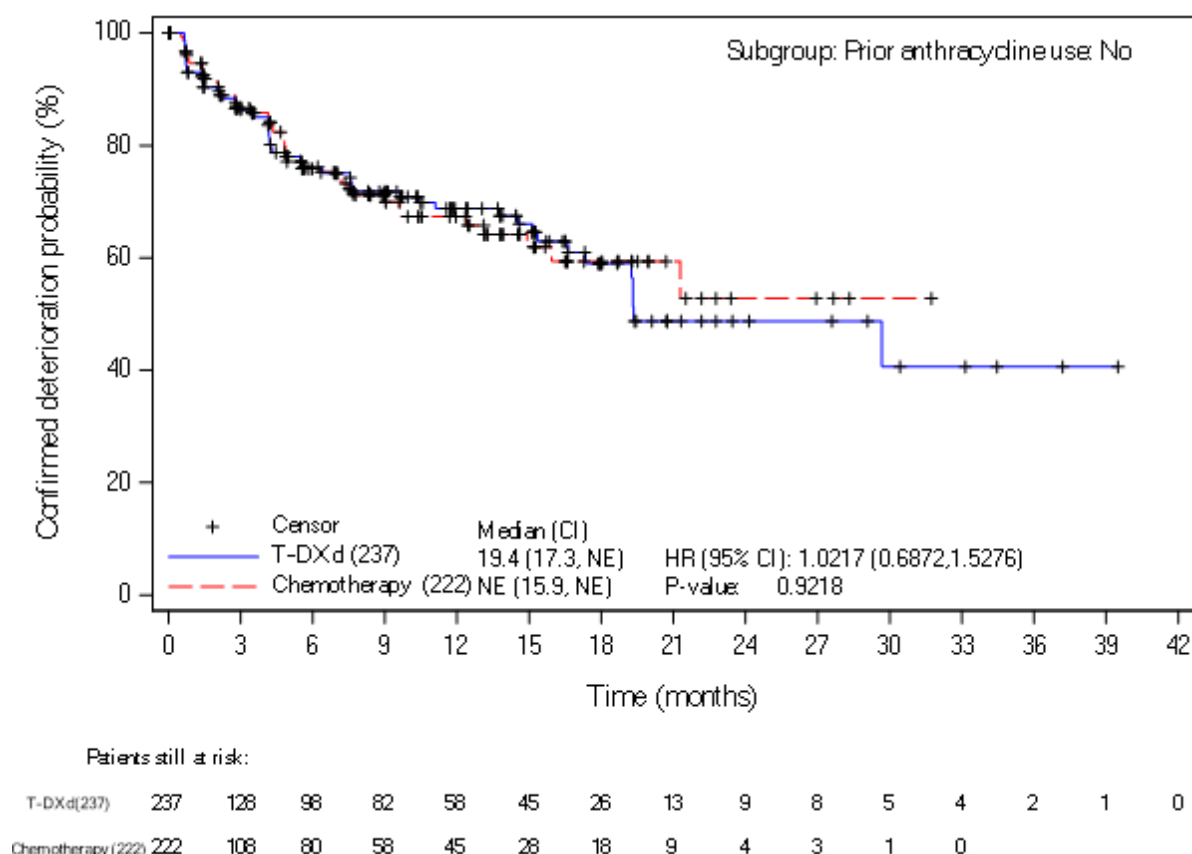


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

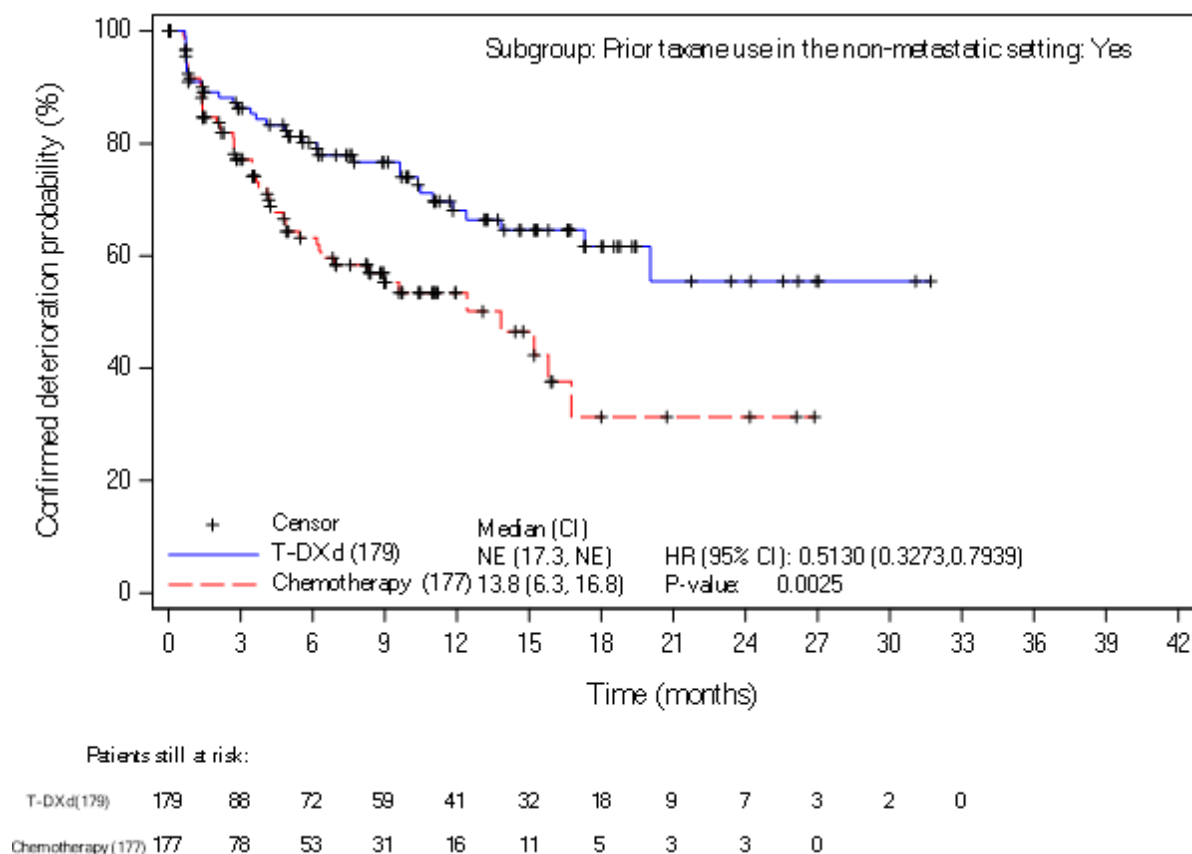


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

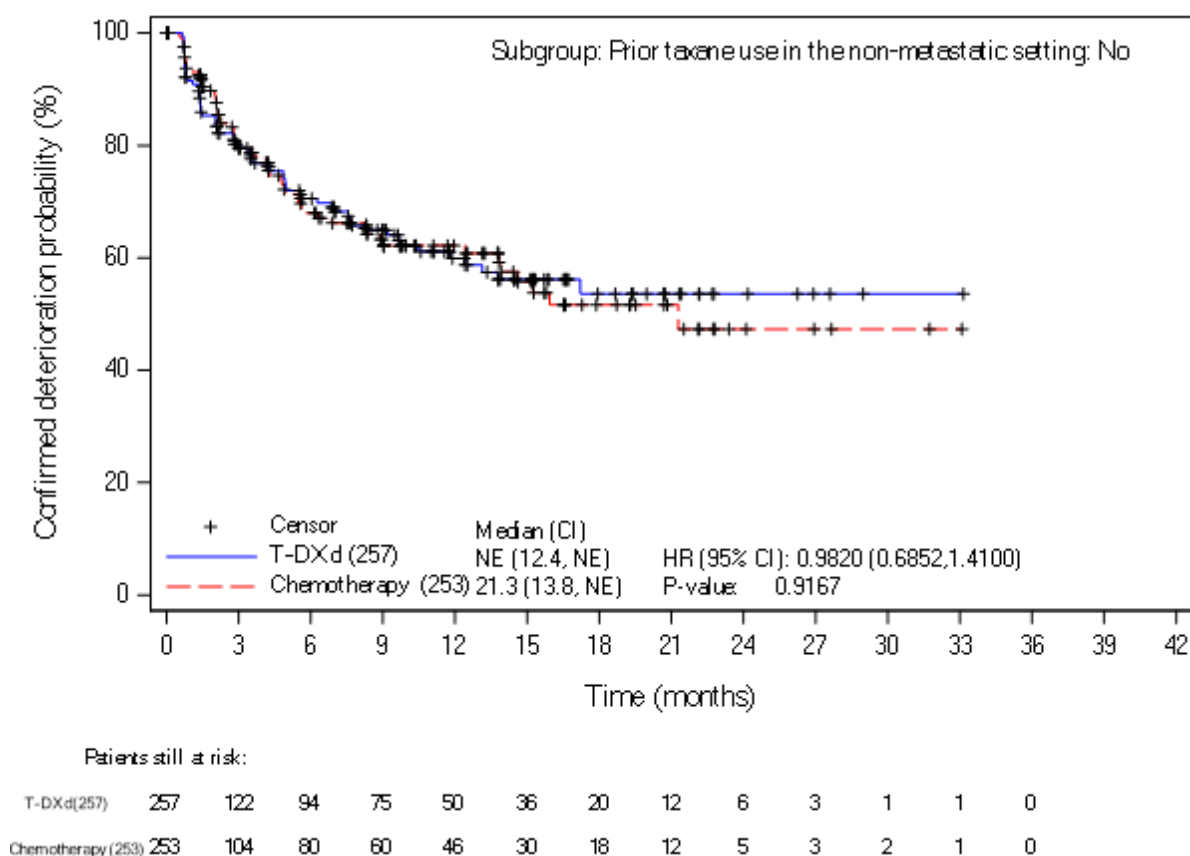


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

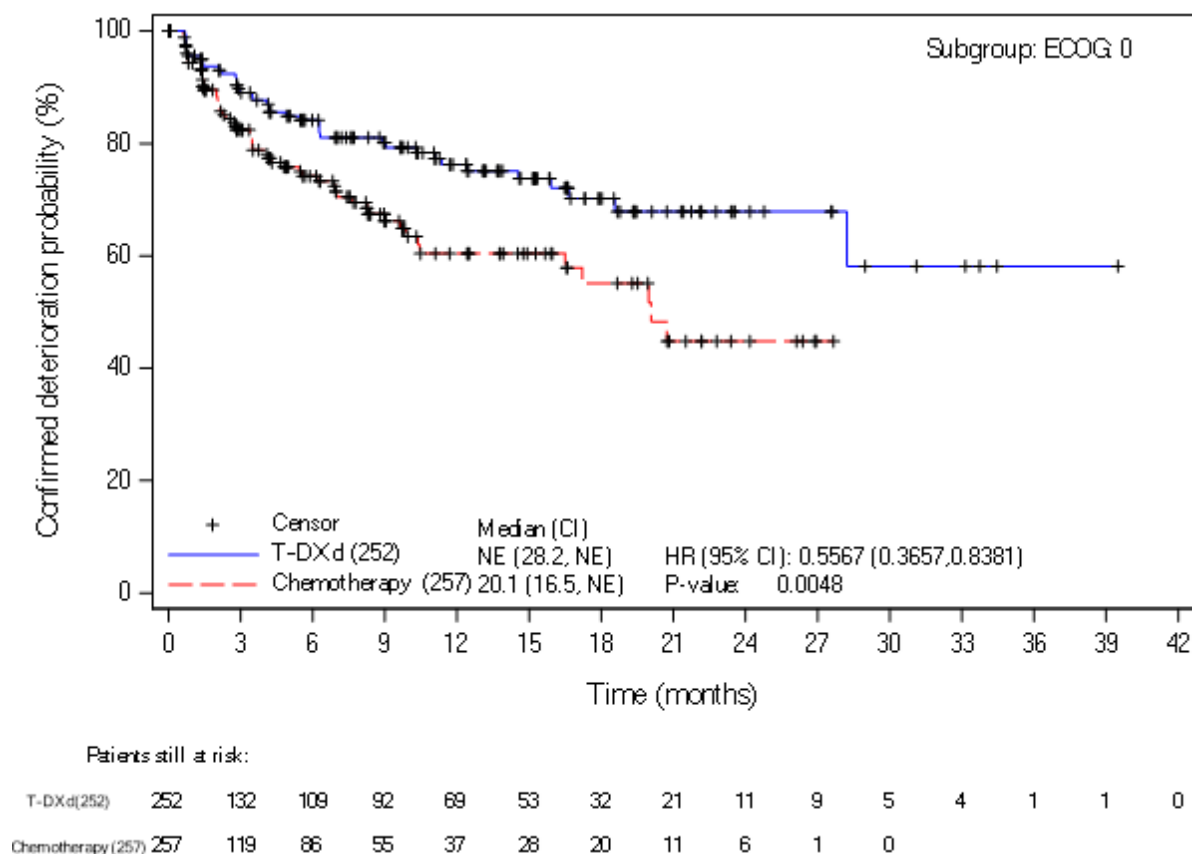


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

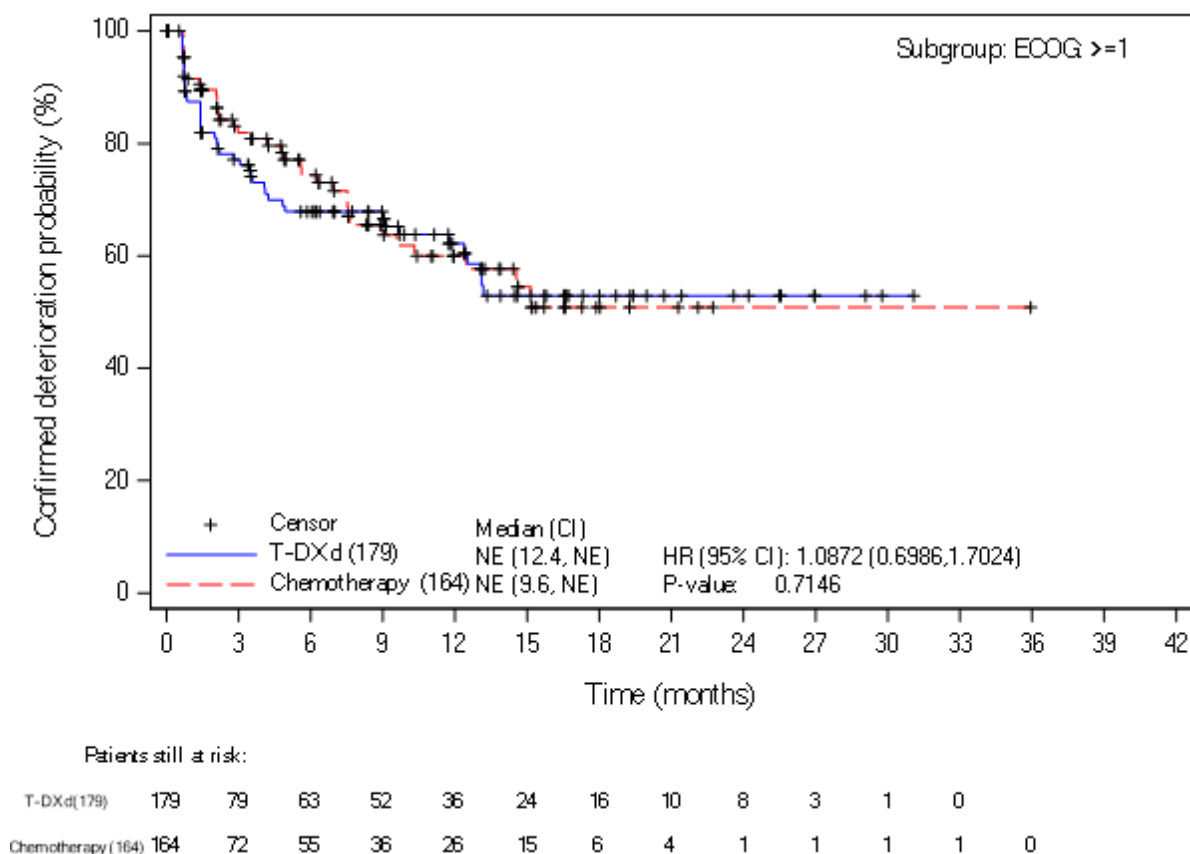


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (Subgruppe ECOG-PS: ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

4.3.1.3.2.5 Morbidität – EORTC QLQ-BR45 – Symptomskalen (Subgruppenanalysen)

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Brustsymptome						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren; p-Wert Interaktionstest: p=0,0346 ^f						
Ja	70/394 (17,8)	31,1 [20,0; NBB]	94/389 (24,2)	15,9 [11,2; NBB]	0,6265 [0,4576; 0,8545]	0,0030
Nein	16/42 (38,1)	16,6 [4,2; NBB]	11/41 (26,8)	22,8 [11,0; NBB]	1,4149 [0,6499; 3,1748]	0,3844
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II; p-Wert Interaktionstest: p=0,0450 ^f						
ER ≤ 10 %	1/21 (4,8)	NBB [7,0; NBB]	4/14 (28,6)	4,7 [2,7; NBB]	0,1210 [0,0061; 0,8344]	0,0263
ER >10%	76/364 (20,9)	27,6 [15,9; 31,1]	84/355 (23,7)	16,6 [11,7; NBB]	0,7994 [0,5843; 1,0927]	0,1585
Positive	9/51 (17,6)	NBB [16,6; NBB]	17/61 (27,9)	NBB [4,9; NBB]	0,4610 [0,1942; 1,0230]	0,0587
Nebenwirkungen der systemischen Therapie						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. verabreichte Studienmedikation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0030 ^f						
Capecitabin	116/266 (43,6)	2,6 [1,6; 3,5]	109/257 (42,4)	4,9 [3,4; 7,7]	1,2972 [0,9986; 1,6861]	0,0518
Nab-Paclitaxel	53/103 (51,5)	2,1 [1,4; 3,5]	54/105 (51,4)	2,1 [1,4; 3,5]	0,9813 [0,6704; 1,4358]	0,9194
Paclitaxel	28/67 (41,8)	3,7 [1,4; 5,7]	30/68 (44,1)	0,9 [0,8; 2,1]	0,4212 [0,2419; 0,7266]	0,0014
Verärgert durch Haarausfall						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0398 ^f						
Capecitabin	29/266 (10,9)	2,2 [1,4; 4,1]	22/257 (8,6)	3,4 [2,1; NBB]	1,3202 [0,7603; 2,3249]	0,3253
Nab-Paclitaxel	15/103 (14,6)	1,4 [0,8; 2,2]	19/105 (18,1)	1,3 [0,8; 2,8]	0,8734 [0,4288; 1,7364]	0,7170

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Paclitaxel	5/67 (7,5)	0,8 [0,7; NBB]	3/68 (4,4)	NBB [0,8; NBB]	3,5091 [0,8441;17,3968]	0,0609

a: Datenschnitt vom 18.03.2024
b: Analysepopulation: FAS
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten

CDK: Cyclin-abhängige Kinase; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte zeigen sich Effektmodifikationen in den Symptomskalen Brustsymptome, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und verärgert durch Haarausfall.

Bezüglich der Symptomskala Brustsymptome ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale *Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren* und *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II*. Bei Patient*innen, die mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von T-DXd. Bei Patient*innen, die keine vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren erhalten haben, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen mit einer Östrogenrezeptorexpression $\leq 10\%$ zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von T-DXd. Bei Patient*innen mit einer Östrogenrezeptorexpression $> 10\%$ und Patient*innen deren Östrogenrezeptorexpression als positiv eingestuft wurde, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe*. Gegenüber Patient*innen, die mit Paclitaxel behandelt wurden, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd beobachtet werden. Gegenüber Patient*innen, die mit Capecitabin oder Nab-Paclitaxel behandelt wurden, war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Symptomskala verärgert durch Haarausfall ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe*. Alle Analysen in Abhängigkeit von diesem Subgruppenmerkmal waren nicht statistisch signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

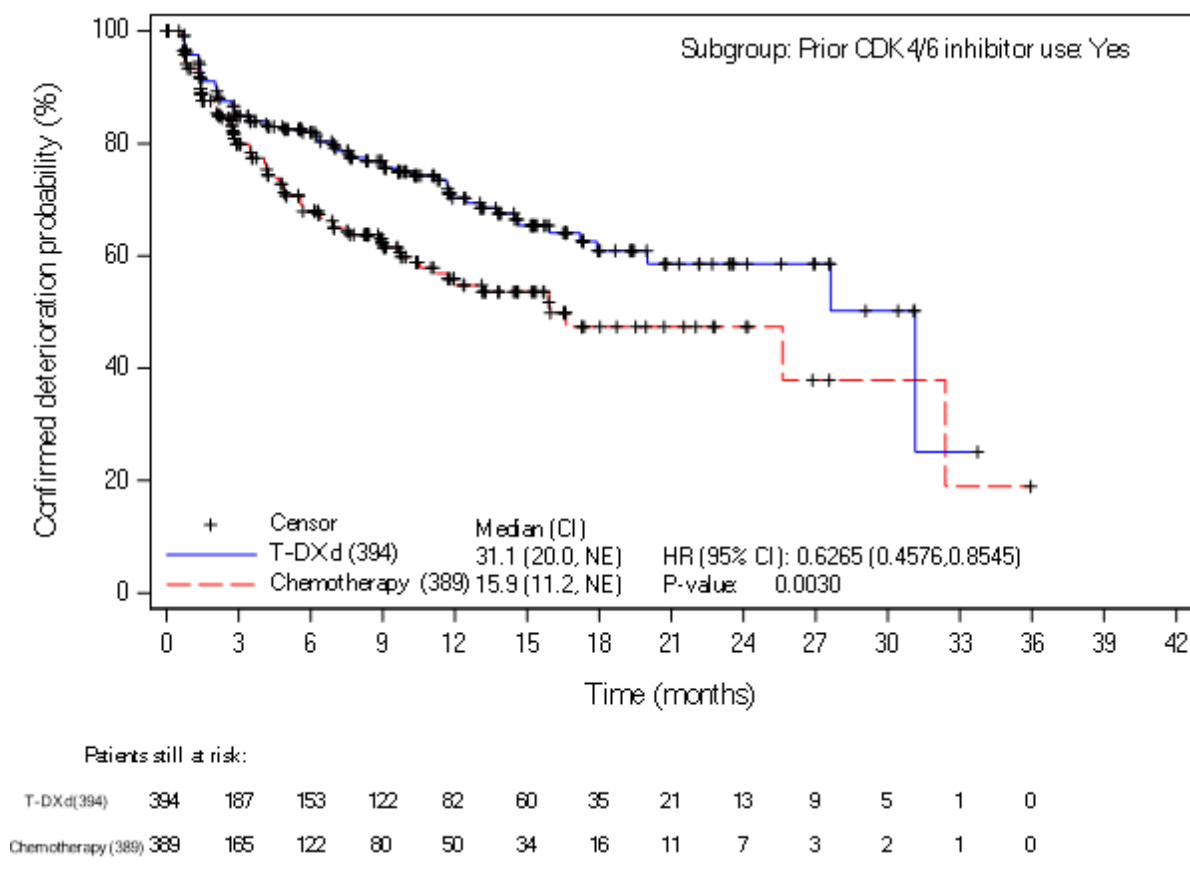


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

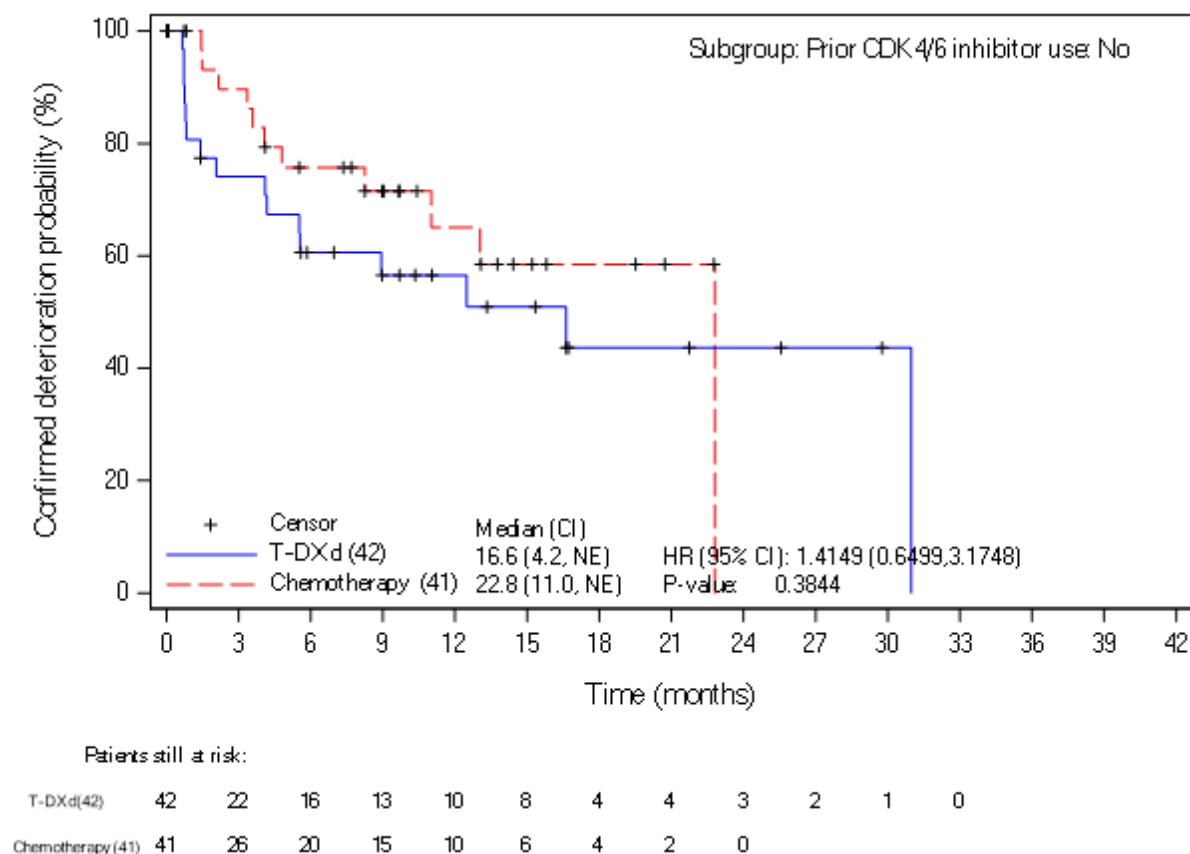


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

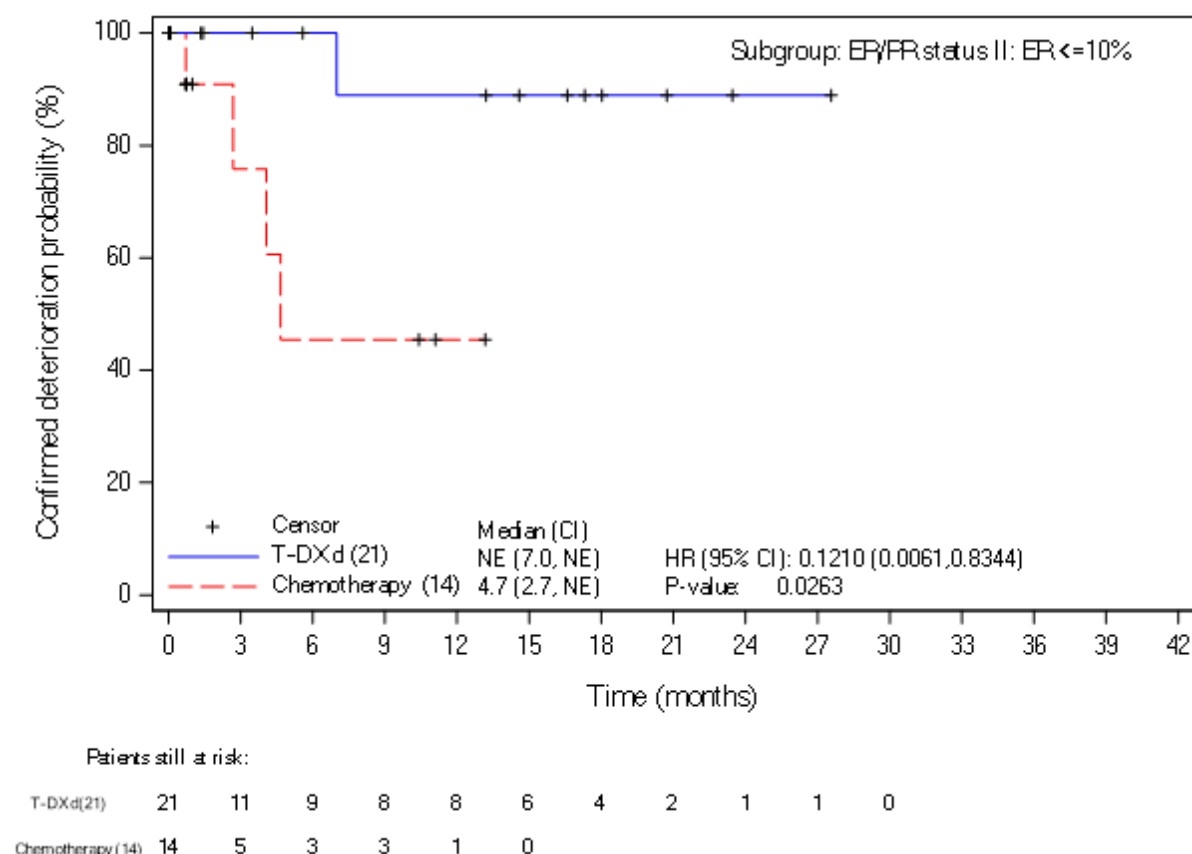


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER ≤ 10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

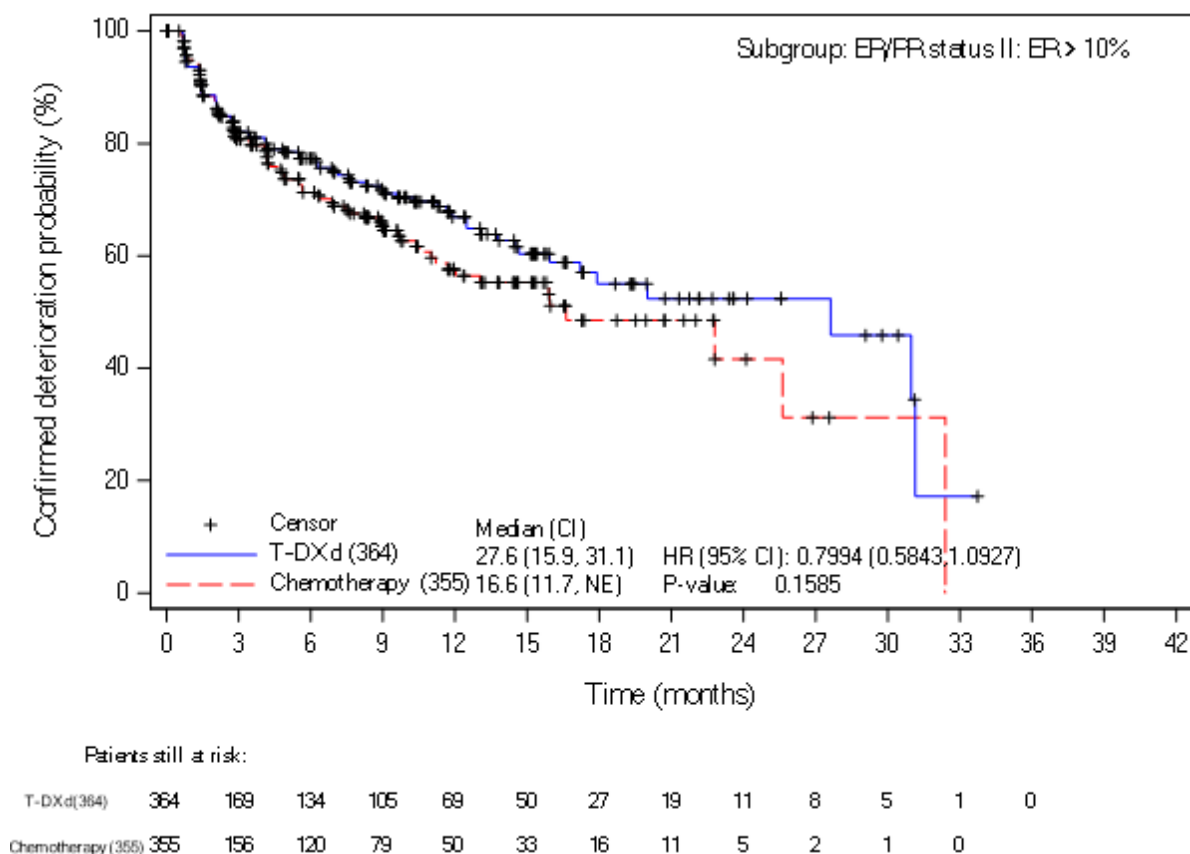


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER >10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

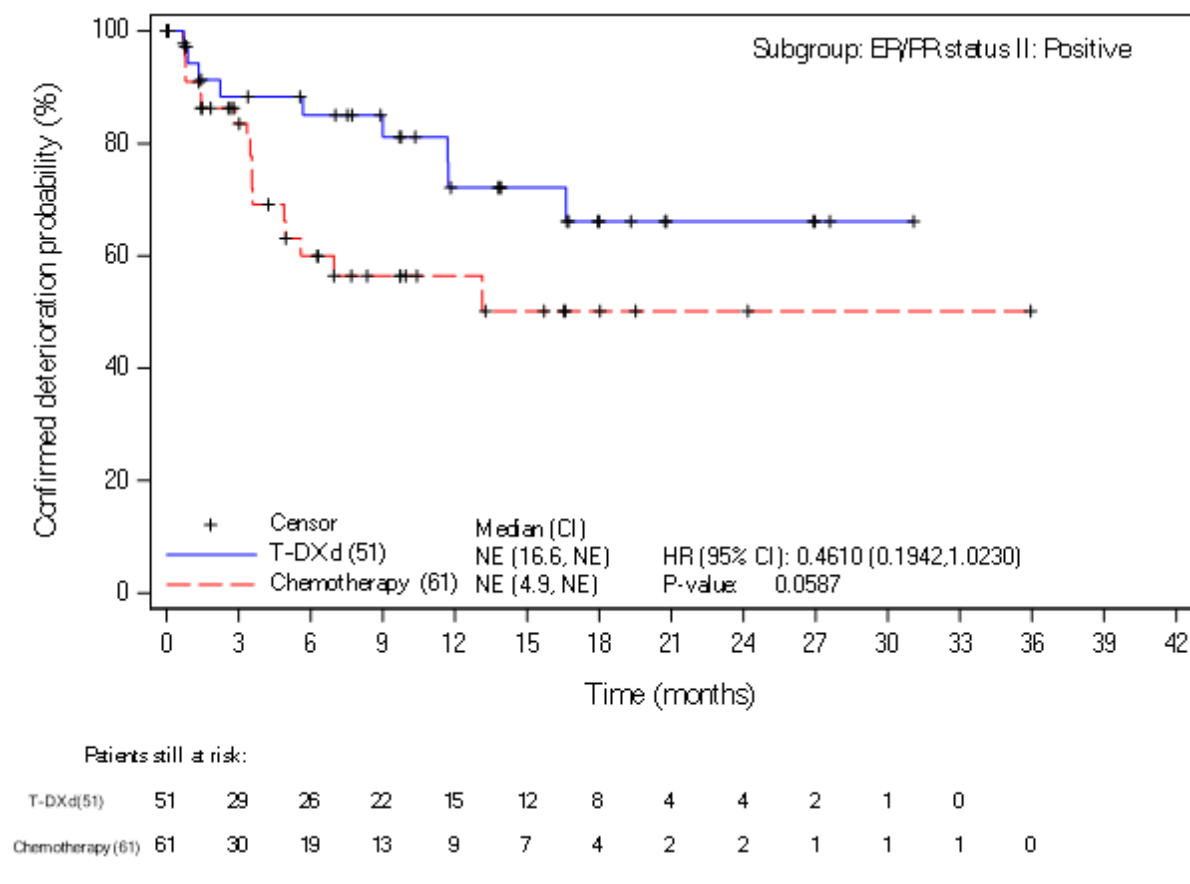


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: Positiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

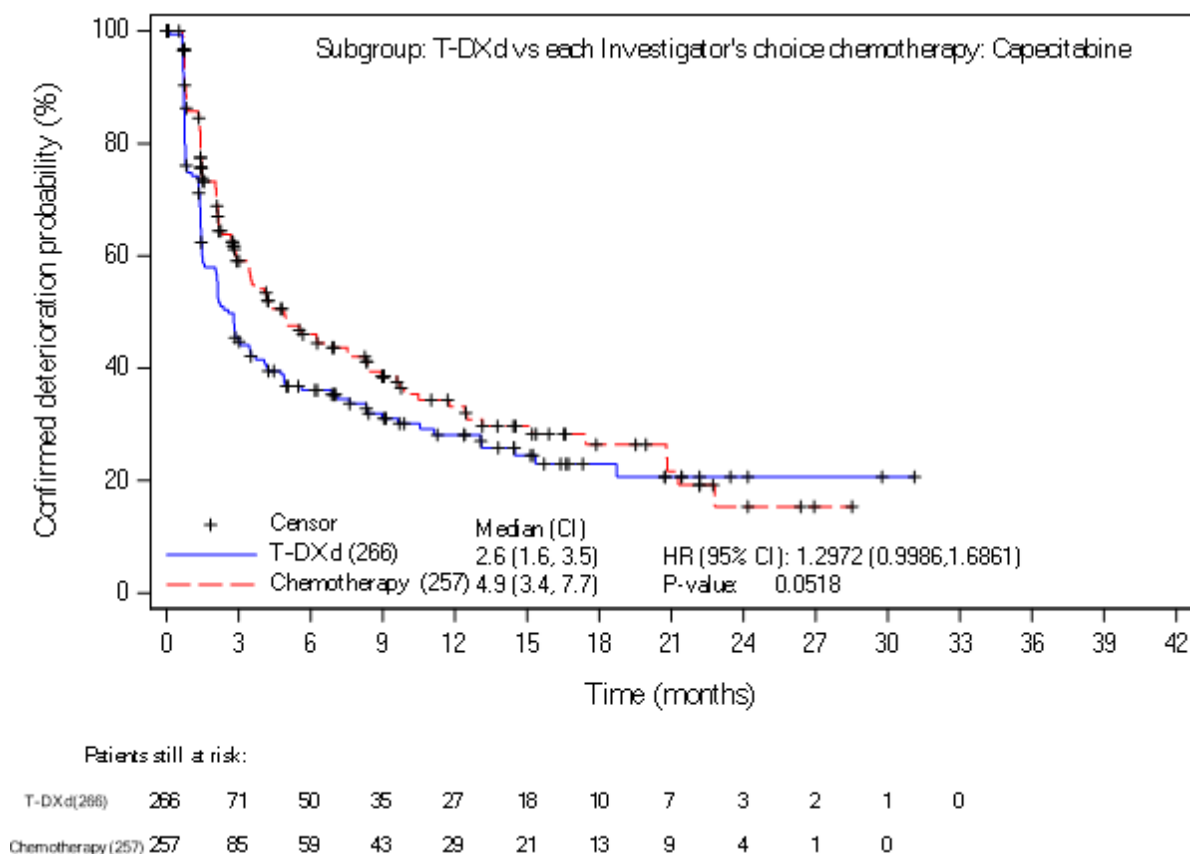


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

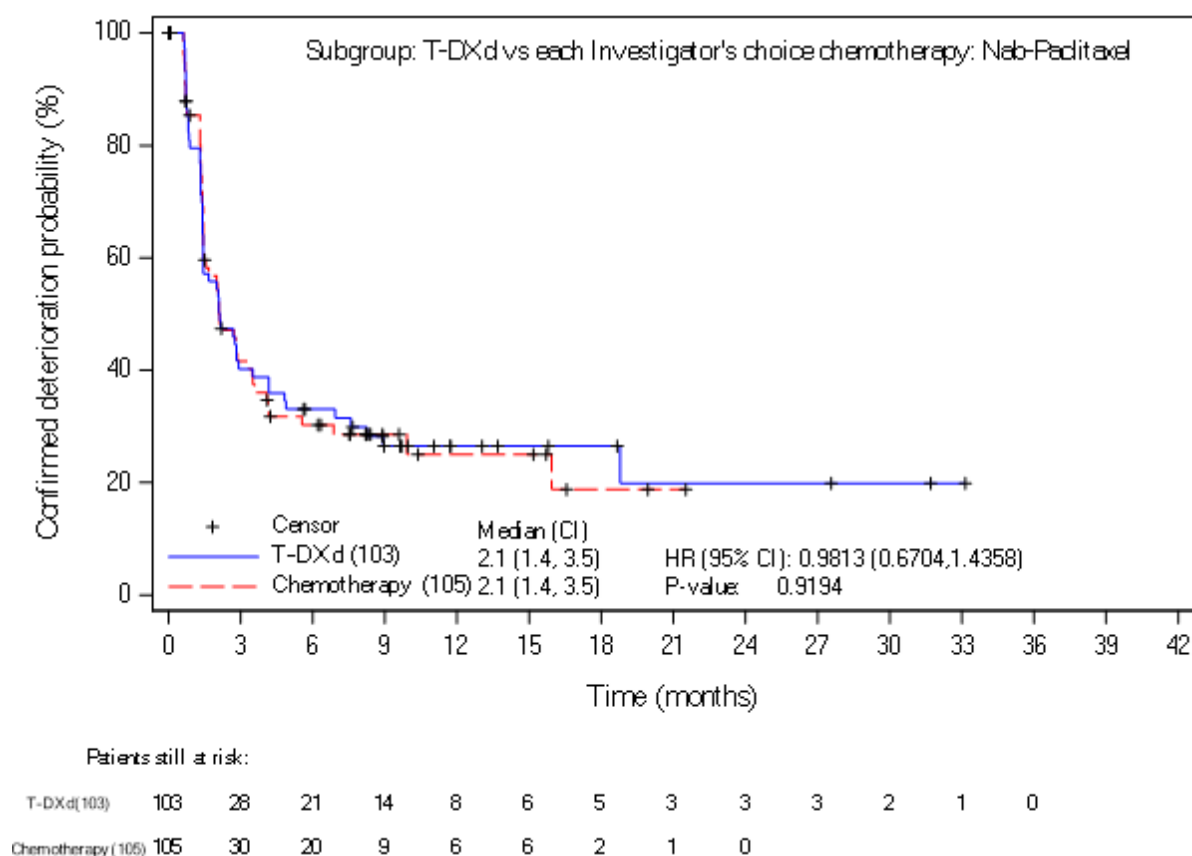


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

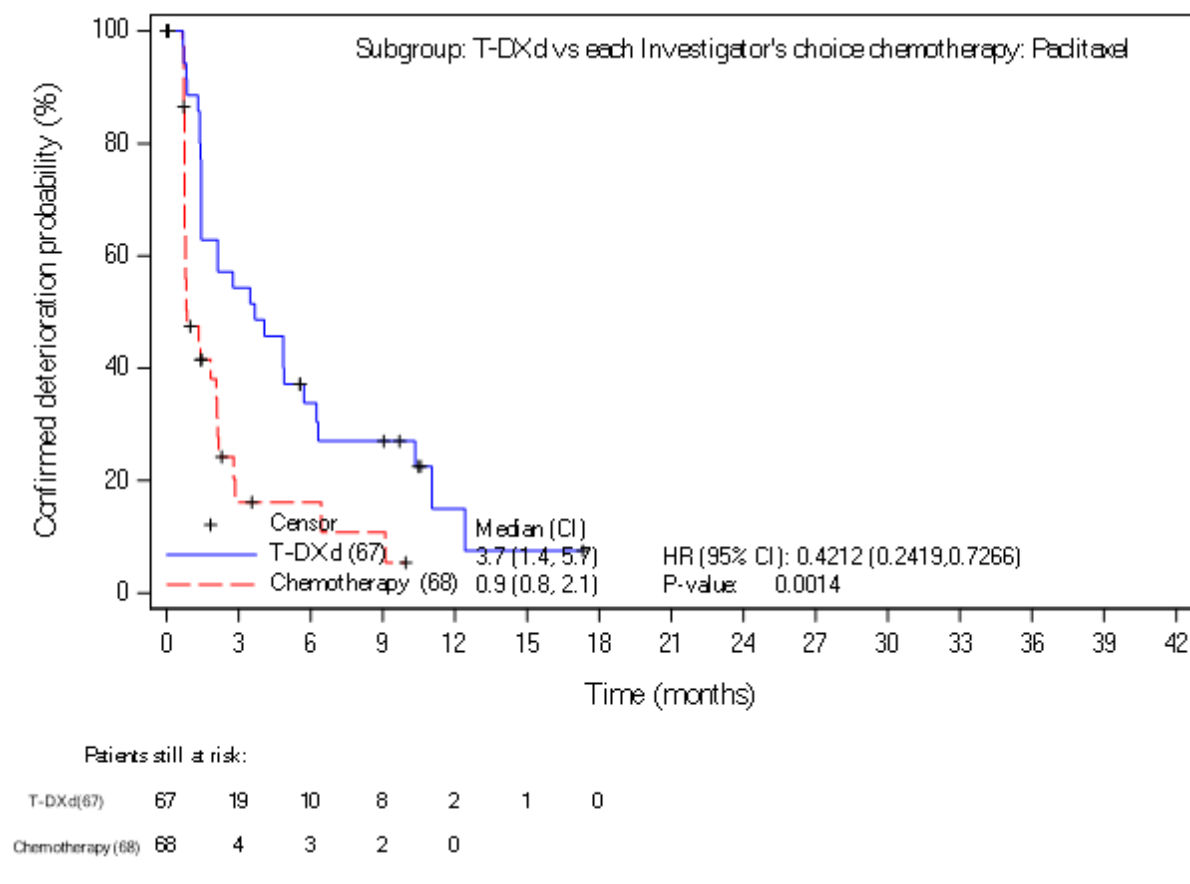


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

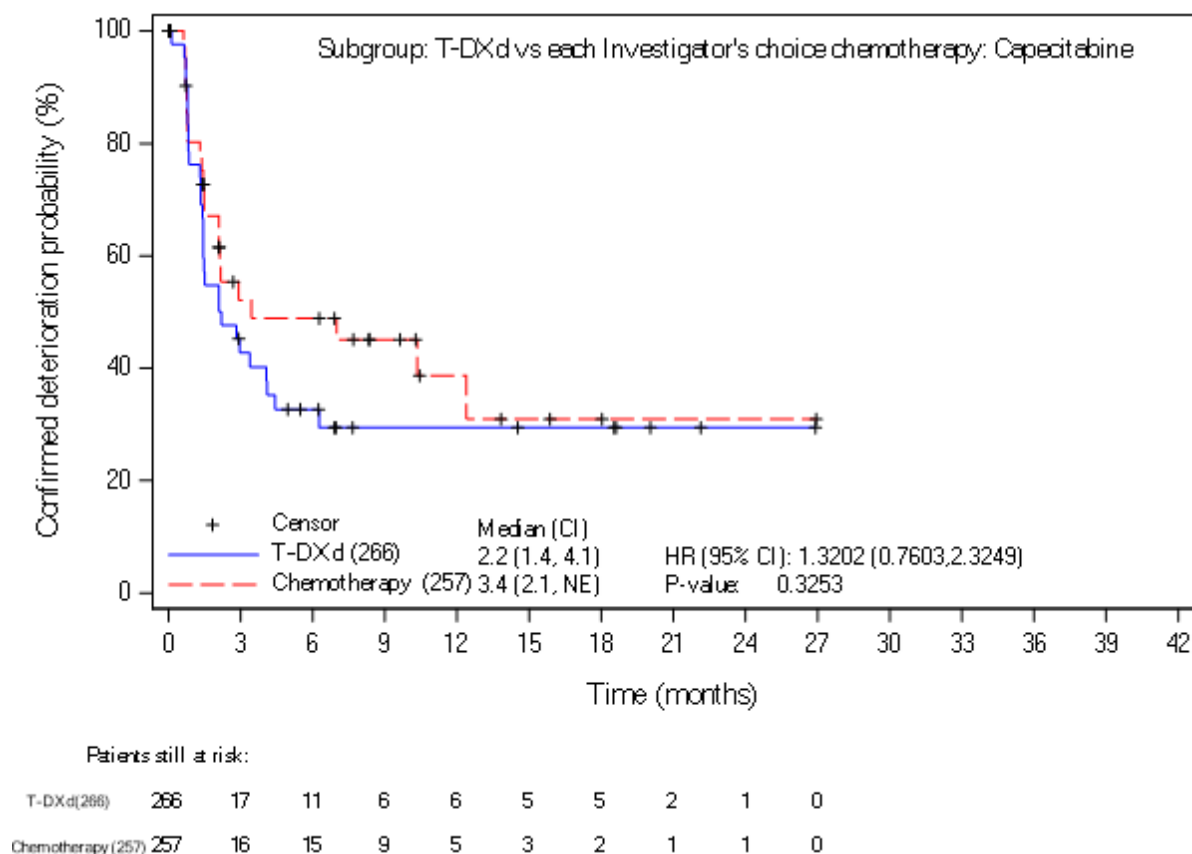


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verängert durch Haarausfall (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

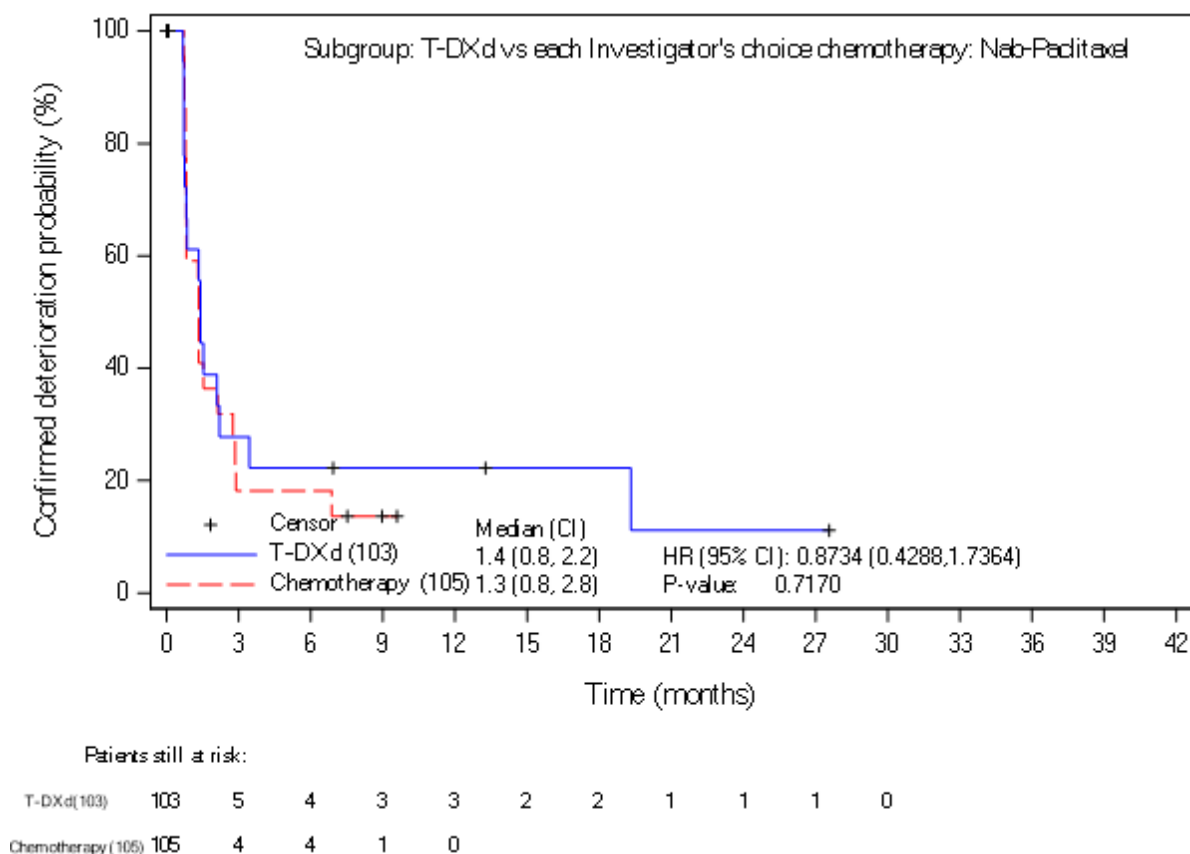


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verängert durch Haarausfall (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

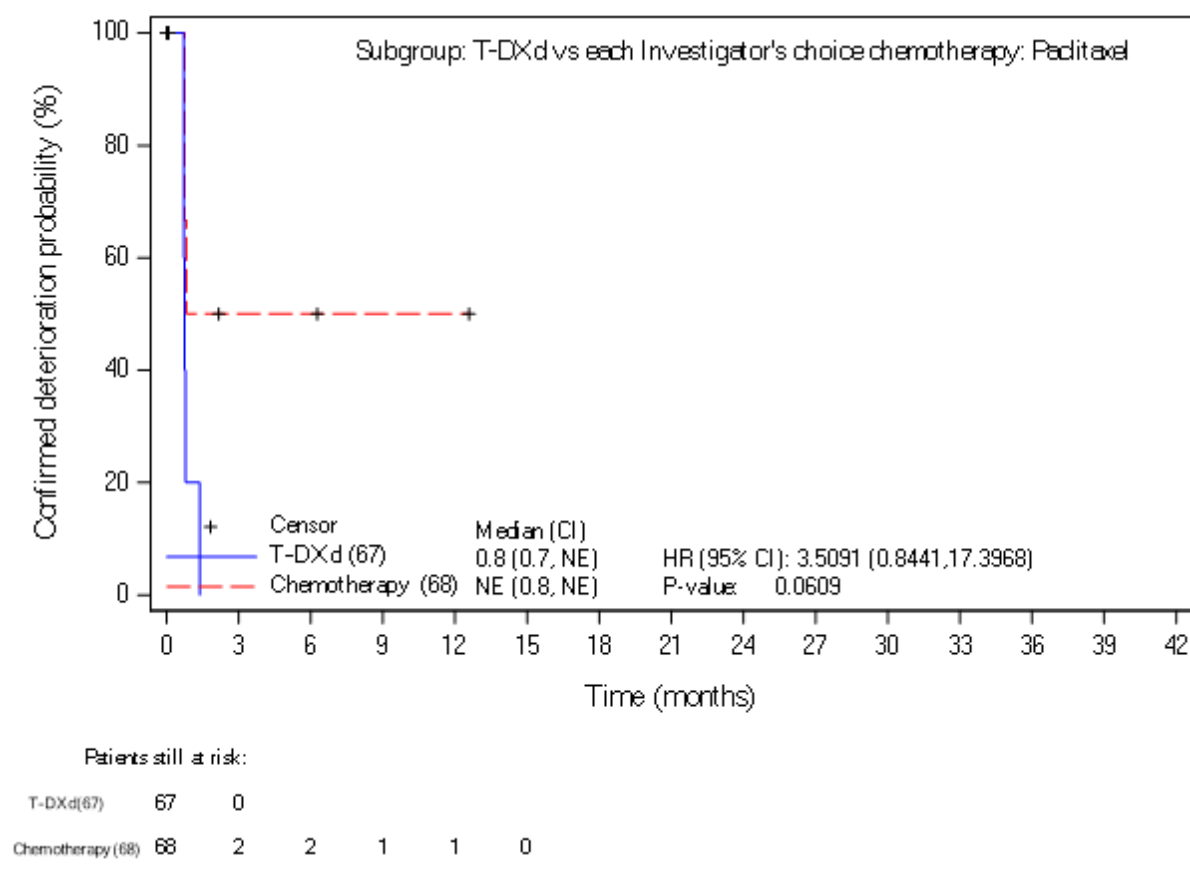


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verärgert durch Haarausfall (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Brustsymptome						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren; p-Wert Interaktionstest: p=0,0058 ^f						
Ja	32/394 (8,1)	NBB [NBB;NBB]	56/389 (14,4)	NBB [NBB;NBB]	0,4661 [0,2981; 0,7164]	0,0005

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Nein	11/42 (26,2)	19,3 [12,4; NBB]	5/41 (12,2)	NBB [11,7; NBB]	2,0436 [0,7415; 6,4998]	0,1769
Nebenwirkungen der systemischen Therapie						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0129 ^f						
Capecitabin	95/266 (35,7)	8,9 [4,2; 11,8]	79/257 (30,7)	10,5 [7,1; 22,1]	1,3589 [1,0088; 1,8355]	0,0437
Nab-Paclitaxel	42/103 (40,8)	6,9 [2,8; 20,0]	41/105 (39,0)	4,8 [2,9; NE]	0,9487 [0,6151; 1,4641]	0,8159
Paclitaxel	26/67 (38,8)	6,3 [2,1; 10,3]	27/68 (39,7)	1,8 [0,8; 3,4]	0,5395 [0,3099; 0,9375]	0,0263
Verärgert durch Haarausfall						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0372 ^f						
Capecitabin	25/266 (9,4)	4,1 [1,5; NBB]	16/257 (6,2)	12,4 [3,4; NBB]	1,5734 [0,8464; 3,0109]	0,1575
Nab-Paclitaxel	11/103 (10,7)	1,4 [0,8; NBB]	14/105 (13,3)	2,7 [0,8; NBB]	1,1105 [0,4919; 2,4451]	0,7817
Paclitaxel	5/67 (7,5)	0,8 [0,7; NBB]	2/68 (2,9)	NBB [0,8; NBB]	5,0418 [1,0635; 35,7431]	0,0265
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten CDK: Cyclin-abhängige Kinase; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte zeigen sich Effektmodifikationen in den Symptomskalen Brustsymptome, Nebenwirkungen der systemischen Therapie und verärgert durch Haarausfall.

Bezüglich der Symptomskala Brustsymptome ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale *Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren* und *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II*. Bei Patient*innen, die mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von T-DXd. Bei Patient*innen, die keine vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren erhalten haben, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Therapie ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe*. Gegenüber Patient*innen, die mit Paclitaxel behandelt wurden, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Gegenüber Patient*innen, die mit Capecitabin behandelt wurden, konnte ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von T-DXd beobachtet werden. Gegenüber Patient*innen, die Nab-Paclitaxel behandelt wurden, war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Symptomskala verärgert durch Haarausfall ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe*. Gegenüber Patient*innen, die mit Paclitaxel behandelt wurden, konnte ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von T-DXd beobachtet werden. Gegenüber Patient*innen, die mit Capecitabin oder Nab-Paclitaxel behandelt wurden, war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

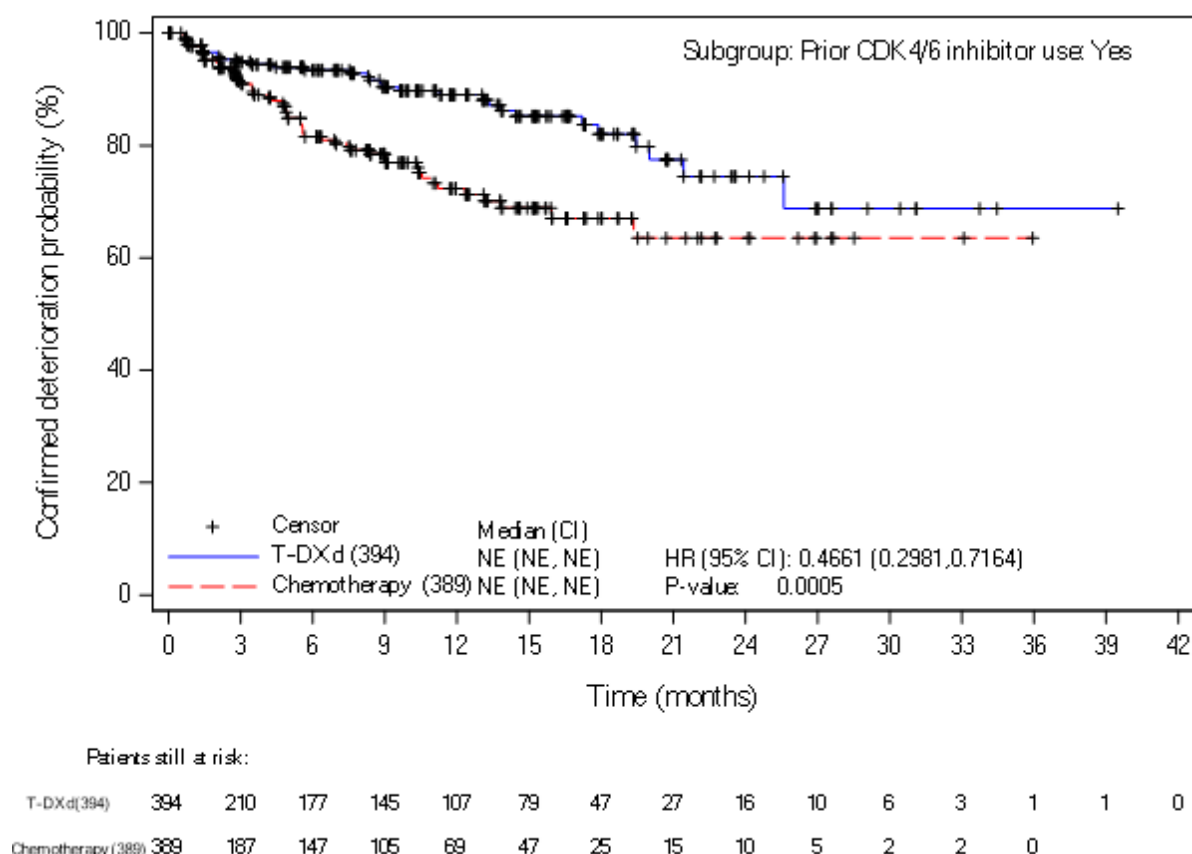


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

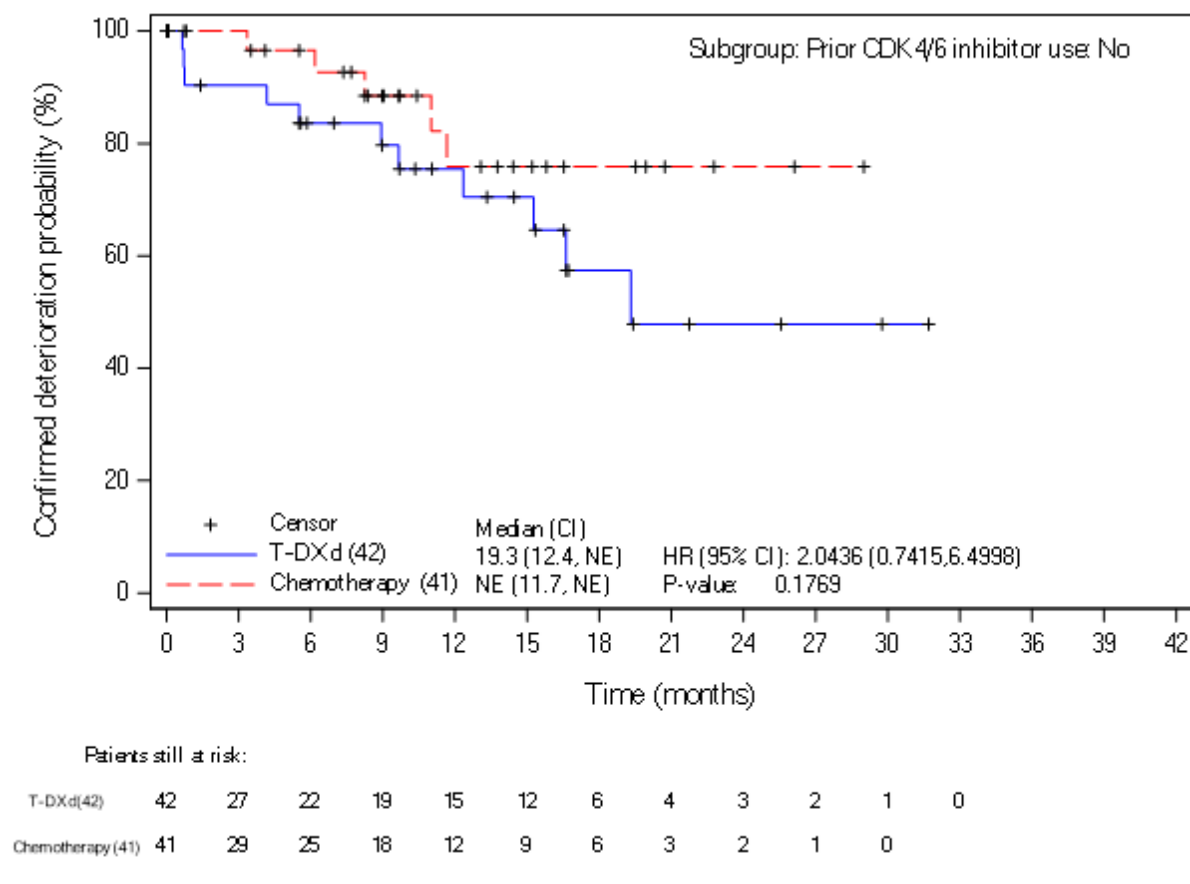


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Brustsymptome (Subgruppe Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

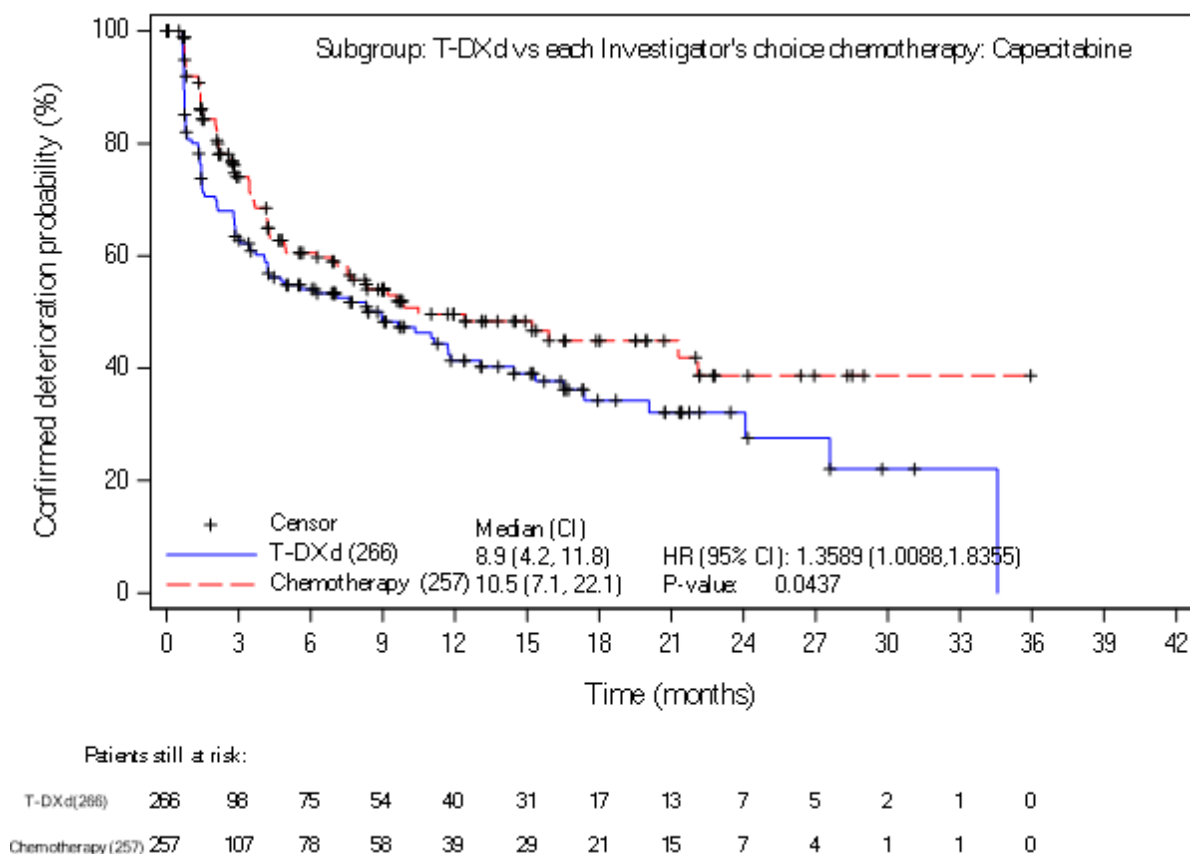


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

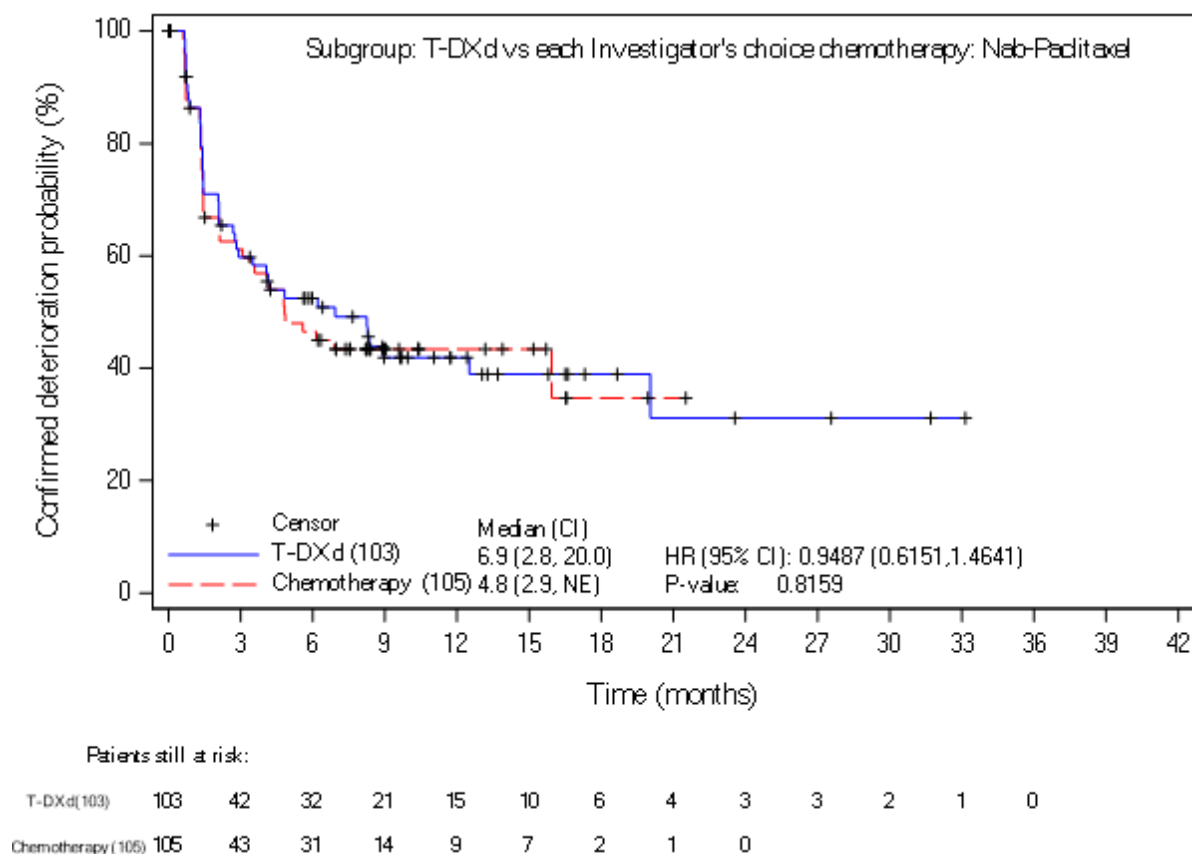


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

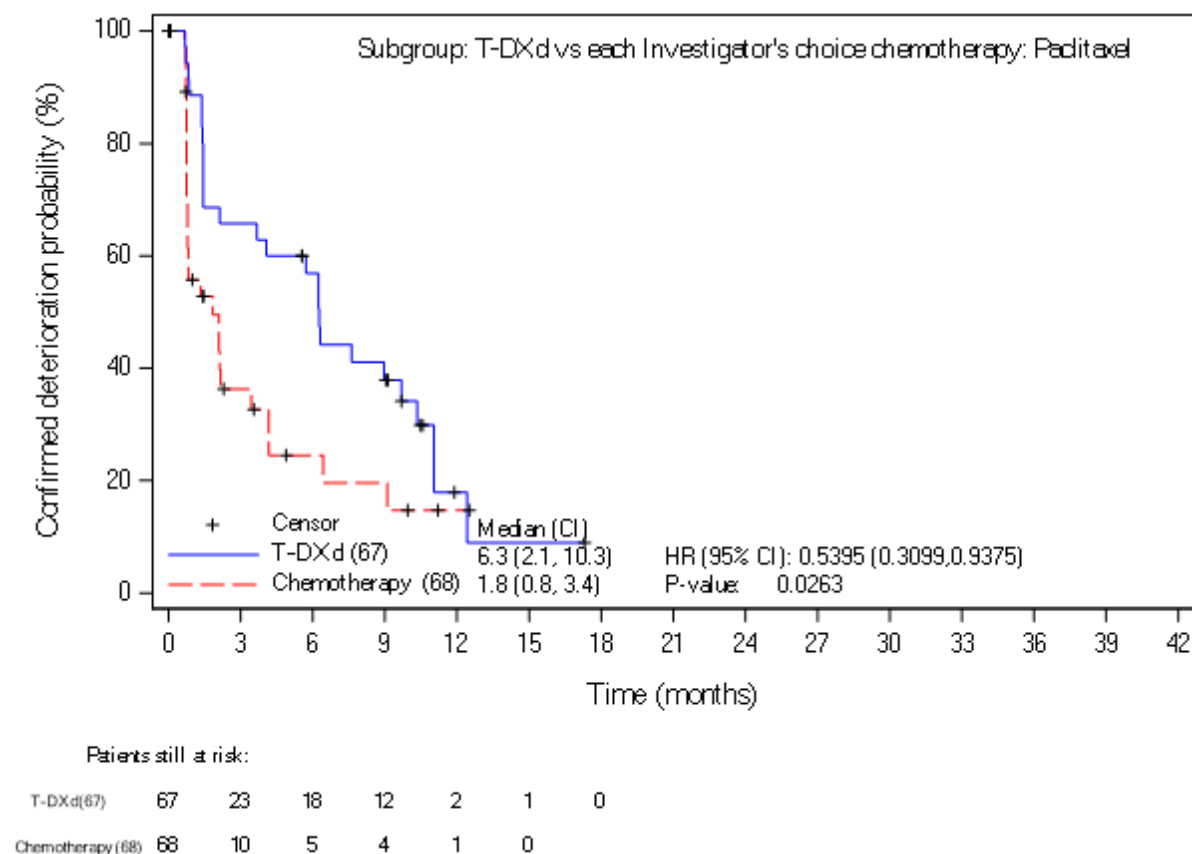


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

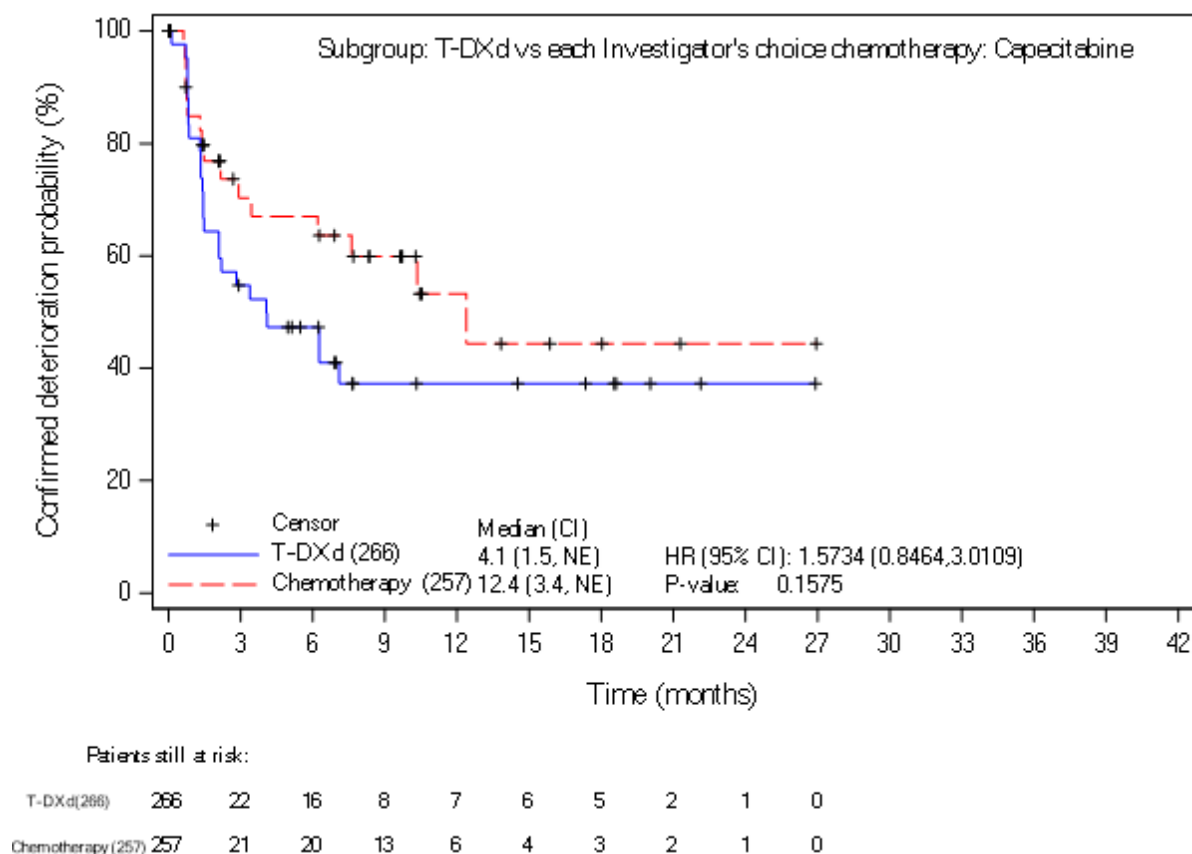


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Verängert durch Haarausfall (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

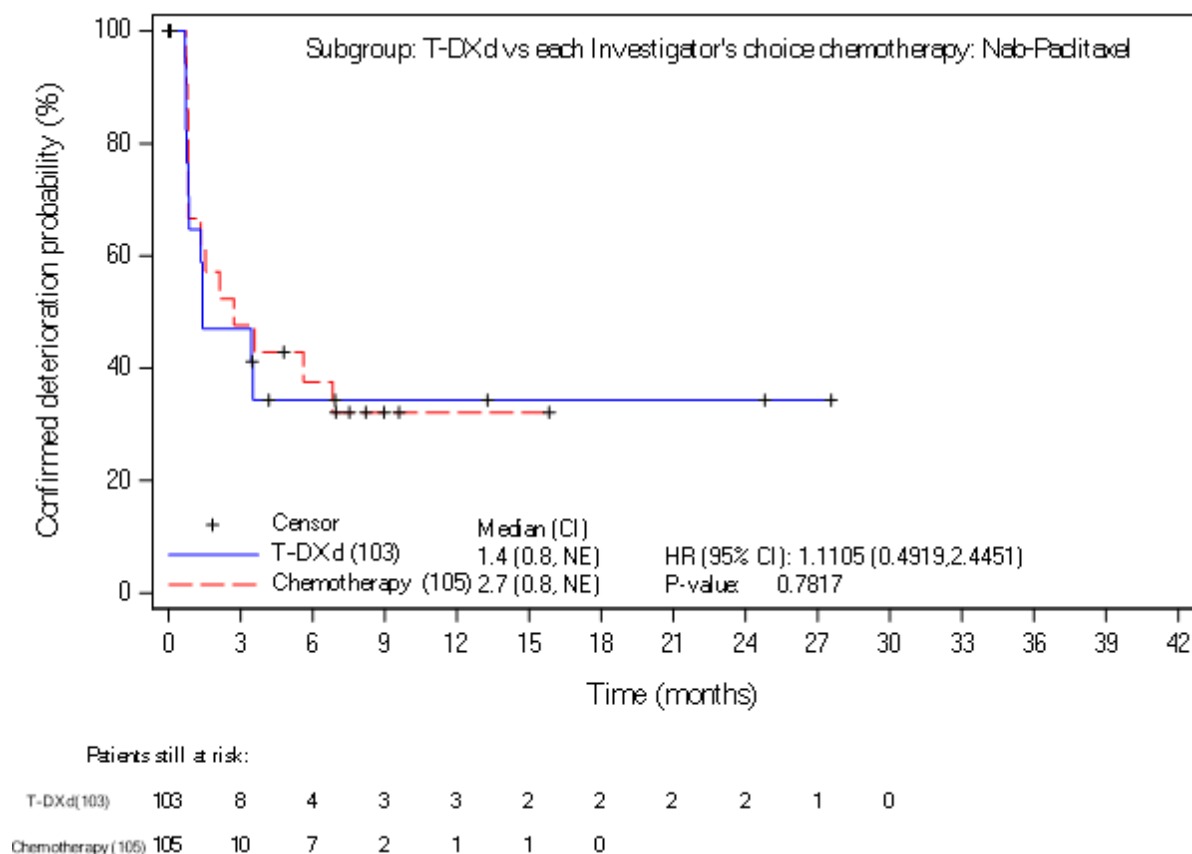


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

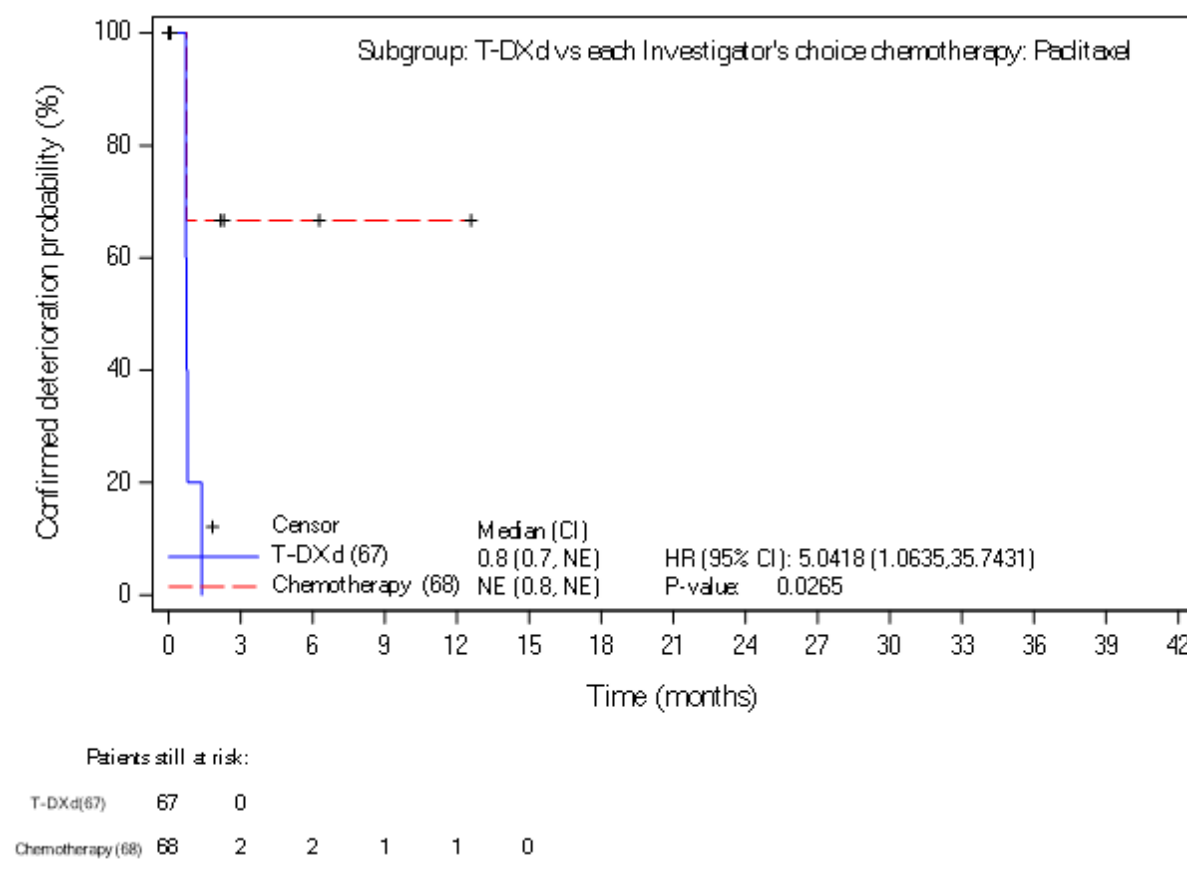


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

4.3.1.3.2.6 Morbidität – PGI-C (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0373 ^f						
1	10/65 (15,4)	NBB [NBB;NBB]	16/82 (19,5)	NBB [10,4; NBB]	0,5483 [0,2391; 1,1976]	0,1319
2	51/295 (17,3)	NBB [NBB;NBB]	60/288 (20,8)	NBB [NBB;NBB]	0,5831 [0,3994; 0,8480]	0,0044
≥ 3	22/75 (29,3)	18,7 [15,3; NBB]	9/58 (15,5)	NBB [21,3; NBB]	1,4957 [0,7053; 3,4441]	0,3100
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C ergaben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation*. Bei Patient*innen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd festgestellt werden. Bei Patient*innen mit einer oder mindestens drei vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

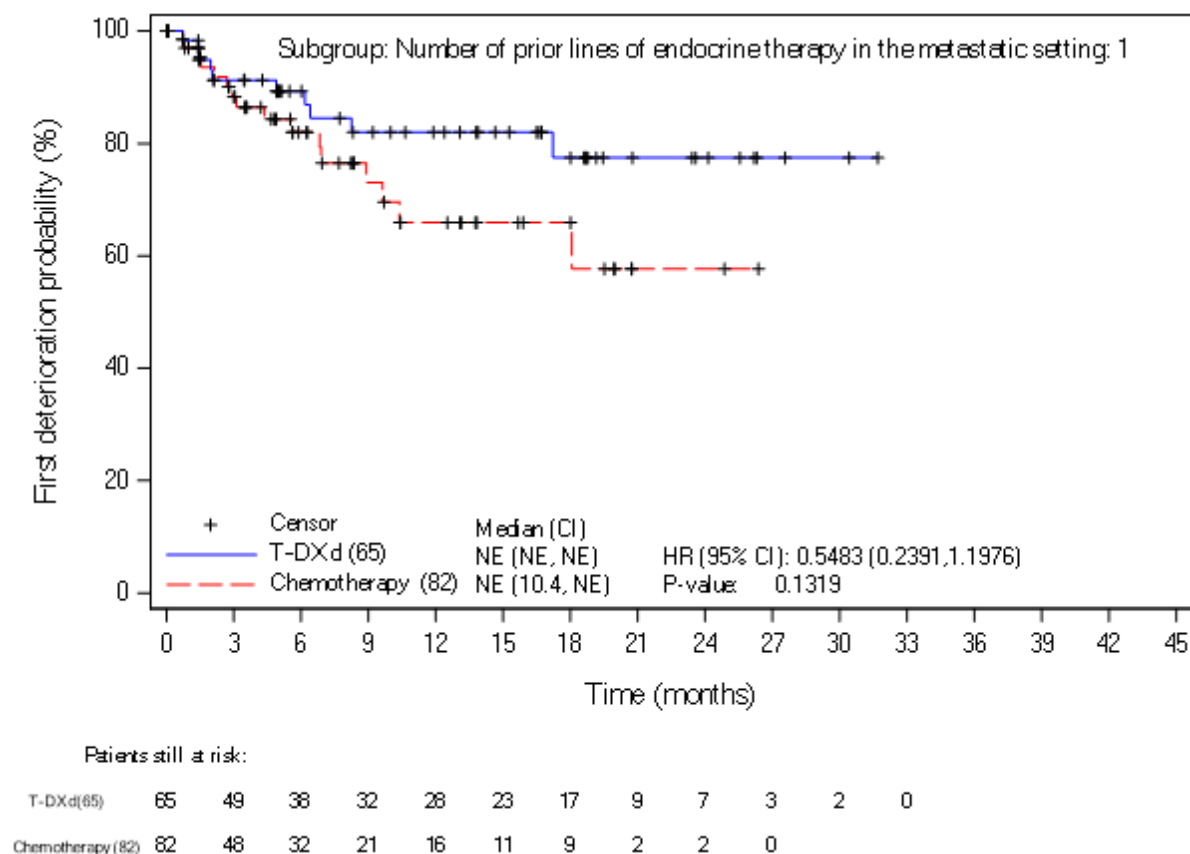


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht;
 PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
 T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

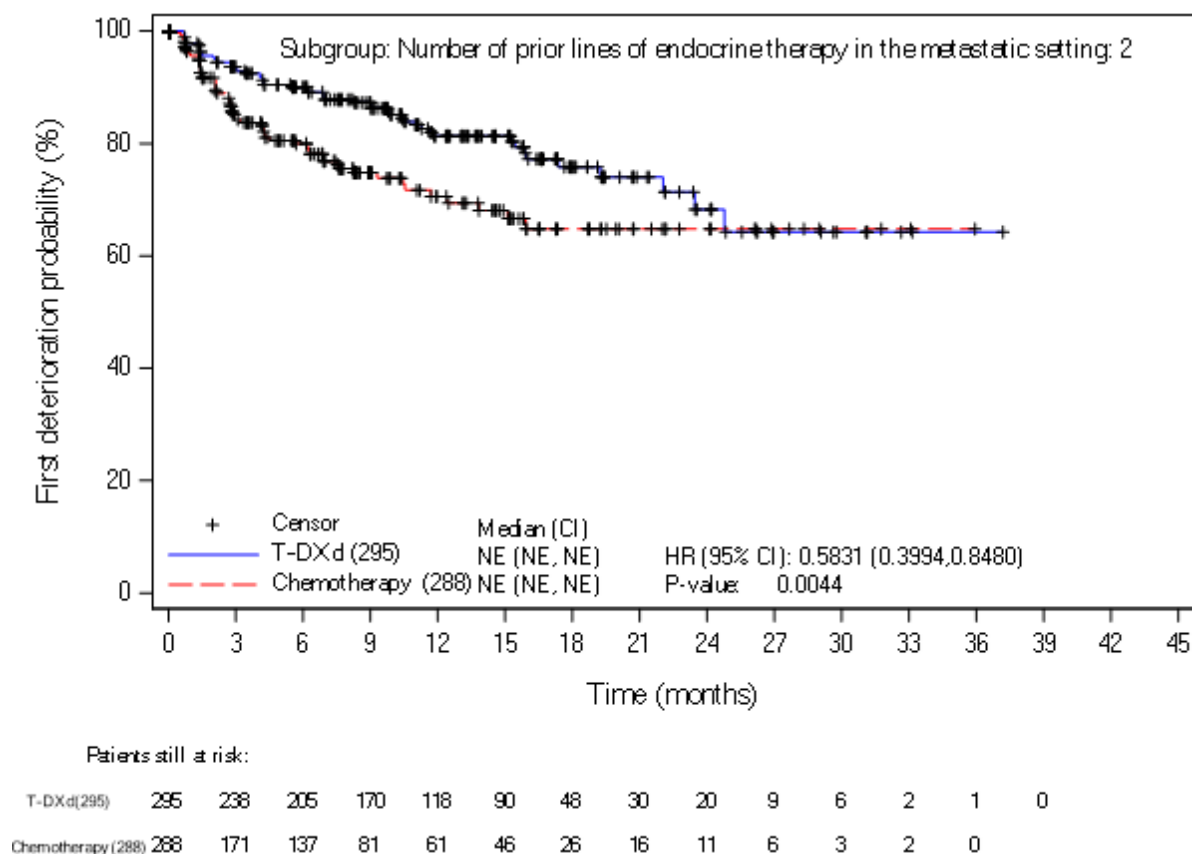


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

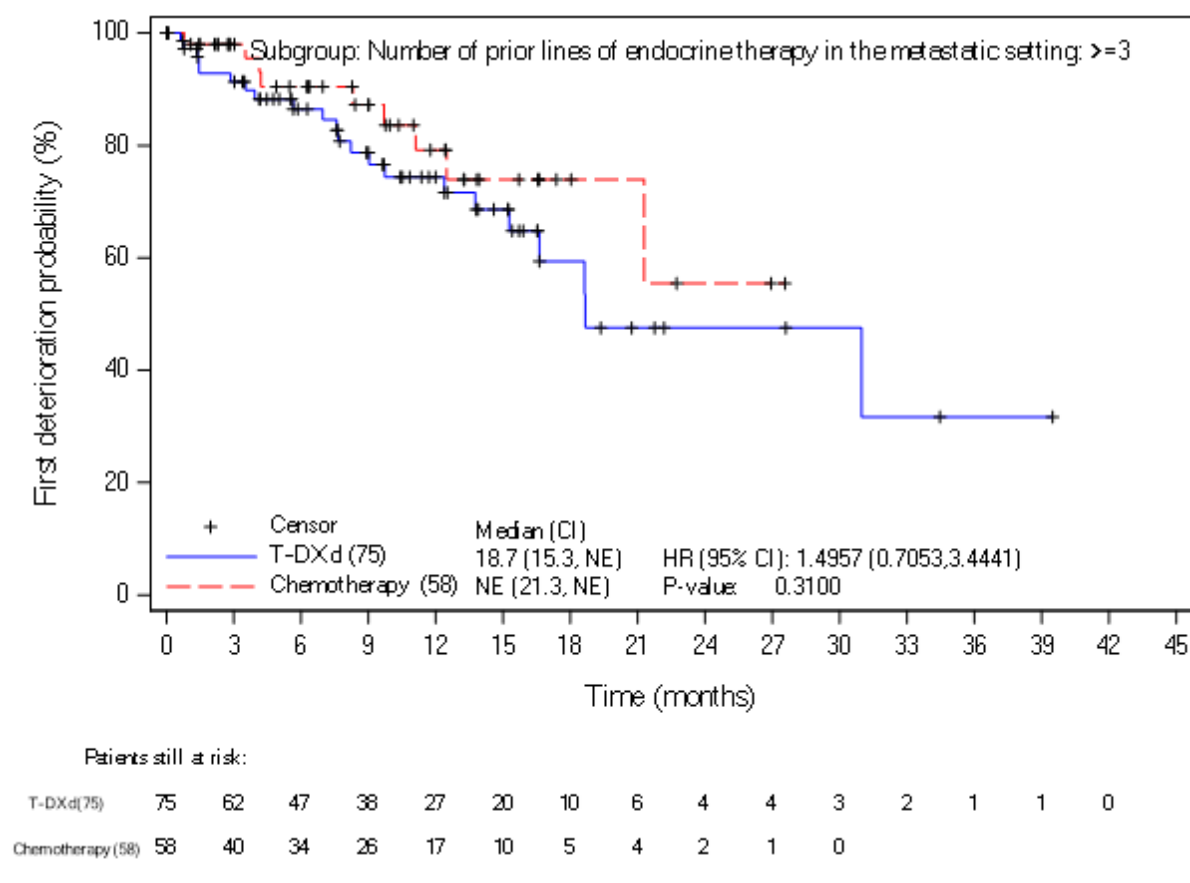


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht;
 PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;
 T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie:	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0374 ^f						
1	6/65 (9,2)	NBB [NBB;NBB]	11/82 (13,4)	NBB [10,4; NBB]	0,4712 [0,1614; 1,2463]	0,1316

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
2	28/295 (9,5)	NBB [NBB;NBB]	37/288 (12,8)	NBB [NBB;NBB]	0,5226 [0,3167, 0,8528]	0,0087
≥3	17/75 (22,7)	31,0 [16,6; NBB]	6/58 (10,3)	NBB [21,3; NBB]	1,6886 [0,6933; 4,7138]	0,2683

a: Datenschnitt vom 18.03.2024

b: Analysepopulation: FAS

c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet

d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells

e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test

f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten

FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C ergaben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation*. Bei Patient*innen mit zwei vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd festgestellt werden. Bei Patient*innen mit einer oder mindestens drei vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

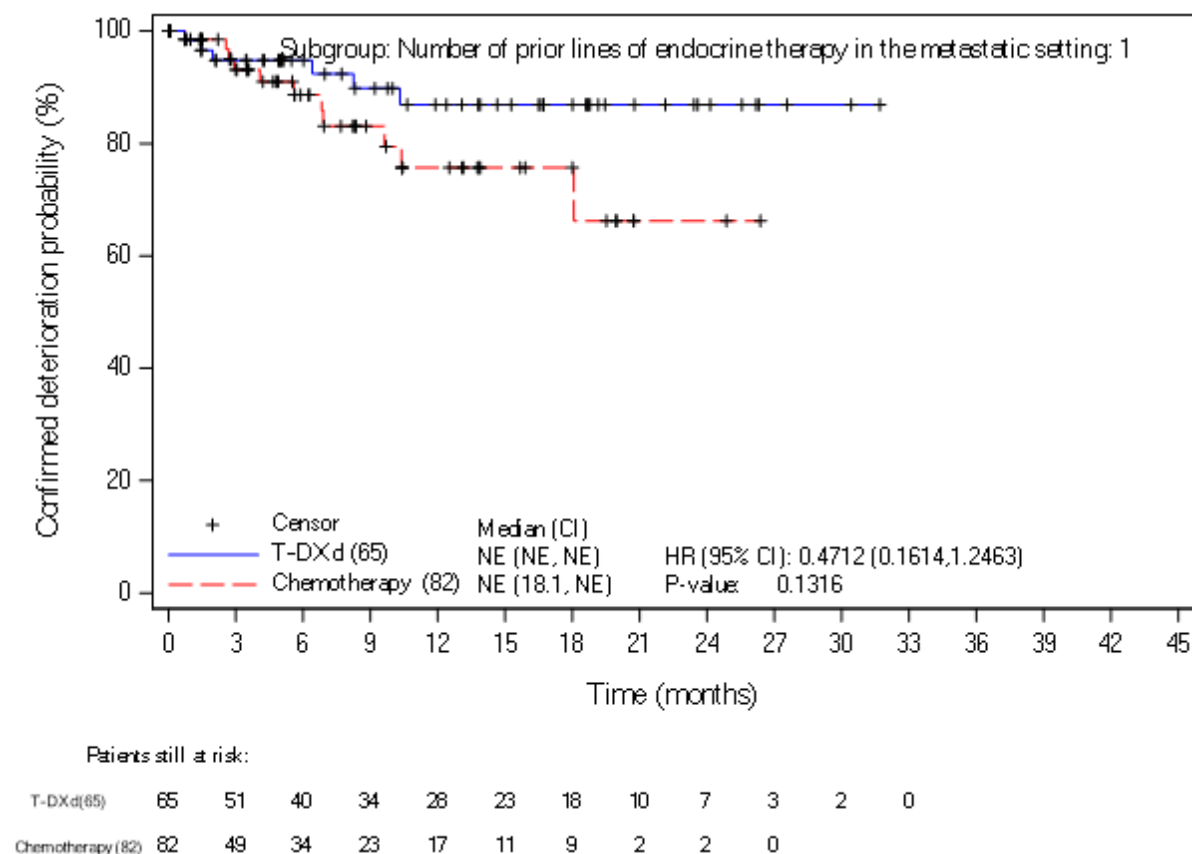


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

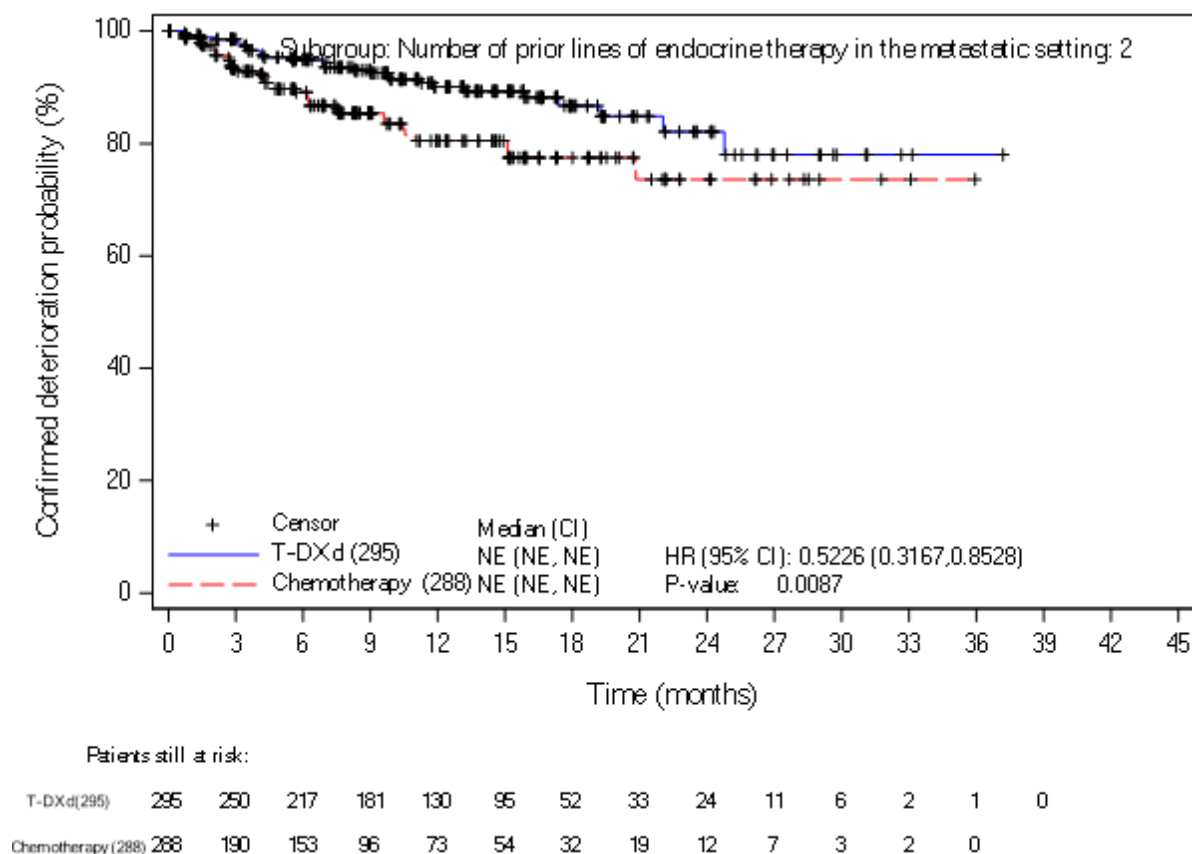


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

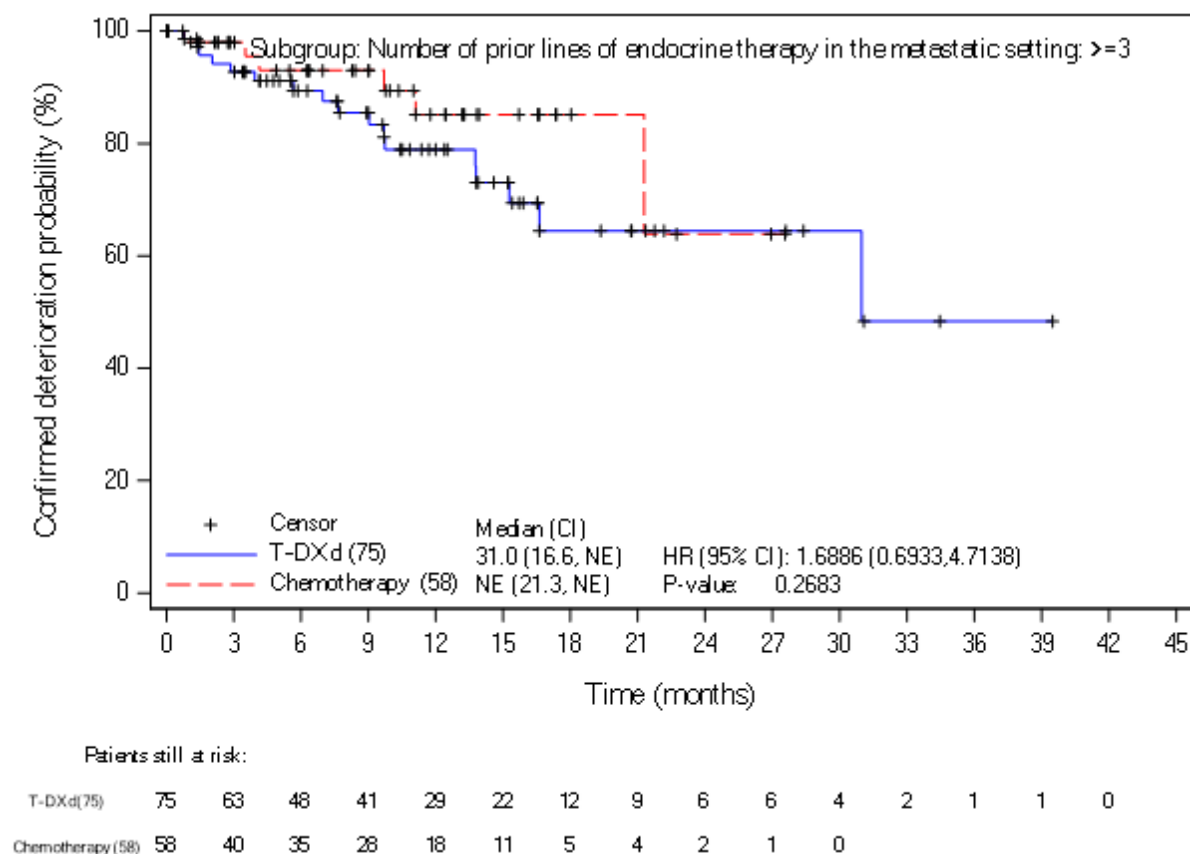


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-C (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-C: Patient Global Impression of Change ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán

4.3.1.3.2.7 Morbidität – PGI-S (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0398 ^f						
Asiatisch	85/154 (55,2)	5,0 [2,7; 7,6]	83/151 (55,0)	3,4 [2,1; 5,7]	0,9283 [0,6845; 1,2595]	0,6281

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Kaukasisch	78/231 (33,8)	2,8 [1,4; 4,9]	93/230 (40,4)	2,7 [1,8; 3,5]	1,0045 [0,7411; 1,3580]	0,9970
Andere	8/51 (15,7)	NBB [1,4; NBB]	13/49 (26,5)	1,5 [0,8; 2,1]	0,3156 [0,1215; 0,7686]	0,0089
Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0197 ^f						
1	25/65 (38,5)	2,7 [0,8; 5,0]	38/82 (46,3)	2,1 [1,4; 2,9]	0,7518 [0,4464; 1,2441]	0,2601
2	111/295 (37,6)	4,9 [2,8; 7,6]	127/288 (44,1)	2,7 [1,8; 3,5]	0,7754 [0,5984; 1,0036]	0,0522
≥ 3	34/75 (45,3)	2,8 [1,4; 10,4]	23/58 (39,7)	9,0 [2,8; NBB]	1,7405 [1,0284; 2,9995]	0,0394
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0435 ^f						
ER ≤ 10 %	5/21 (23,8)	NBB [0,7; NBB]	8/14 (57,1)	1,3 [0,7; 4,2]	0,2871 [0,0751; 0,9347]	0,0337
ER >10%	142/364 (39,0)	4,2 [2,1; 5,6]	150/355 (42,3)	2,8 [2,1; 4,2]	0,9461 [0,7511; 1,1912]	0,6247
Positiv	24/51 (47,1)	4,2 [0,9; 15,9]	31/61 (50,8)	1,8 [1,4; 4,8]	0,8645 [0,4966; 1,4832]	0,5919
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten ER: Östrogenrezeptor; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S ergaben sich Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale *Abstammung*, *Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation* und *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II*.

Bezüglich des Merkmals *Abstammung* ergab sich für die Subgruppe Andere zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd. Für Patient*innen asiatischer oder kaukasischer Abstammung zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich des Merkmals *Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation* ergab sich bei Patient*innen, die bereits mindestens drei endokrine Therapielinien in der metastasierten Situation erhalten haben, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd. Bei Patient*innen mit einer oder zwei vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich des Merkmals *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II* ergab sich bei Patient*innen mit einer Östrogenrezeptorexpression ≤ 10 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von T-DXd. Bei Patient*innen mit einer Östrogenrezeptorexpression > 10 % und Patient*innen deren Östrogenrezeptorexpression als positiv eingestuft wurde, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

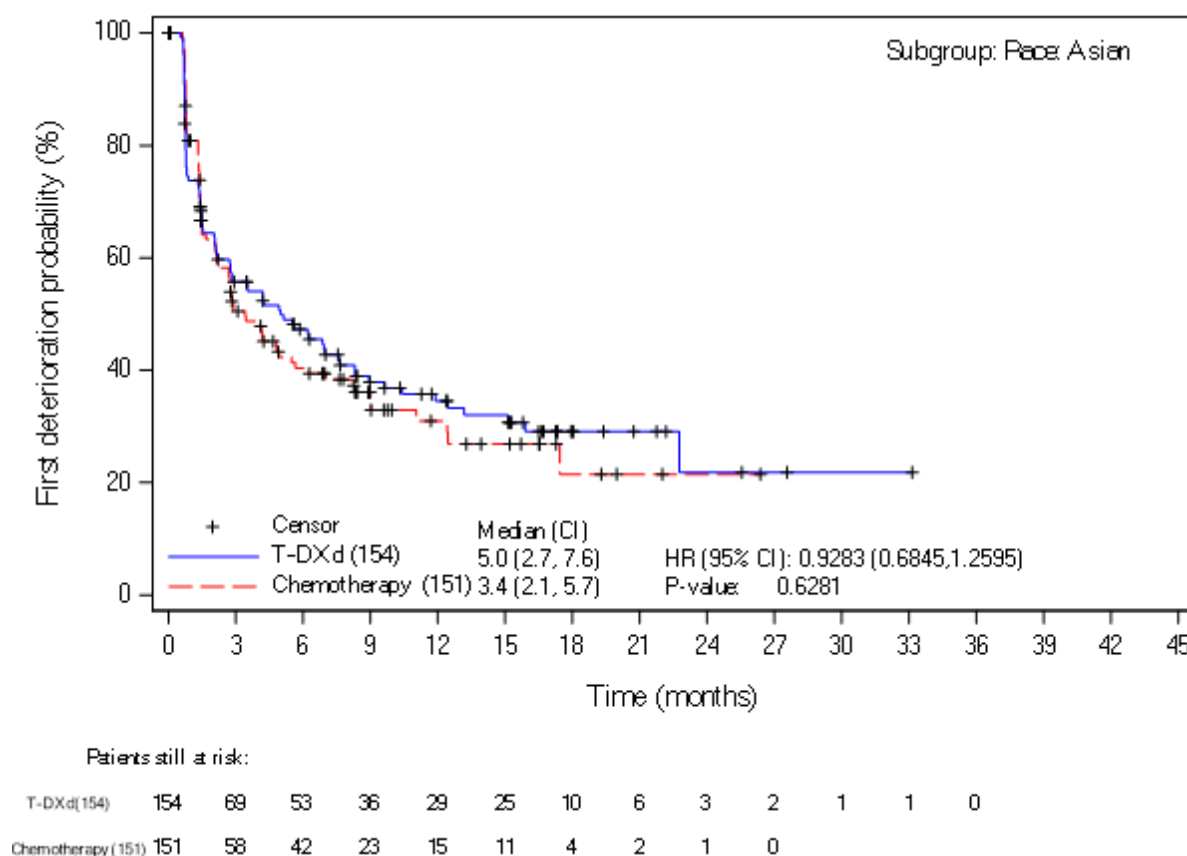


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Abstammung: Asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

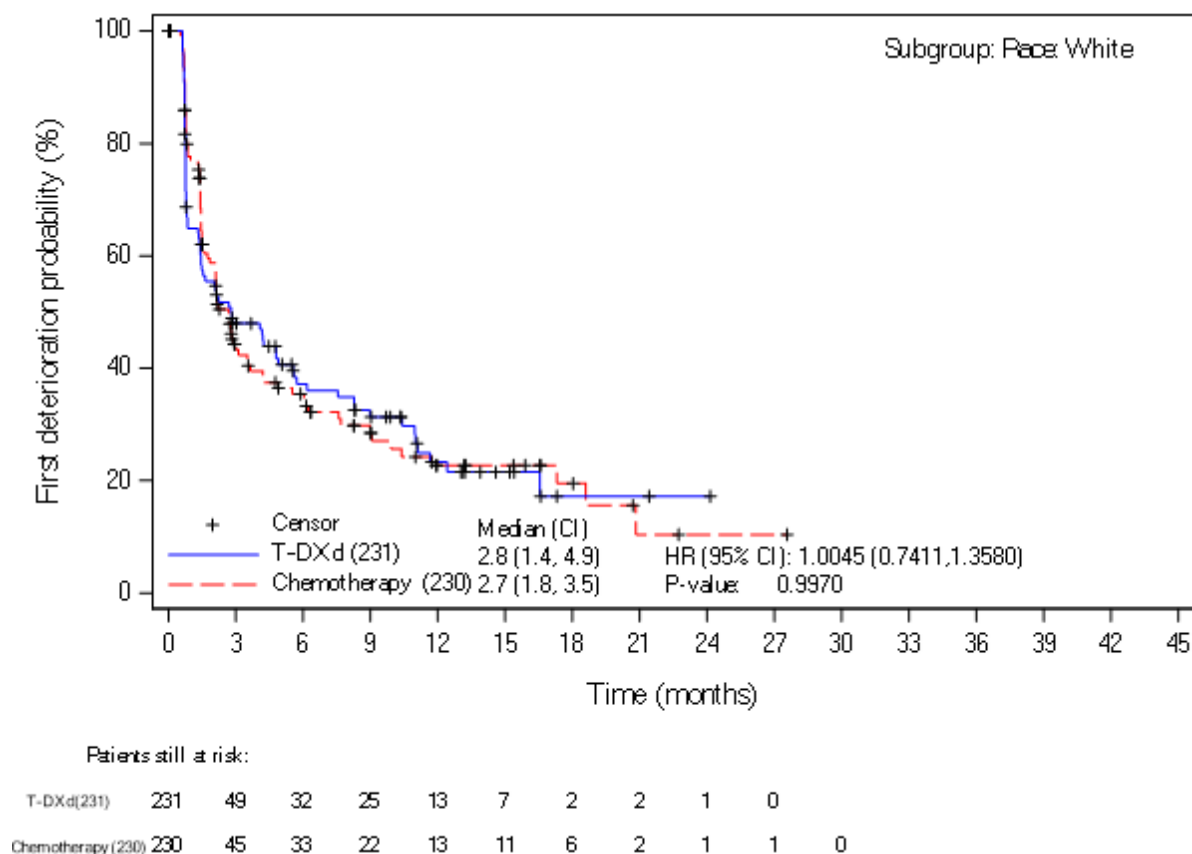


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

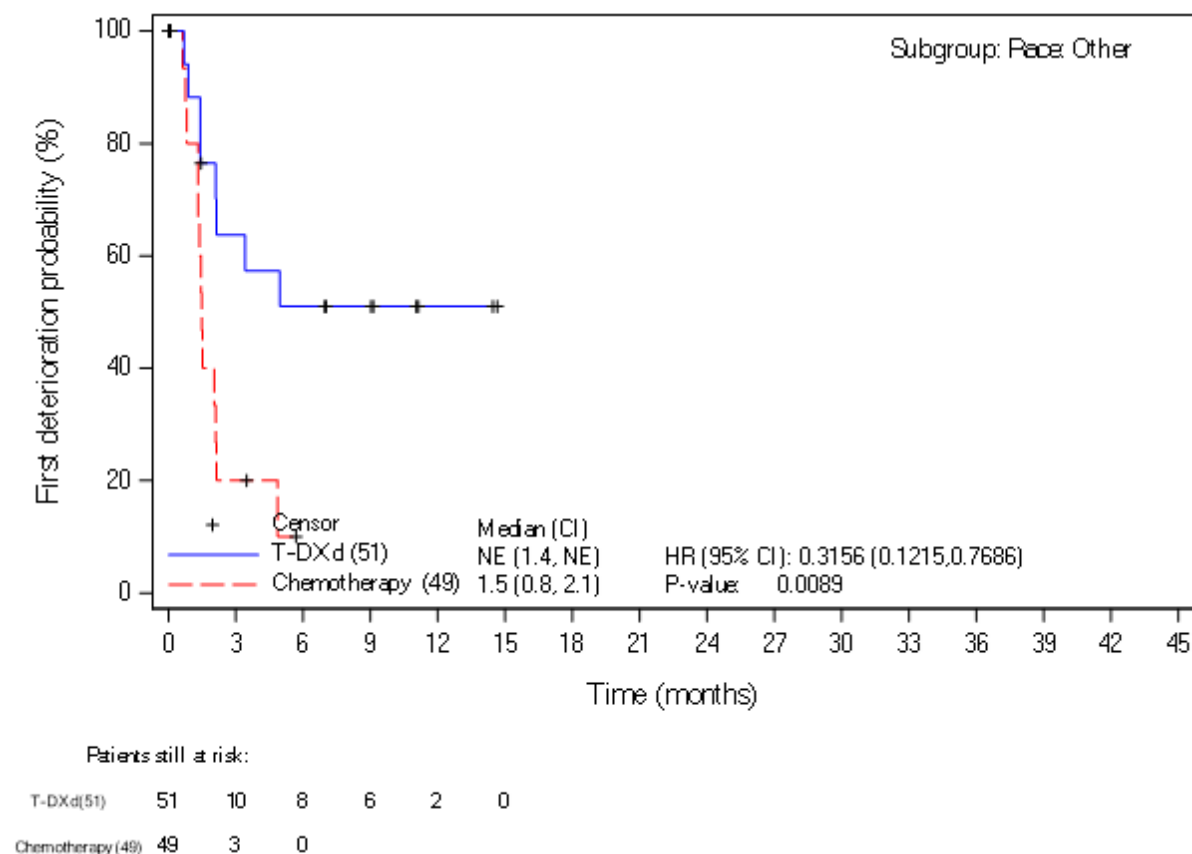


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Abstammung: Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

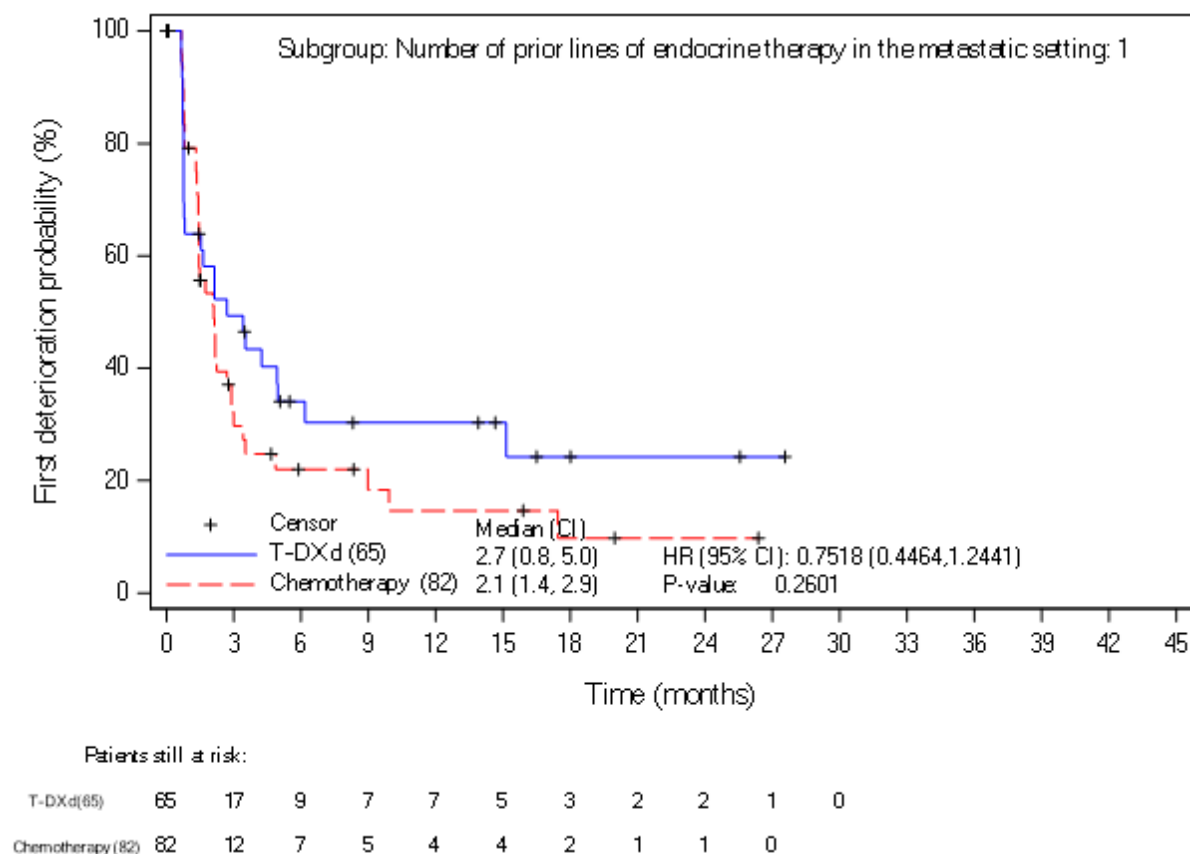


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

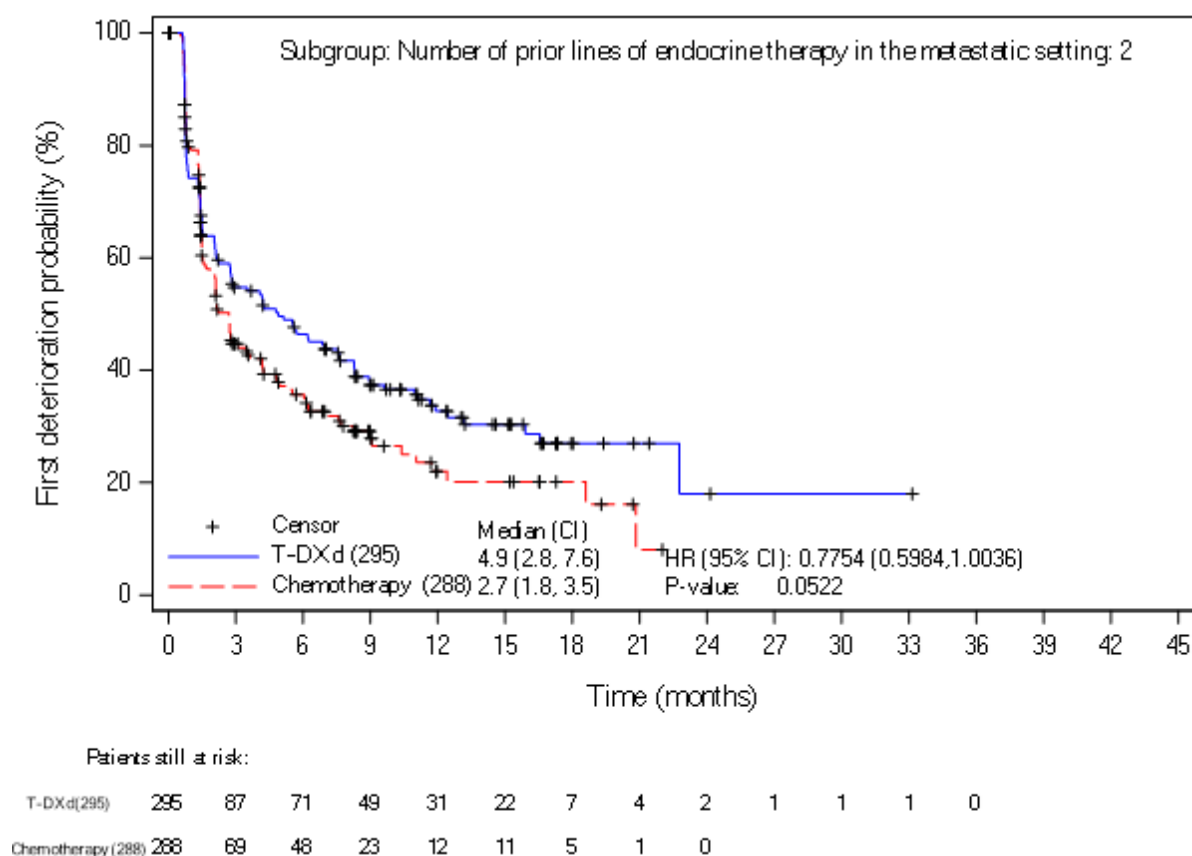


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

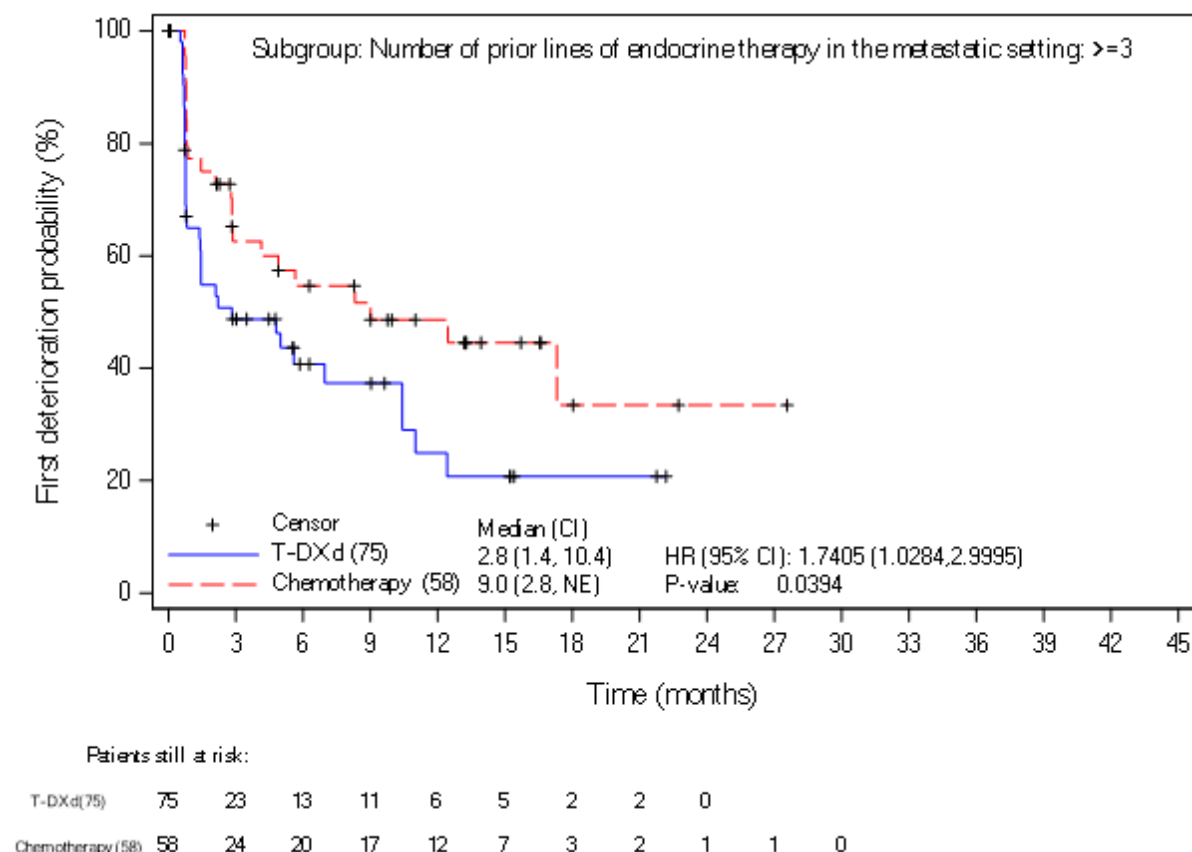


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation: 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

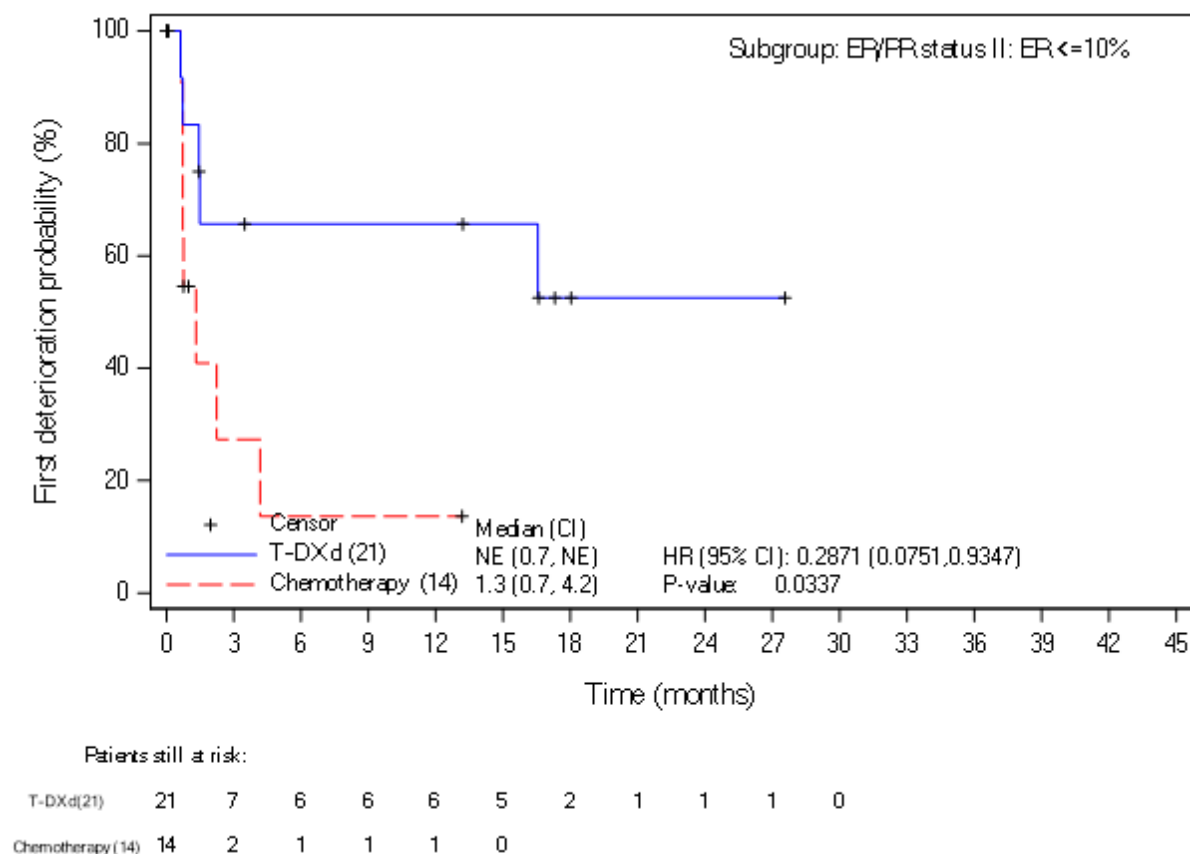


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER ≤ 10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: Progesteronrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

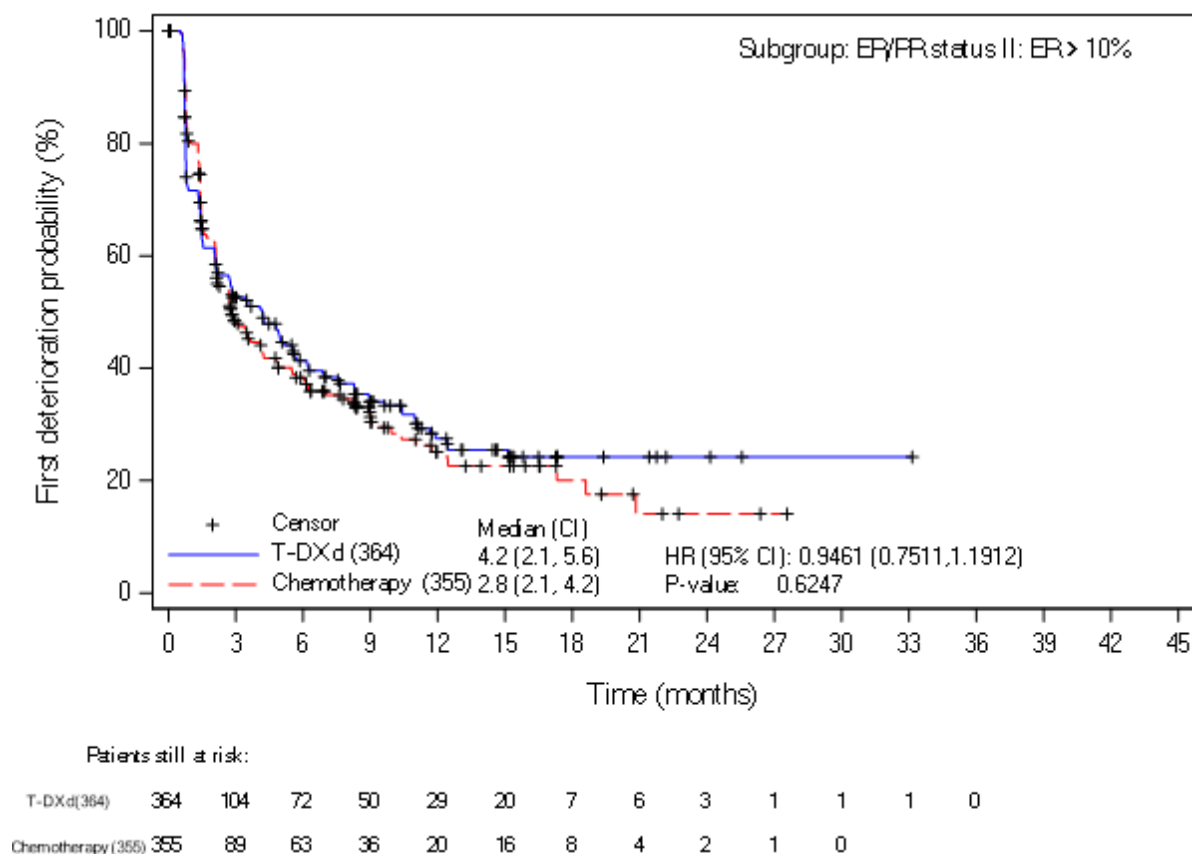


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER > 10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio;; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: Progesteronrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

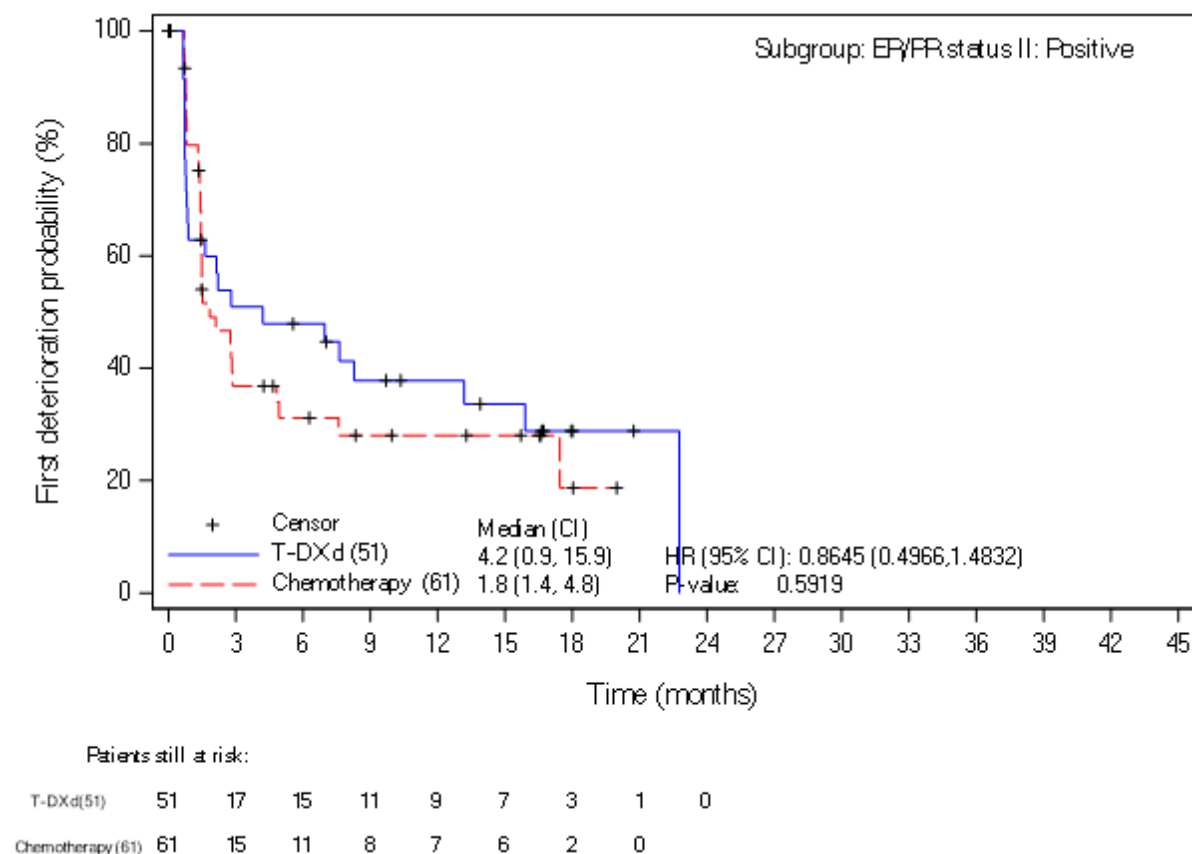


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: Positiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PR: Progesteronrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Lebermetastasen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0191 ^f						
Ja	91/296 (30,7)	9,0 [5,0; 15,8]	96/283 (33,9)	9,0 [4,8; 12,4]	0,9408 [0,7043; 1,2558]	0,6771
Nein	34/140 (24,3)	19,3 [12,5; NE]	53/147 (36,1)	6,0 [4,1; 13,1]	0,5026 [0,3211; 0,7753]	0,0018
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-S ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal *Lebermetastasen*. Bei Patient*innen ohne Lebermetastasen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd. Dieser Effekt war dem Haupteffekt gleichgerichtet. Bei Patient*innen mit Lebermetastasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

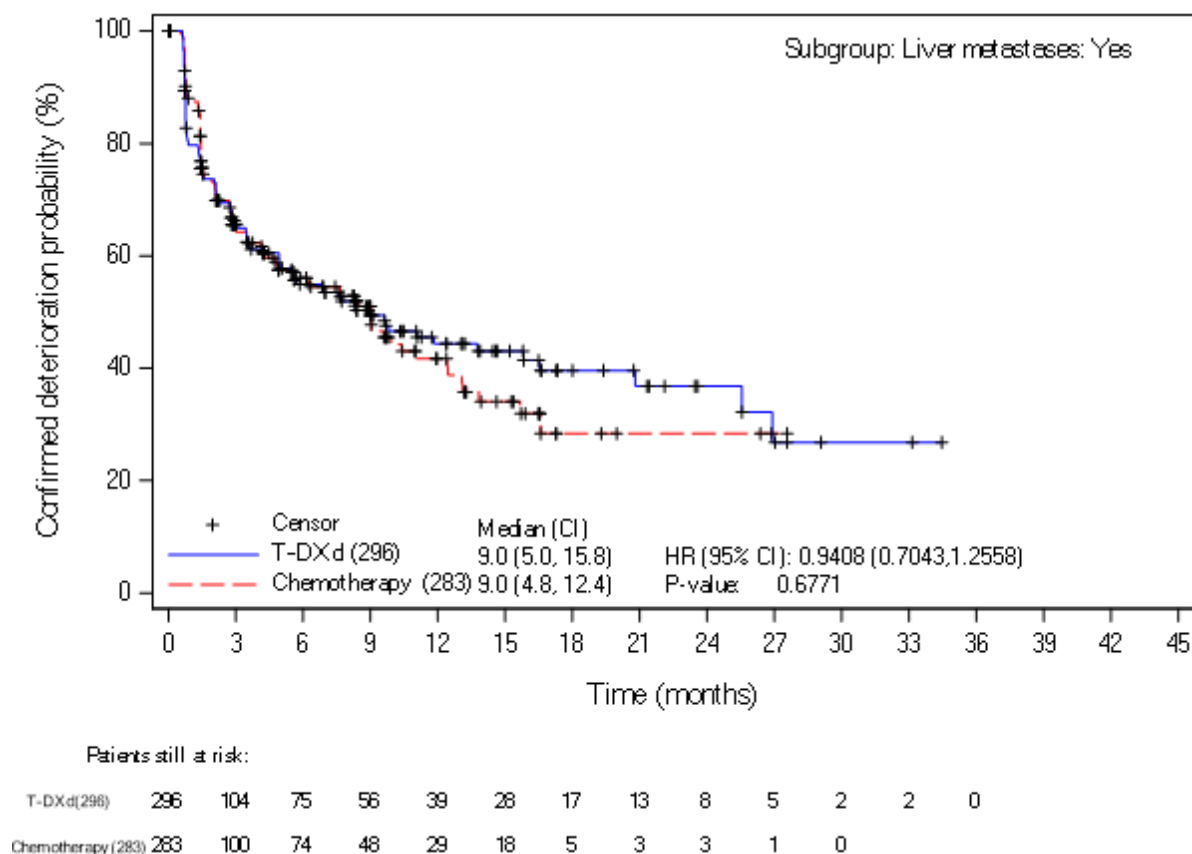


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Lebermetastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

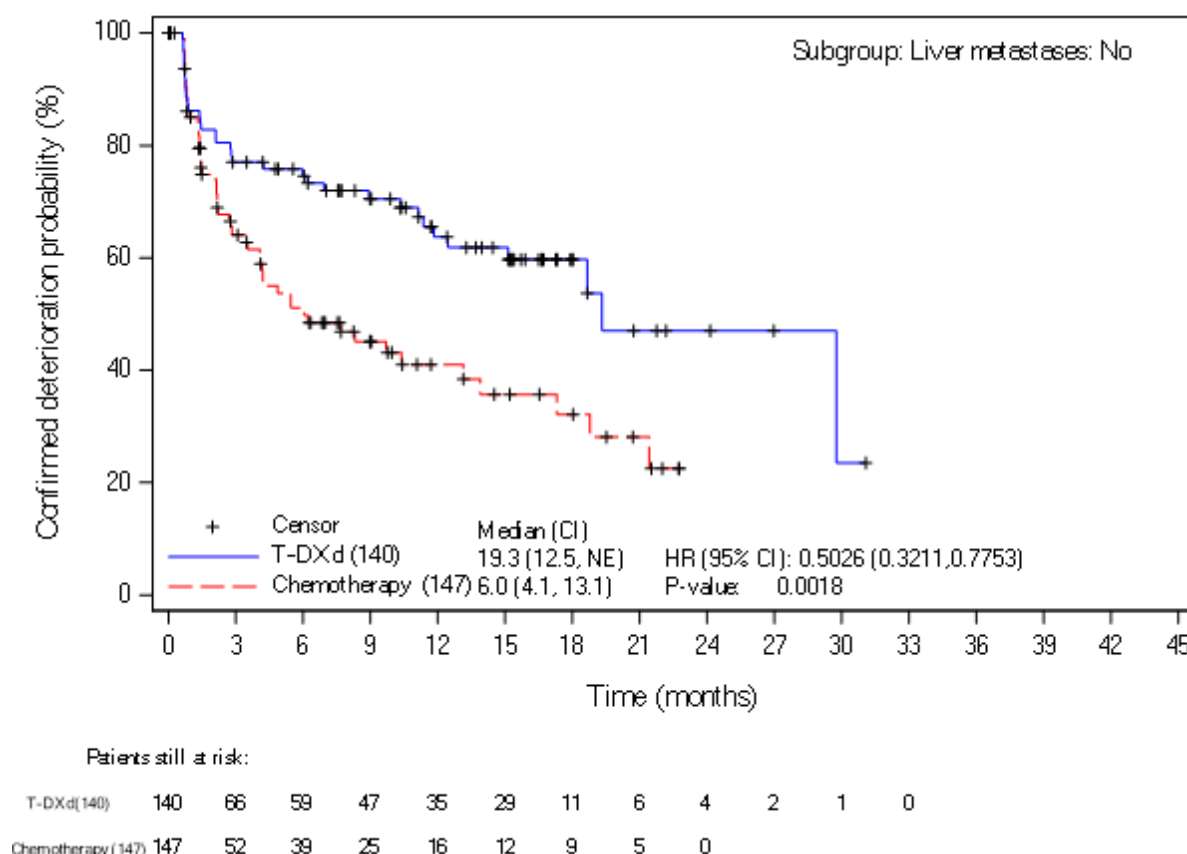


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des PGI-S (Subgruppe Lebermetastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Körperliche Funktion						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0187 ^f						
Ja	63/179 (35,2)	9,6 [5,6; 16,0]	85/177 (48,0)	2,8 [2,1; 4,2]	0,5950 [0,4253; 0,8279]	0,0019
Nein	94/257 (36,6)	6,2 [3,7; 11,9]	86/253 (34,0)	7,5 [4,2; 13,2]	1,0248 [0,7646; 1,3754]	0,8879
Subgruppenanalyse: ECOG-PS; p-Wert Interaktionstest: p=0,0242 ^f						
0	81/252 (32,1)	11,7 [5,6; NE]	106/257 (41,2)	4,1 [2,2; 5,5]	0,6761 [0,5041; 0,9035]	0,0079
≥1	75/179 (41,9)	5,7 [2,9; 8,3]	62/164 (37,8)	6,9 [2,9; 12,6]	1,1145 [0,7969; 1,5652]	0,5336
Rollenfunktion						
Subgruppenanalyse: ECOG-PS; p-Wert Interaktionstest: p=0,0232 ^f						
0	107/252 (42,5)	4,2 [2,9; 6,2]	127/257 (49,4)	2,1 [1,5; 2,8]	0,6977 [0,5371; 0,9046]	0,0065
≥1	88/179 (49,2)	2,0 [1,3; 3,5]	74/164 (45,1)	2,3 [2,0; 4,2]	1,0962 [0,8038; 1,4996]	0,5938
Soziale Funktion						
Subgruppenanalyse: Endokrine Resistenz; p-Wert Interaktionstest: p=0,0343 ^f						
Primär	66/128 (51,6)	2,3 [1,5; 3,5]	59/140 (42,1)	2,9 [2,1; 4,2]	1,2191 [0,8578; 1,7357]	0,2648
Sekundär	132/308 (42,9)	4,1 [2,6; 6,2]	139/288 (48,3)	2,8 [2,0; 3,5]	0,7578 [0,5956; 0,9637]	0,0218
Subgruppenanalyse: Lebermetastasen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0234 ^f						
Ja	127/296 (42,9)	3,5 [2,6; 5,6]	137/283 (48,4)	2,1 [1,5; 2,9]	0,7390 [0,5789; 0,9426]	0,0141
Nein	71/140 (50,7)	2,8 [2,0; 4,3]	61/147 (41,5)	3,6 [2,8; 7,0]	1,2157 [0,8634; 1,7173]	0,2663

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsbereich; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion und Soziale Funktion.

Für die Funktionsskala Körperliche Funktion ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierenden Situation* und *ECOG-PS*. Für Patient*innen, die eine Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierenden Situation erhalten haben, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd. Bei Patient*innen, die nicht mit Taxanen in der nicht-metastasierenden Situation vorbehandelt wurden, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von 0 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von ≥ 1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Für die Funktionsskala Rollenfunktion ergab sich ebenfalls eine Effektmodifikation durch das Merkmal *ECOG-PS*. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von 0 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von ≥ 1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Funktionsskala Soziale Funktion ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *Endokrine Resistenz* und *Lebermetastasen*. Bei Patient*innen, die eine sekundäre endokrine Resistenz aufwiesen, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit einer primären endokrinen Resistenz war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen mit Lebermetastasen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd

beobachtet werden. Bei Patient*innen ohne Lebermetastasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

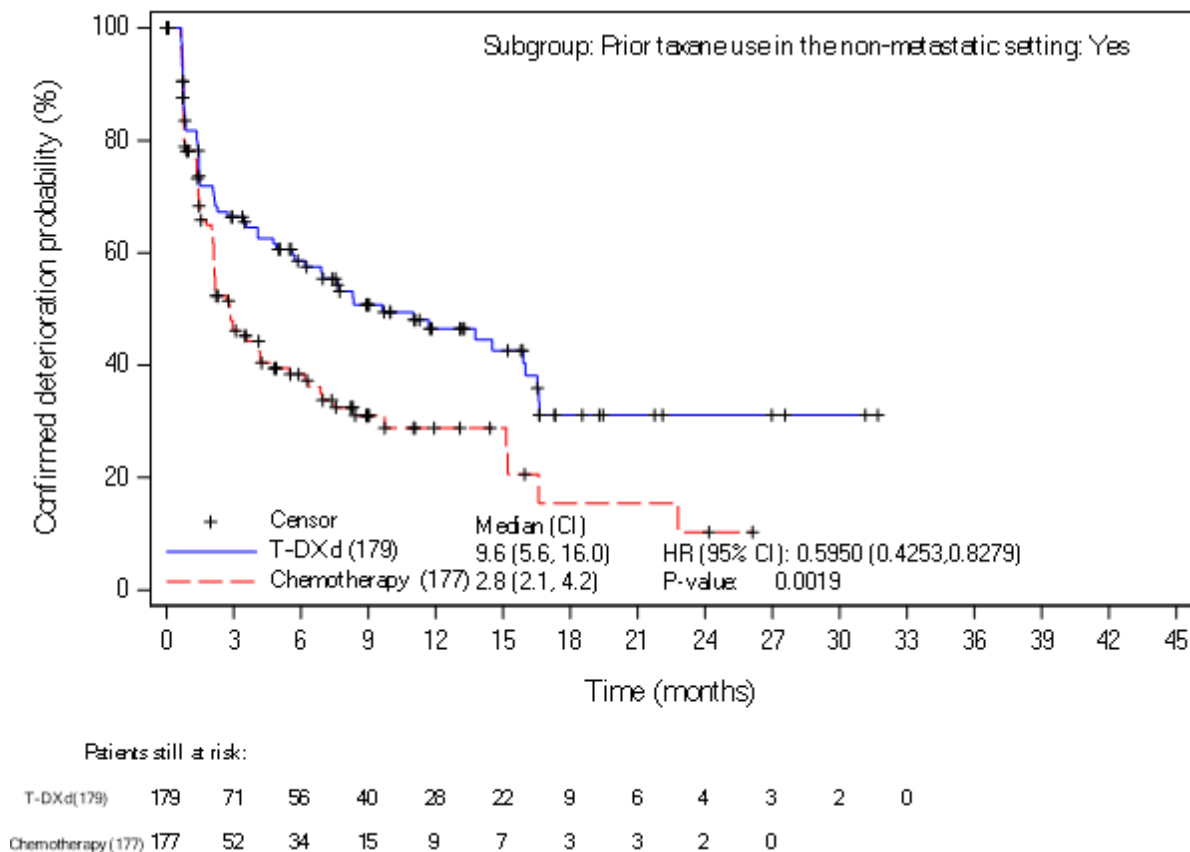


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

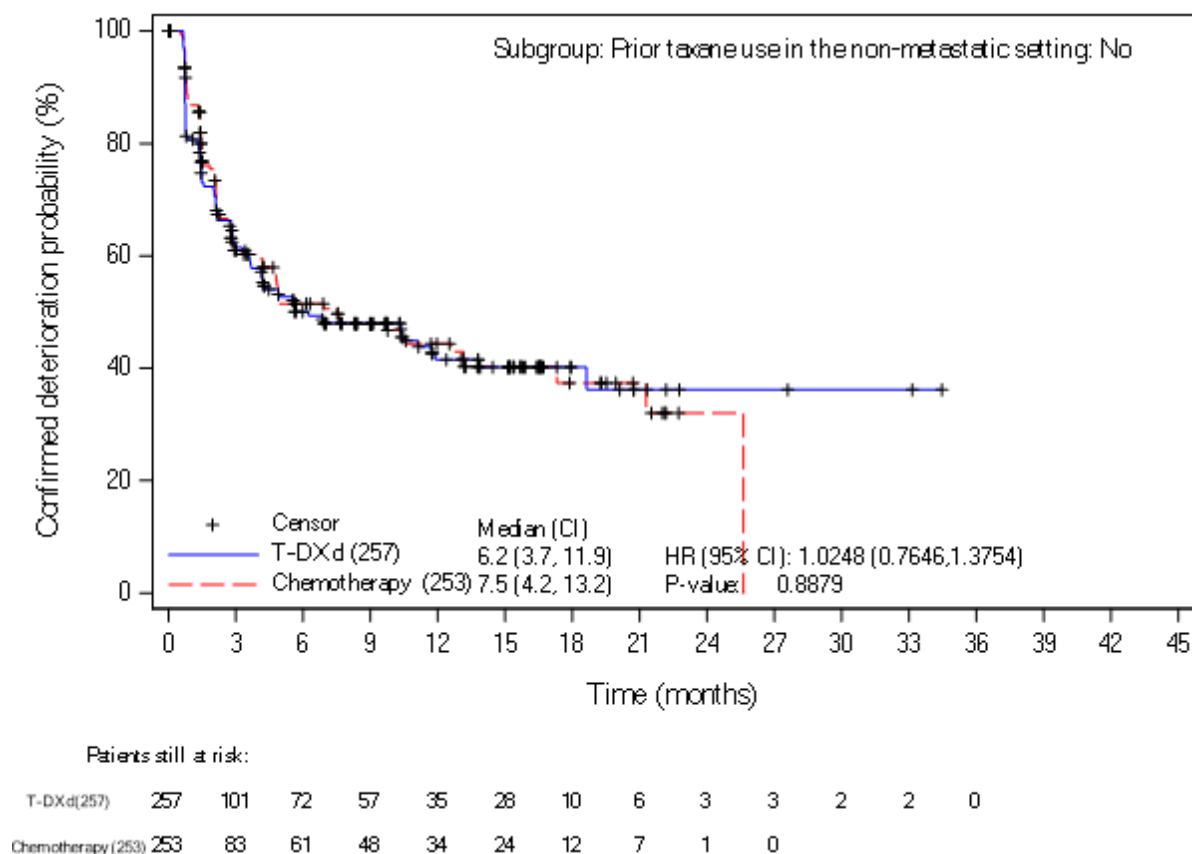


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

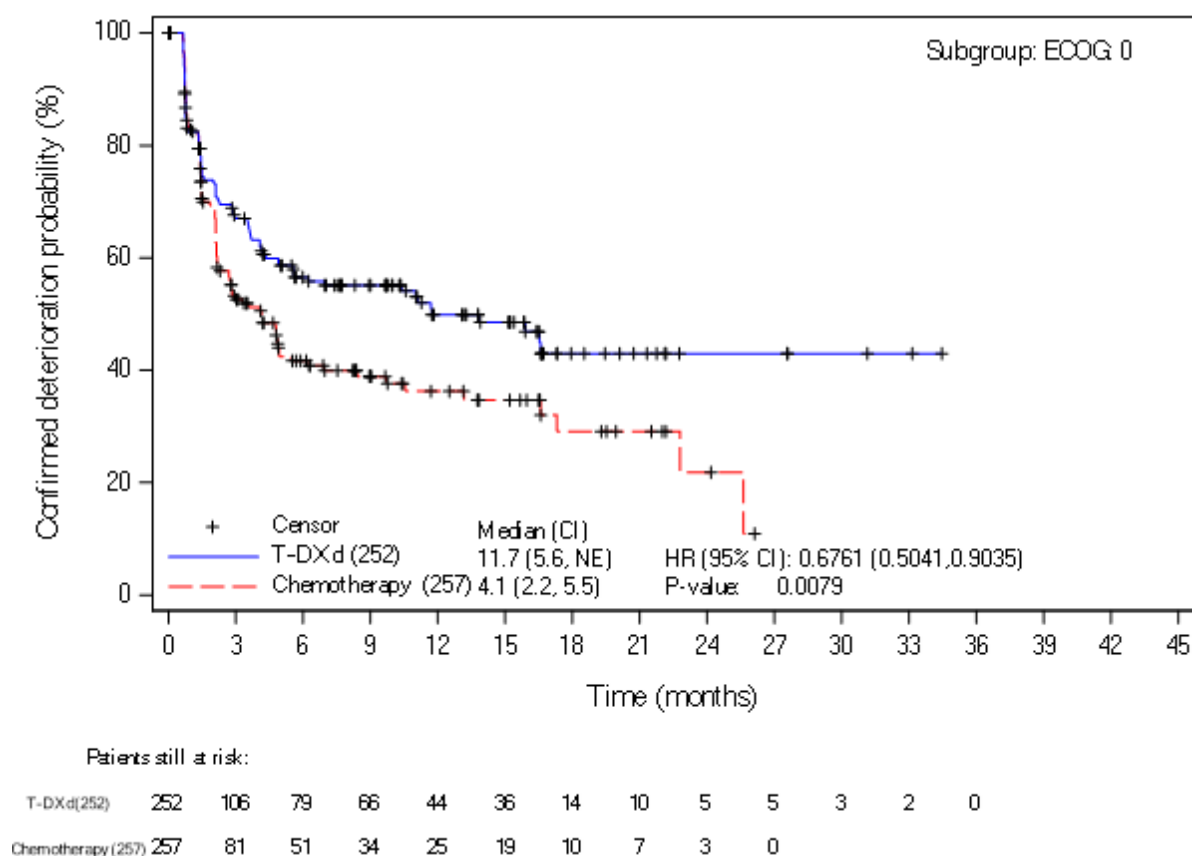


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

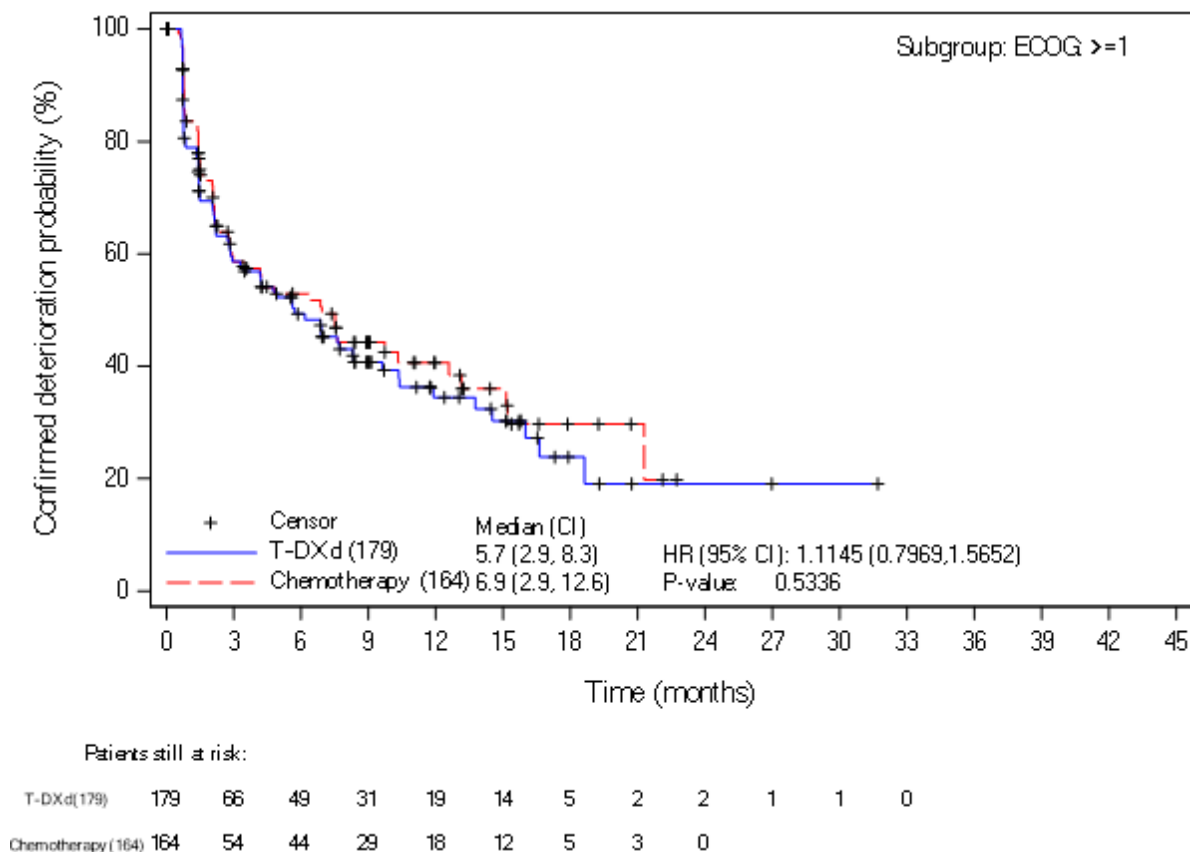


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (Subgruppe ECOG-PS: ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

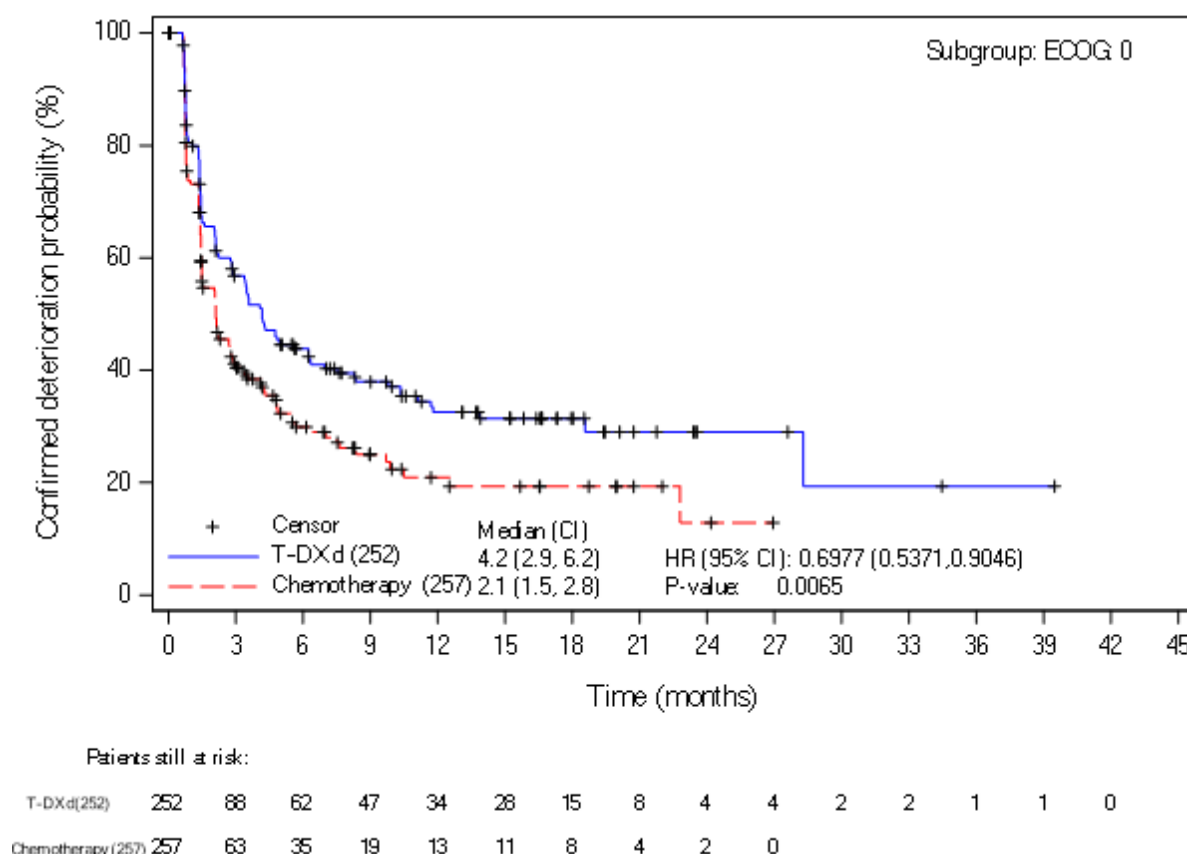


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

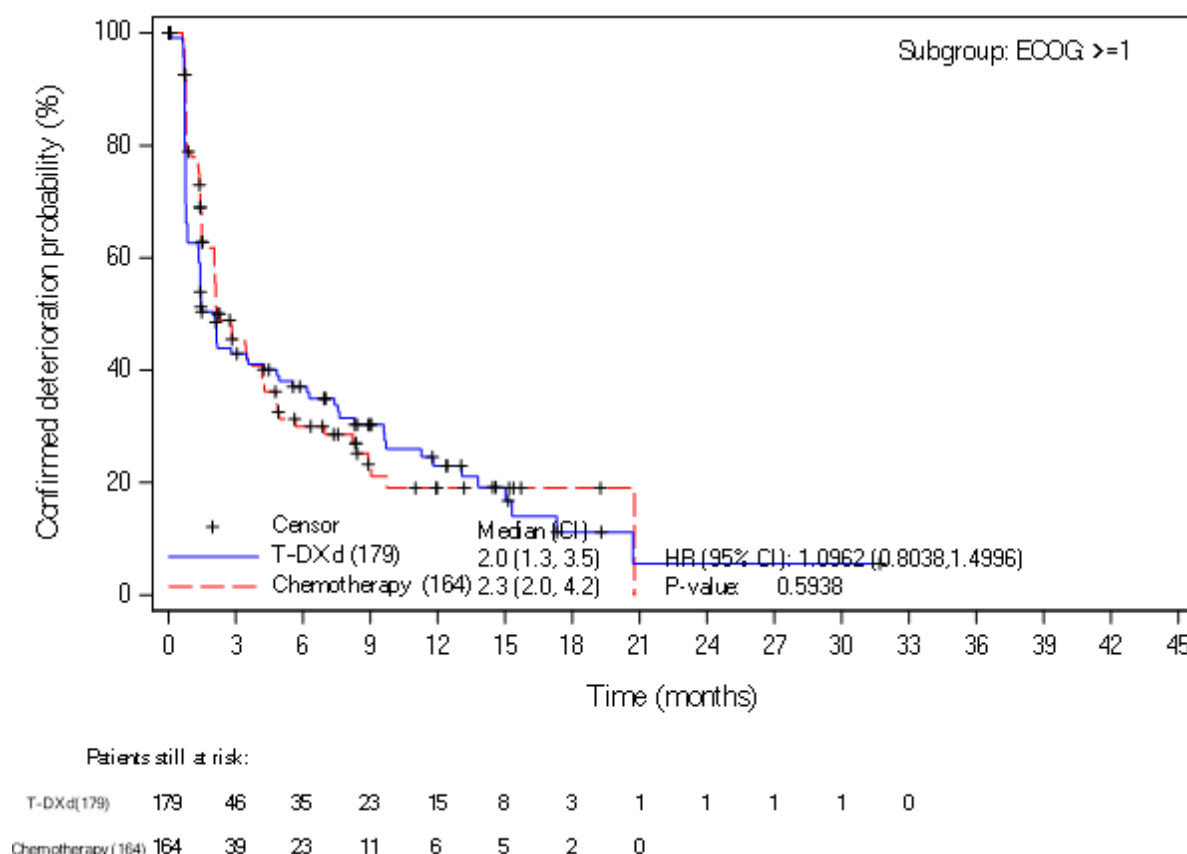


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe ECOG-PS: ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

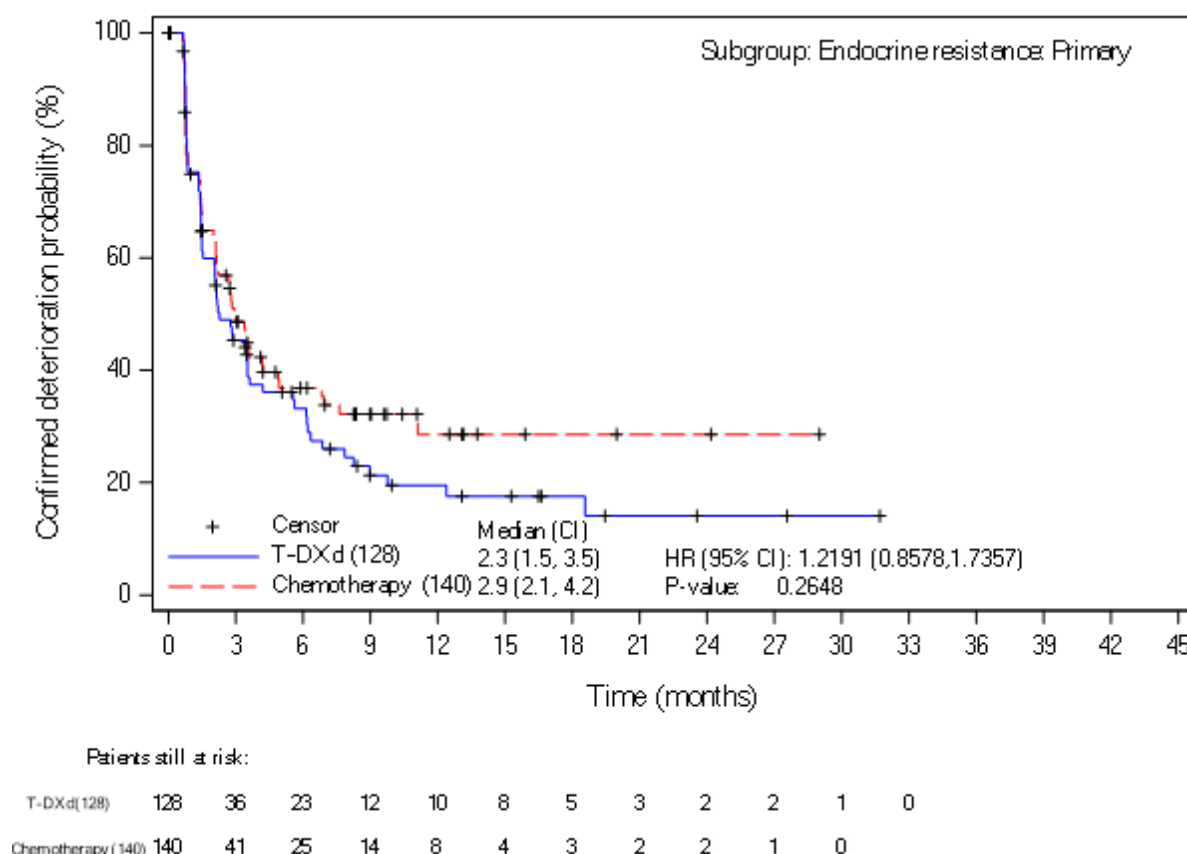


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Endokrine Resistenz: Primär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

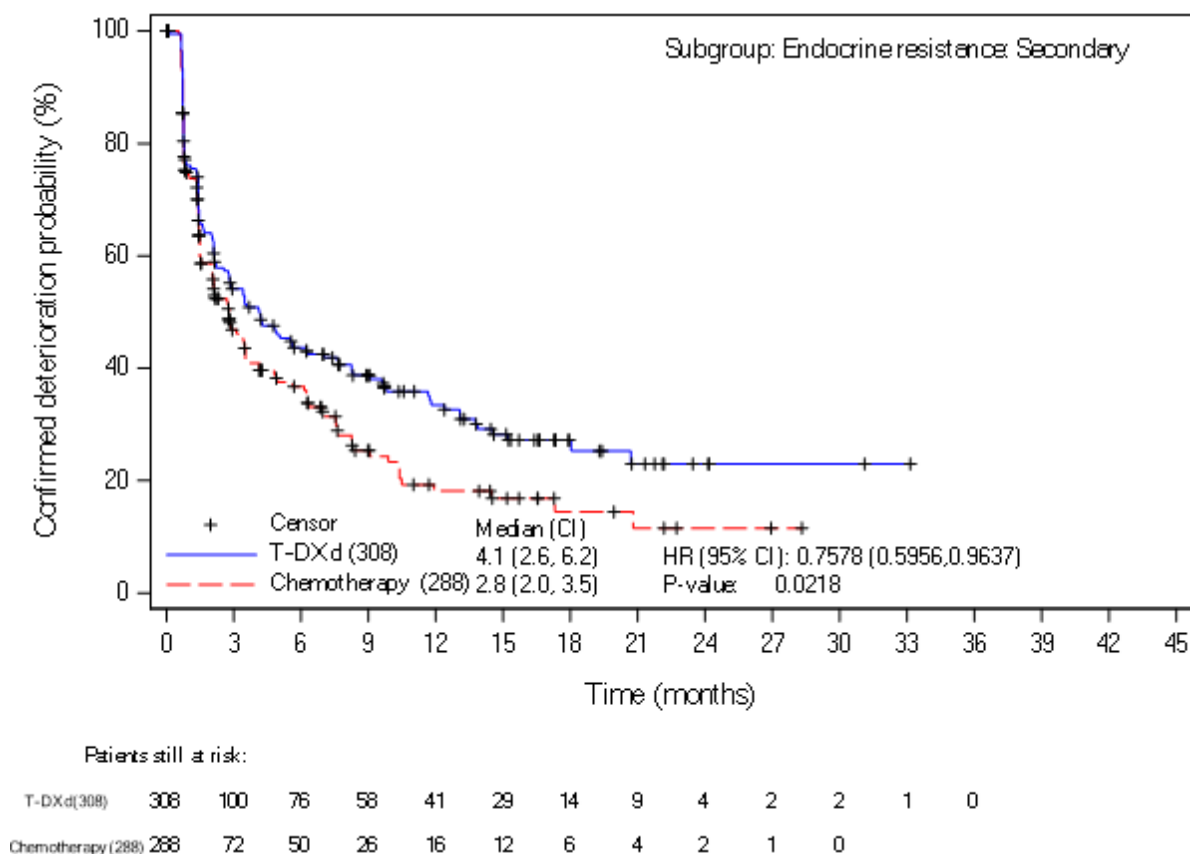


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Endokrine Resistenz: Sekundär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

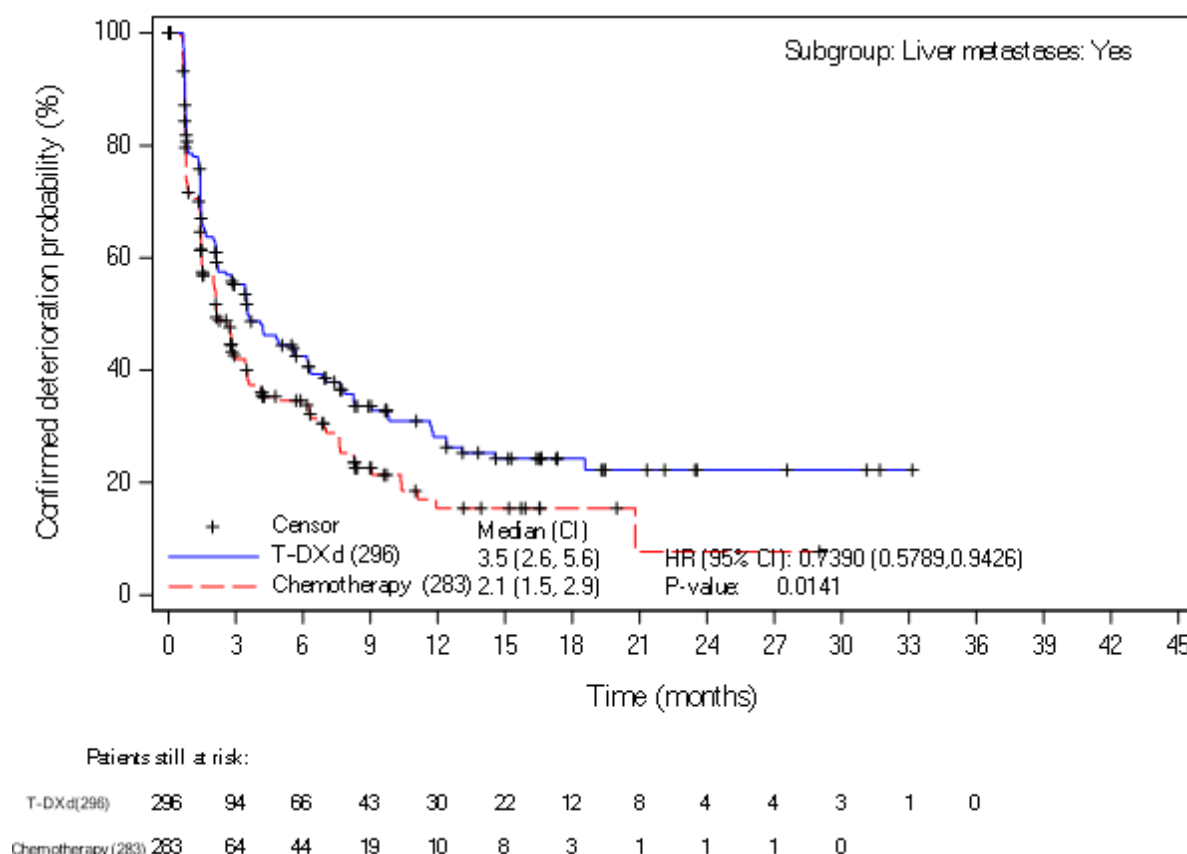


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Lebermetastasen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

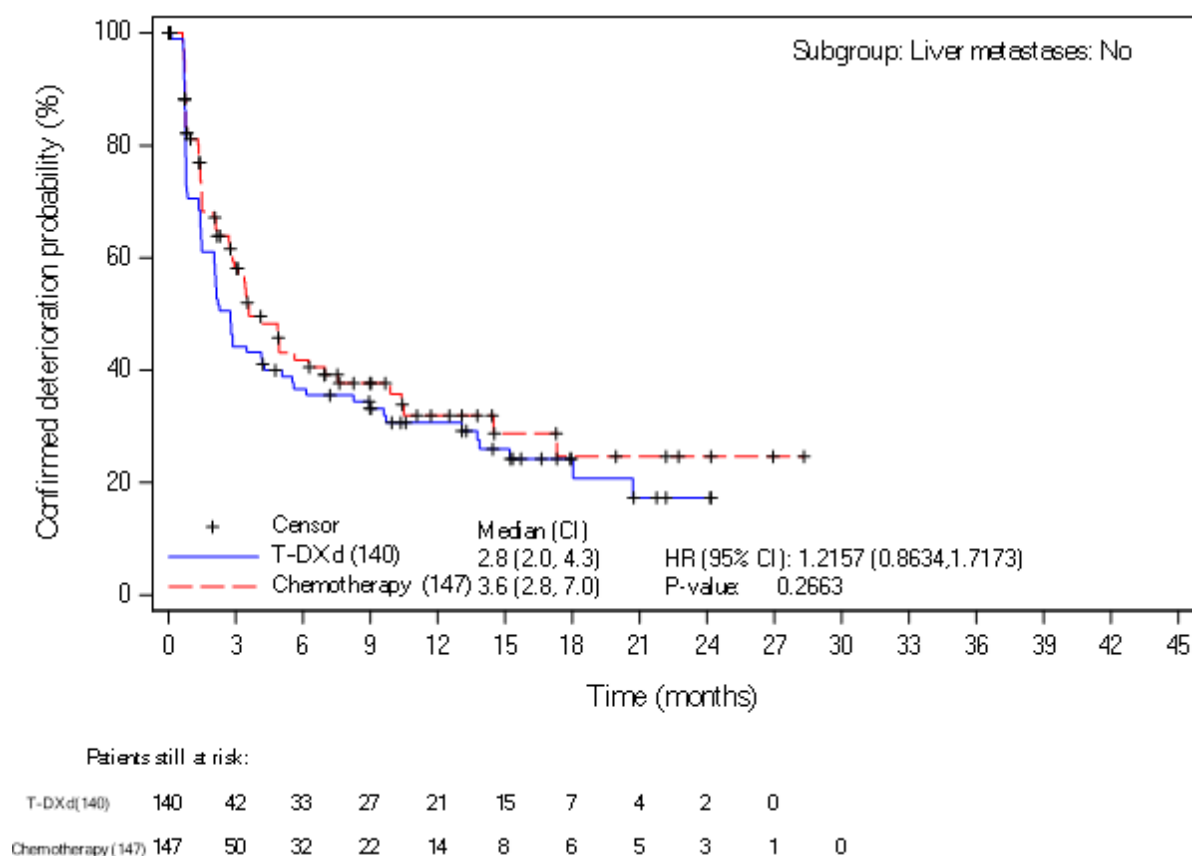


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (Subgruppe Lebermetastasen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Rollenfunktion						
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I; p-Wert Interaktionstest: p=0,0214 ^f						
ER+, PR+	81/253 (32,0)	11,9 [7,7; NBB]	101/237 (42,6)	4,2 [2,8; 6,9]	0,6085 [0,4514; 0,8175]	0,0009
ER+, PR-	70/167 (41,9)	6,2 [3,5; 13,9]	65/181 (35,9)	7,7 [4,2; 12,4]	1,0161 [0,7224; 1,4308]	0,9371
Subgruppenanalyse: ECOG-PS; p-Wert Interaktionstest: p=0,0130 ^f						
0	77/252 (30,6)	15,2 [9,8; NBB]	108/257 (42,0)	5,6 [3,0; 7,7]	0,5859 [0,4343; 0,7860]	0,0003
≥1	74/179 (41,3)	6,9 [2,2; 9,9]	63/164 (38,4)	4,8 [3,4; 6,9]	0,9924 [0,7072; 1,3962]	0,9428
Kognitive Funktion						
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0462 ^f						
Asiatisch	59/154 (38,3)	23,5 [11,1; NE]	70/151 (46,4)	8,9 [4,9; 14,6]	0,6415 [0,4494; 0,9117]	0,0129
Kaukasisch	73/231 (31,6)	8,3 [6,2; 11,7]	66/230 (28,7)	11,0 [7,6; 18,0]	1,1632 [0,8334; 1,6266]	0,3751
Andere	13/51 (25,5)	12,4 [2,8; NBB]	7/49 (14,3)	13,2 [2,1; NBB]	1,2539 [0,5086; 3,3617]	0,6321
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0369 ^f						
Asien	58/149 (38,9)	15,8 [11,1; NBB]	67/147 (45,6)	9,6 [4,9; 14,6]	0,6643 [0,4632; 0,9490]	0,0239
Europa	67/227 (29,5)	10,3 [7,4; 12,4]	59/213 (27,7)	10,3 [5,5; 22,0]	1,0110 [0,7118; 1,4399]	0,9462
Rest der Welt	20/60 (33,3)	6,2 [1,1; 21,5]	17/70 (24,3)	11,0 [7,1; NBB]	1,4759 [0,7549; 2,8969]	0,2504
a: Datenschnitt vom 18.03.2024						
b: Analysepopulation: FAS						
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet						
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells						

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test						
f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsbereich; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Funktionsskalen Rollenfunktion und Kognitive Funktion.

Für die Funktionsskala Rollenfunktion ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I* und *ECOG-PS*. Bei Patient*innen mit positiven Östrogenrezeptor- und positivem Progesteronrezeptor-Status konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit positiven Östrogenrezeptor- und negativem Progesteronrezeptor-Status war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von 0 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit einem ECOG-PS von ≥ 1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Für die Funktionsskala Kognitive Funktion ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *Abstammung* und *Region*. Bei Patient*innen asiatischer Abstammung sowie aus der Region Asien konnte jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen kaukasischer und anderer Abstammung bzw. aus der Region Europa und Rest der Welt war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen jeweils statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

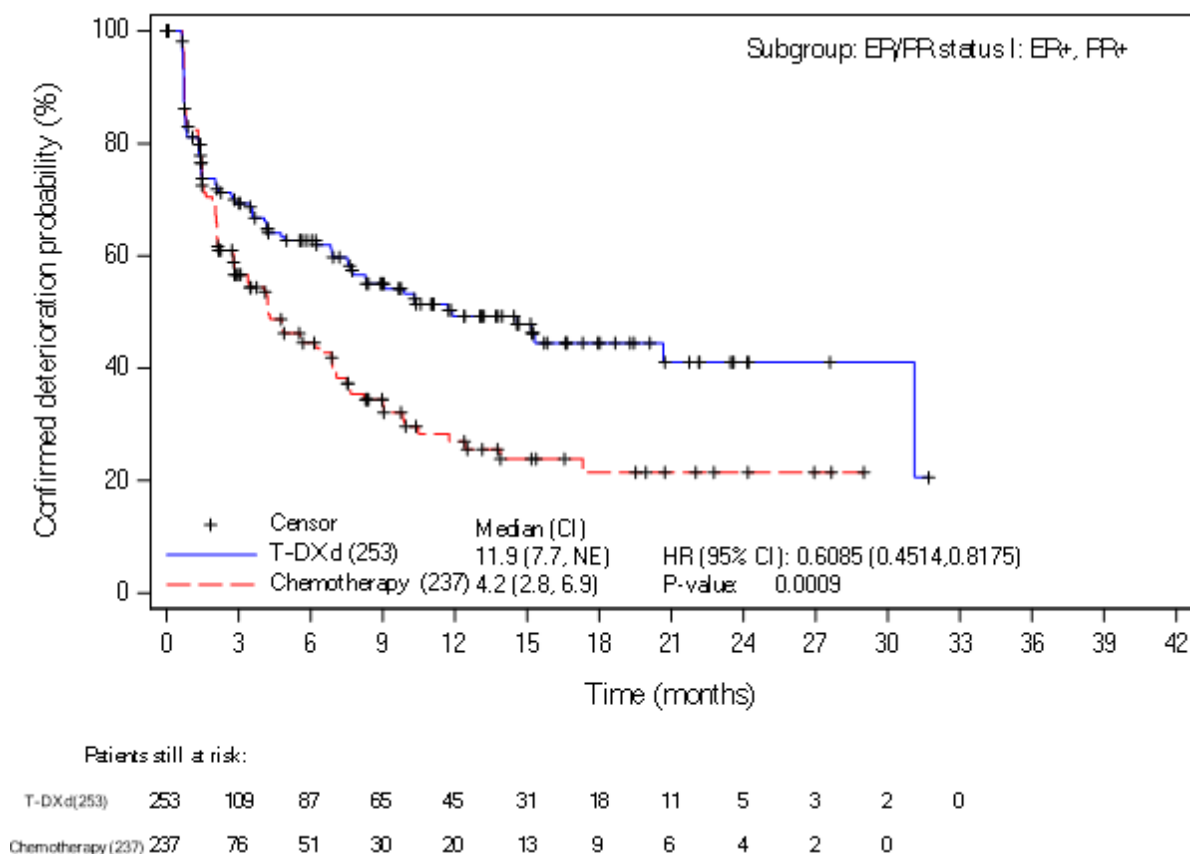


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

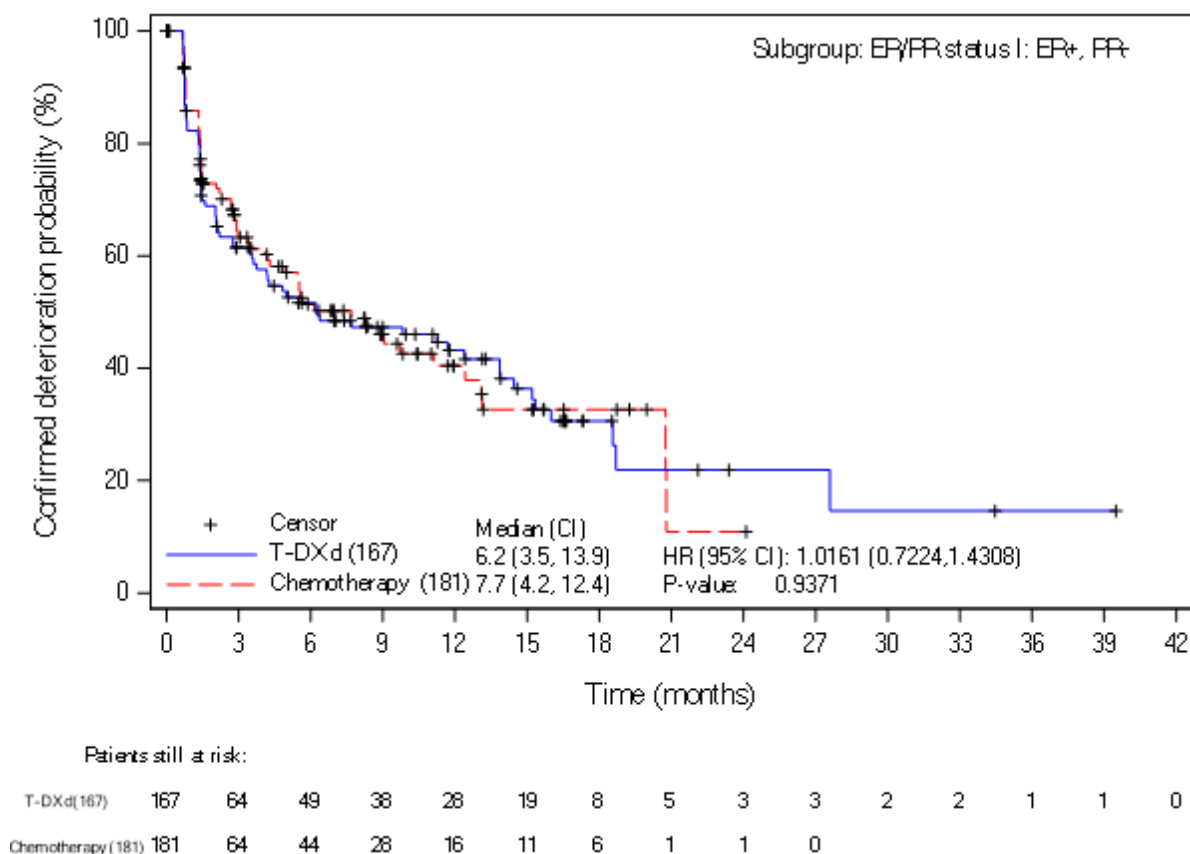


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

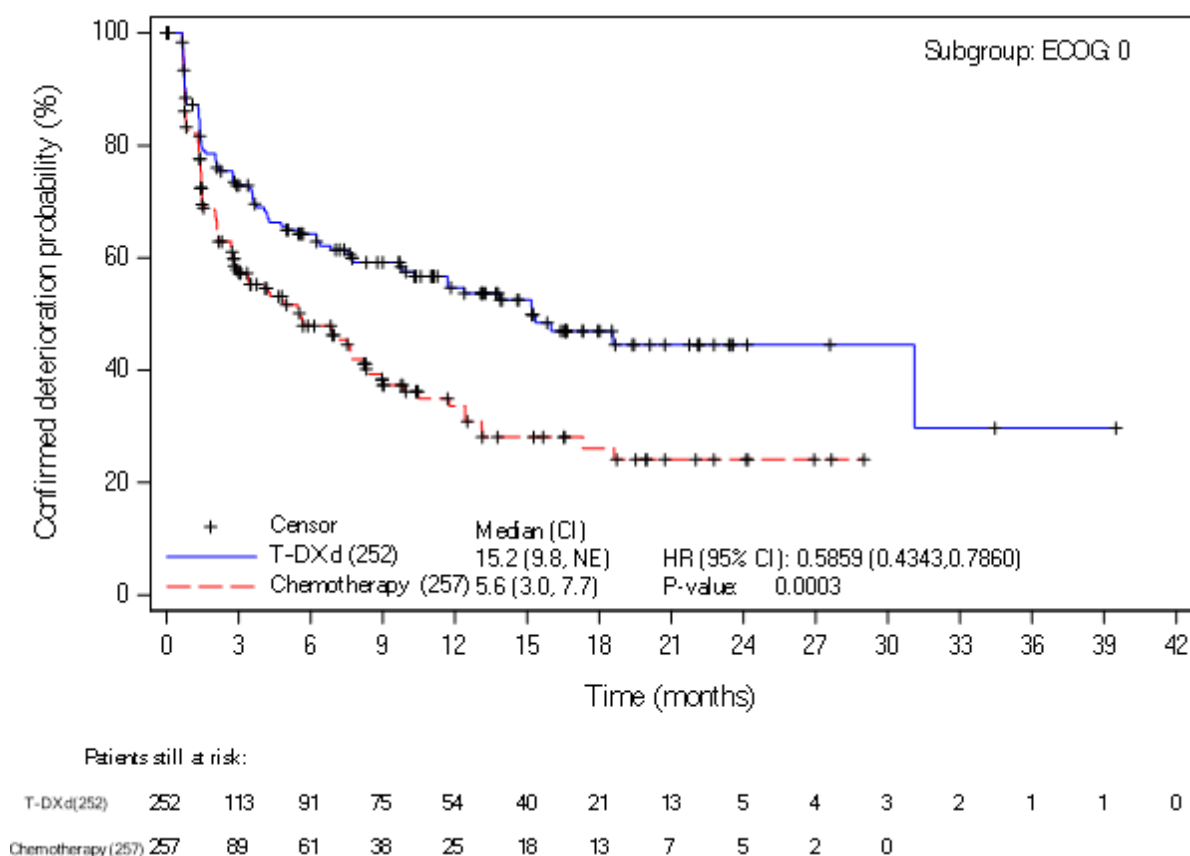


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe ECOG-PS: 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

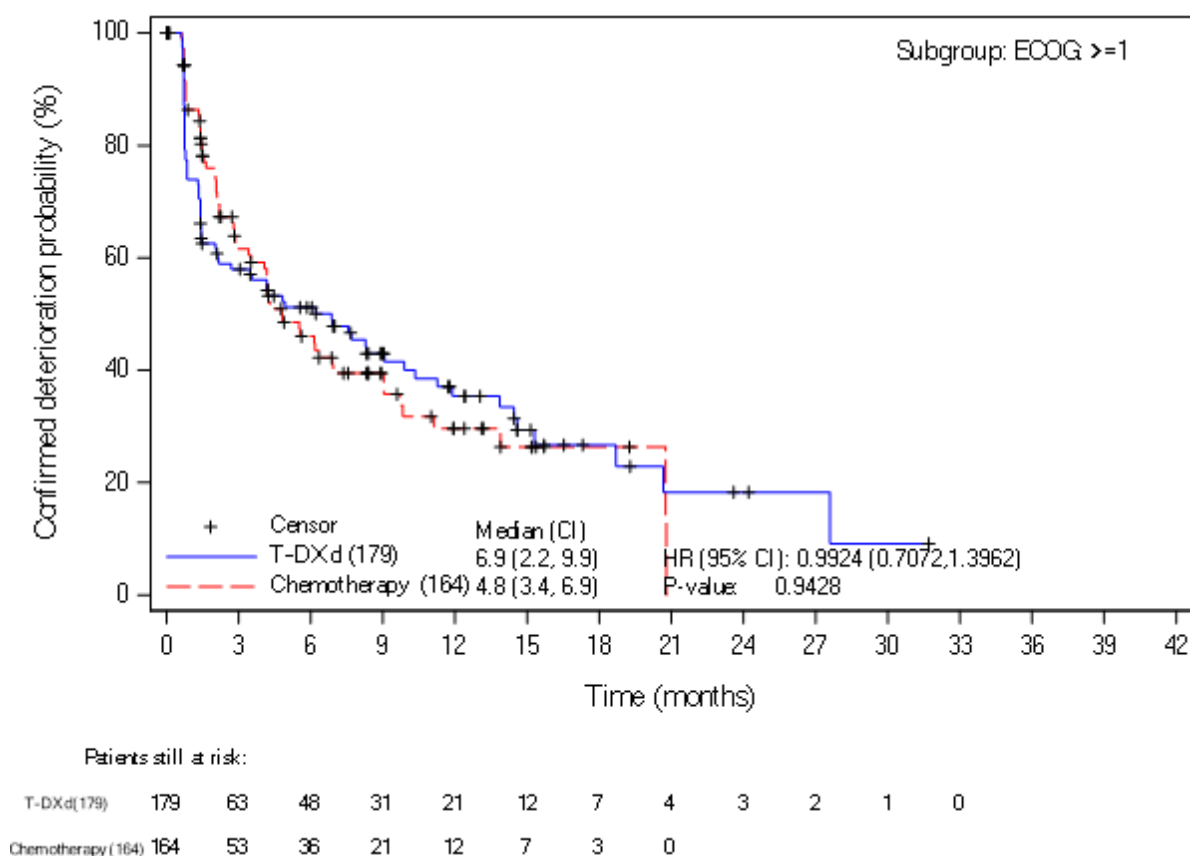


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (Subgruppe ECOG-PS: ≥ 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

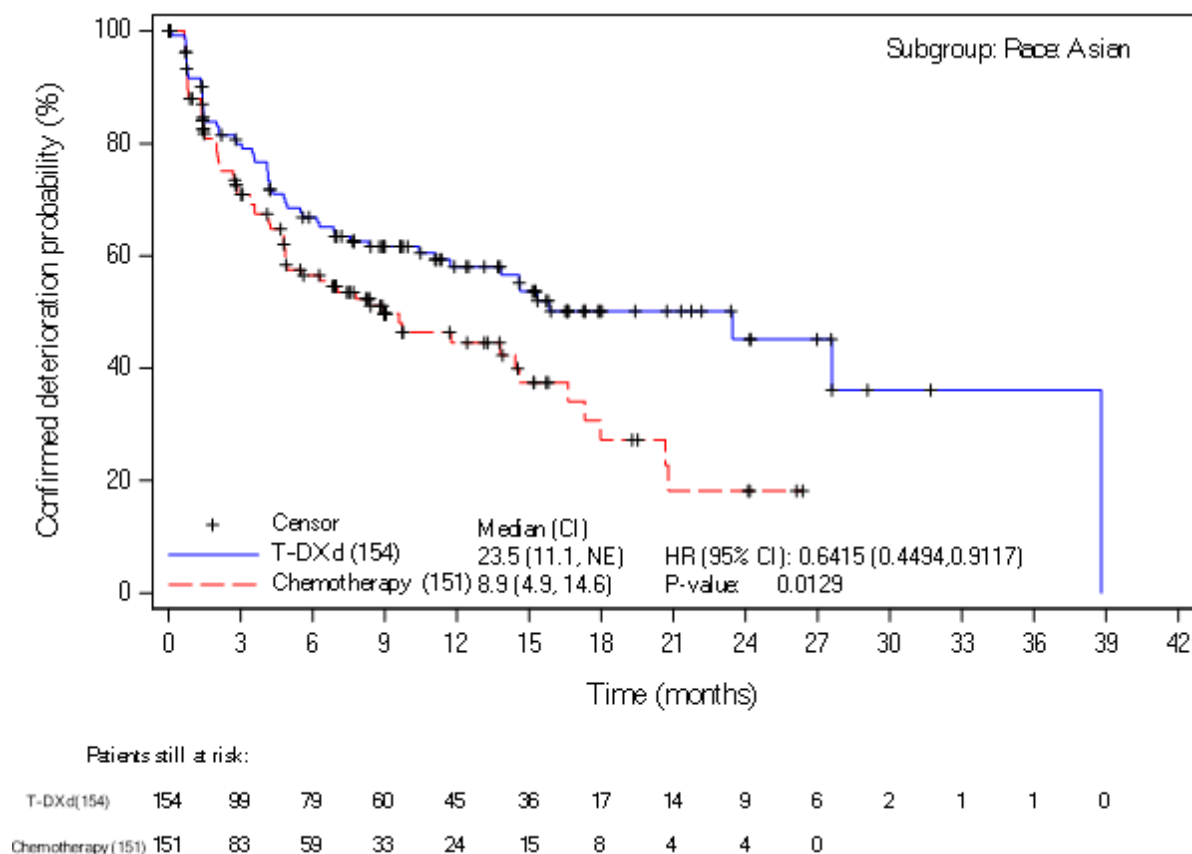


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Abstammung: Asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

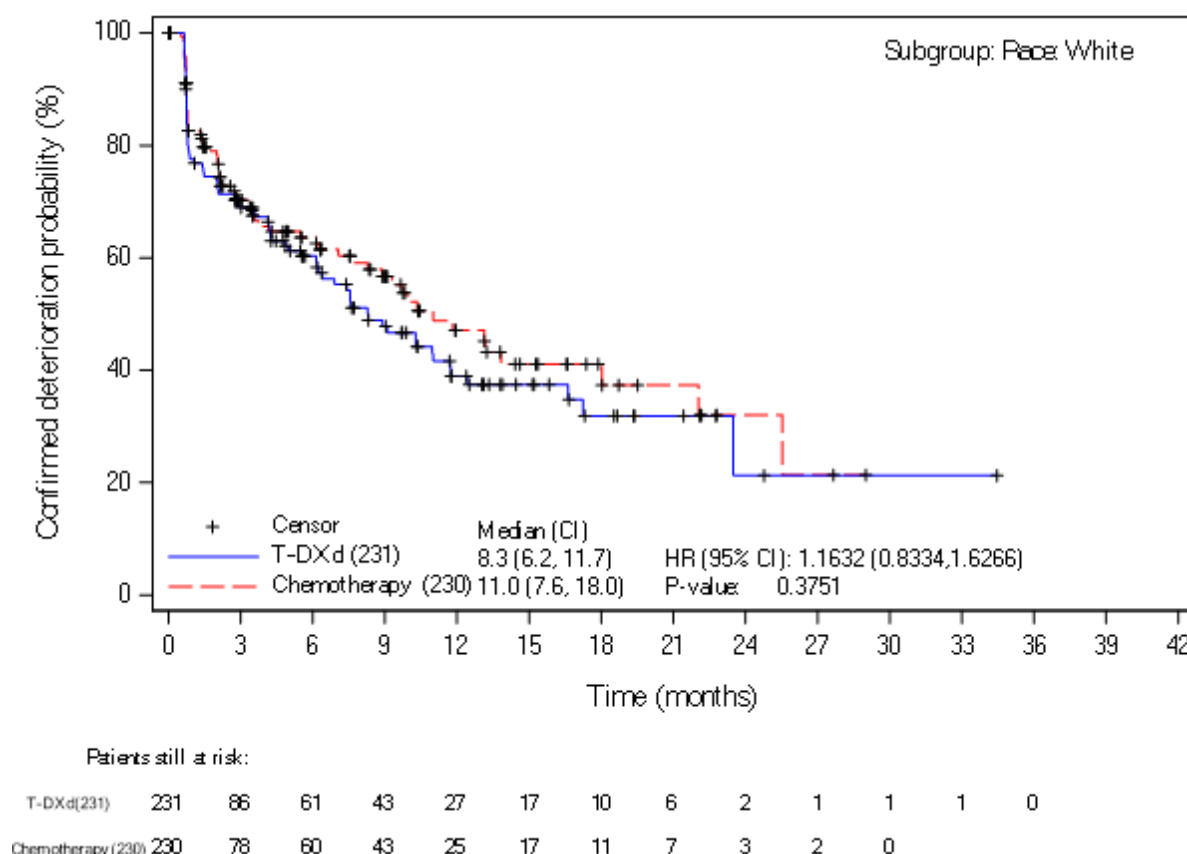


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

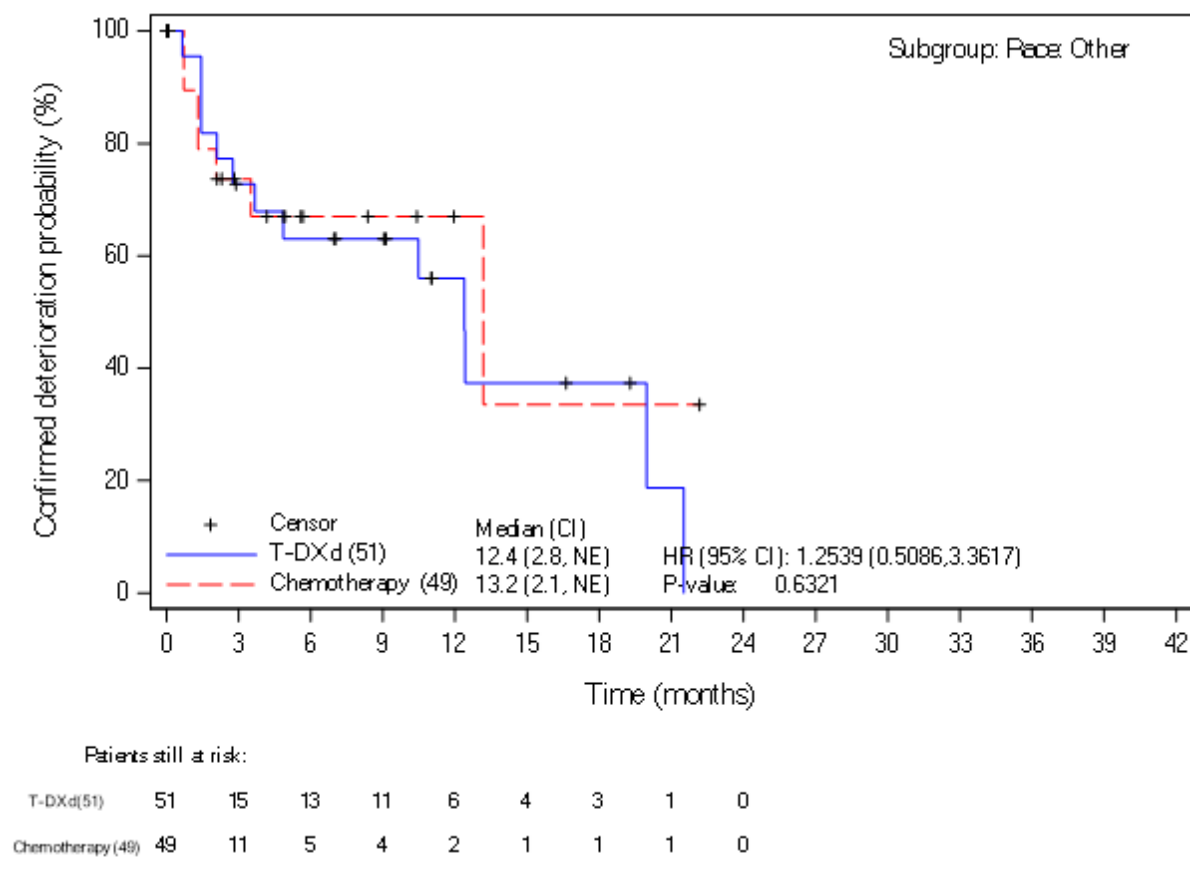


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Abstammung: Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

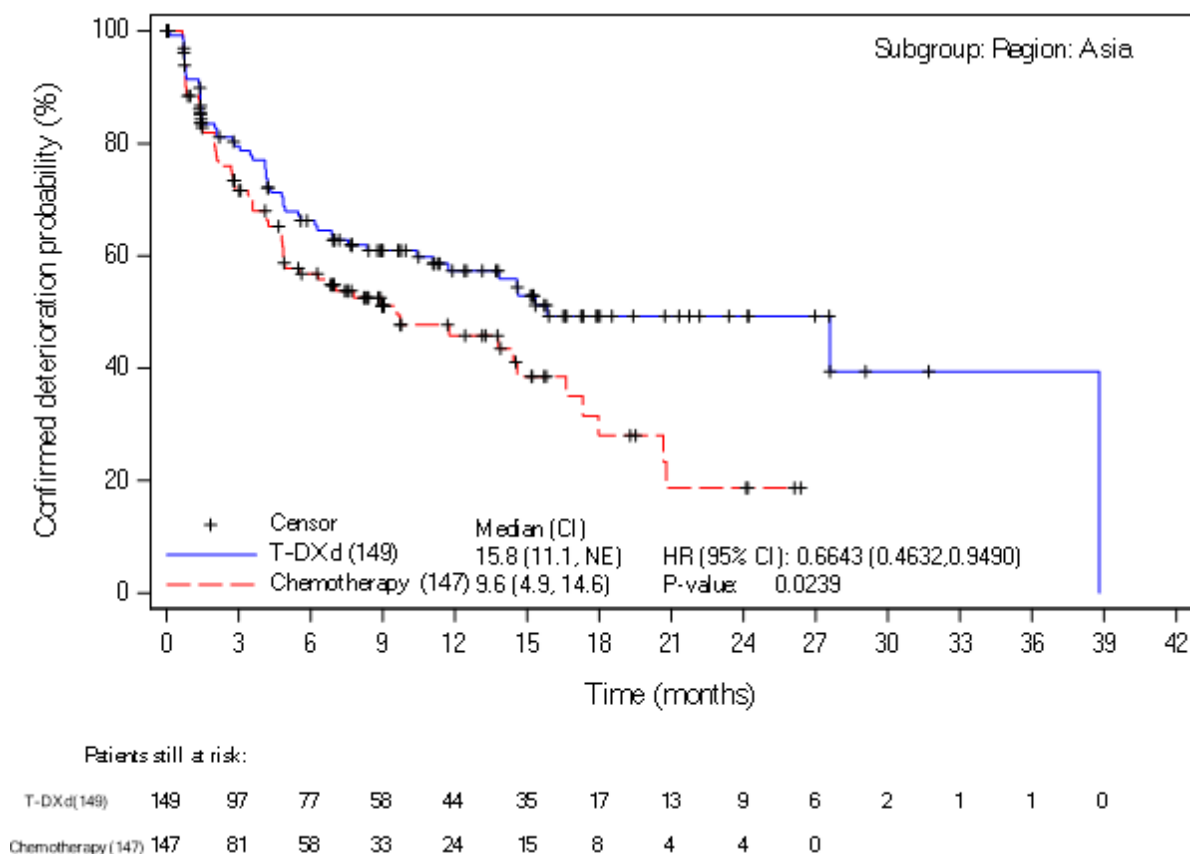


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

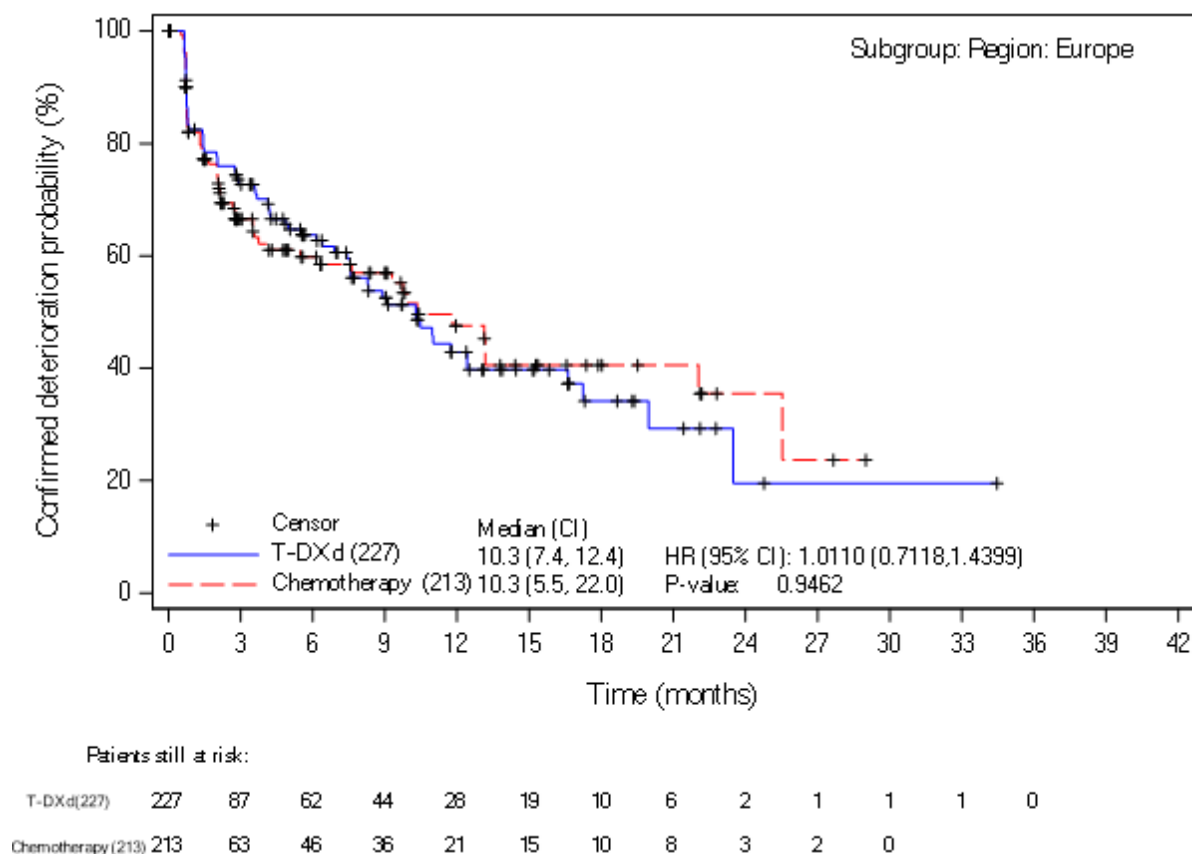


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

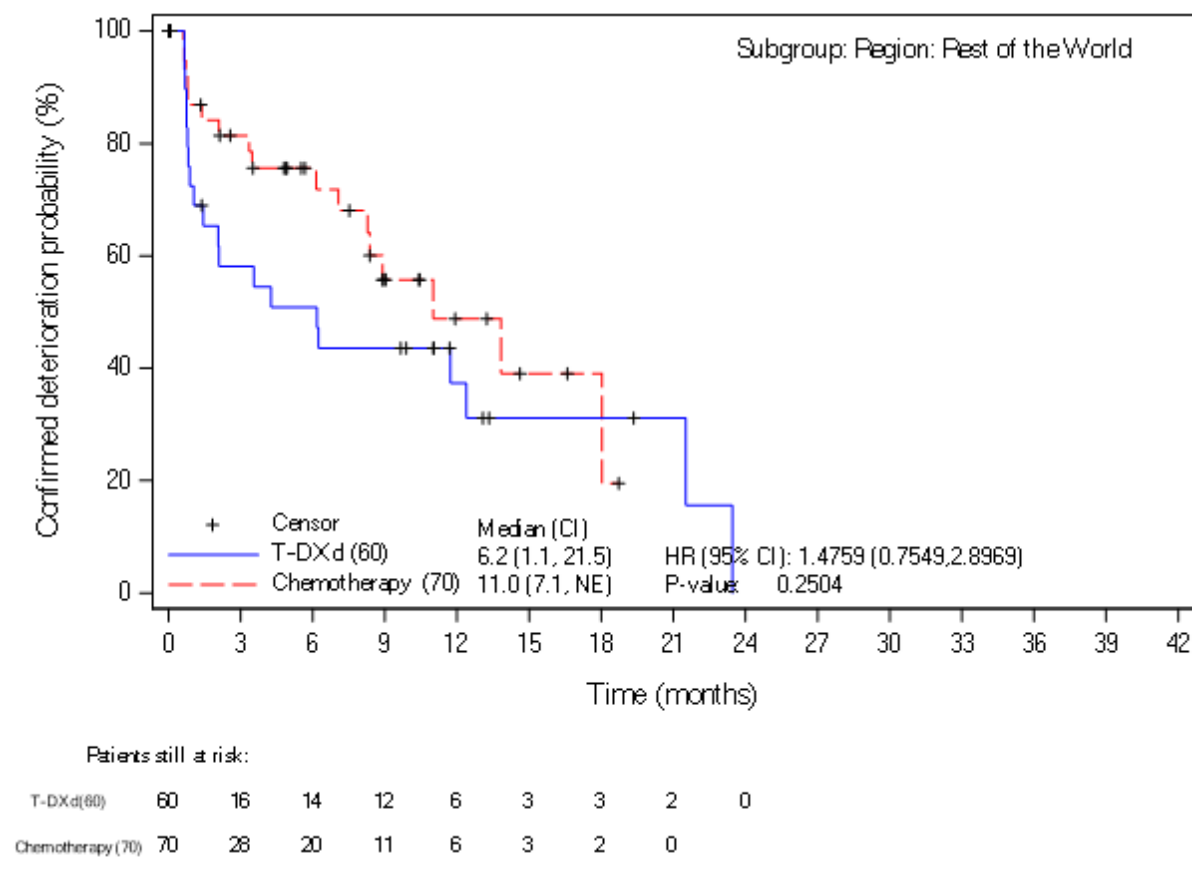


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

4.3.1.3.2.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-BR45 – Funktionsskalen (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Körperbild						
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0147 ^f						
Asien	89/149 (59,7)	2,8 [2,1; 4,9]	75/147 (51,0)	4,3 [3,2; 6,9]	1,1772 [0,8644; 1,6076]	0,3019
Europa	70/227 (30,8)	4,8 [2,8; 7,9]	80/213 (37,6)	2,9 [2,2; 4,3]	0,7457 [0,5389; 1,0294]	0,0715
Rest der Welt	22/60 (36,7)	2,8 [1,5; 4,9]	16/70 (22,9)	15,8 [2,1; NE]	1,9856 [1,0468; 3,8502]	0,0326
Sexuelle Aktivität						
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I; p-Wert Interaktionstest: p=0,0495 ^f						
ER+, PR+	31/253 (12,3)	1,4 [1,3; 2,1]	40/237 (16,9)	1,5 [0,8; 4,2]	1,6777 [1,0184; 2,7575]	0,0352
ER+, PR-	27/167 (16,2)	1,6 [0,8; 3,5]	33/181 (18,2)	0,8 [0,8; 1,5]	0,8046 [0,4795; 1,3387]	0,4165
Zukunftsperspektive						
Subgruppenanalyse: Endokrine Resistenz; p-Wert Interaktionstest: p= 0,0388 ^f						
Primär	35/128 (27,3)	6,2 [2,2; 11,1]	37/140 (26,4)	7,5 [3,4; NE]	1,2761 [0,8007; 2,0296]	0,3026
Sekundär	67/308 (21,8)	13,8 [7,6; NBB]	81/288 (28,1)	6,2 [3,5; 15,2]	0,7097 [0,5119; 0,9808]	0,0385
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0309 ^f						
Ja	49/199 (24,6)	7,0 [3,1; 12,4]	53/208 (25,5)	9,0 [4,2; NBB]	1,1695 [0,7902; 1,7272]	0,4350
Nein	53/237 (22,4)	12,4 [7,0; NBB]	66/222 (29,7)	6,2 [2,8; 11,0]	0,6445 [0,4472; 0,9244]	0,0169
a: Datenschnitt vom 18.03.2024						
b: Analysepopulation: FAS						
c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet						

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells						
e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test						
f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Funktionsskalen Körperbild, Sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive.

Für die Funktionsskala Körperbild ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal *Region*. Es zeigte sich ein signifikanter Effekt bei Patient*innen mit der Merkmalsausprägung Rest der Welt zuungunsten von T-DXd. Bei Patient*innen aus Asien und Europa war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Für die Funktionsskala Sexuelle Aktivität ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I*. Bei Patient*innen mit positiven Östrogenrezeptor- und positivem Progesteronrezeptor-Status konnte ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit positiven Östrogenrezeptor- und negativem Progesteronrezeptor-Status war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Für die Funktionsskala Zukunftsperspektive ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *Endokrine Resistenz* und *Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen*. Bei Patient*innen mit sekundärer endokrinen Resistenz konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit primärer endokrinen Resistenz war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen, die keine vorherige Therapie mit Anthrazyklinen erhalten haben, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit Anthrazyklinen erhalten haben, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

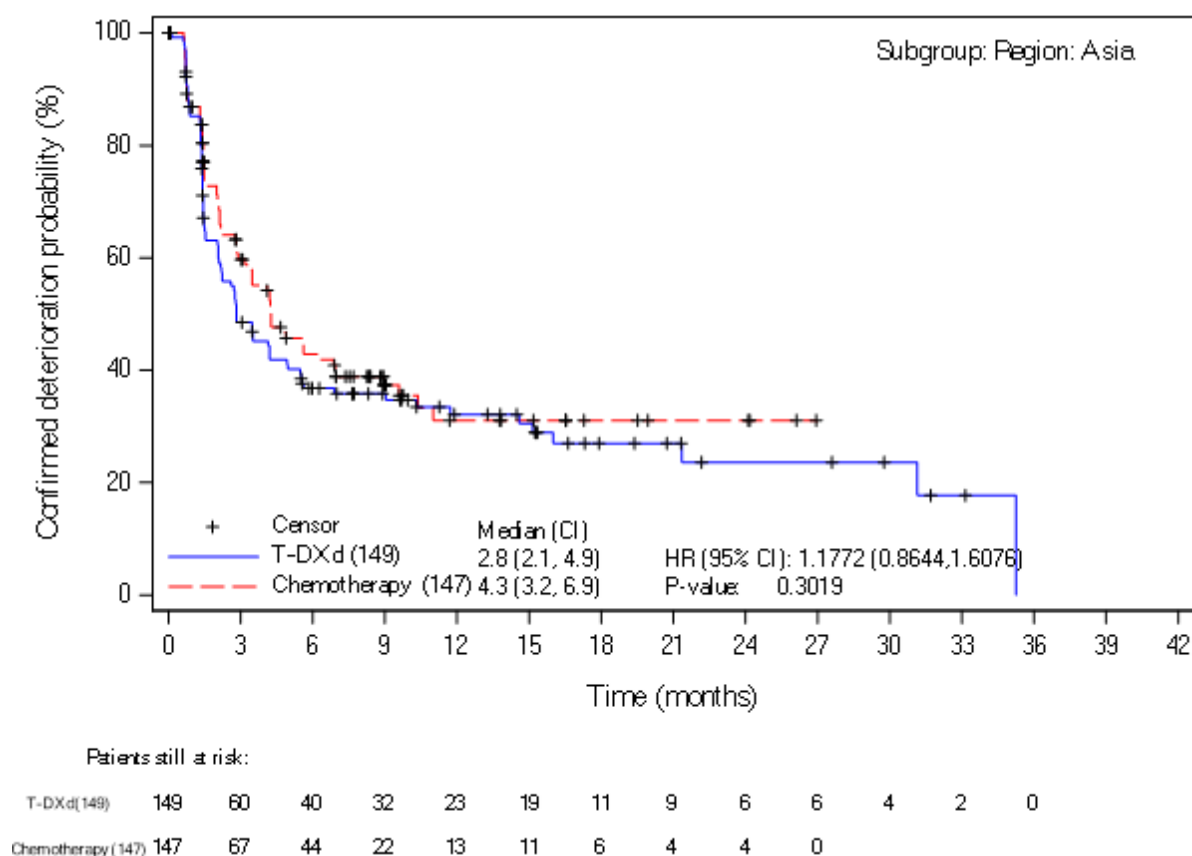


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

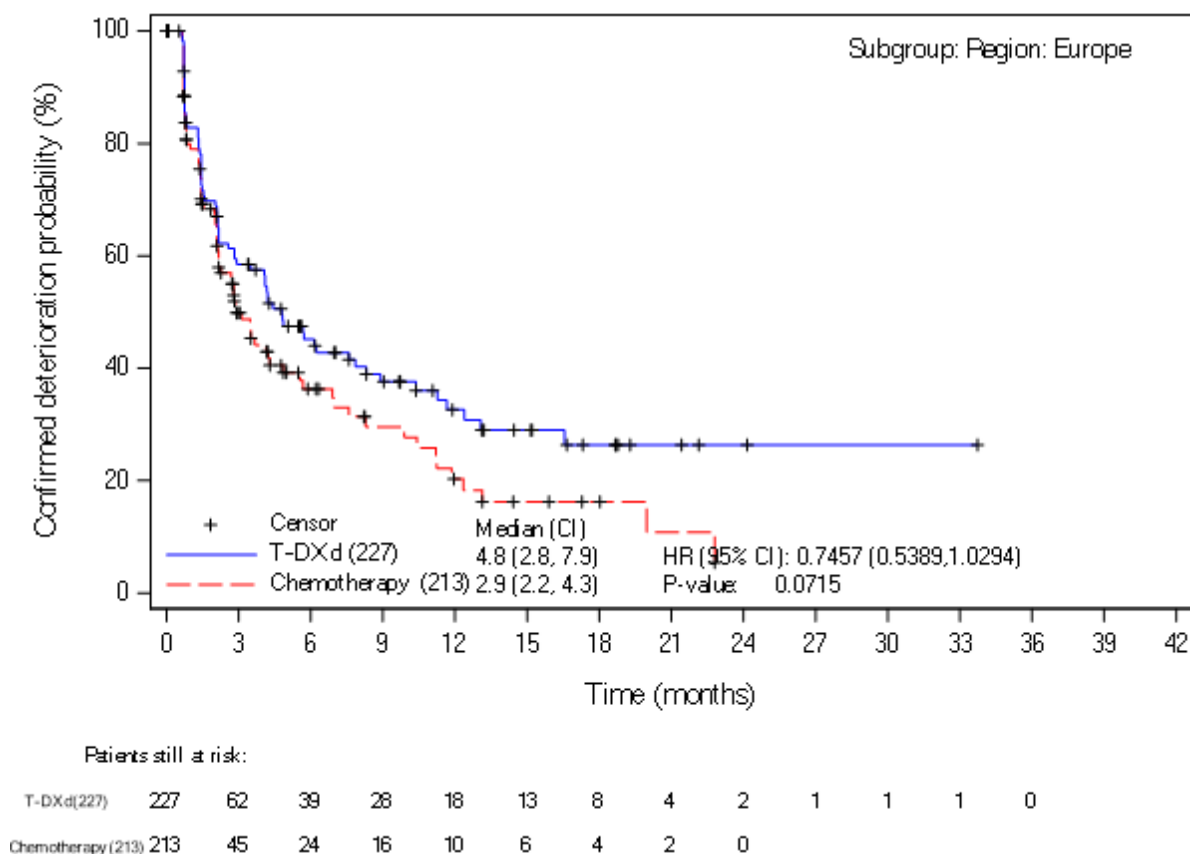


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

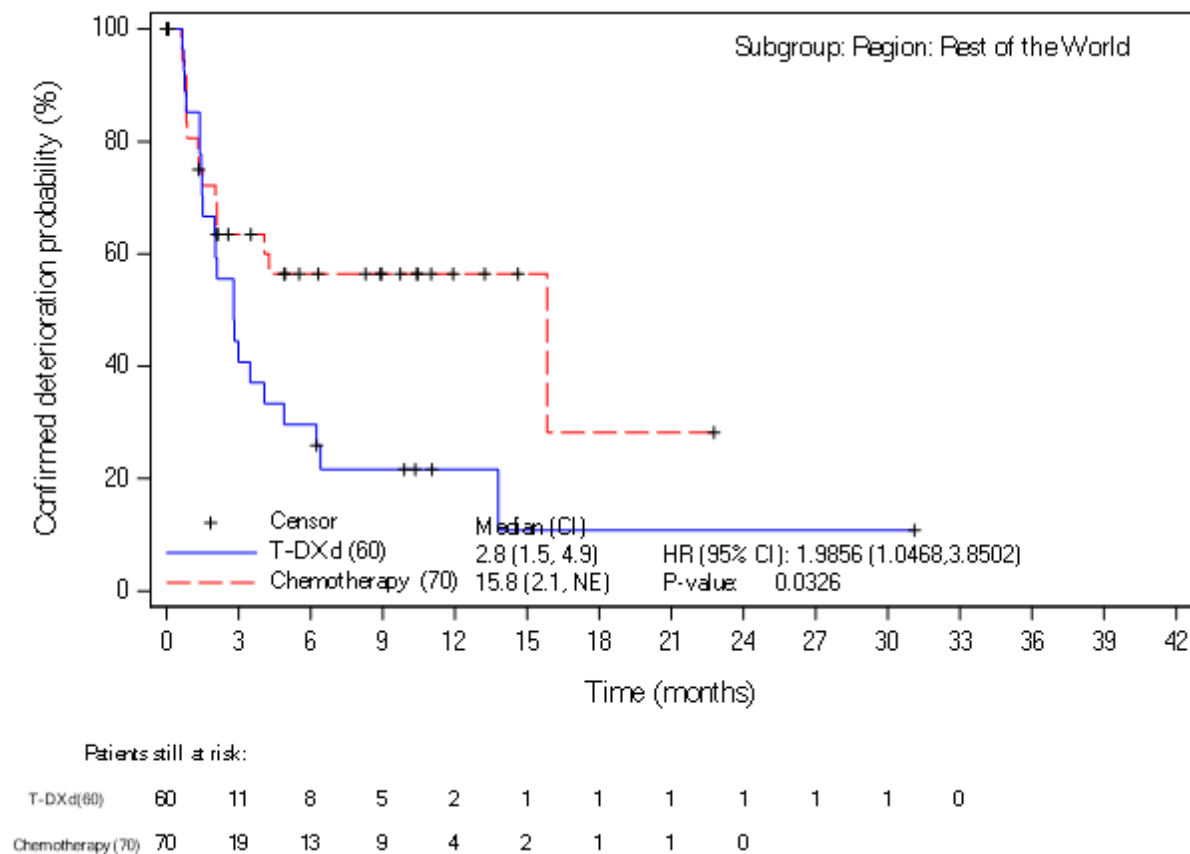


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

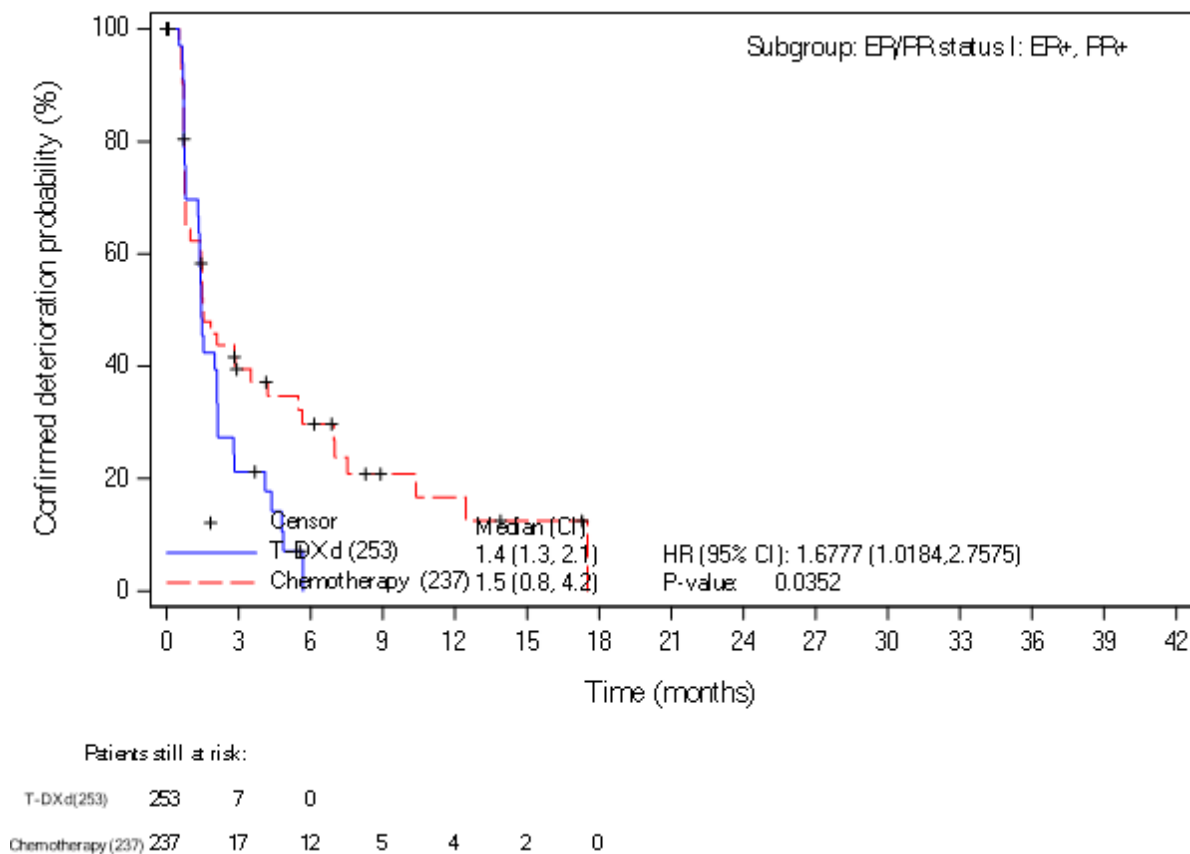


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR+) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; PR: Progesteronrezeptor QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

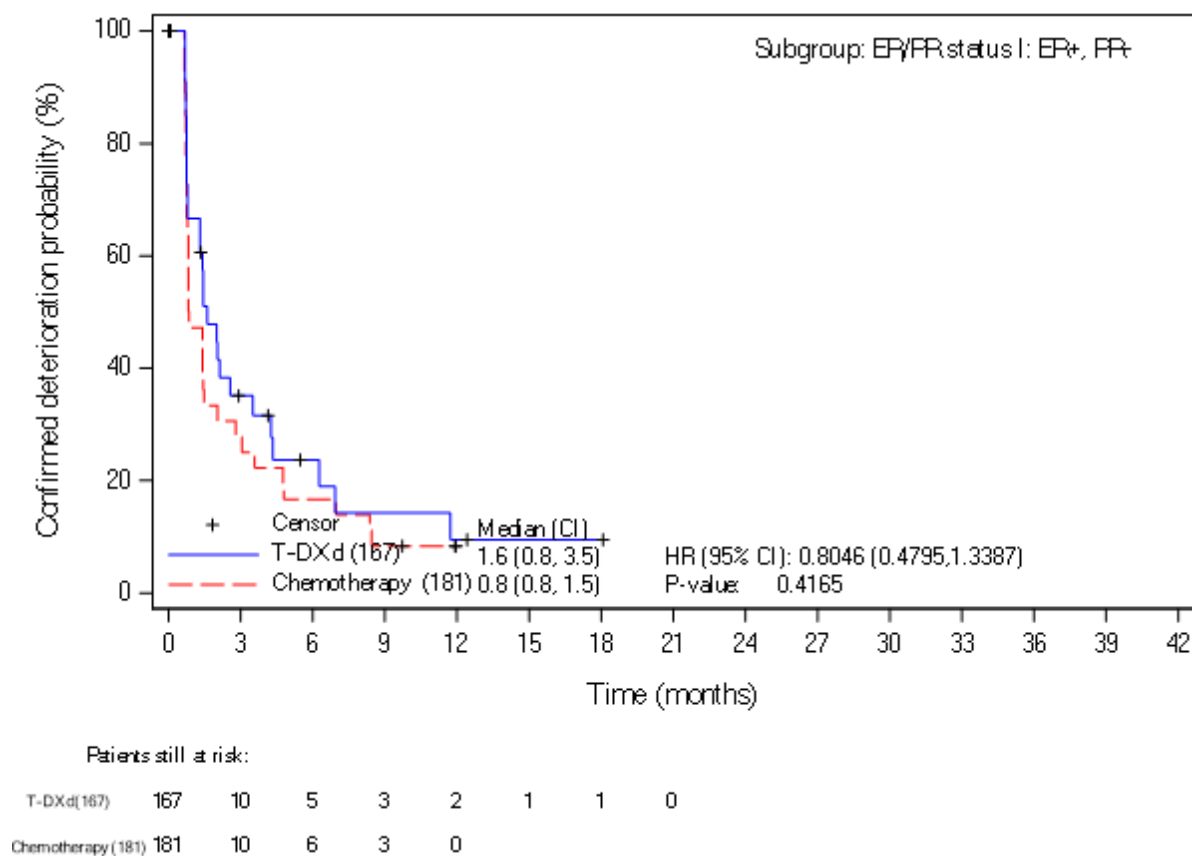


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Sexuelle Aktivität (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I: ER+, PR-) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; PR: Progesteronrezeptor QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

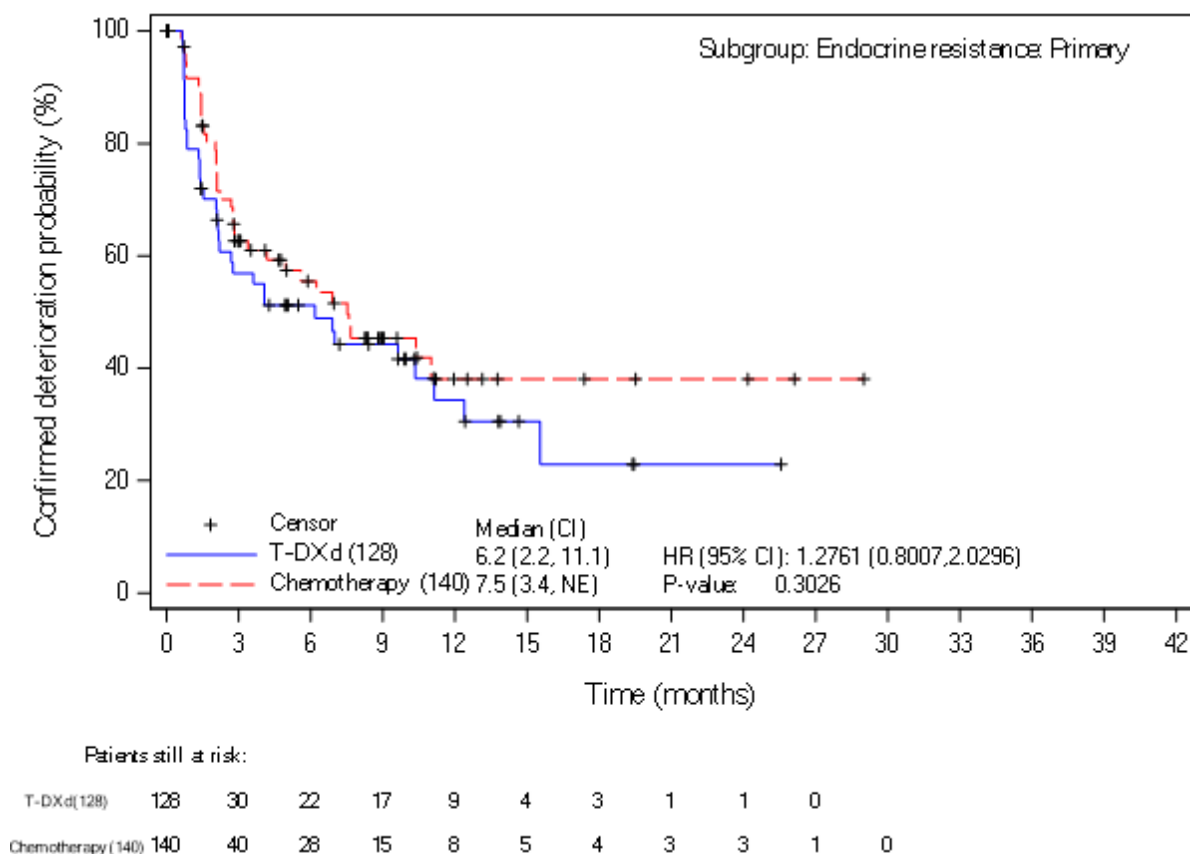


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Endokrine Resistenz: Primär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

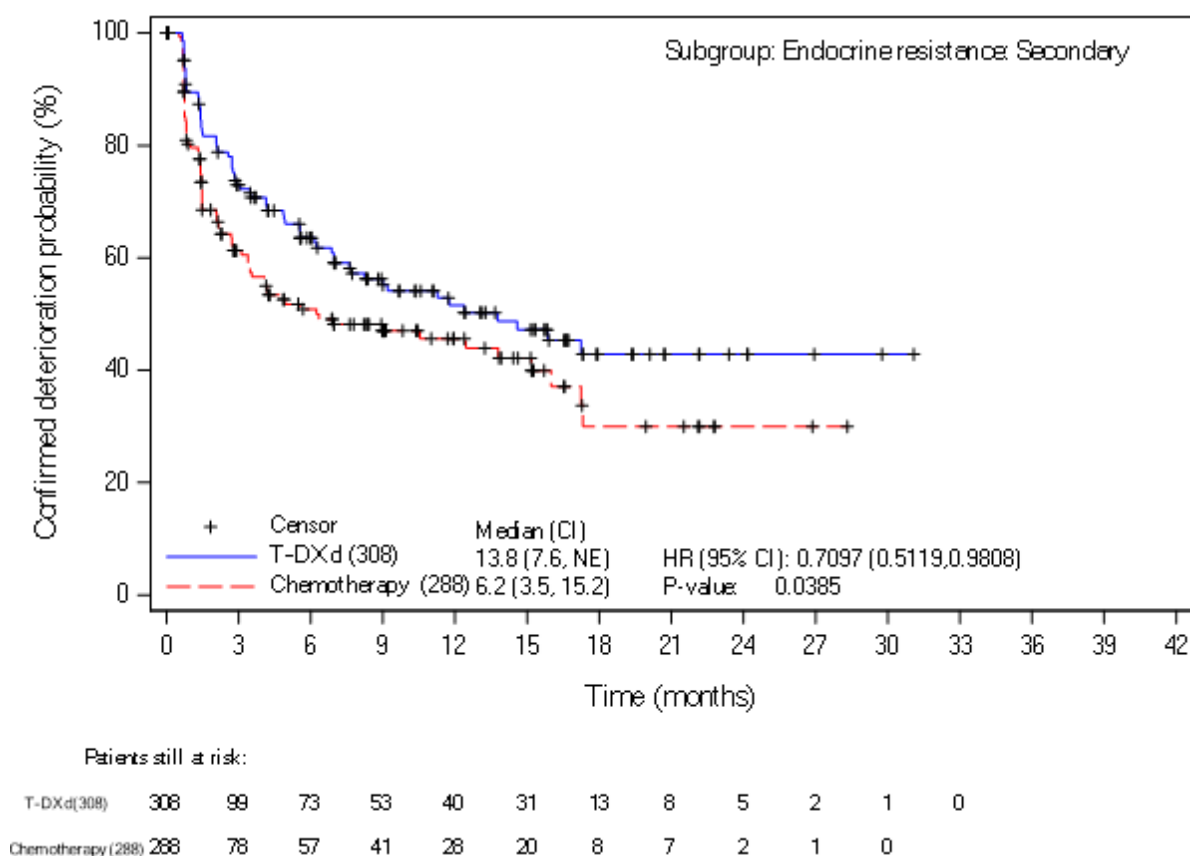


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Endokrine Resistenz: Sekundär) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

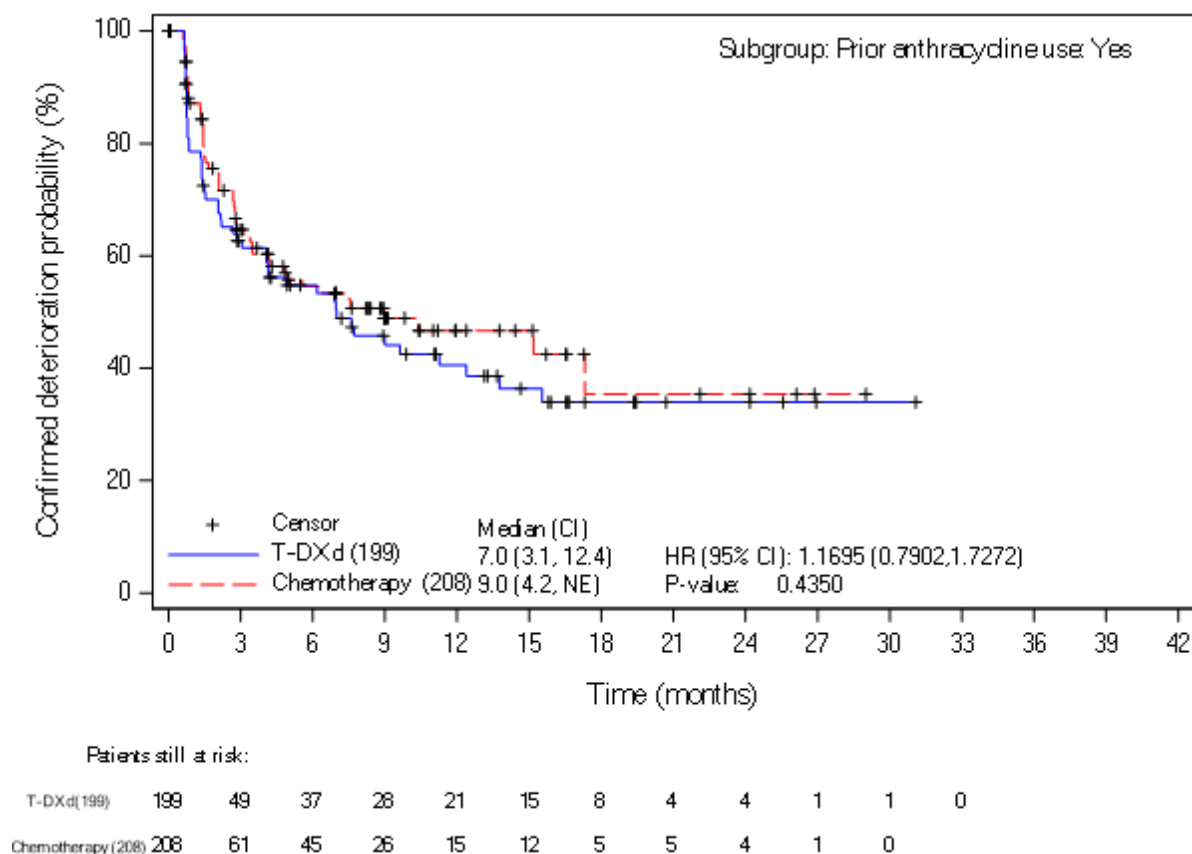


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

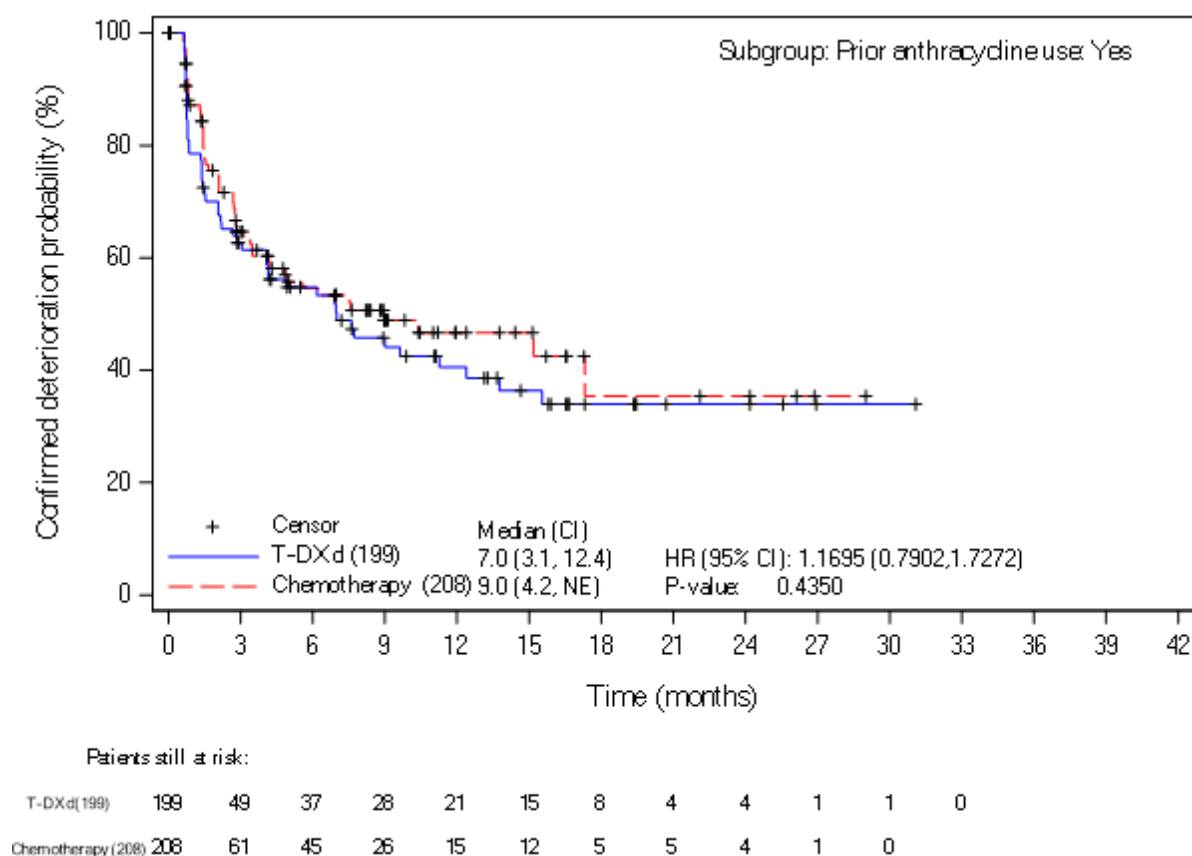


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Körperbild						
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0368 ^f						
Asien	48/149 (32,2)	NBB [14,6; NBB]	60/147 (40,8)	9,0 [5,6; NBB]	0,6940 [0,4723; 1,0143]	0,0581
Europa	52/227 (22,9)	12,4 [5,7; NBB]	57/213 (26,8)	9,1 [4,9; 13,2]	0,8868 [0,6069; 1,2928]	0,5294
Rest der Welt	14/60 (23,3)	8,9 [1,5; NBB]	10/70 (14,3)	NBB [8,4; NBB]	2,1140 [0,9423; 4,9195]	0,0660
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II; p-Wert Interaktionstest: p=0,0312 ^f						
ER ≤ 10 %	7/21 (33,3)	8,9 [1,4; NBB]	8/14 (57,1)	1,4 [0,7; 3,5]	0,1956 [0,0503; 0,6484]	0,0042
ER >10%	94/364 (25,8)	18,6 [8,9; NBB]	98/355 (27,6)	9,9 [8,3; NBB]	0,9296 [0,6995; 1,2346]	0,6091
Positiv	13/51 (25,5)	NBB [11,7; NBB]	21/61 (34,4)	10,4 [4,2; NBB]	0,6806 [0,3301; 1,3511]	0,2727
Zukunftsperspektive						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0341 ^f						
Ja	36/199 (18,1)	17,3 [7,7; NBB]	37/208 (17,8)	NBB [11,8; NBB]	1,1729 [0,7383; 1,8612]	0,4943
Nein	36/237 (15,2)	20,7 [15,9; NBB]	52/222 (23,4)	12,5 [7,6; 22,2]	0,5708 [0,3702; 0,8709]	0,0089
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: FAS c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsbereich; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des EORTC QLQ-BR45 um mindestens 10 Punkte zeigten sich Effektmodifikationen in den Funktionsskalen Körperbild und Zukunftsperspektive.

Für die Funktionsskala Körperbild ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *Region* und *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II*. Jedoch zeigten sich für das Merkmal *Region* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die jeweiligen Merkmalsausprägungen. Bezüglich des Merkmals *Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II* zeigte sich bei Patient*innen mit einer Östrogenrezeptor-expression $\leq 10\%$ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von T-DXd. Bei Patient*innen mit einer Östrogenrezeptorexpression $>10\%$ und Patient*innen, deren Östrogenrezeptor-expression als positiv eingestuft wurde, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Für die Funktionsskala Zukunftsperspektive ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal *Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen*. Bei Patient*innen, die keine vorherige Therapie mit Anthrazyklinen erhalten haben, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen, die eine vorherige Therapie mit Anthrazyklinen erhalten haben, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

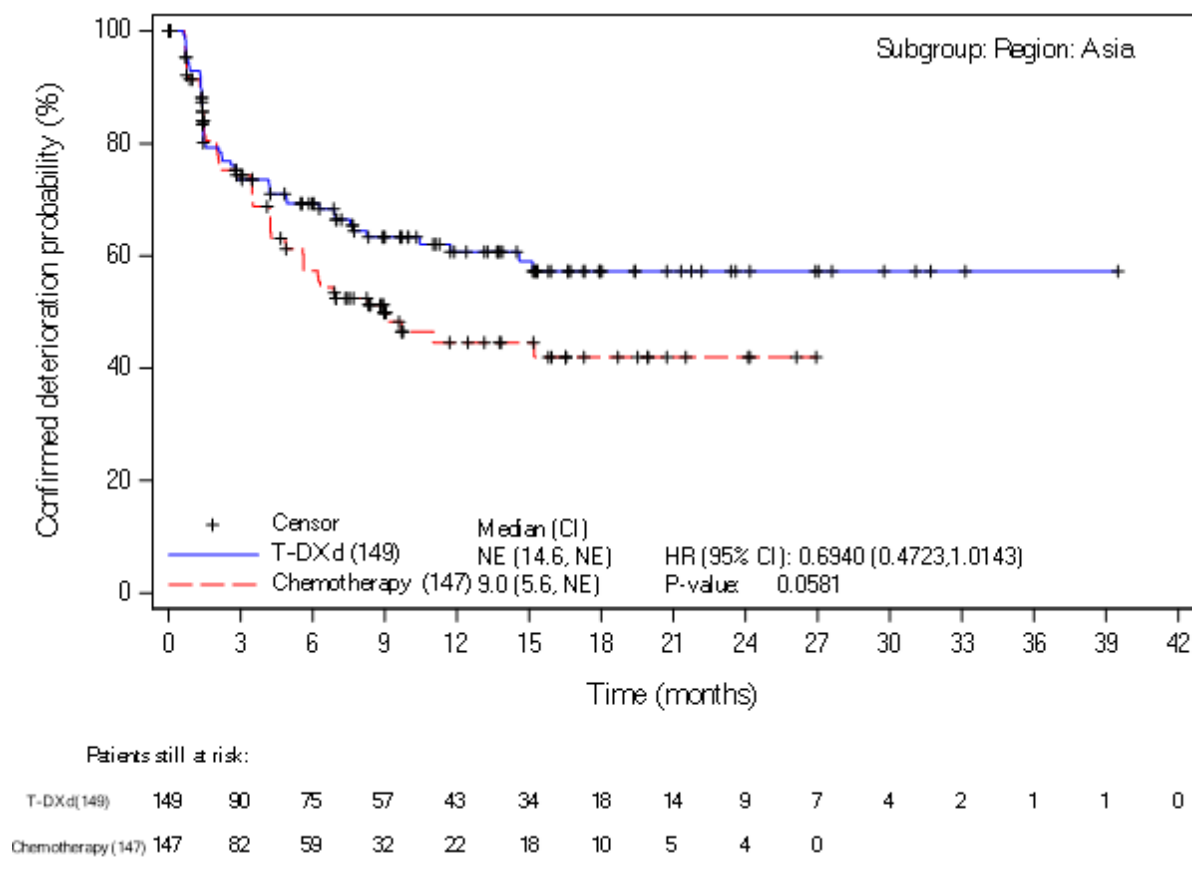


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

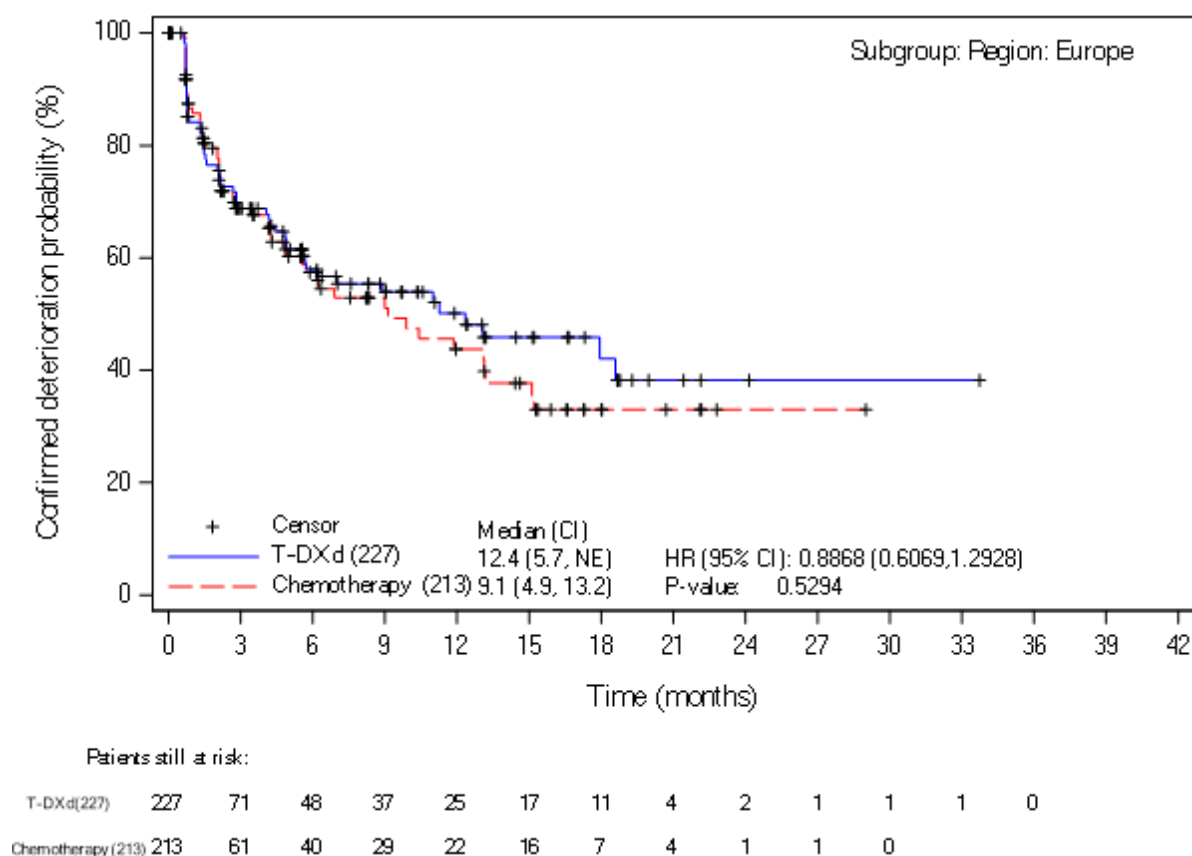


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

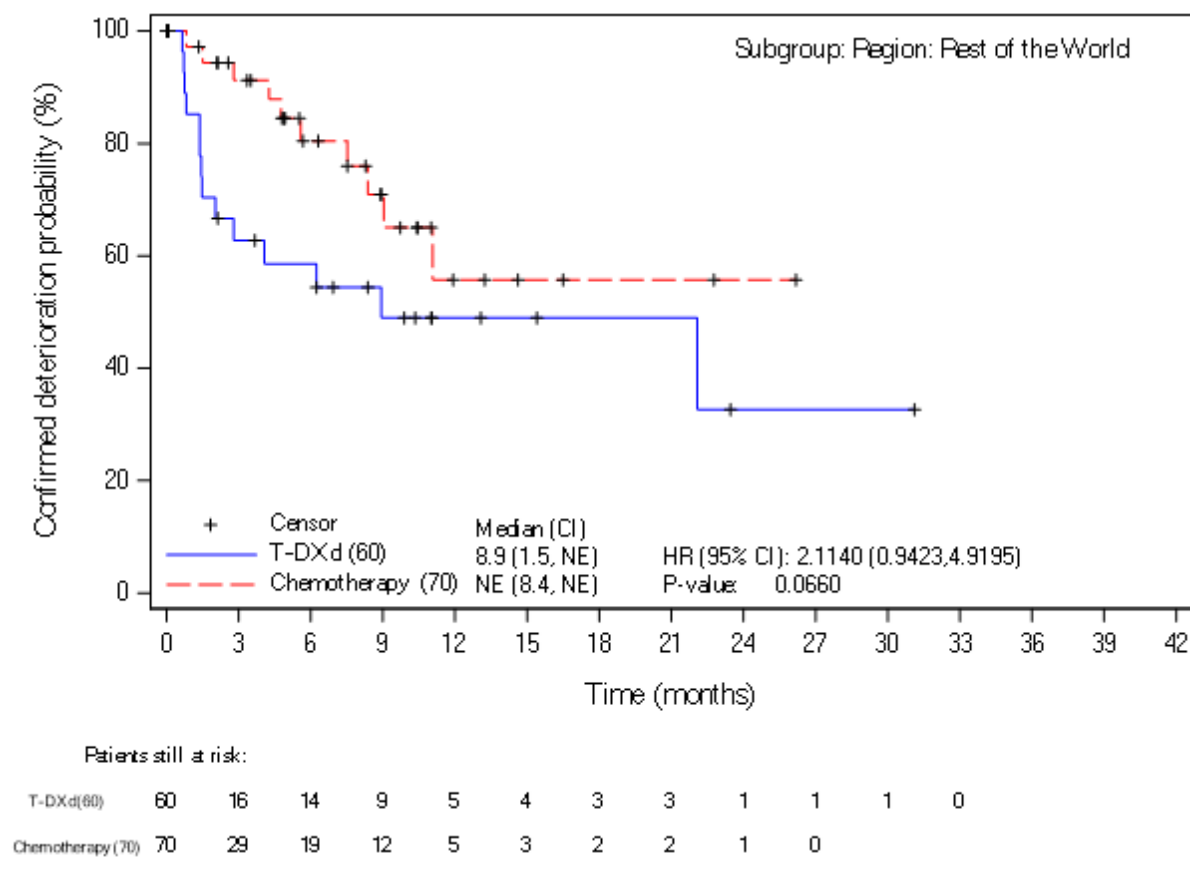


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

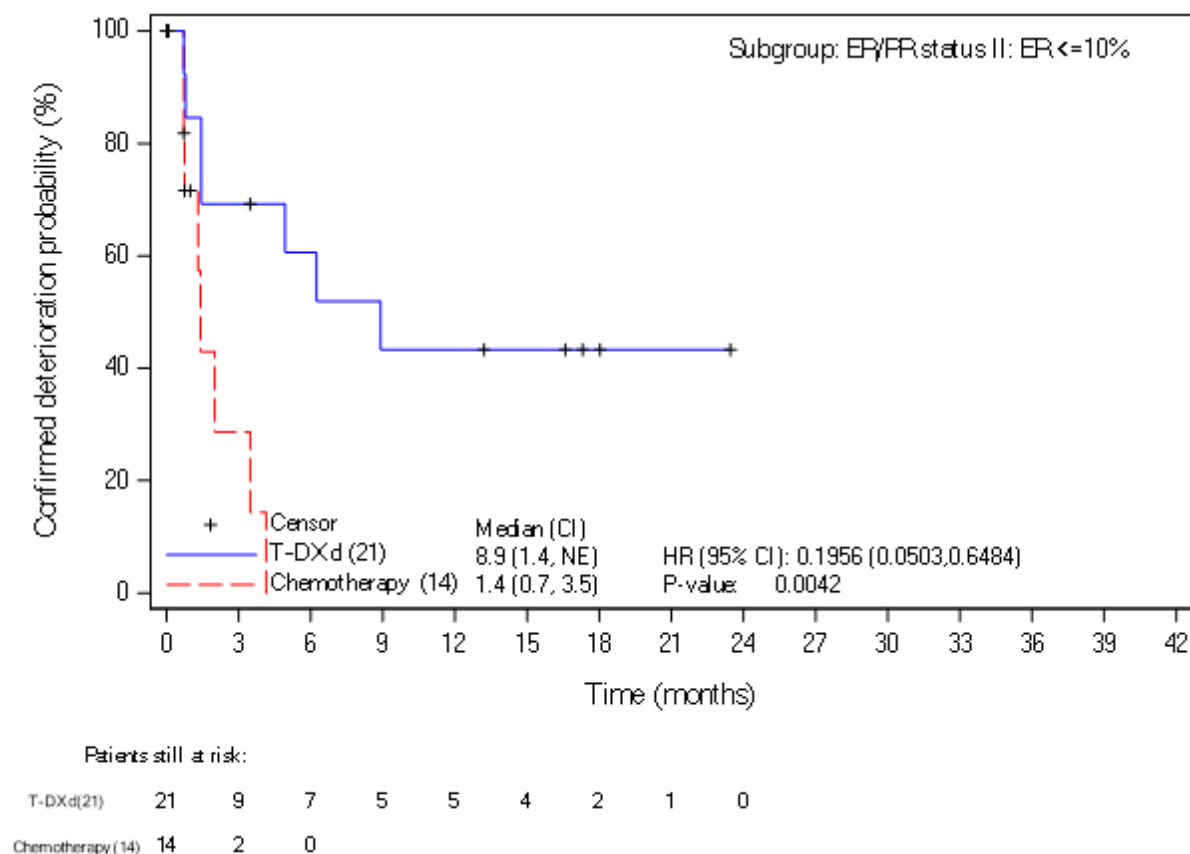


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER ≤ 10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

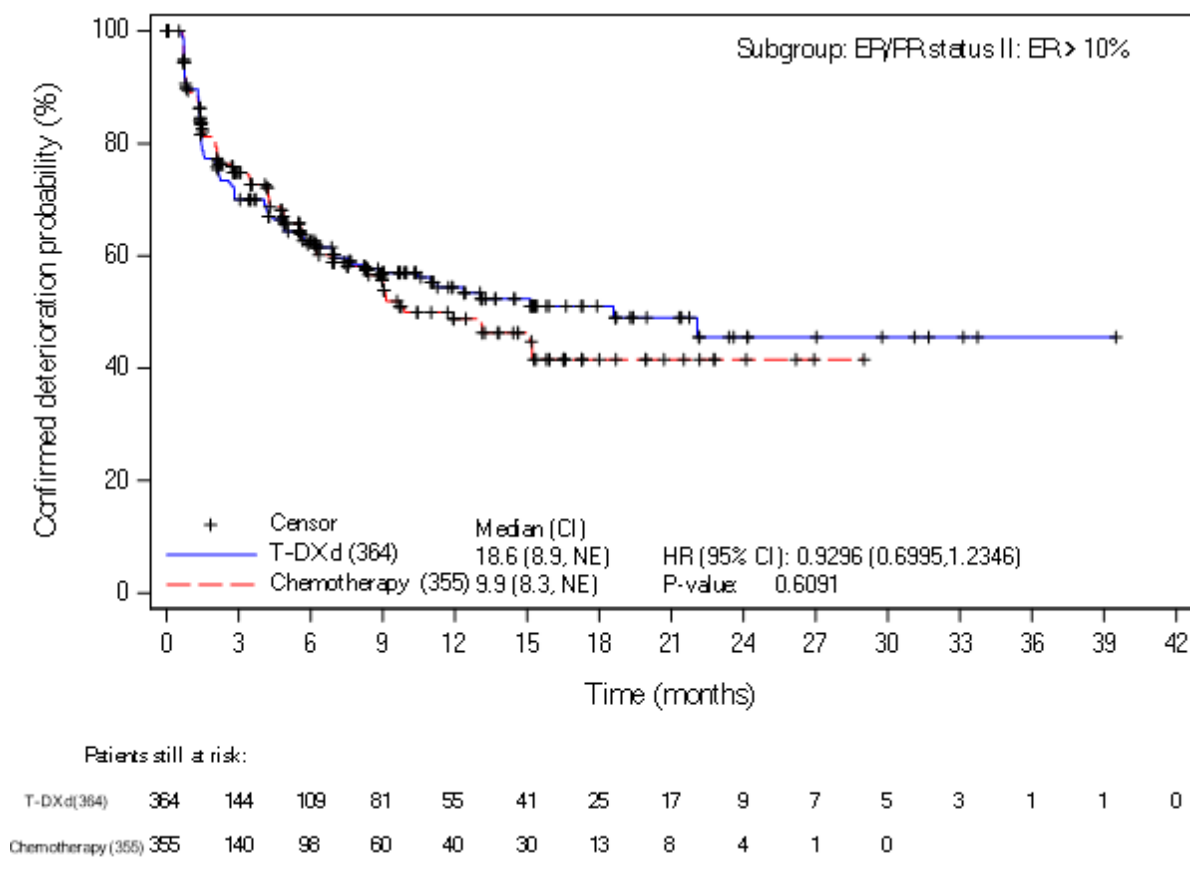


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: ER > 10 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

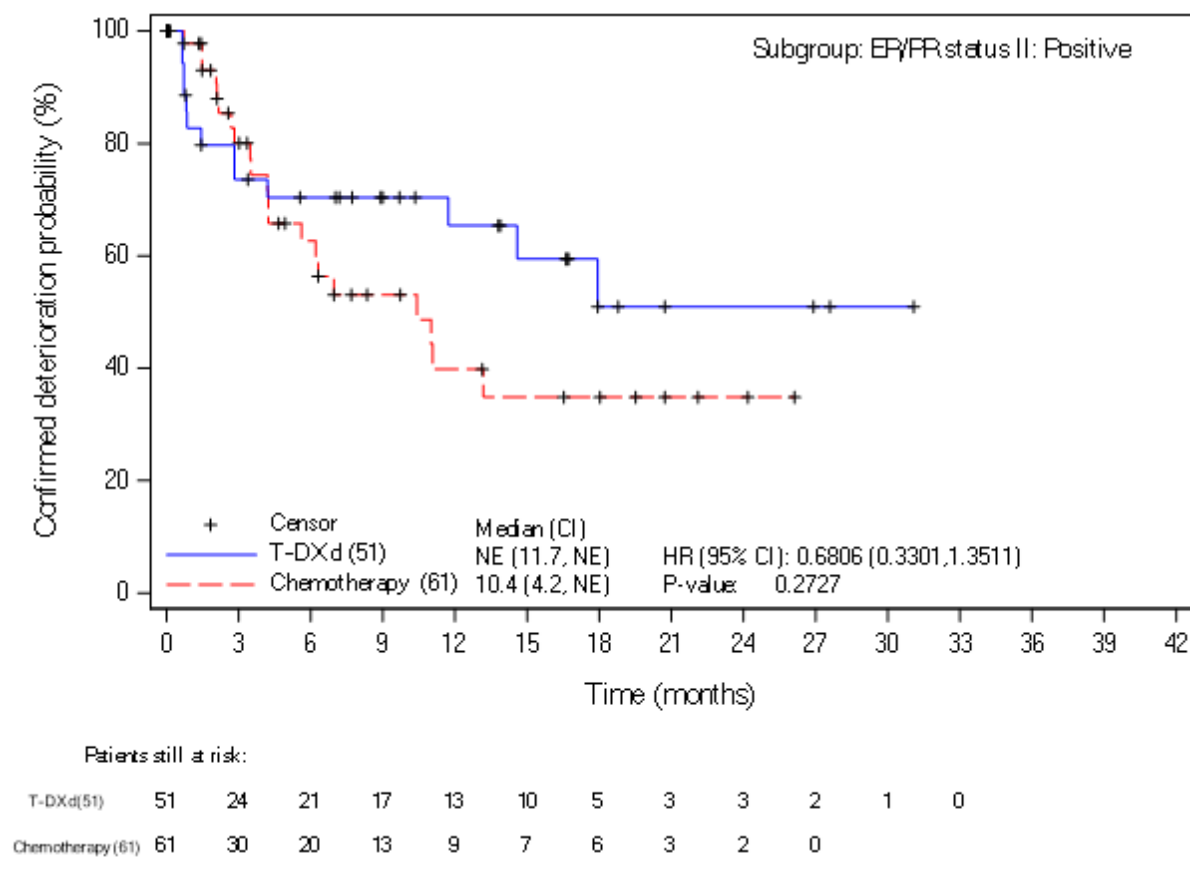


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Körperbild (Subgruppe Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II: Positiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; PR: Progesteronrezeptor; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

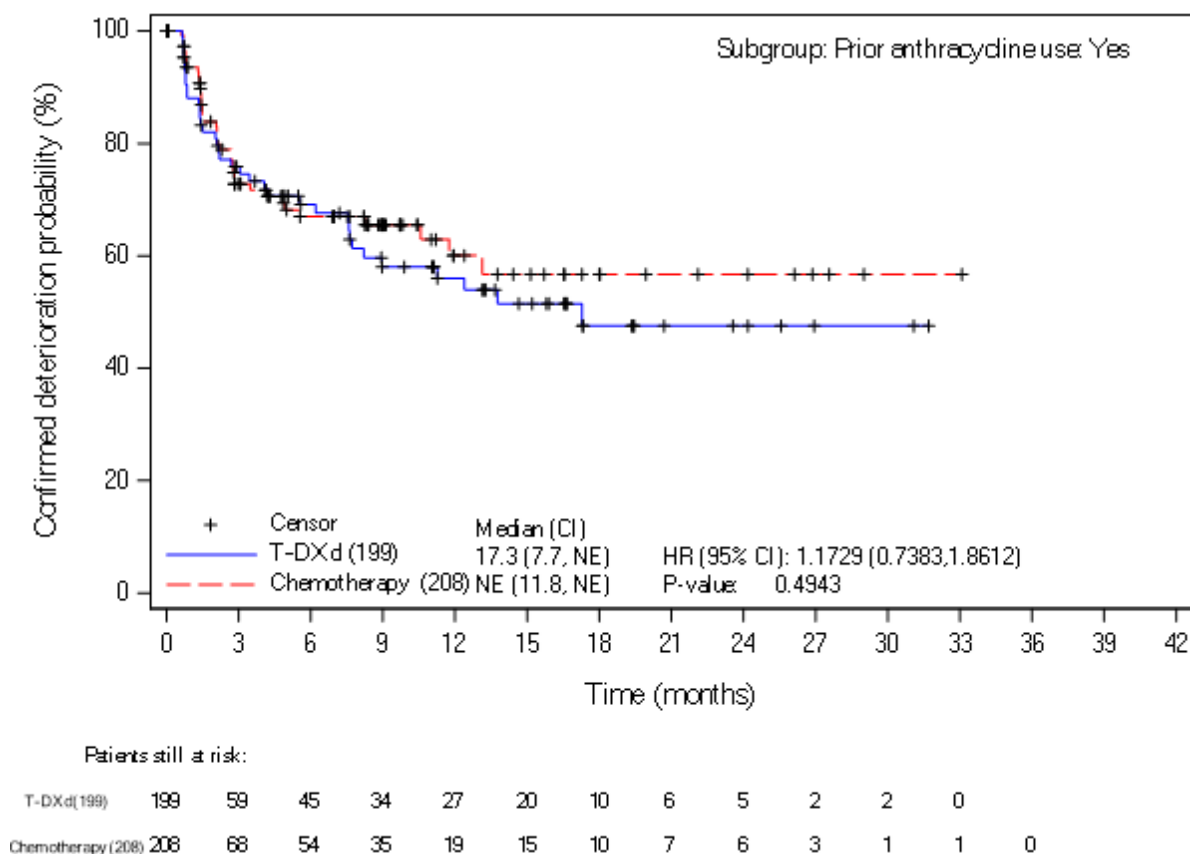


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

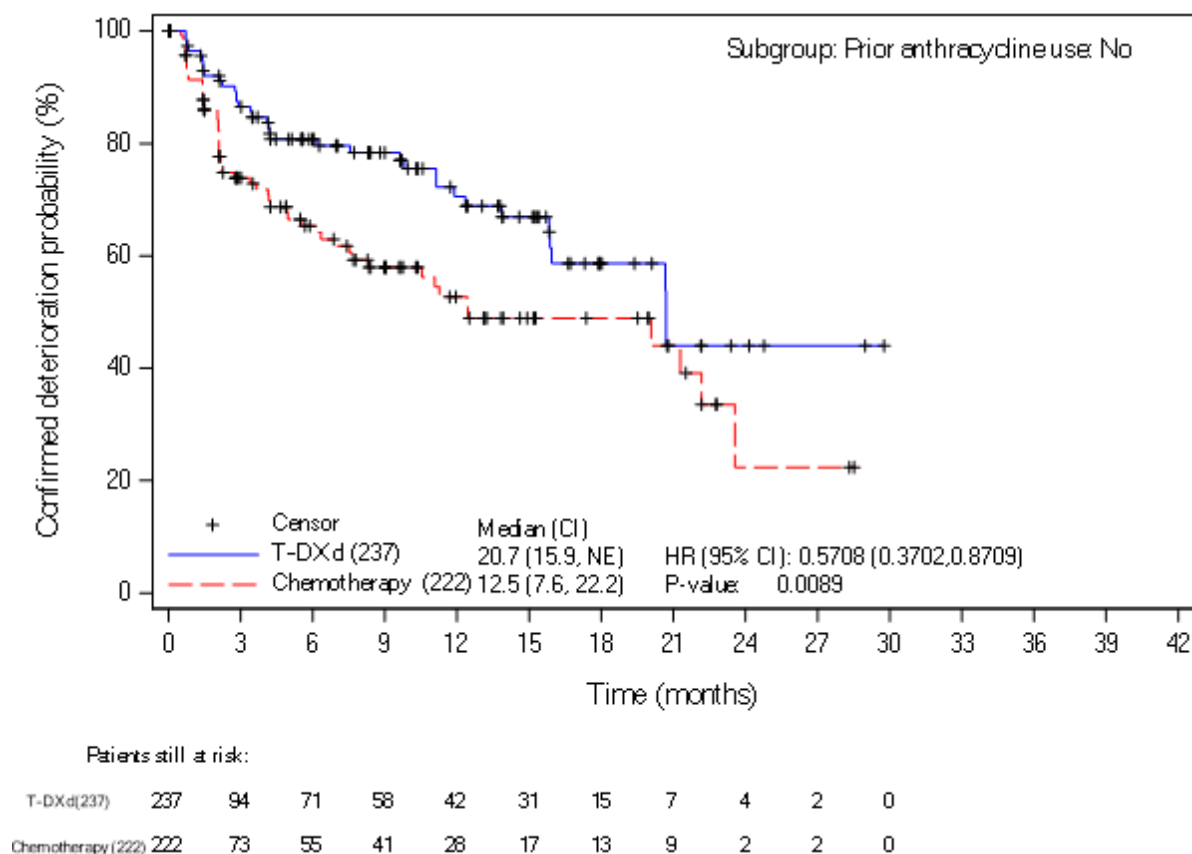


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung von EORTC QLQ-BR45: Zukunftsperspektive (Subgruppe Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen: Nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

4.3.1.3.2.10 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)**4.3.1.3.2.10.1 Sicherheit – Gesamtraten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppenanalysen)**Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0333 ^f						
Asiatisch	93/153 (60,8)	5,0 [3,8; 11,1]	59/147 (40,1)	23,5 [7,2; NBB]	1,4174 [1,0240; 1,9772]	0,0364
Kaukasisch	114/231 (49,4)	12,0 [8,7; 20,2]	110/223 (49,3)	5,9 [3,9; 14,4]	0,8071 [0,6189; 1,0527]	0,1112
Andere	22/50 (44,0)	22,8 [5,5; NBB]	16/47 (34,0)	NBB [5,5; NBB]	1,0623 [0,5489; 2,0901]	0,8582
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0456 ^f						
Asien	92/148 (62,2)	4,9 [3,2; 10,0]	60/144 (41,7)	23,5 [6,5; NBB]	1,3923 [1,0065; 1,9396]	0,0467
Europa	112/227 (49,3)	13,1 [8,1; NBB]	94/206 (45,6)	11,0 [4,1; NBB]	0,9031 [0,6853; 1,1927]	0,4694
Rest der Welt	25/59 (42,4)	22,8 [8,9; NBB]	31/67 (46,3)	13,1 [4,6; NBB]	0,6483 [0,3698; 1,1194]	0,1183
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0064 ^f						
Capecitabin	138/265 (52,1)	11,1 [3,9; 14,6]	107/249 (43,0)	14,4 [5,9; NBB]	1,0348 [0,8027; 1,3376]	0,7971
Nab-Paclitaxel	58/103 (56,3)	8,4 [3,7; 15,0]	38/101 (37,6)	NBB [7,8; NBB]	1,4127 [0,9398; 2,1477]	0,0990
Paclitaxel	33/66 (50,0)	8,7 [3,9; NBB]	40/67 (59,7)	1,8 [0,7; 4,9]	0,6243 [0,3873; 0,9986]	0,0477
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: SAF c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test						

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *Abstammung*, *Region* und *T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe*. Bei Patient*innen asiatischer Abstammung sowie aus der Region Asien konnte ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen kaukasischer und anderer Abstammung bzw. aus der Region Europa und Rest der Welt war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant.

Darüber hinaus konnte gegenüber Patient*innen, die mit Paclitaxel behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd beobachtet werden. Gegenüber Patient*innen, die mit Capecitabin oder Nab-Paclitaxel behandelt wurden, war der Unterschied hingegen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

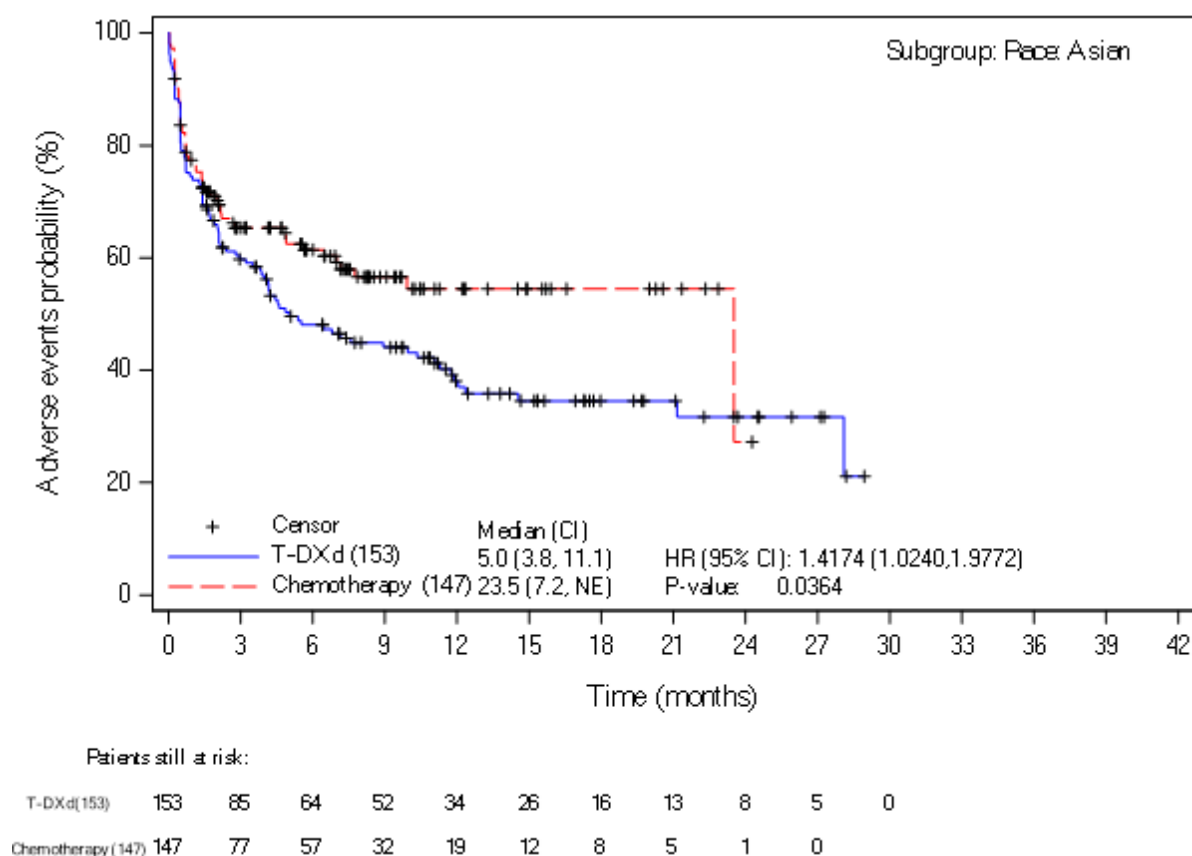


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Abstammung: Asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

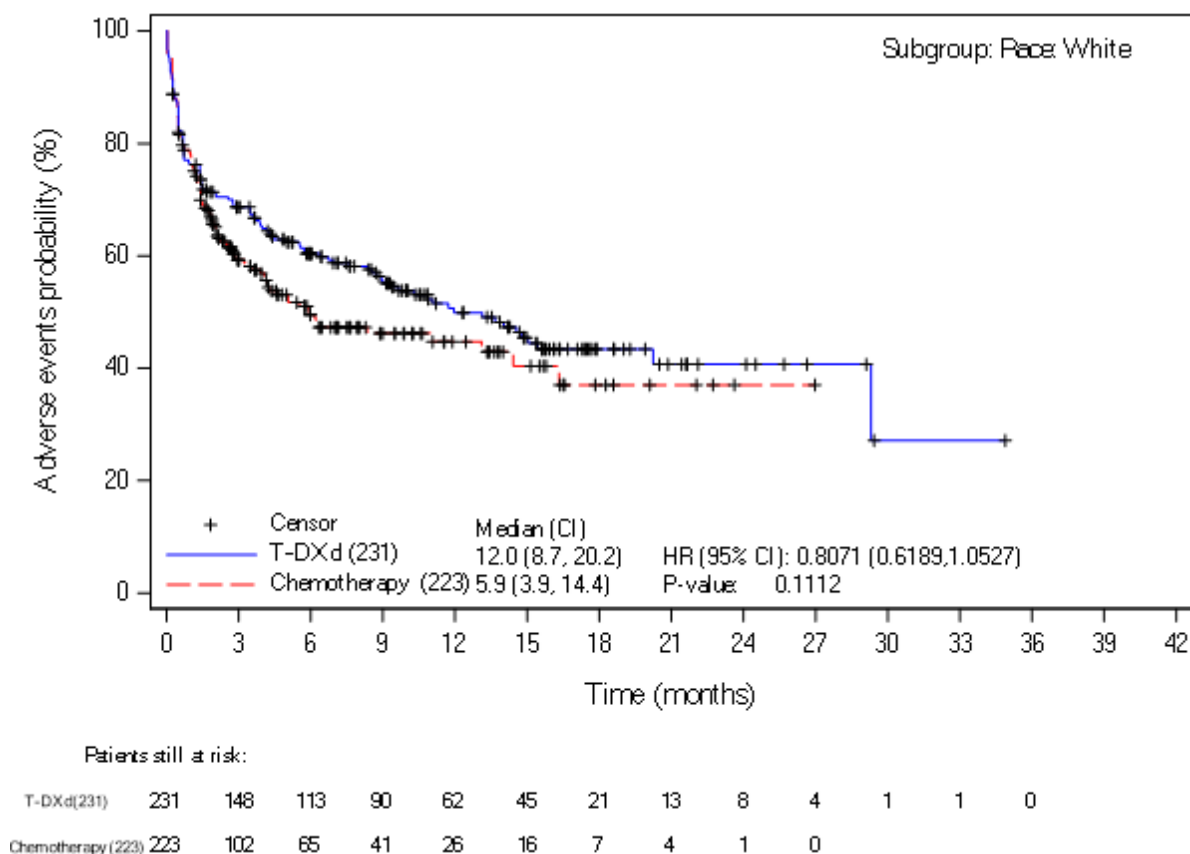


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

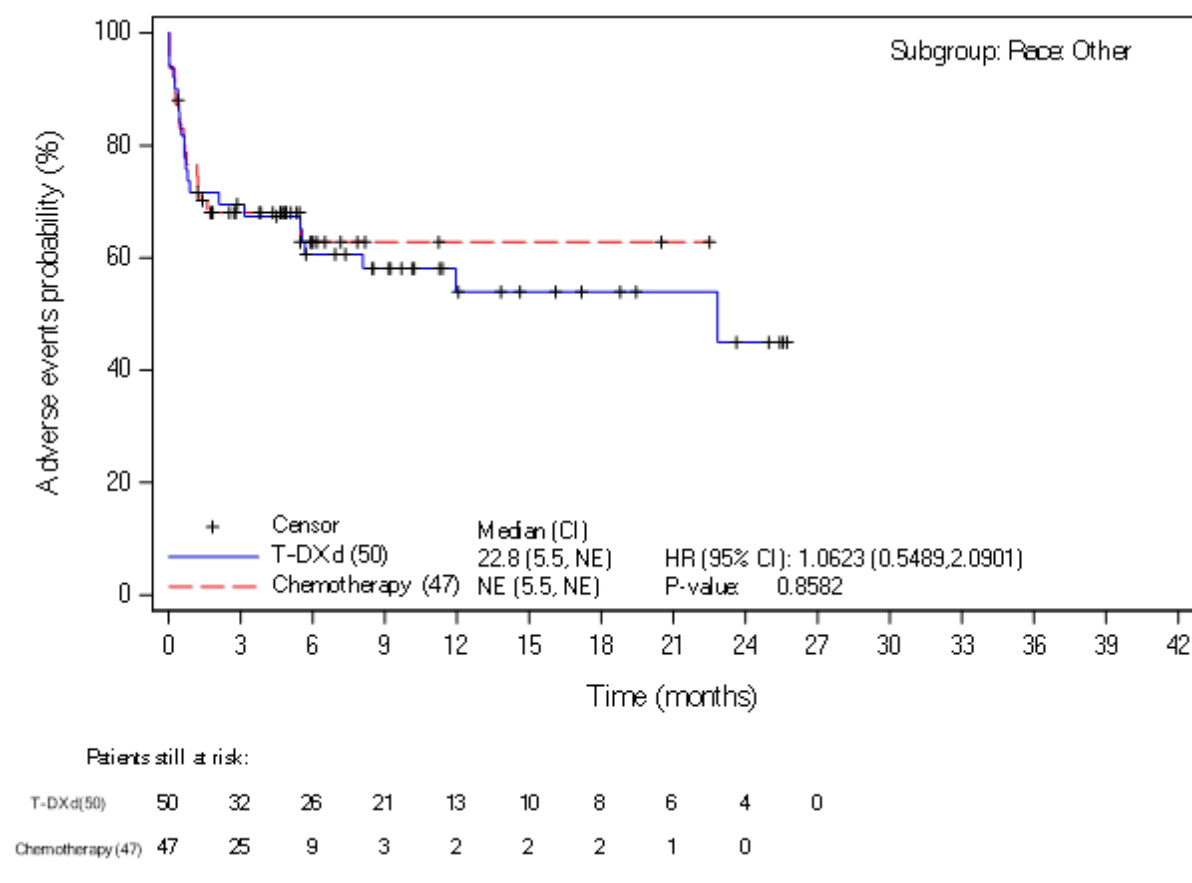


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Abstammung: Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

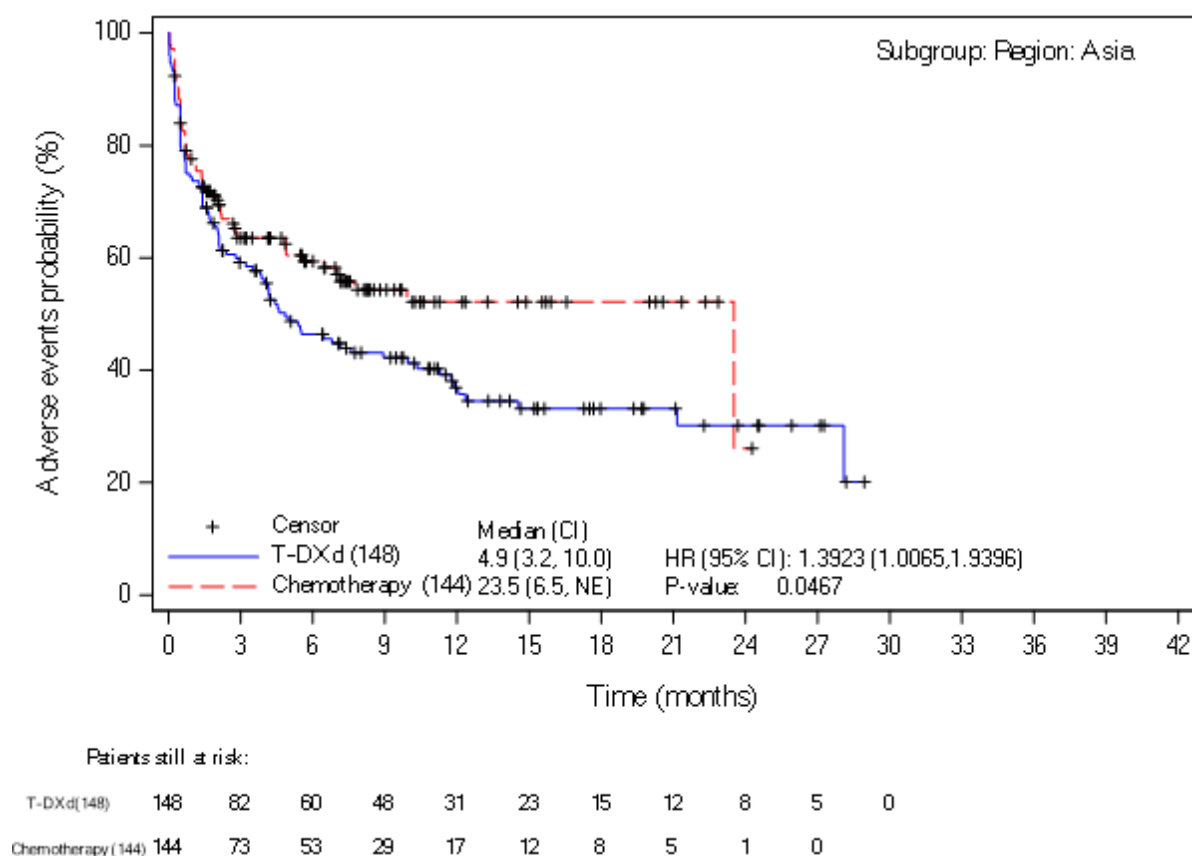


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

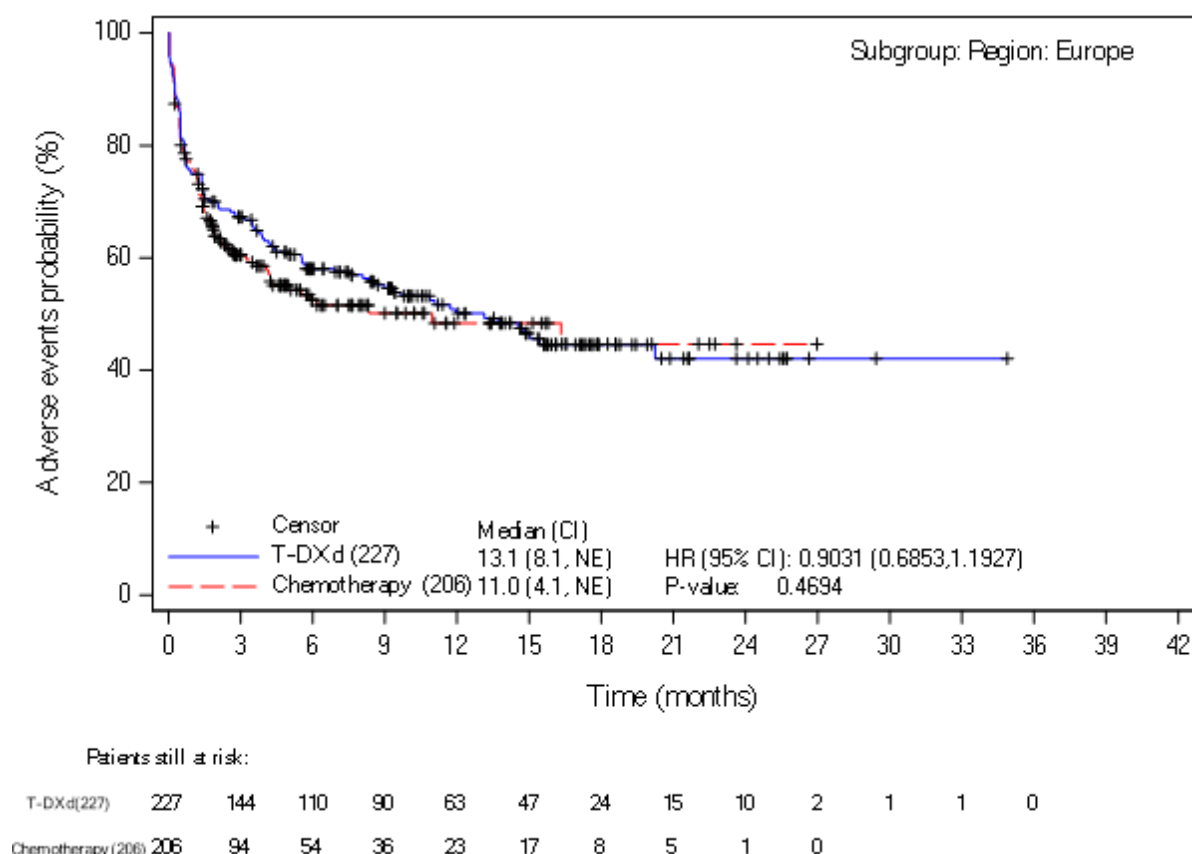


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

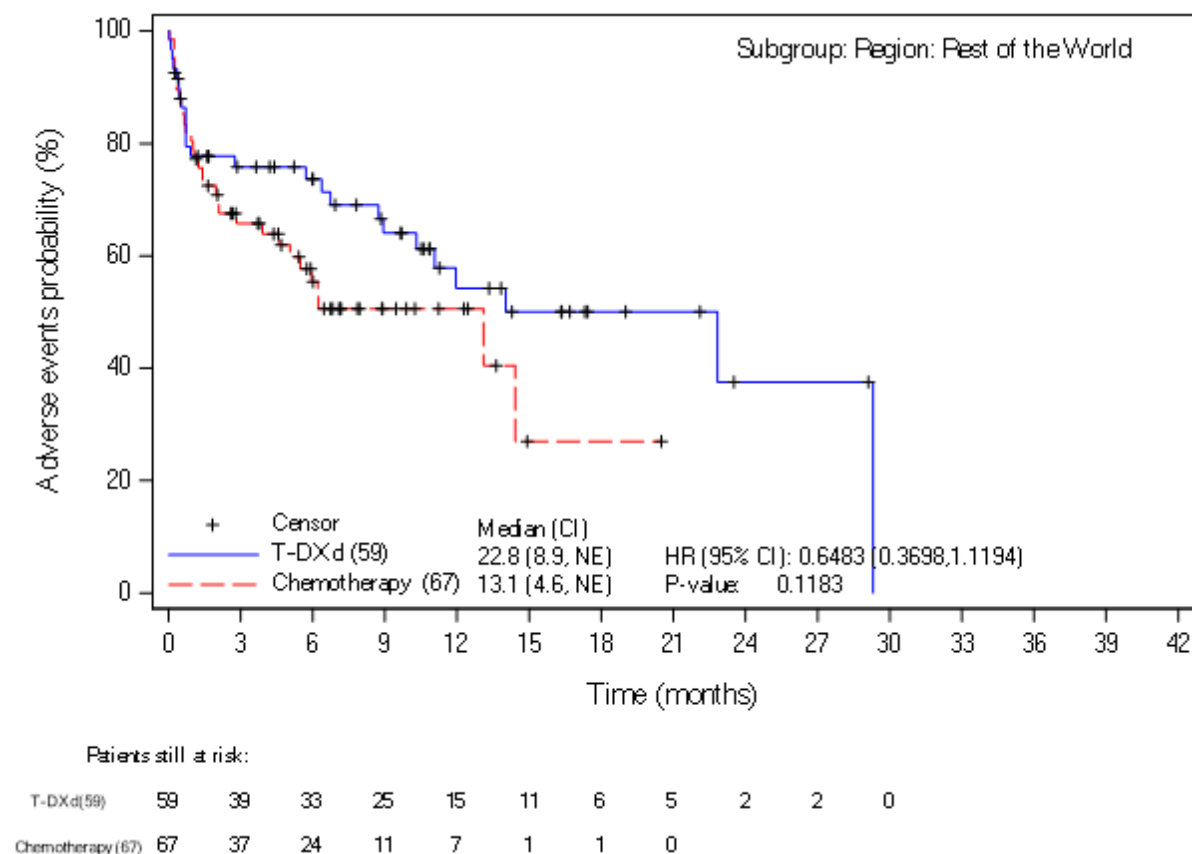


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

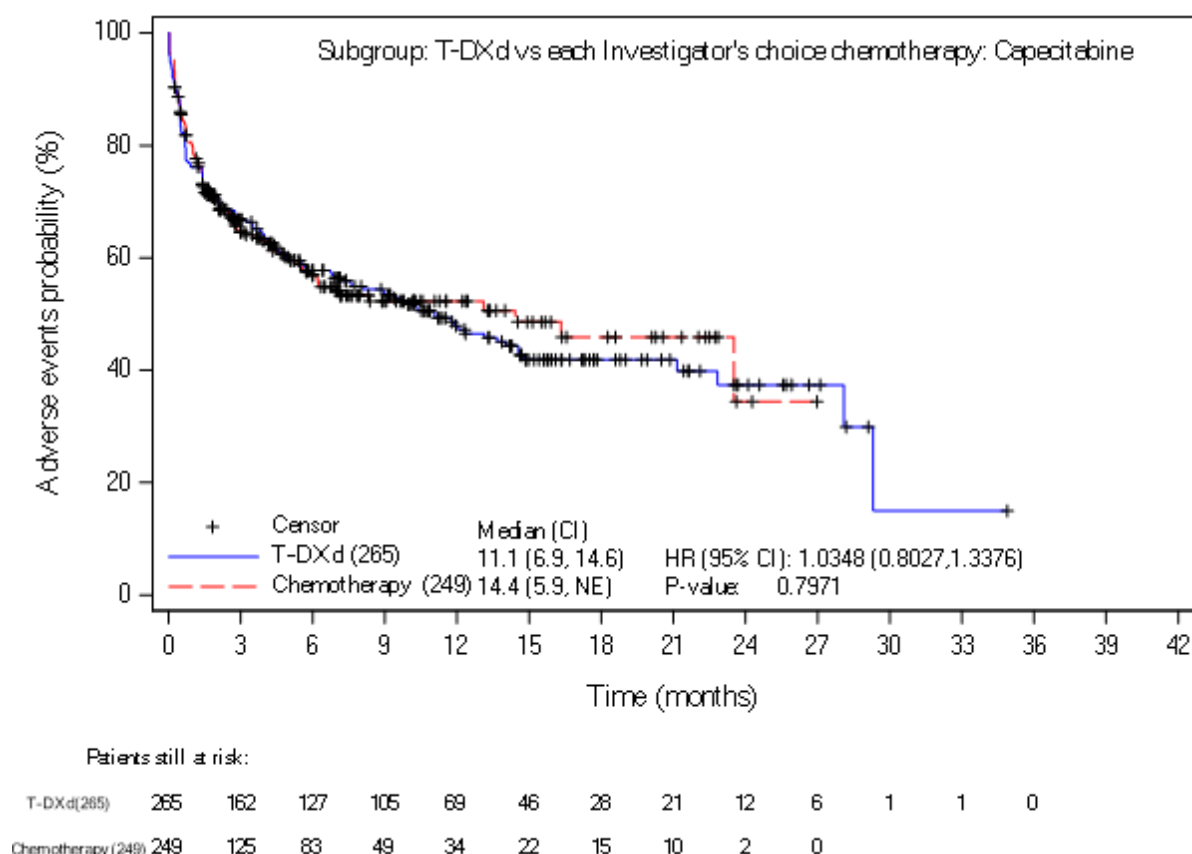


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

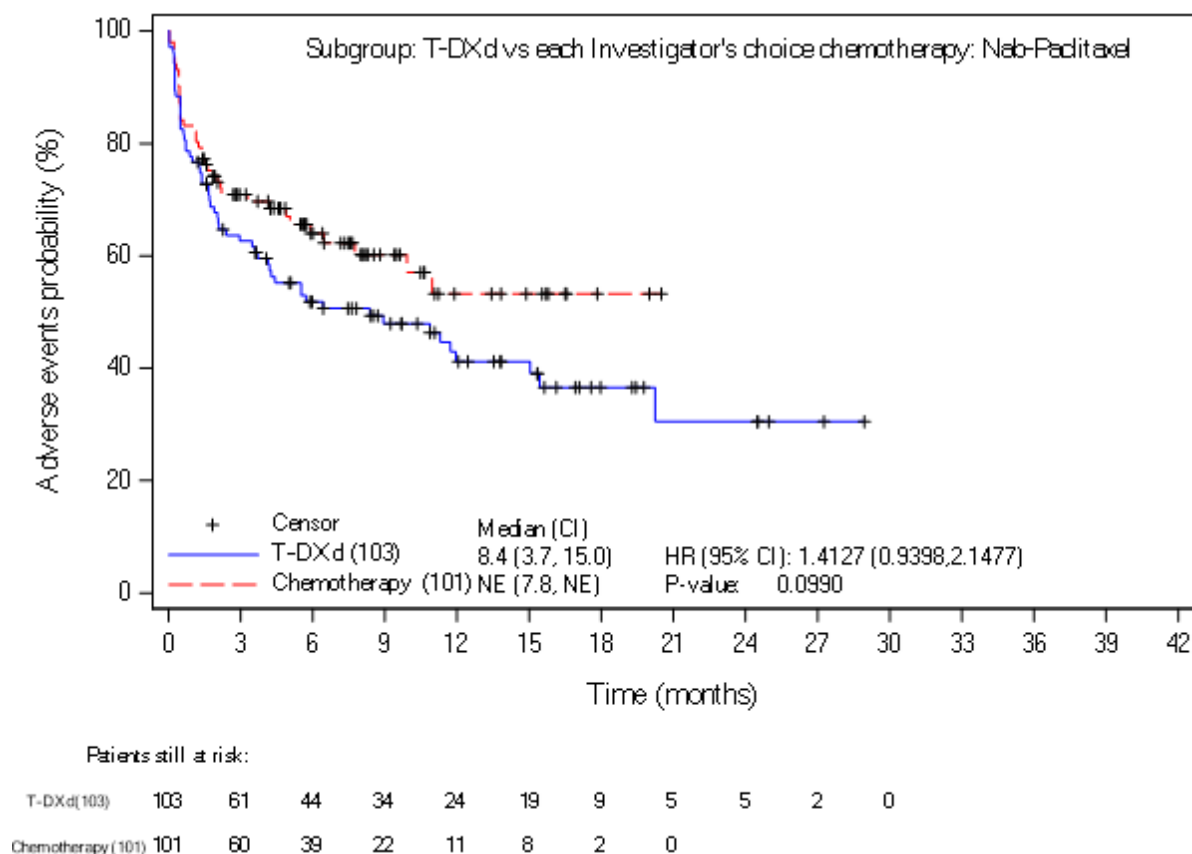


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

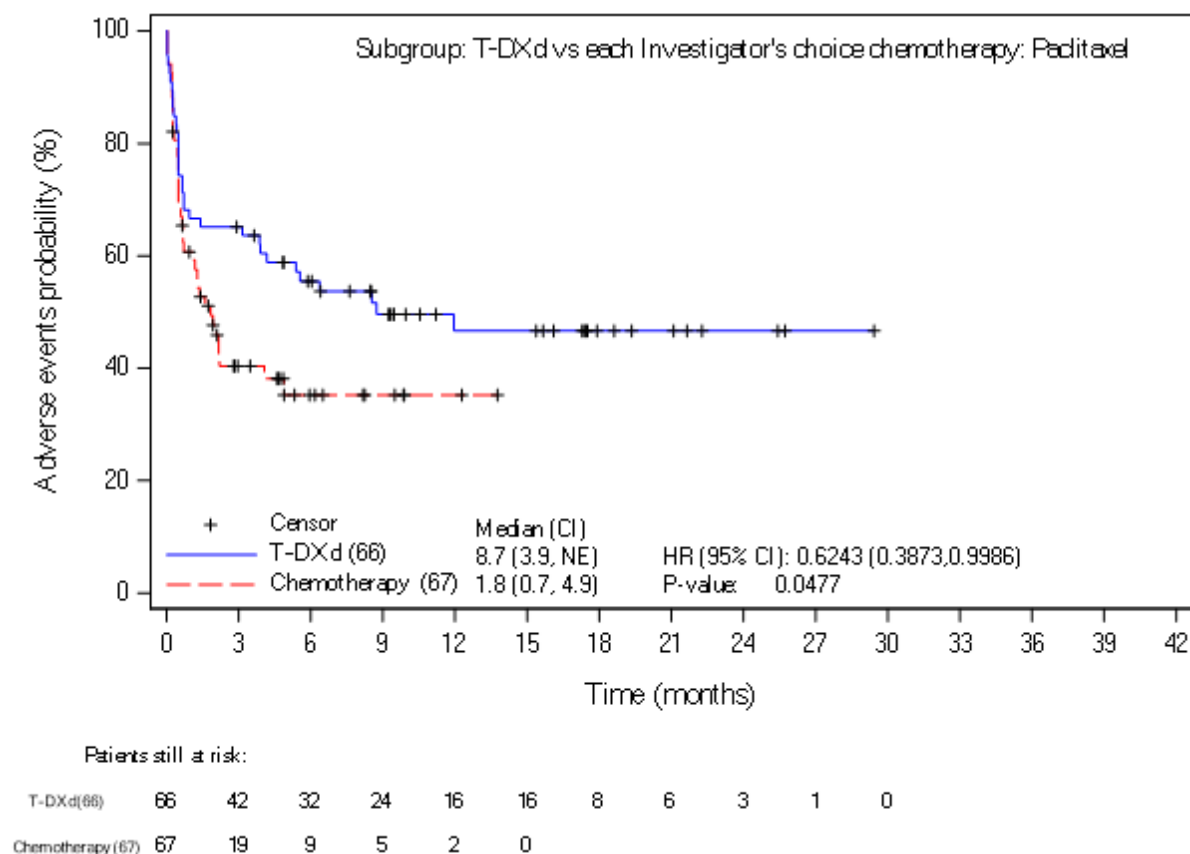


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

4.3.1.3.2.10.2 Sicherheit – Gesamtraten UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06a	Trastuzumab deruxtecan N = 436b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monatenc [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monatenc [95 %-KI]	HRd [95 %-KI]	p-Werte
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0002 ^f						
Asiatisch	26/153 (17,0)	NBB [NBB; NBB]	7/147 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	2,8764 [1,3119; 7,2133]	0,0098
Kaukasisch	33/231 (14,3)	NBB [27,2; NBB]	22/223 (9,9)	NBB [NBB; NBB]	1,0532 [0,6109; 1,8469]	0,8530
Andere	3/50 (6,0)	NBB [NBB; NBB]	10/47 (21,3)	NBB [9,5; NBB]	0,1661 [0,0361; 0,5648]	0,0031
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0065 ^f						
Asien	25/148 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	6/144 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	3,3067 [1,4432; 8,9256]	0,0055
Europa	32/227 (14,1)	NBB [27,2; NBB]	25/206 (12,1)	NBB [NBB; NBB]	0,8340 [0,4912; 1,4296]	0,5018
Rest der Welt	5/59 (8,5)	29,3 [29,3; NBB]	8/67 (11,9)	NBB [NBB; NBB]	0,4009 [0,1054; 1,2959]	0,1294
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p<0,0001 ^f						
Capecitabin	39/265 (14,7)	NBB [29,3; NBB]	15/249 (6,0)	NBB [NBB; NBB]	1,8272 [1,0254; 3,4329]	0,0454
Nab-Paclitaxel	19/103 (18,4)	NBB [NBB; NBB]	7/101 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	2,3368 [1,0220; 6,0019]	0,0493
Paclitaxel	4/66 (6,1)	NBB [NBB; NBB]	17/67 (25,4)	NBB [7,1; NBB]	0,1571 [0,0448; 0,4303]	0,0002
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: SAF c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten						

Studie: DESTINY-Breast06a	Trastuzumab deruxtecan N = 436b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monatenc [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monatenc [95 %-KI]	HRd [95 %-KI]	p-Werte
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für den Endpunkt UE, die die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale *Abstammung*, *Region* und *T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe*.

Bei Patient*innen asiatischer Abstammung sowie aus der Region Asien konnte jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von T-DXd beobachtet werden. Bei Patient*innen mit der Merkmalsausprägung *Andere* für das Merkmal *Abstammung* zeigte sich hingegen ein Vorteil für T-DXd. Bei Patient*innen kaukasischer Abstammung bzw. aus der Region Europa und Rest der Welt war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen jeweils statistisch nicht signifikant.

Darüber hinaus konnte gegenüber Patient*innen, die mit Paclitaxel behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von T-DXd beobachtet werden. Gegenüber Patient*innen, die mit Capecitabin oder Nab-Paclitaxel behandelt wurden, zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von T-DXd.

Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

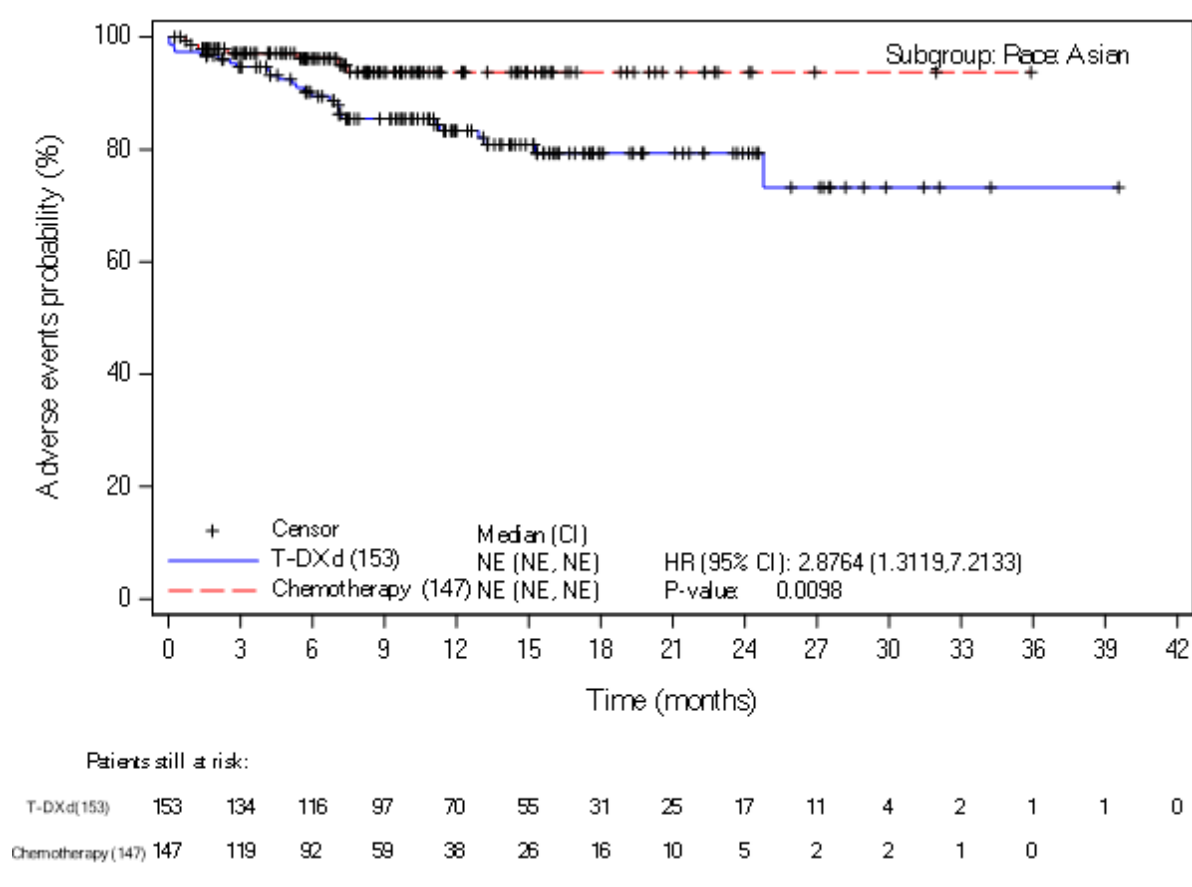


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Abstammung: Asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

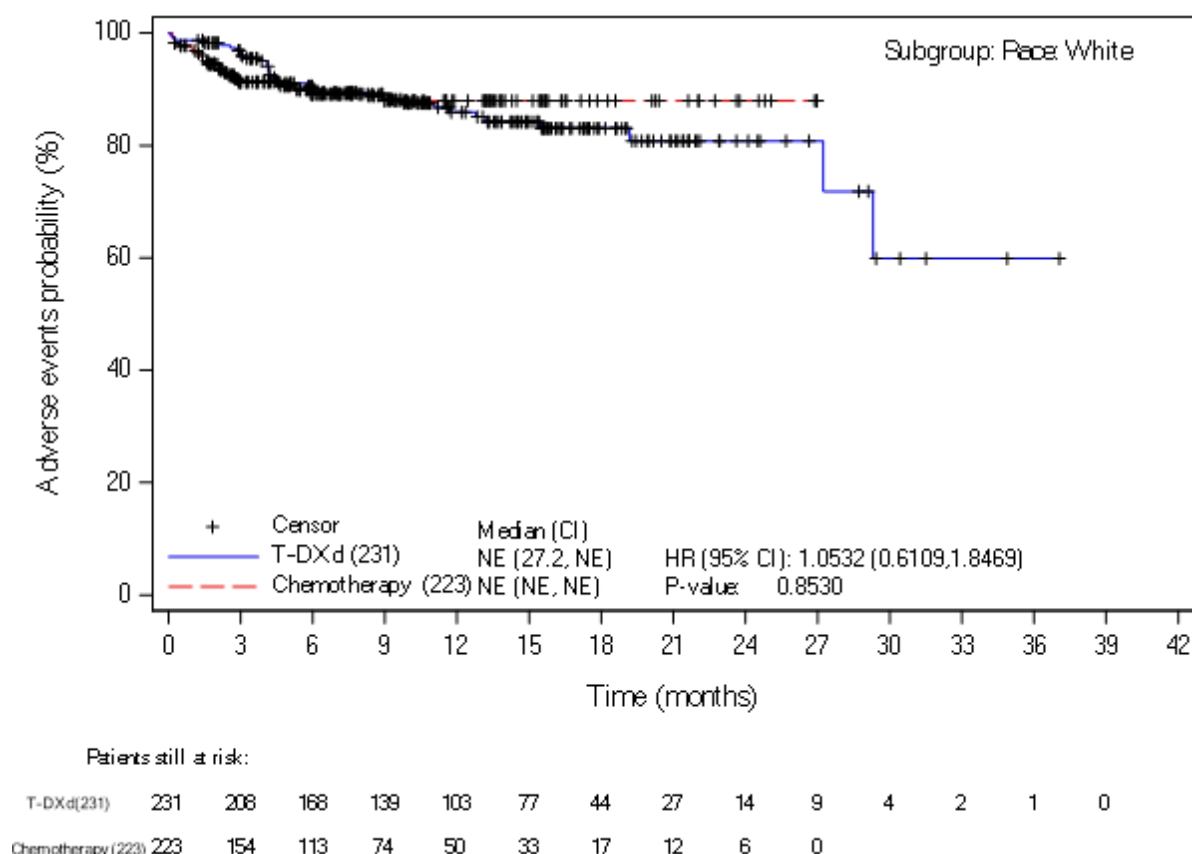


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Abstammung: Kaukasisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

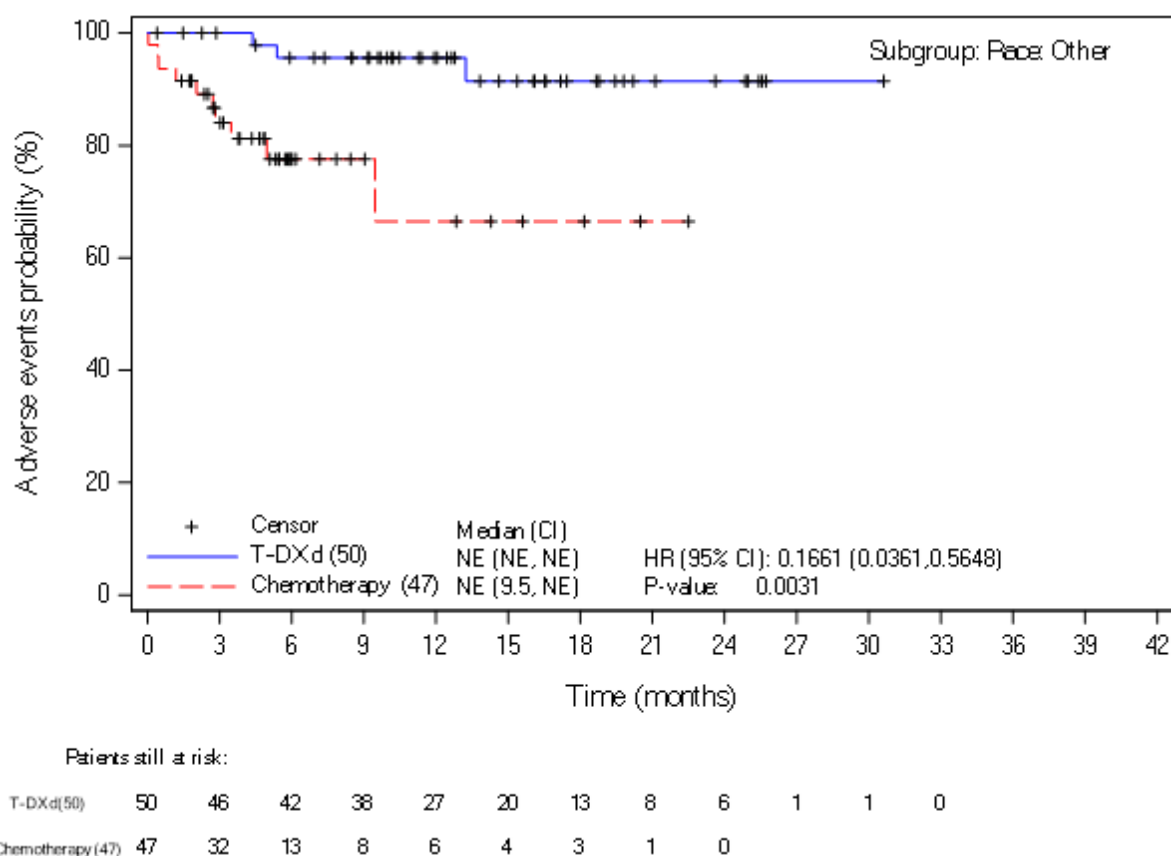


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Abstammung: Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

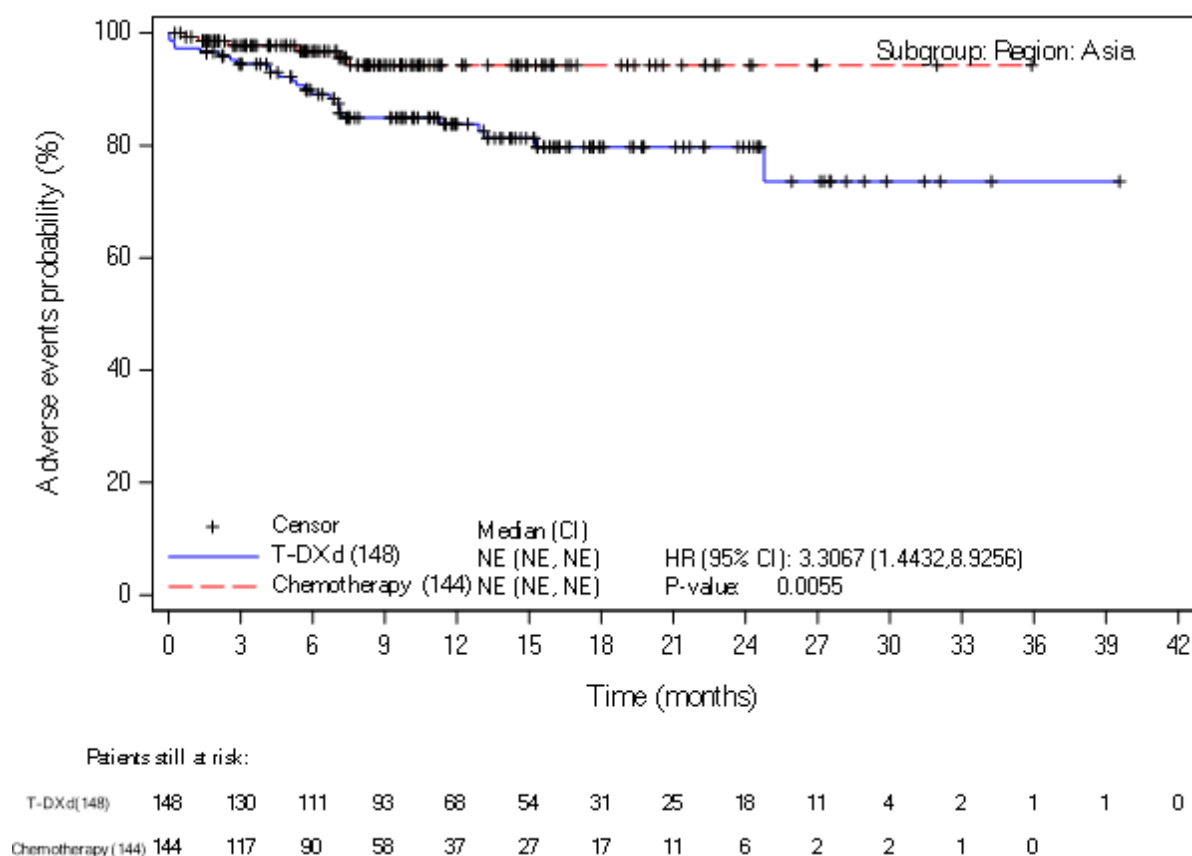


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Region: Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

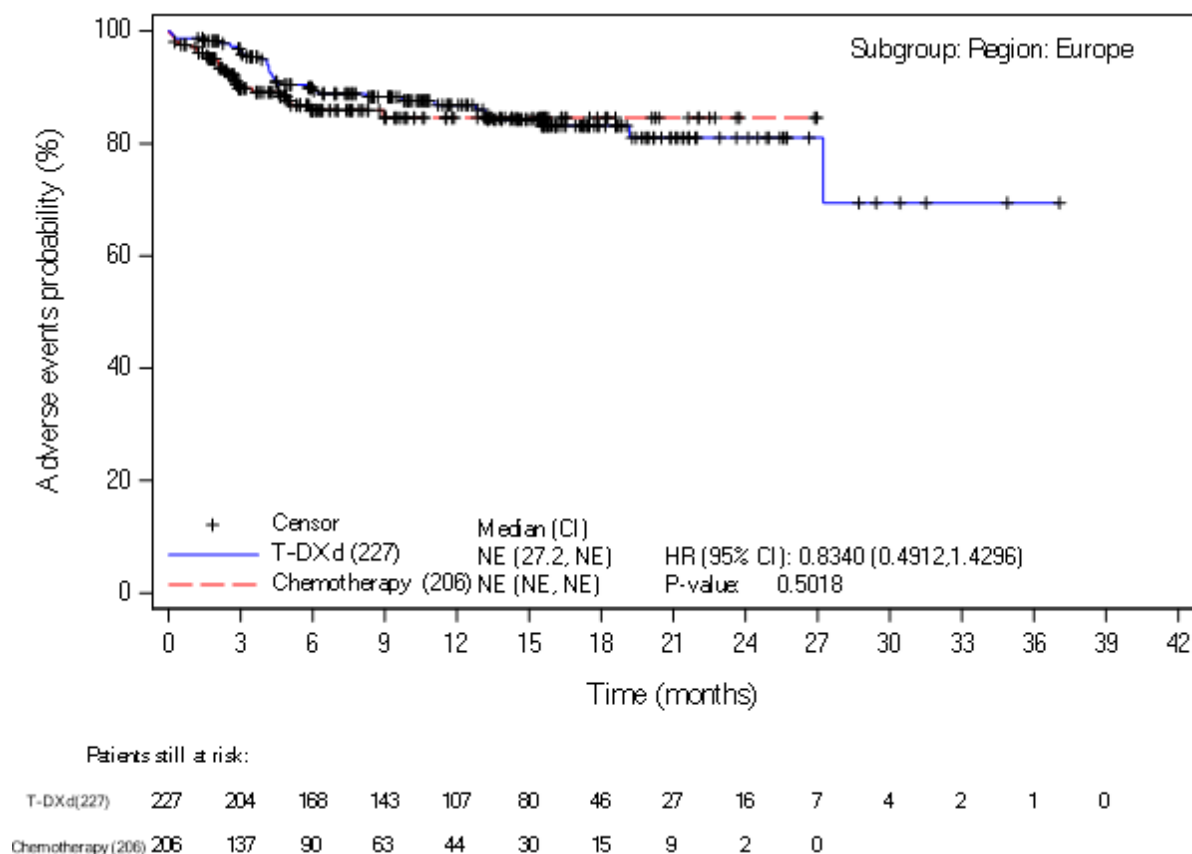
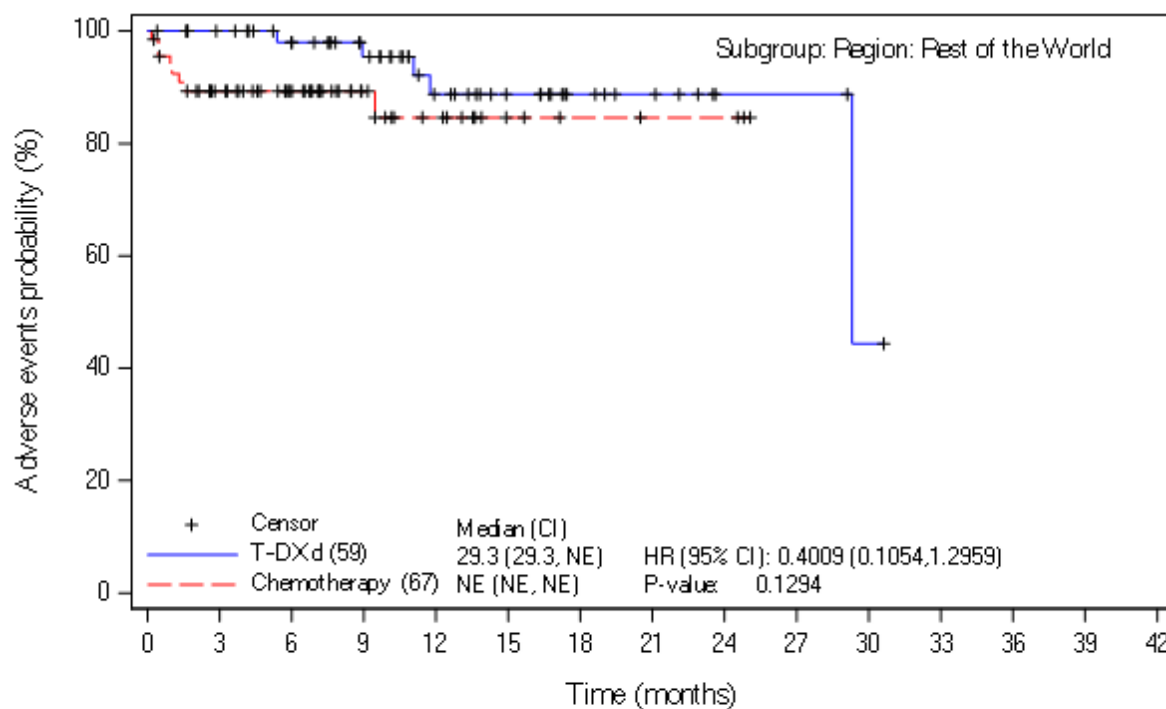


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Region: Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan



Patients still at risk:

T-DXd(59)	59	54	47	38	25	18	11	8	3	3	1	0
Chemotherapy (67)	67	51	38	20	13	6	4	3	3	0		

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe Region: Rest der Welt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht;
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxitecan

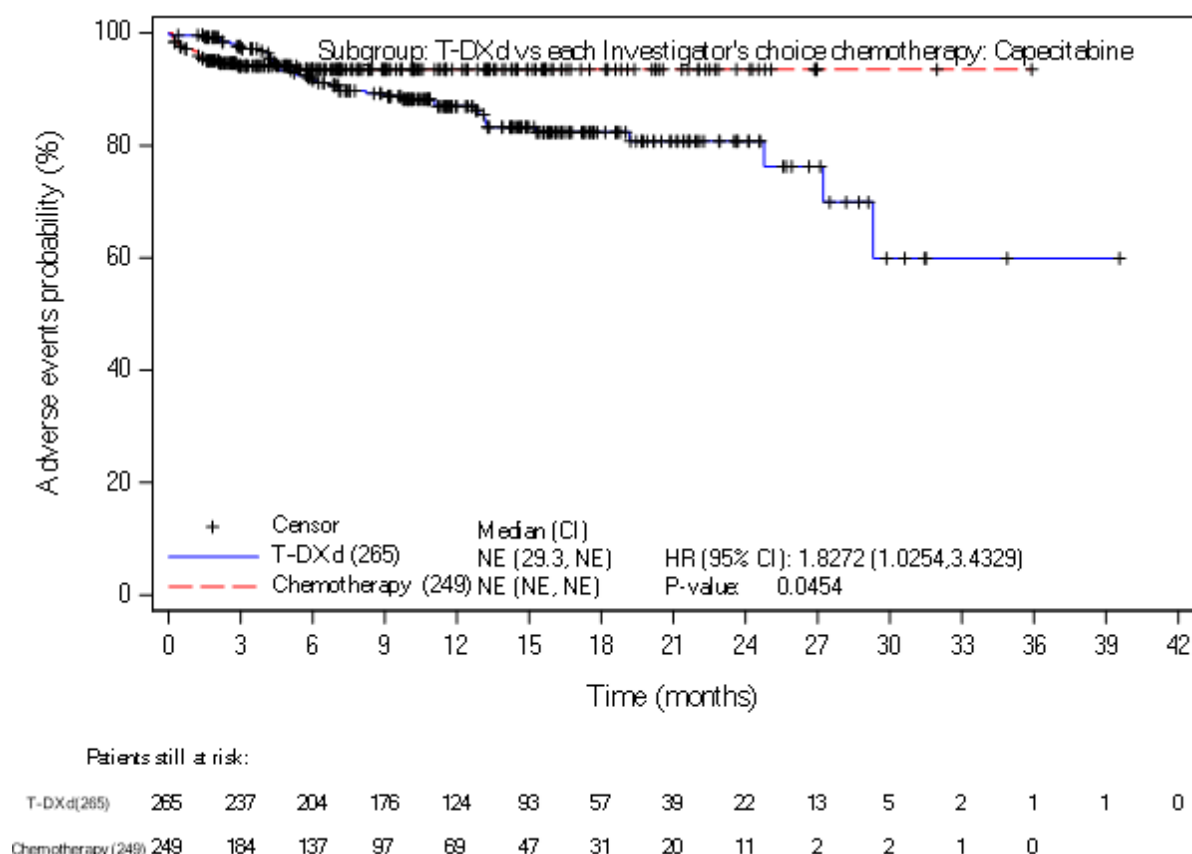


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Capecitabin) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

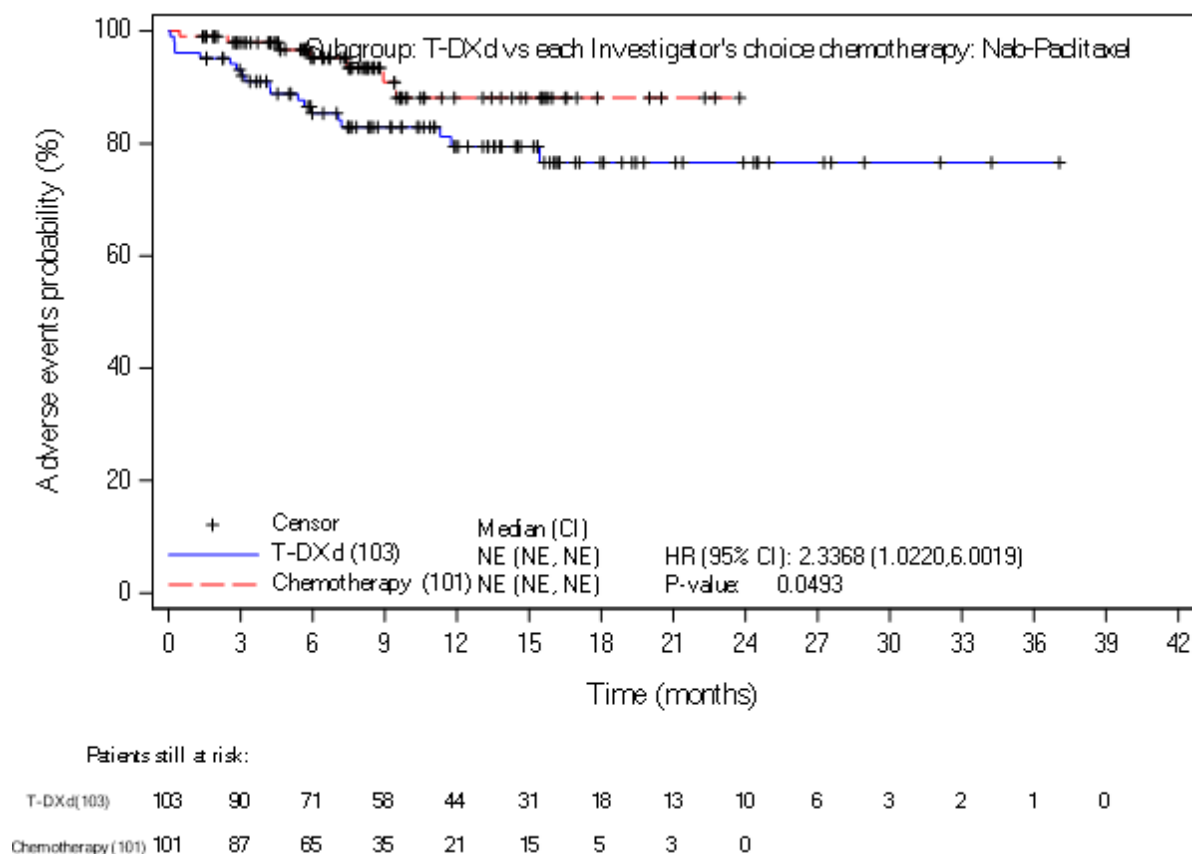


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Nab-Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

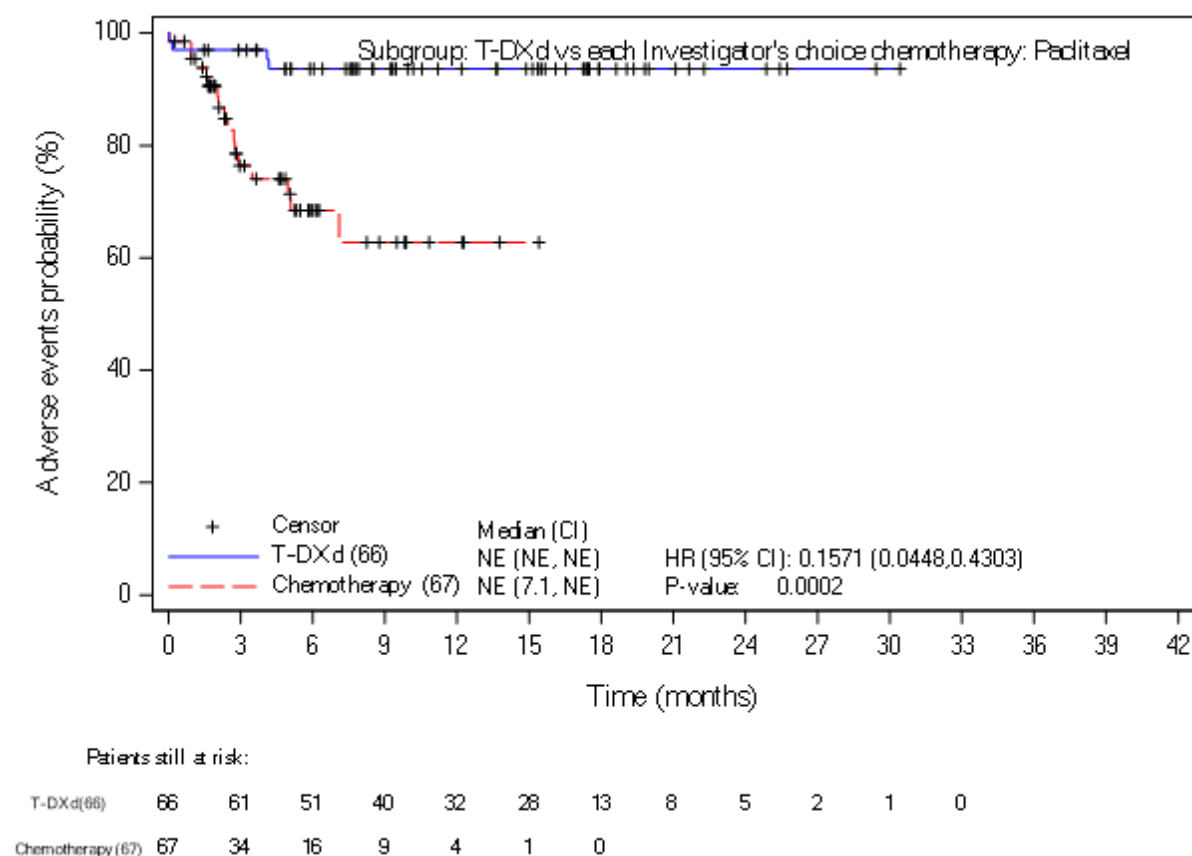


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führten (Subgruppe T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: Paclitaxel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

4.3.1.3.2.10.3 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY- Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest: p=0,0174 ^f						
<65 Jahre	269/301 (89,4)	0,1 [0,1; 0,1]	174/285 (61,1)	2,1 [1,2; 3,3]	2,5850 [2,1324; 3,1424]	<0,0001
≥65 Jahre	107/133 (80,5)	0,2 [0,1; 0,4]	82/132 (62,1)	1,2 [0,7; 4,3]	1,7520 [1,3144; 2,3438]	0,0001
PT: Übelkeit						
Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p = 0,0216 ^f						
1	53/65 (81,5)	0,1 [0,1; 0,2]	22/79 (27,8)	NBB [NBB; NBB]	5,6259 [3,4349; 9,5236]	<0,0001
2	203/293 (69,3)	0,2 [0,1; 0,3]	82/281 (29,2)	NBB [NBB; NBB]	3,4011 [2,6397; 4,4246]	<0,0001
≥3	46/75 (61,3)	0,8 [0,2; 3,9]	22/56 (39,3)	14,0 [1,8; NBB]	1,9980 [1,2160; 3,3853]	0,0067
PT: Obstipation						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0236 ^f						
Ja	55/177 (31,1)	NBB [NBB; NBB]	35/172 (20,3)	NBB [NBB; NBB]	1,4729 [0,9662; 2,2746]	0,0741
Nein	82/257 (31,9)	NBB [23,5; NBB]	27/245 (11,0)	NBB [NBB; NBB]	2,8627 [1,8776; 4,5056]	<0,0001
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0335 ^f						
Ja	61/197 (31,0)	NBB [NBB; NBB]	38/198 (19,2)	NBB [NBB; NBB]	1,5628 [1,0452; 2,3661]	0,0306
Nein	76/237 (32,1)	NBB [23,5; NBB]	24/219 (11,0)	NBB [NBB; NBB]	2,9155 [1,8707; 4,7130]	<0,0001
PT: Erbrechen						
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0439 ^f						

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Asien	48/148 (32,4)	NBB [NBB; NBB]	8/144 (5,6)	NBB [23,6; NBB]	6,4820 [3,2460; 14,8275]	<0,0001
Europa	73/227 (32,2)	NBB [NBB; NBB]	29/206 (14,1)	NBB [NBB; NBB]	2,3914 [1,5725; 3,7349]	<0,0001
Rest der Welt	25/59 (42,4)	18,6 [6,2; NBB]	12/67 (17,9)	NBB [NBB; NBB]	2,3710 [1,2113; 4,9047]	0,0119
PT: Dyspepsie						
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0171 ^f						
Asiatisch	7/153 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	9/147 (6,1)	NBB [NBB; NBB]	0,6639 [0,2366; 1,7865]	0,4144
Kaukasisch	41/231 (17,7)	NBB [NBB; NBB]	10/223 (4,5)	NBB [NBB; NBB]	3,5711 [1,8604; 7,5562]	0,0001
Andere	2/50 (4,0)	NBB [NBB; NBB]	1/47 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	1,2054 [0,1036; 27,2290]	0,8832
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren; p-Wert Interaktionstest: p=0,0240 ^f						
Ja	50/393 (12,7)	NBB [NBB; NBB]	18/377 (4,8)	NBB [NBB; NBB]	2,3021 [1,3656; 4,0608]	0,0019
Nein	0/41 (0)	NBB [NBB; NBB]	2/40 (5,0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0161 ^f						
Asien	84/148 (56,8)	5,6 [4,0; 14,6]	37/144 (25,7)	NBB [NBB; NBB]	2,3775 [1,6277; 3,5428]	<0,0001
Europa	80/227 (35,2)	NBB [20,3; NBB]	53/206 (25,7)	NBB [NBB; NBB]	1,2126 [0,8573; 1,7288]	0,2786
Rest der Welt	33/59 (55,9)	5,7 [1,4; NBB]	17/67 (25,4)	20,8 [20,8; NBB]	2,4511 [1,3810; 4,5116]	0,0020
Subgruppenanalyse: HER2 IHC Expression; p-Wert Interaktionstest: p=0,0331 ^f						
IHC 1+	103/239 (43,1)	19,1 [12,1; NBB]	54/226 (23,9)	NBB [NBB; NBB]	1,7690 [1,2766; 2,4789]	0,0006
IHC 2+/ISH-	61/116 (52,6)	9,0 [4,4; NBB]	25/115 (21,7)	NBB [NBB; NBB]	2,4474 [1,5532; 3,9739]	0,0001
IHC >0<1+	32/76 (42,1)	18,9 [6,2; NBB]	28/74 (37,8)	20,8 [4,1; NBB]	1,0169 [0,6115; 1,7009]	0,9451

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Subgruppenanalyse: Endokrine Resistenz; p-Wert Interaktionstest: p=0,0174 ^f						
Primär	51/127 (40,2)	14,6 [11,1; NBB]	44/137 (32,1)	NBB [9,8; NBB]	1,1070 [0,7375; 1,6684]	0,6221
Sekundär	146/307 (47,6)	14,0 [7,9; NBB]	63/279 (22,6)	NBB [NBB; NBB]	2,1385 [1,5989; 2,8955]	<0,0001
Subgruppenanalyse: Lebermetastasen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0498 ^f						
Ja	127/294 (43,2)	18,9 [13,1; NBB]	76/275 (27,6)	NBB [NBB; NBB]	1,4631 [1,1021; 1,9553]	0,0088
Nein	70/140 (50,0)	10,0 [5,6; NBB]	31/142 (21,8)	NBB [20,8; NBB]	2,3942 [1,5833; 3,7070]	<0,0001
PT: Appetit vermindert						
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0239 ^f						
Asiatisch	50/153 (32,7)	NBB [NBB; NBB]	12/147 (8,2)	NBB [NBB; NBB]	4,3076 [2,3742; 8,4810]	<0,0001
Kaukasisch	54/231 (23,4)	NBB [NBB; NBB]	29/223 (13,0)	NBB [NBB; NBB]	1,7301 [1,1098; 2,7530]	0,0161
Andere	10/50 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	7/47 (14,9)	NBB [NBB; NBB]	1,2134 [0,4566; 3,3873]	0,7017
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0009 ^f						
Asien	46/148 (31,1)	NBB [NBB; NBB]	11/144 (7,6)	NBB [NBB; NBB]	4,3148 [2,3198; 8,7752]	<0,0001
Europa	47/227 (20,7)	NBB [NBB; NBB]	32/206 (15,5)	NBB [NBB; NBB]	1,2558 [0,8033; 1,9879]	0,3212
Rest der Welt	21/59 (35,6)	NBB [10,3; NBB]	5/67 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	5,0305 [2,0464; 15,0863]	0,0003
Subgruppenanalyse: Lebermetastasen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0006 ^f						
Ja	64/294 (21,8)	NBB [NBB; NBB]	38/257 (13,8)	NBB [NBB; NBB]	1,5024 [1,0096; 2,2663]	0,0465
Nein	50/140 (35,7)	NBB [NBB; NBB]	10/142 (7,0)	NBB [NBB; NBB]	5,5005 [2,9143; 11,5160]	<0,0001
SOC: Untersuchungen						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0109 ^f						

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Capecitabin	174/265 (65,7)	4,2 [2,7; 5,5]	77/249 (30,9)	23,3 [14,0; 26,2]	2,4287 [1,8647; 3,1944]	<0,0001
Nab-Paclitaxel	72/103 (69,9)	2,6 [0,6; 4,9]	50/101 (49,5)	7,7 [0,9; NBB]	1,4526 [1,0144; 2,0962]	0,0412
Paclitaxel	35/66 (53,0)	7,6 [5,1; NBB]	24/67 (35,8)	NBB [3,6; NBB]	1,0801 [0,6347; 1,8639]	0,7751
PT: Aspartataminotransferase erhöht						
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0065 ^f						
Asiatisch	54/153 (35,3)	NBB [NBB; NBB]	28/147 (19,0)	NBB [NBB; NBB]	1,8618 [1,1897; 2,9791]	0,0068
Kaukasisch	49/231 (21,2)	NBB [22,6; NBB]	16/223 (7,2)	NBB [NBB; NBB]	2,5781 [1,4948; 4,6900]	0,0007
Andere	14/50 (28,0)	NBB [19,8; NBB]	0/47 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0108 ^f						
Asien	52/148 (35,1)	NBB [NBB; NBB]	27/144 (18,8)	NBB [NBB; NBB]	1,8799 [1,1915; 3,0352]	0,0069
Europa	60/227 (26,4)	27,7 [22,6; NBB]	11/206 (5,3)	NBB [NBB; NBB]	4,3955 [2,4010; 8,8517]	<0,0001
Rest der Welt	5/59 (8,5)	NBB [20,5; NBB]	6/67 (9,0)	NBB [NBB; NBB]	0,8187 [0,2348; 2,7310]	0,7419
PT: Alaninaminotransferase erhöht						
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0077 ^f						
Asiatisch	50/153 (32,7)	NBB [NBB; NBB]	34/147 (23,1)	NBB [NBB; NBB]	1,3981 [0,9077; 2,1793]	0,1307
Kaukasisch	33/231 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	14/223 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	2,0648 [1,1268; 3,9916]	0,0206
Andere	10/50 (20,0)	NBB [NBB; NBB]	0/47 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Subgruppenanalyse: Endokrine Resistenz; p-Wert Interaktionstest: p=0,0236 ^f						
Primär	26/127 (20,5)	NBB [NBB; NBB]	24/137 (17,5)	NBB [NBB; NBB]	1,0620 [0,6069; 1,8658]	0,8310

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Sekundär	67/307 (21,8)	NBB [NBB; NBB]	24/279 (8,6)	NBB [NBB; NBB]	2,4660 [1,5692; 4,0106]	0,0001
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Taxanen in der nicht-metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0420 ^f						
Ja	17/177 (9,6)	NBB [NBB; NBB]	7/172 (4,1)	NBB [NBB; NBB]	1,7047 [0,7245; 4,4581]	0,2369
Nein	23/257 (8,9)	NBB [NBB; NBB]	2/245 (0,8)	NBB [NBB; NBB]	8,8506 [2,6081; 55,2448]	0,0004
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0394 ^f						
Capecitabin	19/265 (7,2)	NBB [NBB; NBB]	1/249 (0,4)	NBB [NBB; NBB]	14,7995 [3,0642; 266,0065]	0,0005
Nab-Paclitaxel	17/103 (16,5)	NBB [NBB; NBB]	8/101 (7,9)	NBB [NBB; NBB]	1,6133 [0,7035; 4,0063]	0,2697
Paclitaxel	4/66 (6,1)	NBB [NBB; NBB]	0/67 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0127 ^f						
Ja	18/197 (9,1)	NBB [NBB; NBB]	8/198 (4,0)	NBB [NBB; NBB]	1,7691 [0,7853; 4,3496]	0,1797
Nein	22/237 (9,3)	NBB [NBB; NBB]	1/219 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	15,6066 [3,2679; 279,6789]	0,0003
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht						
Subgruppenanalyse: Endokrine Resistenz; p-Wert Interaktionstest: p=0,0156 ^f						
Primär	14/127 (11,0)	NBB [25,2; NBB]	11/137 (8,0)	NBB [NBB; NBB]	0,9850 [0,4363; 2,2627]	0,9700
Sekundär	34/307 (11,1)	NBB [NBB; NBB]	6/279 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	4,0164 [1,8088; 10,6566]	0,0007
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0120 ^f						
Ja	20/197 (10,2)	NBB [NBB; NBB]	13/198 (6,6)	NBB [NBB; NBB]	1,1883 [0,5917; 2,4668]	0,6326
Nein	28/237 (11,8)	NBB [NBB; NBB]	4/219 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	4,9691 [1,9413; 16,8222]	0,0009

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
PT: Gewicht vermindert						
Subgruppenanalyse: Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren; p-Wert Interaktionstest: p=0,0446 ^f						
Ja	25/393 (6,4)	NBB [NBB; NBB]	8/377 (2,1)	NBB [23,7; NBB]	2,3042 [1,0805; 5,4802]	0,0356
Nein	7/41 (17,1)	NBB [24,4; NBB]	0/40 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Subgruppenanalyse: Endokrine Resistenz; p-Wert Interaktionstest: p=0,0061 ^f						
Primär	12/127 (9,4)	NBB [NBB; NBB]	0/137 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Sekundär	20/307 (6,5)	NBB [NBB; NBB]	8/279 (2,9)	NBB [NBB; NBB]	1,7131 [0,7767; 4,1586]	0,1965
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0379 ^f						
Asien	45/148 (30,4)	NBB [NBB; NBB]	57/144 (39,6)	11,8 [7,7; NBB]	0,6684 [0,4489; 0,9893]	0,0433
Europa	88/227 (38,8)	22,0 [13,9; NBB]	100/206 (48,5)	7,4 [3,4; 12,5]	0,6108 [0,4559; 0,8168]	0,0008
Rest der Welt	36/59 (61,0)	5,3 [2,0; 9,3]	31/67 (46,3)	7,2 [2,3; NBB]	1,2617 [0,7776; 2,0573]	0,3506
Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0125 ^f						
1	30/65 (46,2)	11,3 [3,7; NBB]	33/79 (41,8)	8,0 [4,9; NBB]	0,9975 [0,6008; 1,6481]	0,9848
2	118/293 (40,3)	NBB [14,5; NBB]	122/281 (43,4)	9,5 [5,8; 20,9]	0,7932 [0,6142; 1,0240]	0,0726
≥3	21/75 (28,0)	NBB [14,9; NBB]	32/56 (57,1)	4,1 [2,2; 10,9]	0,3009 [0,1680; 0,5268]	<0,0001
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p<0,0001 ^f						
Capecitabin	125/265 (47,2)	13,4 [6,5; NBB]	87/249 (34,9)	18,1 [10,9; NBB]	1,2718 [0,9678; 1,6788]	0,0886
Nab-Paclitaxel	22/103 (21,4)	NBB [NBB; NBB]	51/101 (50,5)	6,6 [4,6; 11,9]	0,2997 [0,1763; 0,4926]	<0,0001

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Paclitaxel	22/66 (33,3)	NBB [13,1; NBB]	50/67 (74,6)	1,4 [1,0; 2,1]	0,2045 [0,1148; 0,3499]	<0,0001
Subgruppenanalyse: ECOG-PS; p-Wert Interaktionstest: p=0,0020 ^f						
0	107/251 (42,6)	22,0 [11,3; NBB]	100/246 (40,7)	14,3 [7,7; NBB]	0,9529 [0,7242; 1,2550]	0,7179
≥1	61/178 (34,3)	NBB [14,2; NBB]	85/163 (52,1)	4,0 [2,8; 9,1]	0,4664 [0,3319; 0,6512]	<0,0001
PT: Dysgeusie						
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0172 ^f						
Asien	15/148 (10,1)	NBB [NBB; NBB]	4/144 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	3,4084 [1,2350; 11,9687]	0,0207
Europa	27/227 (11,9)	NBB [NBB; NBB]	19/206 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	1,0595 [0,5898; 1,9418]	0,8473
Rest der Welt	9/59 (15,3)	NBB [NBB; NBB]	1/67 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	9,5313 [1,7840; 175,9174]	0,0090
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0067 ^f						
Capecitabin	40/265 (15,1)	NBB [NBB; NBB]	11/249 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	3,0479 [1,6183; 6,2490]	0,0006
Nab-Paclitaxel	4/103 (3,9)	NBB [NBB; NBB]	3/101 (3,0)	NBB [NBB; NBB]	1,1650 [0,2544; 5,9541]	0,8423
Paclitaxel	7/66 (10,6)	NBB [NBB; NBB]	10/67 (14,9)	NBB [NBB; NBB]	0,5482 [0,1958; 1,4471]	0,2240
PT: Kopfschmerzen						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. Verabreichte Studienmedikation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0168 ^f						
Capecitabin	56/265 (21,1)	NBB [28,1; NBB]	23/249 (9,2)	NBB [NBB; NBB]	2,1809 [1,3596; 3,6186]	0,0013
Nab-Paclitaxel	11/103 (10,7)	NBB [25,9; NBB]	8/101 (7,9)	NBB [NBB; NBB]	1,1382 [0,4461; 2,9966]	0,7871
Paclitaxel	7/68 (10,6)	NBB [NBB; NBB]	11/67 (16,4)	NBB [NBB; NBB]	0,5067 [0,1855; 1,2940]	0,1546
PT: Hypästhesie						
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0117 ^f						

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecán N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Asiatisch	1/153 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	10/147 (6,8)	NBB [NBB; NBB]	0,0801 [0,0044; 0,4199]	0,0020
Kaukasisch	4/231 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	1/223 (0,4)	NBB [NBB; NBB]	2,8351 [0,4144; 55,6973]	0,3323
Andere	0/50 (0)	NBB [NBB; NBB]	1/47 (2,1)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0421 ^f						
Asien	1/148 (0,7)	NBB [NBB; NBB]	10/144 (6,9)	NBB [NBB; NBB]	0,0811 [0,0044; 0,4249]	0,0022
Europa	2/227 (0,9)	NBB [NBB; NBB]	1/206 (0,5)	NBB [NBB; NBB]	1,3847 [0,1311; 29,9922]	0,7906
Rest der Welt	2/59 (3,4)	NBB [NBB; NBB]	1/67 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	1,5654 [0,1450; 34,2625]	0,7160
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0215 ^f						
Capecitabin	5/265 (1,9)	NBB [NBB; NBB]	4/249 (1,6)	NBB [NBB; NBB]	0,9050 [0,2385; 3,6693]	0,8821
Nab-Paclitaxel	0/103 (0)	NBB [NBB; NBB]	8/101 (7,9)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Paclitaxel	0/66 (0)	NBB [NBB; NBB]	0/67 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Subgruppenanalyse: Lebermetastasen; p-Wert Interaktionstest: p=0,0215 ^f						
Ja	5/294 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	6/275 (2,2)	NBB [NBB; NBB]	0,6095 [0,1744; 2,0366]	0,4117
Nein	0/140 (0)	NBB [NBB; NBB]	6/142 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
PT: Periphere Neuropathie						
Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0153 ^f						
1	4/65 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	6/79 (7,6)	NBB [NBB; NBB]	0,6843 [0,1733; 2,4184]	0,5577
2	4/293 (1,4)	NBB [NBB; NBB]	22/281 (7,8)	NBB [NBB; NBB]	0,1346 [0,0393; 0,3532]	<0,0001

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
≥3	0/75 (0)	NBB [NBB; NBB]	8/59 (14,3)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0043 ^f						
Capecitabin	7/265 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	11/249 (4,4)	NBB [NBB; NBB]	0,4542 [0,1663; 1,1601]	0,0964
Nab-Paclitaxel	0/103 (0)	NBB [NBB; NBB]	13/101 (12,9)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Paclitaxel	1/66 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	12/67 (17,9)	NBB [NBB; NBB]	0,0666 [0,0036; 0,3394]	0,0006
PT: Parästhesie						
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest: p=0,0182 ^f						
<65 Jahre	8/301 (2,7)	NBB [NBB; NBB]	18/285 (6,3)	NBB [NBB; NBB]	0,2981 [0,1207; 0,6738]	0,0031
≥65 Jahre	4/133 (3,0)	NBB [29,7; NBB]	1/132 (0,8)	NBB [NBB; NBB]	3,0804 [0,4503; 60,5138]	0,2918
PT: Periphere sensorische Neuropathie						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0057 ^f						
Capecitabin	8/265 (3,0)	NBB [NBB; NBB]	13/249 (5,2)	NBB [NBB; NBB]	0,5122 [0,2023; 1,2181]	0,1305
Nab-Paclitaxel	0/103 (0)	NBB [NBB; NBB]	11/101 (10,9)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Paclitaxel	4/66 (6,1)	NBB [NBB; NBB]	25/67 (37,3)	NBB [2,7; NBB]	0,0831 [0,0238; 0,2222]	<0,0001
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Subgruppenanalyse: Alter; p-Wert Interaktionstest: p=0,0156 ^f						
<65 Jahre	182/301 (60,5)	2,2 [1,4; 3,8]	183/285 (64,2)	2,1 [1,4; 2,8]	0,8241 [0,6701; 1,0133]	0,0625
≥65 Jahre	68/133 (51,1)	6,3 [3,3; NBB]	95/132 (72,0)	1,4 [1,2; 2,1]	0,4920 [0,3573; 0,6737]	<0,0001
PT: Alopezie						
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0423 ^f						

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Asien	70/148 (47,3)	NBB [2,3; NBB]	33/144 (22,9)	NBB [NBB; NBB]	2,1777 [1,4521; 3,3350]	0,0002
Europa	109/227 (48,0)	9,7 [3,5; NBB]	47/206 (22,8)	NBB [NBB; NBB]	2,2457 [1,6065; 3,1908]	<0,0001
Rest der Welt	31/59 (52,5)	4,4 [1,0; NBB]	7/67 (10,4)	NBB [NBB; NBB]	6,1432 [2,8631; 15,2121]	<0,0001
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p<0,0001 ^f						
Capecitabin	135/265 (50,9)	5,5 [2,2; NBB]	7/249 (2,8)	NBB [NBB; NBB]	23,1606 [11,6856; 54,7105]	<0,0001
Nab-Paclitaxel	41/103 (39,8)	NBB [5,4; NBB]	46/101 (45,5)	NBB [1,1; NBB]	0,7691 [0,5031; 1,1717]	0,2220
Paclitaxel	34/66 (51,5)	7,4 [1,4; NBB]	34/67 (50,7)	2,3 [1,0; NBB]	0,7746 [0,4780; 1,2544]	0,2986
Subgruppenanalyse: ECOG-PS; p-Wert Interaktionstest: p=0,0019 ^f						
0	122/251 (48,6)	11,7 [2,8; NBB]	38/246 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	3,5678 [2,5042; 5,2026]	<0,0001
≥1	85/178 (47,8)	9,7 [2,6; NBB]	49/163 (30,1)	NBB [NBB; NBB]	1,6018 [1,1321; 2,2916]	0,0081
PT: Ausschlag						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0064 ^f						
Capecitabin	18/265 (6,8)	NBB [NBB; NBB]	10/249 (4,0)	NBB [NBB; NBB]	1,2475 [0,5842; 2,8207]	0,5765
Nab-Paclitaxel	3/103 (2,9)	NBB [NBB; NBB]	11/101 (10,9)	NBB [NBB; NBB]	0,2212 [0,0496; 0,7161]	0,0121
Paclitaxel	5/66 (7,6)	NBB [NBB; NBB]	10/67 (14,9)	NBB [7,9; NBB]	0,1693 [0,0403; 0,5765]	0,0038
PT: Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom						
Subgruppenanalyse: Region; p-Wert Interaktionstest: p=0,0404 ^f						
Asien	0/148 (0)	NBB [NBB; NBB]	52/144 (36,1)	NBB [9,5; NBB]	NBB [NBB; NBB]	

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten^c [95 %-KI]	HR^d [95 %-KI]	p-Wert^e
Europa	4/227 (1,8)	NBB [NBB; NBB]	62/206 (30,1)	NBB [12,5; NBB]	0,0369 [0,0111; 0,0902]	<0,0001
Rest der Welt	0/59 (0)	NBB [NBB; NBB]	32/67 (47,8)	5,2 [2,1; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0013 ^f						
Capecitabin	138/265 (52,1)	11,8 [8,2; 14,9]	65/249 (26,1)	NBB [NBB; NBB]	1,7127 [1,2805; 2,3152]	0,0003
Nab-Paclitaxel	46/103 (44,7)	15,4 [8,1; 23,5]	17/101 (16,8)	NBB [NBB; NBB]	2,3245 [1,3537; 4,1824]	0,0024
Paclitaxel	25/66 (37,9)	NBB [10,5; NBB]	24/67 (35,8)	NBB [NBB; NBB]	0,6564 [0,3670; 1,1730]	0,1511
PT: Epistaxis						
Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0371 ^f						
1	4/65 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	4/79 (5,1)	NBB [NBB; NBB]	1,1023 [0,2602; 4,6687]	0,8907
2	36/293 (12,3)	NBB [NBB; NBB]	7/281 (2,5)	NBB [NBB; NBB]	3,5439 [1,6697; 8,7240]	0,0012
≥3	4/75 (5,3)	NBB [26,8; NBB]	4/56 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	0,5605 [0,1281; 2,4263]	0,4173
PT: Dyspnoe						
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I; p-Wert Interaktionstest: p=0,0221 ^f						
ER+, PR+	18/252 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	20/234 (8,5)	NBB [NBB; NBB]	0,6935 [0,3622; 1,3183]	0,2599
ER+, PR-	4/166 (2,4)	NBB [NBB; NBB]	19/171 (11,1)	NBB [20,4; NBB]	0,1642 [0,0470; 0,4438]	0,0003
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Fatigue						
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status II; p-Wert Interaktionstest: p=0,0428 ^f						
ER ≤10 %	4/21 (19,0)	NBB [NBB; NBB]	1/14 (7,1)	NBB [NBB; NBB]	2,4762 [0,3615; 48,6477]	0,4039
ER >10 %	99/362 (27,3)	NBB [NBB; NBB]	58/343 (16,9)	NBB [NBB; NBB]	1,5884 [1,1520; 2,2101]	0,0050

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
Positiv	14/51 (27,5)	NBB [NBB; NBB]	24/60 (40,0)	NBB [5,1; NBB]	0,6635 [0,3345; 1,2666]	0,2195
PT: Ödem peripher						
Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0206 ^f						
1	10/65 (15,4)	NBB [NBB; NBB]	7/79 (8,9)	NBB [17,4; NBB]	1,5934 [0,6045; 4,4246]	0,3455
2	20/293 (6,8)	NBB [NBB; NBB]	42/281 (14,9)	NBB [NBB; NBB]	0,3209 [0,1836; 0,5420]	<0,0001
≥3	6/75 (8,0)	NBB [NBB; NBB]	10/56 (17,9)	NBB [NBB; NBB]	0,3882 [0,1318; 1,0482]	0,0581
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I; p-Wert Interaktionstest: p=0,0337 ^f						
ER+, PR+	23/252 (9,1)	NBB [NBB; NBB]	25/234 (10,7)	NBB [NBB; NBB]	0,6631 [0,3723; 1,1755]	0,1560
ER+, PR-	10/166 (6,0)	NBB [NBB; NBB]	31/171 (18,1)	NBB [17,4; NBB]	0,2478 [0,1144; 0,4920]	<0,0001
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; p-Wert Interaktionstest: p=0,0001 ^f						
Capecitabin	100/265 (37,7)	19,3 [16,4; NBB]	81/249 (32,5)	26,5 [11,9; NBB]	0,9616 [0,7167; 1,2942]	0,7917
Nab-Paclitaxel	13/103 (12,6)	NBB [28,3; NBB]	23/101 (22,8)	NBB [14,4; NBB]	0,4160 [0,1990; 0,8261]	0,0120
Paclitaxel	16/66 (24,2)	NBB [16,6; NBB]	29/67 (43,3)	12,5 [2,1; NBB]	0,1864 [0,0833; 0,3818]	<0,0001
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; PT: Thrombozytopenie						
Subgruppenanalyse: Östrogenrezeptor-/Progesteronrezeptor-Status I; p-Wert Interaktionstest: p=0,0110 ^f						
ER+, PR+	19/252 (7,5)	NBB [NBB; NBB]	1/234 (0,4)	NBB [NBB; NBB]	13,4582 [2,7779; 242,1275]	0,0110
ER+, PR-	7/166 (4,2)	NBB [NBB; NBB]	5/171 (2,9)	NBB [NBB; NBB]	1,0632 [0,3346; 3,6363]	0,9173
PT: Lymphopenie						
Subgruppenanalyse: ECOG-PS; p-Wert Interaktionstest: p=0,0109 ^f						

Studie: DESTINY-Breast06^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
0	9/251 (3,6)	NBB [NBB; NBB]	5/246 (2,0)	NBB [NBB; NBB]	1,4998 [0,5158; 4,8985]	0,4661
≥1	11/178 (6,2)	NBB [NBB; NBB]	0/163 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: COVID-19 Pneumonie						
Subgruppenanalyse: HER2 IHC Expression; p-Wert Interaktionstest: p=0,0284 ^f						
IHC 1+	8/239 (3,3)	NBB [NBB; NBB]	0/226 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
IHC 2+/ISH-	2/116 (1,7)	NBB [NBB; NBB]	0/115 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
IHC >0<1+	1/76 (1,3)	NBB [NBB; NBB]	2/74 (2,7)	NBB [NBB; NBB]	0,4626 [0,0215; 4,8272]	0,5188
PT: Paronychien						
Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierten Situation; p-Wert Interaktionstest: p=0,0013 ^f						
1	3/65 (4,6)	NBB [NBB; NBB]	0/79 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
2	1/293 (0,3)	NBB [NBB; NBB]	9/281 (3,2)	NBB [NBB; NBB]	0,0688 [0,0037; 0,3697]	0,0009
≥3	1/75 (1,3)	NBB [NBB; NBB]	0/56 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: SAF c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: Nicht berechenbar; PR: Progesteronrezeptor; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan						

Für UE nach SOC und PT jeglichen Schweregrads wurden für mehrere SOC und PT Effektmodifikationen beobachtet. Lag eine statistische Signifikanz innerhalb einer Subgruppe vor, war dieser Effekt jedoch stets gleichgerichtet zum Haupteffekt. Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu allen statistisch signifikanten Subgruppenanalysen der UE nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Analysis Set)

Studie: DESTINY-Breast06 ^a	Trastuzumab deruxtecan N = 436 ^b		Therapie nach ärztlicher Maßgabe N = 430 ^b		T-DXd vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	
	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e
SOC: Untersuchungen						
Subgruppenanalyse: T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: p-Wert Interaktionstest: p=0,0477 ^f						
Capecitabin	56/265 (21,1)	NBB [28,1; NBB]	16/249 (6,4)	NBB [NBB; NBB]	2,9507 [1,7301; 5,3267]	0,0001
Nab-Paclitaxel	30/103 (29,1)	NBB [NBB; NBB]	19/101 (18,8)	NBB [NBB; NBB]	1,5114 [0,8561; 2,7345]	0,1581
Paclitaxel	15/66 (22,7)	NBB [NBB; NBB]	11/67 (16,4)	NBB [NBB; NBB]	1,0490 [0,4718; 2,3875]	0,9075
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypokaliämie						
Subgruppenanalyse: Abstammung; p-Wert Interaktionstest: p=0,0073 ^f						
Asiatisch	13/153 (8,5)	NBB [NBB; NBB]	3/147 (2,0)	NBB [NBB; NBB]	3,3330 [1,0646; 14,6041]	0,0476
Kaukasisch	6/231 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0/223 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
Andere	0/50 (0)	NBB [NBB; NBB]	2/47 (4,3)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit						
Subgruppenanalyse: Endokrine Resistenz; p-Wert Interaktionstest: p=0,0139 ^f						
Primär	1/127 (0,8)	NBB [NBB; NBB]	2/137 (1,5)	NBB [NBB; NBB]	0,5305 [0,0247; 5,5362]	0,5986
Sekundär	8/307 (2,6)	NBB [NBB; NBB]	0/279 (0)	NBB [NBB; NBB]	NBB [NBB; NBB]	
a: Datenschnitt vom 18.03.2024 b: Analysepopulation: SAF c: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde anhand einer Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Das Konfidenzintervall für den Median wurde unter Verwendung der Log-Log-Transformation berechnet d: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells e: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test f: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term;						

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class;
T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

Bei den schweren UE nach SOC und PT wurden für mehrere SOC und PT Effektmodifikationen beobachtet. Lag eine statistische Signifikanz innerhalb einer Subgruppe vor, war dieser Effekt stets gleichgerichtet zum Haupteffekt. Insgesamt wurden alle Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft

Die Kaplan-Meier-Kurven zu allen statistisch signifikanten Subgruppenanalysen der UE nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.11 Fazit Subgruppenanalysen

Zusammenfassend lässt sich über alle Endpunkte und Subgruppen hinweg kein systematisches Muster bezüglich der ermittelten Effektmodifikationen erkennen, sodass ein Einfluss der betrachteten Subgruppen auf den Therapieeffekt ausgeschlossen werden kann. Die beobachteten Effektmodifikationen sind demnach nicht fazitrelevant und haben keinerlei Auswirkungen auf die Zusatznutzenableitung.

Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen, insbesondere wenn diese post hoc durchgeführt werden, Einschränkungen unterliegt. Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte zudem die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende Kumulierung des alpha-Fehlers berücksichtigt werden, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt. Da keine a priori geplante alpha-Adjustierung vorgenommen wurde, ist die Aussagekraft der vorliegenden positiven Interaktionsterme gering und kann lediglich explorativ, nicht aber konfirmatorisch bzw. zur Ableitung oder Relativierung eines medizinischen Zusatznutzens gewertet werden. Dies ist insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn sich keine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation ergibt. Alle vorliegenden Hinweise zu möglichen Effektmodifikationen werden somit als nicht fazitrelevant bewertet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-115: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
DESTINY-Breast 06	Klinischer Studienbericht: (61) Registereinträge: (54-60) Publikation und sonstige Quellen: (51-53)

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 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-120: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

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 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 4-121: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von T-DXd wird auf Grundlage der Zulassungsstudie DESTINY-Breast06 vorgenommen. Die

Studie DESTINY-Breast06 ist eine randomisierte, multizentrische, offene, Phase III Studie. Sie entspricht daher der Evidenzstufe Ib. RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (2). Es handelt sich um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen und unterschiedlicher Verabreichungsformen zwischen den Studienmedikationen nicht möglich war. Die fehlende Verblindung der Studie führt nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit auf Studienebene.

Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind im 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 Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Tumorsprechen und Zeit bis zur Hospitalisierung von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte und der Endpunkte der Sicherheit als hoch eingestuft.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast06 als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von T-DXd, somit lässt sich auf Basis der Studie DESTINY-Breast06 ein Hinweis für einen Zusatznutzen von T-DXd ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, gibt es keine explizit zugelassenen, spezifischen, zielgerichteten Therapieoptionen. Sind ET-Optionen ausgeschöpft, stehen lediglich eine Reihe von chemotherapeutischen Arzneimitteln zur Verfügung. Aufgrund der ChT-assoziierten Toxizitäten besteht daher ein therapeutischer Bedarf an einer zielgerichteten Therapieoption mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil, die zu einer Verbesserung der Symptomatik sowie dem Erhalt der Lebensqualität beiträgt (65).

Das vorrangige Therapieziel für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom ist neben der Verlängerung der Lebenszeit primär in der Verringerung der Krankheitssymptomatik sowie der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität. Darüber hinaus kommt der Verhinderung einer Tumorprogression als bedeutsames Therapieziel ein sehr hoher Stellenwert zu, da eine Verzögerung einer Progression des metastasierten Mammakarzinoms sowohl mit einer Verbesserung der Symptomatik sowie dem Erhalt der Lebensqualität assoziiert ist und zudem auch mit einer Verzögerung von belastenden Folgebehandlungen einhergeht.

T-DXd trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden AWG bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast06 gezeigt. Gemäß Zulassung umfasst die Nutzenbewertung erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen. Die Studie DESTINY-Breast06 bildet das vorliegende AWG vollständig ab und ist somit geeignet, um den Zusatznutzen von T-DXd gegenüber der zVT (Capecitabin, Eribulin, Taxan-haltige ChT; vgl. Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1.2.1) direkt abzubilden.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von T-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von T-DXd im vorliegenden AWG erfolgt auf Basis der in

Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast06 (Datenschnitt: 18.03.2024). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-127 dargestellt.

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist das übergeordnete Ziel in der onkologischen Palliativtherapie.

Die Behandlung mit T-DXd führte zu einer Verringerung des Risikos zu versterben um 19 % im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (HR [95 %-KI]: 0,8142 [0,6566; 1,0089]; $p=0,0600$). Im T-DXd-Arm verstarben insgesamt 161 Patient*innen (36,9 %), wobei das mediane Gesamtüberleben bei 28,9 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 174 Todesfälle (40,5 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 27,4 Monaten auf. Die Differenz der medianen Überlebenszeiten lag bei 1,5 Monaten zugunsten von T-DXd. Darüber hinaus konnte nach 18 Monaten im T-DXd-Arm noch immer eine Überlebensrate von 74,8 % beobachtet werden, während im Vergleichsarm zum gleichen Zeitpunkt nur noch 68,7 % der Patient*innen am Leben waren. Diese Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer potenten aktiven ChT entspricht einer im vorliegenden AWG bisher nicht erreichten Verbesserung.

Da der Vorteil von T-DXd jedoch keine statistische Signifikanz aufweist, kann für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt werden.

Progressionsfreies Überleben

Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs befinden sich in einem Stadium der Erkrankung, in dem eine Heilung nicht mehr möglich ist. Für diese Patienten sind daher die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands und der Erhalt der Lebensqualität von zentraler Bedeutung. Die Progression des metastasierten Mammakarzinoms geht mit einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik einher. Darüber hinaus hat ein Progress auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität. Ein Progress ist ein einschneidendes Ereignis, das die weitere Lebensgestaltung beeinflusst und Patient*innen stark psychisch und physisch belastet (3, 4). Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression bedeutet zum einen eine Verzögerung des Krankheitsfortschritts und der damit verbundener Verschlechterung der Symptomatik sowie das Hinauszögern nachfolgender Therapien und der damit verbundenen Nebenwirkungen und Komplikationen, und hat zum anderen positive Auswirkungen auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen.

Das PFS ist ein klinisch relevanter morbiditätsbezogener Endpunkt (3). Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und Gesamtüberleben keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (5). Das CHMP bewertet das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt (6). Ebenso erachtet das BfArM die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum Gesamtüberleben als klinisch relevanten Endpunkt (7) und auch die DGHO sieht das PFS als klinisch- und somit patientenrelevanten Endpunkt an (8).

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos der Progression der Erkrankung (festgestellt durch ein BICR) oder zu versterben um 36 % (HR [95 %-KI]: 0,6376 [0,5379; 0,7558], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm hatten insgesamt 269 Patient*innen (61,7 %) ein PFS-Ereignis, wobei die mediane Ereigniszeit bei 13,2 Monaten lag. Im Vergleichsarm trat bei insgesamt 271 Patient*innen (63,0 %) ein PFS-Ereignis mit einer medianen Ereigniszeit von 8,1 Monaten auf. Die Differenz der medianen Ereigniszeiten zwischen den Behandlungsarmen lag bei 5,1 Monaten zugunsten von T-DXd. Die Ergebnisse bestätigen die klinisch relevante Überlegenheit von T-DXd im Vergleich zum Kontrollarm und zeigen eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Das PFS2 ermöglicht es, Behandlungseffekte der Studienmedikation auch über den Progress hinaus und unter weiteren Behandlungen zu betrachten. So kann eingeschätzt werden, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird. Die Behandlung mit T-DXd führte im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu einer statistisch signifikanten bedeutsamen Verringerung des Risikos, unter der Folgetherapie eine Progression zu erleiden oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,6180 [0,5181; 0,7363], $p < 0,0001$).

Die in der Studie DESTINY-Breast06 unter Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT erzielte signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des progressionsfreien Überlebens-2 lässt sich als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte medizinisch relevante Verbesserung werten.

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

Tumoransprechen

Bei Patient*innen im palliativen Stadium ist das Tumoransprechen aus klinischer Sicht essenziell 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.

Auch die EMA empfiehlt in ihren Leitlinien zur klinischen Bewertung von Arzneimitteln gegen Krebs das Tumoransprechen als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität und begründet die Patientenrelevanz damit, dass bei den meisten malignen Tumoren Spontanremissionen, die die Kriterien eines zumindest partiellen Ansprechens erfüllen, üblicherweise nicht vorkommen (5).

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer signifikant höheren objektiven Ansprechrates (beurteilt durch ein BICR; RR [95 %-KI]: 1,67 [1,45; 1,93], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm sprachen 61,5 % der Patient*innen auf die Behandlung an, d. h. sie erreichten eine bestätigte komplette Remission oder partielle Remission als bestes Gesamtansprechen. Im Vergleichsarm lag der Anteil bei 36,7 %. Die signifikant höhere Ansprechrates durch T-DXd lässt sich als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte medizinisch relevante Verbesserung werten.

Im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe führte die Behandlung mit T-DXd zu einer signifikant höheren klinischen Kontrollrate (gemäß BICR; RR [95 %-KI]: 1,39 [1,26; 1,52], $p < 0,0001$). Im T-DXd-Arm erreichten gemäß BICR 80,3 % der Patient*innen eine bestätigte komplette Remission, eine partielle Remission oder eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen; im Vergleichsarm lag der entsprechende Anteil bei 57,9 %.

Mit nahezu einer Verdoppelung der medianen Dauer des Ansprechens zeigt sich im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,5918 [0,4589; 0,7669]; $p = 0,0001$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Dauer des Ansprechens im T-DXd-Arm 13,7 Monate und im Vergleichsarm 7,3 Monate. Die Differenz der medianen Dauer des Ansprechens lag bei 6,4 Monaten. Da die statistisch signifikant erhöhte klinische Kontrollrate und Dauer des Ansprechens durch eine Behandlung mit T-DXd mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität assoziiert werden, entspricht dies einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens (9, 10). Diese Ergebnisse belegen insgesamt eine klinisch hochrelevante Überlegenheit der Behandlung mit T-DXd gegenüber der zVT in allen Endpunkten des Tumoransprechens.

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

Zeit bis zur Hospitalisierung

Eine Hospitalisierung ist für Patient*innen sehr belastend. Die Belastung entsteht sowohl durch den Aufenthalt selbst als auch durch die Verschlechterung des Zustands der Patient*innen, die die stationäre Behandlung notwendig macht. Eine Hospitalisierung stellt eine erhebliche Beeinträchtigung der Patient*innen in ihren alltäglichen Aktivitäten und damit ihrer Lebensqualität dar; eine dokumentierte Verlängerung der Zeit bis zur Hospitalisierung kann somit erheblich zur Verbesserung der Lebensumstände der Betroffenen beitragen.

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

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

Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS

Die Reduktion tumorassoziiierter 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 (11). Eine Verbesserung bzw. auch bereits das Verhindern einer Verschlechterung des individuell wahrgenommenen Gesundheitszustands ist somit von großem individuellem Wert für die Patient*innen.

Bei 32,3 % der Patient*innen im T-DXd-Arm trat eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS auf, die mediane Ereigniszeit belief sich auf 8,9 Monate. Im Vergleichsarm hatten 35,1 % der Patient*innen eine Verschlechterung, wobei die mediane Ereigniszeit 4,9 Monate betrug. Somit konnte für dieses Kollektiv mit hohem Leidensdruck ein klinisch bedeutsamer Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes erreicht werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jedoch statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,8140 [0,6461; 1,0250], $p=0,0815$).

Insgesamt ist für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGI-C, PGI-S)

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei Krebspatient*innen dienten in der Studie DESTINY-Breast06 die validierten Fragebögen QLQ-C30 (Items und Symptomskalen) und QLQ-BR45 (Symptomskalen), wobei für den QLQ-BR45 das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen wurde.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien. Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 zeigen sich bei den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von T-DXd (Übelkeit und Erbrechen: HR [95 %-KI]: 1,5312 [1,2607; 1,8620]; $p<0,0001$; Appetitlosigkeit: HR [95 %-KI]: 1,2989 [1,0620; 1,5898]; $p=0,0120$; Verstopfung: HR [95 %-KI]: 1,4300 [1,1570; 1,7688]; $p=0,0010$). Bei der Symptomskala „Schmerz“ liegt zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd vor (HR [95 %-KI]: 0,6826 [0,5509; 0,8449]; $p=0,0005$). In den übrigen

Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Der EORTC QLQ-BR45 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Brustkrebs entwickeltes Instrument. Die darin erhobenen Symptome sind für die Patienten hochrelevant. Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich bei den Symptomskalen „Brustsymptome“ und „Armsymptome“ statistisch signifikante Vorteile für T-DXd (Brustsymptome: HR [95 %-KI]: 0,7061 [0,5289; 0,9401]; $p=0,0171$; Armsymptome: HR [95 %-KI]: 0,7585 [0,6119; 0,9392]; $p=0,0121$). In den übrigen Symptomskalen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45, dass eine Behandlung mit T-DXd Vorteile im Bereich der patientenindividuellen Symptomatik gegenüber der zVT hat, da überwiegend signifikante Effekte zugunsten von T-DXd oder numerische Vorteile für T-DXd beobachtet wurden. Die statistisch signifikant zuungunsten von T-DXd ausgefallenen Effekte in den Symptomskalen „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Verstopfung“ des EORTC QLQ-C30 stellen den Zusatznutzen basierend auf der patientenberichteten Symptomatik nicht in Frage, da diese Symptome im klinischen Alltag durch zunehmende Erfahrungen mit dem Einsatz von T-DXd, gut prophylaktisch behandelt werden können. Somit sind langfristig keine negativen Effekte in diesem Bereich für die Patient*innen zu erwarten (12). Die in den Items und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45 berichteten Symptome sind sämtlich von hoher Relevanz – sowohl für die Patient*innen selbst als auch aus klinischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Als weitere Instrumente zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik, insbesondere des Krankheitsverlaufs und des Schweregrads, bei Krebspatient*innen dienten in der Studie DESTINY-Breast06 die validierten Fragebögen Patient Global Impression of Change (PGI-C) und Patient Global Impression of Severity (PGI-S).

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-C zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,6758 [0,4982; 0,9164]; $p=0,0111$) und damit eine gegenüber dem Vergleichsarm signifikante Verringerung der Erkrankungssymptome. Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des PGI-S konnte ein numerischer Vorteil für T-DXd nachgewiesen werden.

Aus den berichteten Resultaten der patientenberichteten Morbiditätsendpunkte ergibt sich für T-DXd eine gegenüber der zVT signifikante Verringerung der Symptome der Erkrankung. Dies wird als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens gewertet.

Insgesamt ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGI-C und PGI-S ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45)

Die Erhaltung einer hohen Lebensqualität und die Vorbeugung und Linderung von Leiden sind patientenrelevante Ziele der Palliativmedizin (11). In der Studie DESTINY-Breast06 konnte unter T-DXd eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zVT beobachtet werden.

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei der Skala „Emotionale Funktion“ ein statistisch signifikanter Vorteil für T-DXd (HR [95 %-KI]: 0,7924 [0,6304; 0,9951], $p=0,0469$). In den übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

Hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen und Items des EORTC QLQ-BR45 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nicht zuletzt aufgrund der geringen Lebenserwartung der Patient*innen im vorliegenden AWG ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung der Lebensqualität ein relevanter Therapieerfolg. Die berichteten Resultate zu den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 dokumentieren eine signifikante Überlegenheit von T-DXd gegenüber der zVT hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies wird als eine im vorliegenden AWG bisher nicht erreichte Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens gewertet.

Während sich gemäß der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 kein Zusatznutzen ableiten lässt, ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT.

Sicherheit

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

Bei jeglichen UE zeigt sich im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von T-DXd (HR [95 %-KI]: 1,6872 [1,4656; 1,9428], $p<0,0001$). Die Analysen zu SUE, Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen. Eine ausführliche Darstellung der Nebenwirkungen ist in Abschnitt 4.3.1.3 zu finden.

Das Nebenwirkungsprofil von T-DXd untermauert die beobachteten Vorteile gegenüber der zVT in der Gesamtschau. Den statistisch signifikanten Vorteilen stehen lediglich Nachteile bei bekannten und durch etablierte Maßnahmen gut kontrollierbaren und handhabbaren Nebenwirkungen gegenüber. Es ist hervorzuheben, dass für die Auswertung der Gesamtraten keine statistisch signifikanten Nachteile für T-DXd für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE festgestellt werden konnten. Zudem spiegeln sich die Nachteile nicht in den Ergebnissen der Lebensqualität oder in den Therapieabbrüchen wider. Auch die EMA bewertet das Nebenwirkungsprofil von T-DXd als handhabbar (13).

Zusammenfassend gilt in der Endpunktkategorie Sicherheit ein Zusatznutzen für T-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.

Tabelle 4-127: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von T-DXd gegenüber der zVT auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
Mortalität				
Gesamtüberleben	161/436 (36,9) 28,9 [26,4; 32,7]	174/430 (40,5) 27,4 [23,9; 29,9]	HR: 0,8142 [0,6566; 1,0089] 0,0600 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität				
PFS (BICR)	269/436 (61,7) 13,2 [12,0; 15,2]	271/430 (63,0) 8,1 [7,0; 9,0]	HR: 0,6376 [0,5379; 0,7558] <0,0001^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
PFS2 (Prüfarzt)	228/436 (52,3) 20,3 [18,9; 23,8]	278/430 (64,7) 14,7 [13,5; 15,9]	HR: 0,6180 [0,5181; 0,7363] <0,0001^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: ORR (BICR)	268/436 (61,5) [56,7; 66,1]	158/430 (36,7) [32,2; 41,5]	RR: 1,67 [1,45; 1,93] <0,0001^c	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen: DCR (BICR)	350/436 (80,3) [76,2; 83,9]	249/430 (57,9) [53,1; 62,6]	RR: 1,39 [1,26; 1,52] <0,0001^c	
Tumoransprechen: DOR	156/268 (58,2) 13,7 [11,8; 15,4]	99 / 158 (62,7) 7,3 [6,0; 10,8]	HR: 0,5918 [0,4589; 0,7669] 0,0001^b	
Zeit bis zur Hospitalisierung	111 (25,5) NBB [NBB; NBB]	87 (20,2) NBB [22,1; NBB]	HR: 0,9099 [0,6842; 1,2137] 0,5174	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung				
EQ-5D-5L VAS				
EQ-5D-5L VAS	141/436 (32,3) 8,9 [5,6; 13,1]	151/430 (35,1) 4,9 [4,2; 8,3]	HR: 0,8140 [0,6461; 1,0250] 0,0815 ^b	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a			
	T-DXd	zVT		
<i>EORTC QLQ-C30-Symptomskalen und Items</i>				
Fatigue	221/436 (50,7) 1,4 [1,4; 2,8]	231/430 (53,7) 1,5 [1,4; 2,1]	HR: 0,8853 [0,7333; 1,0685] 0,2093 ^d	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	225/436 (51,6) 1,6 [1,4; 2,1]	185/430 (43,0) 3,6 [2,8; 5,5]	HR: 1,5312 [1,2607; 1,8620] <0,0001^b	
Schmerz	158/436 (36,2) 7,6 [4,9; 11,0]	186/430 (43,3) 3,0 [2,1; 4,2]	HR: 0,6826 [0,5509; 0,8449] 0,0005^b	
Dyspnoe	151/436 (34,6) 9,7 [6,4; 15,2]	148/430 (34,4) 7,0 [4,8; 13,2]	HR: 0,9213 [0,7337; 1,1571] 0,4803 ^b	
Schlaflosigkeit	148/436 (33,9) 8,9 [6,2; 15,2]	153/430 (35,6) 5,5 [4,1; 7,5]	HR: 0,8317 [0,6623; 1,0441] 0,1124 ^b	
Appetitlosigkeit	201/436 (46,1) 2,2 [2,1; 2,9]	179/430 (41,6) 4,8 [3,5; 5,6]	HR: 1,2989 [1,0620; 1,5898] 0,0120^b	
Verstopfung	194/436 (44,5) 3,5 [2,7; 4,8]	154/430 (35,8) 6,9 [4,8; 10,3]	HR: 1,4300 [1,1570; 1,7688] 0,0010^b	
Diarrhö	172/436 (39,4) 6,2 [4,8; 8,4]	174/430 (40,5) 4,9 [3,5; 7,0]	HR: 0,8654 [0,6999; 1,0705] 0,1845 ^b	
Finanzielle Schwierigkeiten	123/436 (28,2) 15,2 [11,0; NBB]	135/430 (30,7) 9,6 [7,5; 14,6]	HR: 0,8059 [0,6290; 1,0319] 0,0868 ^b	

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a			
	T-DXd	zVT		
EORTC QLQ-BR45-Symptomskalen				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	197/436 (45,2) 2,7 [2,1; 3,4]	193/430 (44,9) 2,9 [2,2; 4,1]	HR: 1,0797 [0,8851; 1,3172] 0,4598 ^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Brustsymptome	86/436 (19,7) 31,0 [20,0; NBB]	105/430 (24,4) 16,6 [11,7; 32,4]	HR: 0,7061 [0,5289; 0,9401] 0,0171^b	
Armsymptome	160/436 (36,7) 6,4 [4,9; 9,2]	182/430 (42,3) 3,5 [2,8; 4,9]	HR: 0,7585 [0,6119; 0,9392] 0,0121^b	
Verärgert durch Haarausfall	49/436 (11,2) 1,5 [1,3; 2,8]	44/430 (10,2) 2,1 [1,4; 6,9]	HR: 1,2053 [0,8009; 1,8181] 0,3777 ^b	
PGI-C				
PGI-C	83/436 (19,0) NBB [31,0; NBB]	85/430 (19,8) NBB [NBB; NBB]	HR: 0,6758 [0,4982; 0,9164] 0,0111^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
PGI-S				
PGI-S	171/436 (39,2) 4,2 [2,7, 5,6]	189/430 (44,0) 2,7 [2,1, 3,4]	HR: 0,8850 [0,7163; 1,0922] 0,2435 ^d	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	T-DXd	zVT		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung				
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus				
Globaler Gesundheitsstatus	189/436 (43,3)	180/430 (41,9)	HR:	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	4,2	3,5	0,9940 [0,8082; 1,2231]	
	[2,9; 5,6]	[2,3; 4,8]	0,9579 ^d	
Körperliche Funktion	157/436 (36,0)	171/430 (39,8)	HR:	
	7,7	4,8	0,8188 [0,6586; 1,0181]	
	[4,9; 11,9]	[2,9; 6,9]	0,0724 ^b	
Rollenfunktion	196/436 (45,0)	204/430 (47,4)	HR:	
	3,4	2,1	0,8431 [0,6907; 1,0290]	
	[2,1; 4,3]	[2,0; 2,8]	0,0939 ^d	
Emotionale Funktion	145/436 (33,3)	159/430 (37,0)	HR:	
	3,4	8,3	0,7924 [0,6304; 0,9951]	
	[2,1; 4,3]	[5,6; 9,9]	0,0469^d	
Kognitive Funktion	205/436 (47,0)	191/430 (44,4)	HR:	
	3,5	3,5	0,9931 [0,8148; 1,2109]	
	[2,8; 4,8]	[2,8; 4,9]	0,9502 ^b	
Soziale Funktion	198/436 (45,4)	198/430 (46,0)	HR:	
	3,5	2,8	0,8752 [0,7172; 1,0683]	
	[2,2; 4,3]	[2,1; 3,5]	0,1924 ^d	
EORTC QLQ-BR45-Funktionsskalen				
Körperbild	181/436 (41,5)	171/430 (39,8)	HR:	Zusatznutzen nicht belegt
	3,5	4,2	1,0296 [0,8345; 1,2707]	
	[2,8; 4,8]	[2,9; 5,6]	0,7919 ^b	
Sexuelle Aktivität	58/436 (13,3)	74/430 (17,2)	HR:	
	1,4	1,4	1,1534 [0,8118; 1,6318]	
	[1,3; 2,1]	[0,8; 2,1]	0,4161 ^b	
Freude an Sex	23/436 (5,3)	27/430 (6,3)	HR:	
	4,0	10,4	1,2394 [0,6972; 2,1945]	
	[2,7; NBB]	[2,6; 22,8]	0,4579 ^b	
Zukunfts- perspektive	102/436 (23,4)	119/430 (27,7)	HR:	
	10,3	7,0	0,8405 [0,6439; 1,0947]	
	[6,9; 15,5]	[4,2; 12,5]	0,2025 ^b	

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a			
	T-DXd	zVT		
Sicherheit				
Gesamtraten UE				
Jegliche UE	429/434 (98,8) 0,1 [0,1; 0,1]	397/417 (95,2) 0,3 [0,2; 0,3]	HR: 1,6872 [1,4656; 1,9428] <0,0001^d	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	88/434 (20,3) NBB [NBB; NBB]	67/417 (16,1) NBB [23,1; NBB]	HR: 0,9494 [0,6888; 1,3147] 0,7530 ^b	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	229/434 (52,8) 10,3 [6,8; 13,1]	185/417 (44,4) 11,0 [6,2; NBB]	HR: 1,0146 [0,8346; 1,2348] 0,8919 ^b	
UE, die zum Therapieabbruch führten	62/434 (14,3) NBB [NBB; NBB]	39/417 (9,4) NBB [NBB; NBB]	HR: 1,1420 [0,7651; 1,7244] 0,5207 ^b	
a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Ereigniszeitanalysen b: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test c: p-Wert basiert auf der doppelten Änderung der Log-Likelihood d: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 18.03.2024 BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least Squares-Mittelwert; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; ORR: Objektive Ansprechrte; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DXd: Trastuzumab deruxtecán; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Das inoperable oder metastasierte Mammakarzinom stellt eine histologisch, immun-histochemisch und molekularpathologisch heterogene Erkrankung dar, die nur palliativ behandelt werden kann. Von besonderer Bedeutung für die Therapieoptionen und damit verbundenen Prognosen sind der HR- sowie der HER2-Status. Mit T-DXd steht die erste zielgerichteter Behandlungsoption zur Verfügung, die die Prognose der HR-positiven, HER2-low oder HER2-ultralow Patient*innen, die mindestens eine ET erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen, signifikant verbessert. Für diese Patient*innen existierten in Deutschland bis zur Zulassung von T-DXd keine gesonderten Therapieoptionen; sie wurden infolgedessen entsprechend den Leitlinien zur Therapie HER2-

negativer Tumoren behandelt. Aufgrund der ChT-assoziierten Toxizitäten sowie der begrenzten Effektivität der vorhandenen Therapieoptionen mit einem sehr kurzen progressionsfreien Überleben und keiner relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, besteht jedoch ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapieoption mit gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil. Besonders hervorzuheben ist hier die Patientenpopulation mit HER2-ultralow Brustkrebs, für die T-DXd die erste zielgerichtete Therapie überhaupt darstellt. Anhand der Studie DESTINY-Breast06 konnte gezeigt werden, dass nach Ausschöpfen endokriner Therapien sowohl Patient*innen mit HER2-low- als auch mit HER2-ultralow-Status gleichermaßen von T-DXd profitieren. Damit erweist sich T-DXd als relevante therapeutische Option für die gesamte Patientenpopulation und leistet einen wichtigen, klinisch belegten Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs im vorliegenden AWG. In der Gesamtschau verbessert das zu bewertende Arzneimittel T-DXd den Versorgungsstandard von Patient*innen mit HR-positivem HER2-low sowie HER2-ultralow Brustkrebs maßgeblich.

Mit der Studie DESTINY-Breast06 konnte eindrücklich gezeigt werden, dass T-DXd in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende klinisch hochrelevante und bisher nicht erreichte patientenrelevante Vorteile bietet:

- Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und Reduktion des Sterberisikos um 19 %
- Klinisch relevante Vorteile hinsichtlich des statistisch signifikant verbesserten Tumoransprechens einschließlich einer Verdoppelung der medianen Ansprechdauer sowie der deutlichen Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einen Progress zu erleiden um 36,2 % und einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit um 5,1 Monate, was sich auch in einer bedeutsam verlängerten Zeit bis zum zweiten Progress und einer Reduktion des Risikos einen zweiten Progress zu erleiden um 38,2 % manifestiert und zu einer Verbesserung oder Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik beiträgt
- Bisher nicht erreichte statistisch signifikante Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer längeren Aufrechterhaltung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Bekanntes und therapeutisch gut handhabbares Nebenwirkungsprofil

In der Gesamtschau ergibt sich eine durch T-DXd gegenüber der zVT nachgewiesene bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Da die Endpunkte zum Tumoransprechen und zum PFS im G-BA kontrovers diskutiert werden, wird antizipiert, dass ein Zusatznutzen dieser Endpunkte weniger Einfluss auf den Zusatznutzen hat. In der Gesamtschau ergibt sich daher aufgrund der Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-

positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine ET erhalten haben und die für eine ET als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.

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 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und die für eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen.	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
HR: Hormonrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen

behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Enhertu®. 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand 03/2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3 in Kraft getreten am 20. März 2025 (2025). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf. Zugriffsdatum: 16.04.2025.
3. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev. 2014;4(1):2.
4. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;142(3):603-9.

5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (2023). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. Zugriffsdatum: 25.03.2025.
6. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (2012). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials_en.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
7. Enzmann H, Broich K. [Cancer: Is it really so different? Particularities of oncologic drugs from the perspective of the pharmaceutical regulatory agency]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2013;107(2):120-8.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie (2013). Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. Zugriffsdatum: 25.03.2025.
9. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2004;22(4):714-24.
10. Huang B, Tian L, Talukder E, Rothenberg M, Kim DH, Wei LJ. Evaluating Treatment Effect Based on Duration of Response for a Comparative Oncology Study. JAMA Oncol. 2018;4(6):874-6.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft. - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung Kurzversion 2.3 (2021). Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Kurzversion_2.3.pdf. Zugriffsdatum: 15.03.2024.
12. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. ESMO Open. 2022;7(4):100553.
13. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) extension of indication variation assessment report. Enhertu (Trastuzumab deruxtecan). EMA/CHMP/PRAC/520675/2024; 27.02.2025. 2025.
14. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
15. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.
16. Kallay E, Medrea F, Degi CL. On top of that all, now Covid-19, too. A scoping review of specificities and correlates of fear of cancer recurrence in breast cancer patients during COVID-19. Breast. 2022;62:123-34.

17. Müller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-60.
18. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:46.
19. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2009;18(12):1273-80.
20. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, et al. Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/HER2-metastatic breast cancer? *Cancer Manag Res*. 2018;10:1015-25.
21. Chowdhury S, Mainwaring P, Zhang L, Mundle S, Pollozi E, Gray A, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Correlation of Progression-Free Survival-2 and Overall Survival in Solid Tumors. *Front Oncol*. 2020;10:1349.
22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
23. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - 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). 2023.
24. Aykan NF, Ozatli T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. *World J Clin Oncol*. 2020;11(2):53-73.
25. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 04.03.2025 I Nr. 75. 2023.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)) (2018). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 10.03.2025.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vericiguat (chronische Herzinsuffizienz) (2022). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8323/2022-03-03_AM-RL-XII_Vericiguat_D-724_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 10.03.2025.
28. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
29. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)) (2020). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tucatinib (Mammakarzinom, HER2+, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin) (2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7817/2021-09-02_AM-RL-XII_Tucatinib_D-654_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (2011). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
33. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methodenpapier - Version 7.0 (2023). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. Zugriffsdatum: 25.03.2025.
35. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001.
36. Mierzynska J, Taye M, Pe M, Coens C, Martinelli F, Pogoda K, et al. Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and metastatic breast cancer. Eur J Cancer. 2020;125:69-82.
37. McLachlan SA, Devins GM, Goodwin PJ. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) as a measure of psychosocial function in breast cancer patients. Eur J Cancer. 1998;34(4):510-7.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-) (2020). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7053/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparib_D-545_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ) (2020). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6287/2020-01-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-459-TrG.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
40. 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.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen. (2024). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>. Zugriffsdatum: 25.03.2025.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG im Dialog 2021: Methodische Aspekte bei der Analyse von Daten zur Lebensqualität in Nutzenbewertungen (2021). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/veranstaltungen/2021_iqwig_im_dialog_christoph_schuermann.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
43. Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, et al. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann Oncol.* 2020;31(2):283-8.
44. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2756-68.
45. Nguyen J, Popovic M, Chow E, Cella D, Beaumont JL, Chu D, et al. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. *J Comp Eff Res.* 2015;4(2):157-66.
46. Marta GN, Moraes FY, Leite ETT, Chow E, Cella D, Bottomley A. A critical evaluation of quality of life in clinical trials of breast cancer patients treated with radiation therapy. *Ann Palliat Med.* 2017;6(Suppl 2):S223-S32.
47. Kuliš D BA, Velikova G, Greimel E, Koller M. Eortc Quality of Life Group Translation Procedure (2017). Verfügbar unter: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/translation_manual_2017.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
48. 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 – Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). (2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
49. 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 Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre) (2020). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 18.06.2024.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Avapritinib (nAWG) (2022). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf. Zugriffsdatum: 25.03.2025.
51. Eucr HU. Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a, 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

- (2020). Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02186856/full>. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
52. ClinicalTrials.gov. Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (2020). Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02180977/full>. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
53. AstraZeneca. 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) (2020). Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02719797/full>. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
54. AstraZeneca. Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (2020). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494425>. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
55. AstraZeneca AB. 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 (2020). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004493-26. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
56. AstraZeneca. 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) (2024). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516653-44-00?lang=en>. Zugriffsdatum: 19.03.2025.
57. Inoguchi Akihiro. Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (DB-06) (2020). Verfügbar unter: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061200028>. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
58. AstraZeneca AB. Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a, 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 (2020). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004493-26. Zugriffsdatum: 20.03.2025.
59. AstraZeneca. A clinical trial to assess effects of Trastuzumab deruxtecan in Hormone Receptor positive and HER-2 low breast cancer patients who have progressed on previous Hormonal therapies (2020). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028041>. Zugriffsdatum: 25.03.2025.
60. AstraZeneca. Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a, 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 (2024).

- Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516653-44-00>. Zugriffsdatum: 25.03.2025.
61. AstraZeneca. Clinical Study Report - 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). 2024.
 62. Conte P, Ascierto PA, Patelli G, Danesi R, Vanzulli A, Sandomenico F, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open*. 2022;7(2):100404.
 63. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, Li BT, Nicholson AG, Bartholmai BJ, et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treat Rev*. 2022;106:102378.
 64. Bianchini G, Arpino G, Biganzoli L, Lonardi S, Puglisi F, Santini D, et al. Emetogenicity of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in Solid Tumors with a Focus on Trastuzumab Deruxtecan: Insights from an Italian Expert Panel. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4).
 65. Leitlinienprogramm Onkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft. - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Version 4.4, 2021 (2021). Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf. Zugriffsdatum: 15.03.2024.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-129: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Trastuzumab and deruxtecan) or Enhertu	270
#2	(T-DXd or TDXd) OR (fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan) OR (DS-8201* or DS8201*) OR (1826843*81*5)	223
#3	#1 OR #2	278
#4	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20.999
#5	Breast* AND (cancer* OR tumor* OR carcinoma* OR neoplas* OR lesion* OR malignan*)	52.902
#6	Mamma* (cancer* OR tumor* OR carcinoma* OR neoplas* OR lesion* OR malignan*)	2.272
#7	#4 OR #5 OR #6	53.546
#8	#3 AND #7	206

Tabelle 4-130: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006* – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Trastuzumab and deruxtecan) or Enhertu	2.828
#2	‘T-DXd or TDXd’ OR ‘fam-Trastuzumab Deruxtecan or fam-Trastuzumab-Deruxtecan’ OR ‘DS-8201* or DS8201*’ OR ‘1826843-81-5’	2.456
#3	#1 OR #2	2.828
#4	‘breast cancer’/exp	636.088
#5	breast* AND (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplas* OR lesion* OR malignan*)	901.627
#6	mamma* (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplas* OR lesion* OR malignan*)	221.903
#7	#4 OR #5 OR #6	1.039.716
#8	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.463.759
#9	#3 AND #7 AND #8	303

* 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.

Tabelle 4-131: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
Datum der Suche	18.02.2025	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006* – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Trastuzumab deruxtecan) [All Fields] or Enhertu [All Fields]	16.136
#2	T-DXd [All Fields] or TDXd [All Fields] OR (fam-Trastuzumab Deruxtecan [All Fields] or fam-Trastuzumab-Deruxtecan [All Fields]) OR (DS-8201* [All Fields] or DS8201* [All Fields]) OR 1826843-81-5 [All Fields]	485
#3	#1 OR #2	16.168
#4	Breast Neoplasms [MeSH Terms]	364.502
#5	breast* [All Fields] AND (cancer* [All Fields] OR tumor* [All Fields] OR tumour* [All Fields] OR carcinoma* [All Fields] OR neoplas* [All Fields] OR lesion* [All Fields] OR malignan* [All Fields])	557.081
#6	mamma* [All Fields] AND (cancer* [All Fields] OR tumor* [All Fields] OR tumour* [All Fields] OR carcinoma* [All Fields] OR neoplas* [All Fields] OR lesion* [All Fields] OR malignan* [All Fields])	166.854
#7	#4 OR #5 OR #6	661.823
#8	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.174.816
#9	#3 AND #7 AND #8	1.310

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

* 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.

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

Tabelle 4-132: Suchstrategie in WHO-ICTRP nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	18.02.2025	
Eingabeoberfläche	Basic Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	(TRASTUZUMAB-DERUXTECAN) OR (TRASTUZUMAB DERUXTECAN) OR ENHERTU OR T-DXd OR TDXd OR (FAM-TRASTUZUMAB DERUXTECAN) OR (FAM-TRASTUZUMAB-DERUXTECAN) OR DS-8201 OR DS8201 OR (DS8201*) OR DS-8201a OR DS8201a OR DS 8201a OR DS-8201-a OR DS8201-a OR 1826843-81-5	231

Tabelle 4-133: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	18.02.2025	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	Trastuzumab-Deruxtecan OR "Trastuzumab Deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" OR "Fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR "Fam-Trastuzumab-Deruxtecan" OR DS-8201 OR DS8201 OR "DS 8201" OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR DS-8201-a OR DS8201-a OR "DS 8201 a" OR 1826843-81-5	160

Tabelle 4-134: Suchstrategie in EU-CTR nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	18.02.2025	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	Trastuzumab-Deruxtecan OR "Trastuzumab Deruxtecan" OR Enhertu OR T-DXd OR TDXd OR "T DXd" OR "Fam-Trastuzumab Deruxtecan" OR "Fam-Trastuzumab-Deruxtecan" OR DS-8201 OR DS8201 OR "DS 8201" OR DS-8201a OR DS8201a OR "DS 8201a" OR DS-8201-a OR DS8201-a OR "DS 8201a" OR 1826843-81-5	35

Tabelle 4-135: Suchstrategie in CTIS nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/	
Datum der Suche	18.02.2025	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	Trastuzumab-Deruxtecan, (Trastuzumab Deruxtecan), Enhertu, T-DXd, TDXd, (T DXd), (Fam-Trastuzumab Deruxtecan), (Fam-Trastuzumab-Deruxtecan), DS-8201, DS8201, (DS 8201), DS-8201a, DS8201a, (DS 8201a), DS-8201-a, DS8201-a, (DS 8201a), 1826843-81-5	41

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-136: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Bardia A, Barrios C, Dent R, Hu X, O'Shaughnessy J, Yonemori K, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) vs investigator's choice of chemotherapy in patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2 lowmetastatic breast cancer whose disease has progressed on endocrine therapy in the metastatic setting: A randomized, global phase 3 trial (DESTINY-Breast06). Cancer Research. 2021;81(4 SUPPL).	A8
2.	Kct. Trastuzumab deruxtecan vs endocrine therapy in low-HER2 HR+ advanced breast cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0009106 . 2024.	A1
3.	Michelon I, Dacoregio MI, Vilbert M, Priannti J, do Rego Castro CE, Vian L, et al. Antibody–drug conjugates in patients with advanced/metastatic HER2-low-expressing breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2024;16:1-18.	A1
4.	Modi S, Jacot W, Iwata H, Park YH, Losada MJV, Li W, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. Annals of oncology. 2023;34(S2):S334-S5.	A1
5.	Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study. Journal of clinical oncology. 2022;40(17).	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
6.	Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. New England journal of medicine. 2022;387(1):9-20.	A1
7.	Modi S, Ohtani S, Lee CC, Wang K, Saxena K, Cameron DA. A phase III, multicenter, randomized, open label trial of [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) versus investigator's choice in HER2-low breast cancer. Journal of clinical oncology. 2019;37.	A8
8.	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of T-DXd vs. CDK4/6i-based ET as First-line Therapy of HR-positive and HER2-low/Ultralow Advanced Breast Cancer Patients Classified as Non-luminal Subtype. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06486883 . 2024.	A1
9.	clinicaltrials.gov. A Randomised Trial Comparing Trastuzumab Deruxtecan to CDK4/6 Inhibitors in Non-luminal A, ER-positive/HER2-low Metastatic Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06585969 . 2024.	A7
10.	Prat A, Modi S, Tsurutani J, Cameron D, Harbeck N, Garrido C, et al. Determination of HER2-low status in tumors of patients with unresectable and/or metastatic breast cancer in DESTINY-Breast04. Cancer research. 2023;83(5).	A8
11.	Qureshi Z, Altaf F, Jamil A, Siddique R. Safety and efficacy of trastuzumab deruxtecan for metastatic HER2+ and HER2-low breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis of clinical trials. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16).	A8
12.	Rugo HS, Jacot W, Tokunaga E, Sohn J, Cardoso F, Xu B, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): A detailed safety analysis of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 trial. ESMO Open. 2023;8(154).	A8
13.	Salgado RF, Bardia A, Curigliano G, Hu X, Dent RA, Pierga JY, et al. LBA21 Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low and HER2-ultralow status determination in tumors of patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (mBC) in DESTINY-Breast06 (DB-06). Annals of oncology. 2024;35(S2):S1213-S4.	A8
14.	Ueno NT, Cottone F, Dunton K, Cardoso F, Yamashita T, Losada MJV, et al. A health-related quality-of-life (HRQoL) analysis from DESTINY-Breast04: trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs capecitabine (CAP) in patients (Pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2-low metastatic breast cancer (mBC). ESMO open. 2024;9.	A8

#	Quelle	Ausschlussgrund
15.	Ueno NT, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Tokunaga E, Prat A, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). Annals of oncology. 2022;33(S7):S632-S3.	A8
16	Yamashita T. Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. European oncology and haematology. 2024;20(1):36-40.	A1
17	Yamashita T, Sohn JH, Tokunaga E, Niikura N, Park YH, Lee KS, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in previously treated Asian patients with HER2-low unresectable/metastatic breast cancer: subgroup analysis of the DESTINY-Breast04 study. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2024;31(5):858-68.	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-137: Überblick über Trefferanzahl sowie aus- und eingeschlossene Einträge der Studienregistersuche

Register	Trefferanzahl	Ausgeschlossene Einträge	Eingeschlossene Einträge
WHO-ICTRP	231	226	5
clinicaltrials.gov	160	159	1
EU-CTR	35	34	1
CTIS	41	40	1
Gesamt	467	459	8
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-138: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
WHO-ICTRP				
1.	EUCTR2 017-002208-28-DE	AstraZeneca Ab. Phase II umbrella study of novel anti-cancer agents in patients with NSCLC who progressed on an anti-PD-1/PD-L1 containing therapy. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002208-28	A1
2.	EUCTR2 018-000764-29-PL	AstraZeneca Ab. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
3.	EUCTR2 018-	AstraZeneca Ab. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
	000764-29-GB	Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018	search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	
4.	EUCTR2 020-002368-30-BE	AstraZeneca Ab. A study to investigate anti-tumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumors carrying specific HER2 mutations. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002368-30	A1
5.	EUCTR2 020-001574-29-PL	AstraZeneca Ab. The study of Trastuzumab Deruxtecan to assess its efficacy, safety and tolerability in Patients with Selected HER2 Expressing Tumors. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001574-29	A8
6.	EUCTR2 021-000634-33-ES	AstraZeneca Ab. A study to investigate the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan as the first treatment option for locally advanced/metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with HER2 mutations. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000634-33	A1
7.	EUCTR2 021-000603-21-IT	Astrazeneca Ab. DESTINY-Breast11 will compare trastuzumab deruxtecan (T-DXd) alone or in sequence with other medications, known as THP, with standard of care treatment (ddAC-THP) and determine its safety and efficacy in patients with HER2-positive early breast cancer. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000603-21	A1
8.	EUCTR2 020-004074-21-DK	AstraZeneca Ab. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab as First-line Treatment in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004074-21	A1
9.	CTRI/20 21/03/03 1930	AstraZeneca Ab. A clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Trastuzumab Deruxtecan in treating patients with HER2 positive Solid Tumors. 2021	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48758	A1
10.	CTRI/20 21/03/03 1928	AstraZeneca Ab. A clinical trial to study the safety and tolerability of Trastuzumab Deruxtecan drug alone, and in combination with other drugs like durvalumab, pertuzumab and paclitaxel in patients with breast cancer. 2021	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48665	A3

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
11.	EUCTR2020-004074-21-SE	AstraZeneca Ab. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab as First-line Treatment in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004074-21	A1
12.	PER-067-21	AstraZeneca Ab. 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). 2022	https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1990/en/	A1
13.	PER-039-21	AstraZeneca Ab. 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). 2022	https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1967/en/	A1
14.	CTIS2023-504888-16-00	AstraZeneca Ab. A study of Trastuzumab Deruxtecan to assess its safety, tolerability, immune response, and inhibition of tumor activity when given alone or in combination with other agents in patients with HER2-expressing Gastric Cancer. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&am	A1
15.	CTIS2023-505210-18-00	AstraZeneca Ab. DESTINY-Breast11 will compare trastuzumab deruxtecan (T-DXd) alone or in sequence with other medications, known as THP, with standard of care treatment (ddAC-THP) and determine its safety and efficacy in patients with HER2-positive early breast cancer. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&am	A1
16.	CTIS2024-510588-53-00	AstraZeneca Ab. A study to investigate the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients With or Without Brain Metastasis Who Have Previously-Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&am	A1
17.	CTIS2024-516158-22-00	AstraZeneca Ab. A study to investigate anti-tumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumors carrying specific HER2 mutations. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&am	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
18.	CTIS2024-511646-40-00	AstraZeneca Ab. A Phase IB/II Study to determine efficacy and safety of Durvalumab + Paclitaxel and Durvalumab in Combination with Novel Oncology Therapies with or without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&	A1
19.	CTIS2023-505309-18-00	AstraZeneca Ab. DESTINY-Breast07 will investigate the safety, tolerability, and anti-tumour activity of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in combination with other anticancer agents in patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer inclusive of patients with active and stable brain metastases. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&	A1
20.	CTIS2023-505249-24-00	AstraZeneca Ab. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without Pertuzumab versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab as First-line Treatment in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&	A1
21.	CTIS2022-502856-29-00	AstraZeneca Ab. Study of AZD5305 as Monotherapy and with Anti-Cancer Agents in Patients with Advanced Solid Malignancies. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&	A1
22.	NCT06665178	British Columbia Cancer Agency. Genomic and Transcriptomic Predictors of Sequential SG Sensitivity After T-DXd in ER+/HER2-Low Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06665178	A5
23.	JPRN-jRCT2061200038	Inoguchi Akihiro. Trastuzumab deruxtecan for subjects with HER2-mutated metastatic NSCLC. 2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061200038	A1
24.	JPRN-jRCT2041210097	Inoguchi Akihiro. A Phase 3 Trial of Neoadjuvant 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). 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041210097	A1
25.	JPRN-jRCT2031200369	Inoguchi Akihiro. Trastuzumab Deruxtecan for Subjects with HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma after Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen. 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200369	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
26.	JPRN-jRCT2031230379	Inoguchi Akihiro. Master Rollover Study. 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230379	A5
27.	JPRN-jRCT2031240089	Inoguchi Akihiro. A Phase 1b/2 Study of I-DXd in Combination with Atezolizumab with or without Carboplatin in First-Line ES-SCLC. 2024	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031240089	A1
28.	JPRN-jRCT2031230614	Inoguchi Akihiro. Study of Valemetostat in Combination with DXd ADCs. 2024	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230614	A2
29.	JPRN-jRCT2011210017	Hirotooshi Akita. Phase II, multicenter, open-label study of Trastuzumab derxtectan in patients with HER2-expressing recurrent and or metastatic salivary gland carcinoma. 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2011210017	A1
30.	EUCTR2021-001246-36-FR	Inc Ambrx. A clinical research study to test different doses of a study drug (ARX788), to see which dose is safest and its effectiveness(shrinks tumor size) in patients with advanced cancer. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001246-36	A2
31.	NCT04829604	Inc Ambrx. ARX788 in HER2-positive, Metastatic Breast Cancer Subjects (ACE-Breast-03). 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04829604	A1
32.	EUCTR2021-001246-36-DE	Inc Ambrx. A clinical research study to test different doses of a study drug (ARX788), to see which dose is safest and its effectiveness(shrinks tumor size) in patients with advanced cancer. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001246-36	A5
33.	NCT06533826	M. D. Ana C Garrido-Castro. Treatment of ADC-Refractory Breast Cancer With Dato-DXd or T-DXd: TRADE DXd. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06533826	A3
34.	CTIS2024-516173-76-01	Universitaetsklinikum Ulm AöR. SURVIVE HERoes – A randomized Secondary Adjuvant Treatment Intervention study comparing Trastuzumab-Deruxtecane to SOC therapy in eBC Patients with Molecular Relapse. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
35.	NCT03334617	AstraZeneca. Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy. 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334617	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
36.	NCT04686305	AstraZeneca. Phase Ib Study of the Safety of T-DXd and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy in Advanced or Metastatic HER2+, Non-squamous NSCLC. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04686305	A1
37.	NCT04639219	AstraZeneca. A Study of T-DXd for the Treatment of Solid Tumors Harboring HER2 Activating Mutations. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04639219	A5
38.	NCT04556773	AstraZeneca. A Phase 1b Study of T-DXd Combinations in HER2-low Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04556773	A5
39.	NCT04538742	AstraZeneca. A Phase 1b/2 Study of T-DXd Combinations in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04538742	A1
40.	NCT04482309	AstraZeneca. A Phase 2 Study of T-DXd in Patients With Selected HER2 Expressing Tumors. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482309	A1
41.	NCT04379596	AstraZeneca. Ph1b/2 Study of the Safety and Efficacy of T-DXd Combinations in Advanced HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379596	A1
42.	NCT05113251	AstraZeneca. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Alone or in Sequence With THP, Versus Standard Treatment (ddAC-THP), in HER2-positive Early Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05113251	A1
43.	NCT05048797	AstraZeneca. 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. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05048797	A1
44.	NCT04989816	AstraZeneca. 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. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989816	A1
45.	NCT04784715	AstraZeneca. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784715	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). 2021		
46.	NCT04739761	AstraZeneca. A Study of T-DXd in Participants With or Without Brain Metastasis Who Have Previously Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739761	A1
47.	NCT05592483	AstraZeneca. An Observational Study of Patients Receiving T-DXd for Treatment of HER2+, and HER2-low Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05592483	A5
48.	NCT05573893	AstraZeneca. 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. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05573893	A5
49.	NCT05417594	AstraZeneca. Study of AZD9574 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Participants With Advanced Solid Malignancies. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05417594	A1
50.	NCT05246514	AstraZeneca. A Single Arm Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan for Patients With HER2 Mutant NSCLC. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05246514	A1
51.	NCT06764875	AstraZeneca. A Phase ? Study of Rilvegostomig in Combination With Fluoropyrimidine and Trastuzumab Deruxtecan as the First-line Treatment for HER2-positive Gastric Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06764875	A1
52.	NCT06727227	AstraZeneca. Real-world Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Unresectable or Metastatic HER2-low Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06727227	A5
53.	NCT06467357	AstraZeneca. Phase 3 Study of T-DXd and Rilvegostomig Versus SoC in Advanced HER2-expressing Biliary Tract Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06467357	A1
54.	NCT06429761	AstraZeneca. A PROSPECTIVE, MULTI-CENTER, PHASE 4 STUDY TO ASSESS THE SAFETY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN,	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06429761	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		AN ANTI-HER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE IN INDIAN PATIENTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC HER2-POSITIVE BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED A PRIOR ANTI-HER2-BASED REGIMEN. 2024		
55.	NCT06386263	AstraZeneca. HER-TEMPO - Real World Treatment-related Outcomes on T-DXd in Canada. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06386263	A5
56.	NCT06271837	AstraZeneca. A Study of T-DXd as Monotherapy or in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Selected HER2-expressing Tumors. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06271837	A1
57.	NCT06231693	AstraZeneca. Trastuzumab-deruxtecan in Patients With Triple-negative Metastatic HER2-Low Breast Cancer: Real-world Experience in Brazil. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06231693	A5
58.	NCT05954143	Inc Bolt Biotherapeutics. Trial of BDC-1001 +/- Pertuzumab in Subjects With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05954143	A1
59.	NCT06245824	Institute Cancer, Chinese Academy of Medical Sciences Hospital. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With Pyrotinib in First-line HER2-positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer Trial. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06245824	A1
60.	NCT05376878	City of Hope Medical Center. An Investigational Scan (64Cu-DOTA-Trastuzumab PET/MRI) in Imaging Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05376878	A1
61.	NCT05274048	Fox Chase Cancer Center. Neratinib and Fam-Trastuzumab Deruxtecan in Advanced Gastro-esophageal Cancer Patients. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05274048	A1
62.	NCT06733233	Guangzhou Women Center, Medical Children's. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of De Trastuzumab (T-DXd) in Combination with Immunotherapy for the Neoadjuvant Treatment of HR-positive HER2 Low-expressing Chinese Patients with Early-stage Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06733233	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
63.	NCT04553770	Jonsson Comprehensive Cancer Center. Trastuzumab Deruxtecan Alone or in Combination with Anastrozole for the Treatment of Early Stage HER2 Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04553770	A3
64.	NCT05633979	M. D. Anderson Cancer Center. Phase 1b Study of EZH1/2 Inhibitor Valemestostat in Combination with Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2 Low/ultra-low/null Metastatic Breast Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633979	A2
65.	NCT06058988	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) for People With Brain Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06058988	A1
66.	JPRN-UMIN000029506	National Cancer Center. A clinical trial of DS-8201a in HER2 positive(HER2=1) metastatic/recurrent uterine carcinosarcoma patients (NCCH1615,STATICE trial). 2017	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033713	A1
67.	JPRN-UMIN000050460	N. H. O. Kyoto Medical Center. Blood levels of Trastuzumab Deruxtecan in Japanese patients with HER2-positive breast cancer. 2023	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000057471	A1
68.	KCT0009936	Samsung Medical Center. trial of Perioperative Therapies in Locally Advanced Unresectable Gastric Cancer. 2024	https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=28021	A1
69.	NCT06610825	Washington D. C. Veterans Affairs Medical Center. Castrate Resistant Prostate Cancer Enhertu Therapy. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06610825	A1
70.	ChiCTR2400083481	The Fifth Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army of China. Clinical trial of a novel antibody-drug conjugate (ADC) in combination with low-dose apatinib for the treatment of hormone receptor-positive, low HER2-expressing metastatic breast cancer. 2024	https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=227348	A2
71.	NCT01042379	QuantumLeap Healthcare Collaborative. I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. 2009	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042379	A2

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
72.	NCT05868226	QuantumLeap Healthcare Collaborative. PRE-I-SPY Phase I/Ib Oncology Platform Program. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05868226	A2
73.	NCT03366428	Ltd Daiichi Sankyo Co. Phase 1 Study to Evaluate the Effect of DS-8201a on the QT/QTc Interval in HER2-Expressing Breast Cancer. 2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03366428	A5
74.	JPRN-jRCT2080223735	Ltd Daiichi Sankyo Co. Phase 1 Study to Evaluate the Effect of DS-8201a on the QT/QTc Interval in HER2-Expressing Breast Cancer. 2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223735	A5
75.	JPRN-jRCT2080223637	Ltd Daiichi Sankyo Co. DESTINY-Breast01. 2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223637	A1
76.	JPRN-jRCT2080223959	Ltd Daiichi Sankyo Co. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]. 2018	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223959	A1
77.	JPRN-jRCT2080223919	Ltd Daiichi Sankyo Co. DS-8201a Versus Ado Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]. 2018	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223919	A1
78.	JPRN-jRCT2080223860	Ltd Daiichi Sankyo Co. DESTINY-Lung01. 2018	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223860	A1
79.	JPRN-jRCT2080225138	Ltd Daiichi Sankyo Co. AN OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, EXPANDED ACCESS STUDY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN IN JAPANESE SUBJECTS WITH HER2-POSITIVE ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA. 2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225138	A1
80.	JPRN-UMIN00044995	Ltd Daiichi Sankyo Co. A retrospective chart review study of trastuzumab deruxtecan treatment for HER2-positive breast cancer with brain metastases. 2021	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000051405	A1
81.	JPRN-jRCT2080223752	L. T. D. Daiichi Sankyo Co. Phase 2 study of DS-8201a in subjects with colorectal cancer [DESTINY-CRC01]. 2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223752	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
82.	JPRN-jRCT2080223734	L. T. D. Daiichi Sankyo Co. Phase 1 study of DS-8201a in subject with Advanced Solid Malignant Tumors. 2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223734	A5
83.	JPRN-jRCT2080223671	L. T. D. Daiichi Sankyo Co. Phase 2 study of DS-8201a in subjects with gastric cancer [DESTINY-Gastric01]. 2017	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223671	A1
84.	JPRN-jRCT1080225197	L. T. D. Daiichi Sankyo Co. Post-marketing Surveillance for interstitial lung disease of ENHERTU in breast cancer patients. 2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1080225197	A5
85.	NCT05993234	GmbH a Daiichi Sankyo Company Daiichi Sankyo Europe. A Study of Trastuzumab DeRuxtecán 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). 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05993234	A1
86.	NCT05945732	GmbH a Daiichi Sankyo Company Daiichi Sankyo Europe. DESTINY Breast Respond HER2-low Europe. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05945732	A5
87.	NCT03248492	Inc Daiichi Sankyo. A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1). 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248492	A1
88.	NCT03523572	Inc Daiichi Sankyo. Trastuzumab Deruxtecán With Nivolumab in Advanced Breast and Urothelial Cancer. 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523572	A1
89.	NCT03523585	Inc Daiichi Sankyo. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]. 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523585	A1
90.	EUCTR2020-003427-42-NL	Inc Daiichi Sankyo. Trastuzumab deruxtecán for subjects with HER2-mutated metastatic NSCLC. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003427-42	A1
91.	NCT03368196	a Daiichi Sankyo Company Daiichi Sankyo Taiwan Ltd. DS-8201a in Patients With Cancer That Tests Positive for Human Epidermal Growth	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03368196	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Factor Receptor 2 (HER2) Protein. 2017		
92.	JPRN-jRCT2080222926	Ltd Daiichi Sankyo I. N. C. Daiichisankyo Co. Phase 1 study of DS-8201a in subjects with advanced solid malignant tumors. 2015	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222926	A1
93.	ChiCTR2400093267	Sanhuan Cancer Hospital of beijing Chaoyang District. A real-world study of the efficacy and safety of DS-8201 in the treatment of advanced breast cancer and the exploration of biomarkers for predictive efficacy. 2024	https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=219173	A5
94.	JPRN-jRCT1080224684	National Cancer Center Hospital East. HERALD TR study. 2019	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1080224684	A1
95.	NCT05034887	National Cancer Center Hospital East. Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan in the Neoadjuvant Treatment, or Trastuzumab Deruxtecan Plus Capecitabine Plus Durvalumab(MEDI4736) in the Preoperative and Postoperative Adjuvant Treatment for Patients with HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05034887	A1
96.	NCT05795101	M. D. Filipa Lynce. TRUDI: TDXD+Durva in HER2+/low IBC. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05795101	A5
97.	NCT05149014	Daiichi Sankyo France. Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2+ Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05149014	A1
98.	NCT05824975	Inc Gi Innovation. A Study to Evaluate the Safety and Therapeutic Activity of GI-102 As a Single Agent and in Combination with Conventional Anti-cancer Drugs, Pembrolizumab or Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) in Patients with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-G08). 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05824975	A1
99.	CTIS2023-509566-38-00	Boehringer Ingelheim International GmbH. Beamion BCGC-1: A study to find a suitable dose of zongertinib in combination with trastuzumab deruxtecan or with trastuzumab emtansine and to test whether it helps	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&am	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		people with different types of HER2+ cancer that has spread. 2024		
100.	NCT06525298	Eisbach Bio GmbH. EIS-12656 as Single Agent and in Combination in Patients With Specified Solid Tumors. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06525298	A2
101.	CTIS2024-518841-12-00	Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung I. K. F. GmbH. NeoART – A phase Ib/II platform trial evaluating the safety and activity of neoadjuvant trastuzumab-deruxtecan containing combination therapies for HER2+, resectable esophagogastric adenocarcinoma. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
102.	EUCTR2022-003865-39-DE	Westdeutsche Studiengruppe GmbH. Treatment of HER2+ early breast cancer with either trastuzumab-deruxtecan or standard-of-care treatment (chemotherapy + antibodies). 2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003865-39	A1
103.	CTIS2024-514458-61-01	W. S. G. Westdeutsche Studiengruppe GmbH. NeoAdjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing trastuzumab-deruxtecan versus paclitaxel/docetaxel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab in HER2+ early breast cancer (ADAPT-HER2-IV). 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
104.	NCT06585969	Danish Breast Cancer Cooperative Group. A Randomised Trial Comparing Trastuzumab Deruxtecan to CDK4/6 Inhibitors in Non-luminal A, ER-positive/HER2-low Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06585969	A3
105.	NCT06504719	Hellenic Cooperative Oncology Group. Safety and Efficacy Real-world Data of Trastuzumab Deruxtecan and Sacituzumab Govitecan. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06504719	A5
106.	CTIS2023-508830-33-00	Solti Group. Study of Biological Effect in Tumor Samples from Clinical Trial Patients Treated with Ds8201. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A5
107.	NCT04257162	Solti Breast Cancer Research Group. HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd DS-8201a). 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257162	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
108.	NCT05744375	Spanish Breast Cancer Research Group. Trastuzumab Deruxtecan in First-line HER2-positive Locally Advanced/MBC Patients Resistant to Trastuzumab+Pertuzumab. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05744375	A1
109.	NCT05704829	West German Study Group. NeoAdjuvant Therapy With Trastuzumab-deruxtecan Versus Chemotherapy+Trastuzumab+Pertuzumab in HER2+ Early Breast Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05704829	A1
110.	NCT06298084	Cancer Campus Grand Paris Gustave Roussy. Dose-Expansion Modular Study To Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumor Activity of HER3- DXd Monotherapy and Combinations in Patients With Inoperable Advanced Breast Cancer (ABC) After Progression on T-DXd. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06298084	A1
111.	JPRN-jRCTs031210410	Sakai Hitomi. ERICA. 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031210410	A2
112.	JPRN-jRCT2080224635	Aichi Cancer Center Hospital. HERALD Study. 2019	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224635	A5
113.	NCT06135194	Beijing Hospital. Efficacy of T-DXd in the Treatment of HER2-positive BCBM After Prior Pyrotinib. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06135194	A1
114.	ACTRN12624000918527	Fiona Stanley Hospital. Fluorodeoxyglucose (FDG) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positron emission tomography (PET) scan in breast cancer. 2024	https://anzctr.org.au/ACTRN12624000918527.aspx	A1
115.	NCT06102824	Guangdong Provincial People's Hospital. Organoid-based Functional Precision Therapy for Advanced Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06102824	A1
116.	CTIS2022-501504-95-00	Karolinska University Hospital. A Randomized Trial of Trastuzumab Deruxtecan and Biology-Driven Selection of Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer. 2022	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
117.	NCT05900206	Karolinska University Hospital. Trastuzumab Deruxtecan Versus Standard Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05900206	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
118.	CTIS2024-512721-89-00	Karolinska University Hospital. A multicentre, prospective, open-label study with [68Ga]Ga-ABY-025 PET-imaging to characterize HER2-expression and explore the therapy-predictive value for HER2-antibody drug conjugates in patients with metastatic breast cancer (HER2-Ex PET). 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
119.	EUCTR2018-000221-31-CZ	Daiichi Sankyo Inc. Testing a new targeted therapy trastuzumab deruxtecan(DS-8201a), against other targeted and chemotherapy (selected by your doctor) for patients with advanced-stage breast cancer. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000221-31	A1
120.	EUCTR2018-000221-31-BE	Daiichi Sankyo Inc. Testing a new targeted therapy trastuzumab deruxtecan(DS-8201a), against other targeted and chemotherapy (selected by your doctor) for patients with advanced-stage breast cancer. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000221-31	A1
121.	EUCTR2019-001512-34-BE	Daiichi Sankyo Inc. DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer that cannot be surgically removed or has spread. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001512-34	A1
122.	NL-OMON54210	Daiichi Sankyo Inc. 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. 2020	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54210	A1
123.	NL-OMON54233	Daiichi Sankyo Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab deruxtecan in Subjects With HER2-Mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Destiny-Lung02]. 2021	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54233	A1
124.	EUCTR2020-004782-39-BE	Daiichi Sankyo Inc. Trastuzumab deruxtecan for subjects with HER2-overexpressing advanced or metastatic CRC. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004782-39	A1
125.	CTIS2023-	Daiichi Sankyo Inc. A Master rollover study to provide continued access to,	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
	506330-73-00	and assess, long term safety of the study drugs. 2023		
126.	CTIS2023-507963-20-00	Daiichi Sankyo Inc. Trastuzumab Deruxtecan for Subjects with HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma after Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
127.	CTIS2024-511204-16-00	Daiichi Sankyo Inc. Testing a new targeted therapy trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) against adotrastuzumab emtansine (T-DM1) for patients with advanced stage breast cancer previously treated with trastuzumab and taxane. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A3
128.	CTIS2022-502695-23-00	Enliven Therapeutics Inc. ELVN-002 in Solid Tumors with a HER2 Genetic Alteration. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
129.	NCT04539938	Seagen Inc. A Study of Tucatinib Plus Trastuzumab Deruxtecan in HER2+ Breast Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539938	A1
130.	NCT06324357	Boehringer Ingelheim. Beamion BCGC-1: A Study to Find a Suitable Dose of Zongertinib in Combination With Trastuzumab Deruxtecan or With Trastuzumab Emtansine and to Test Whether it Helps People With Different Types of HER2+ Cancer That Has Spread. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06324357	A1
131.	NCT04986579	Dana-Farber Cancer Institute. Scalp Cooling in MBC. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04986579	A5
132.	NCT06439693	Dana-Farber Cancer Institute. The SAPPHO Study: A Single-Arm, Phase II Study of Sequential Therapy With Curative Intent in de Novo HER2+ Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06439693	A5
133.	NCT06409390	H. Lee Moffitt Cancer Center Institute, Research. Sequential Therapies Modeled on Evolutionary Dynamics for Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06409390	A5
134.	NCT04616560	National Cancer Institute. Trastuzumab Deruxtecan for the Treatment of HER2+ Newly Diagnosed or Recurrent Osteosarcoma. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04616560	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
135.	NCT04585958	National Cancer Institute. Testing the Combination of DS-8201a and Olaparib in HER2-Expressing Cancers With Expansion in Patients With Endometrial Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585958	A1
136.	NCT04294628	National Cancer Institute. Testing the Biological Effects of DS-8201a on Patients With Advanced Cancer. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04294628	A1
137.	NCT04704661	National Cancer Institute. 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. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704661	A2
138.	NCT05372614	National Cancer Institute. Testing the Safety and Tolerability of the Anti-cancer Drugs Trastuzumab Deruxtecan and Neratinib for Cancers With Changes in the HER2 Gene. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05372614	A1
139.	NCT06364410	National Cancer Institute. Testing the Combination of the Anticancer Drugs Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) and Azenosertib (ZN-c3) in Patients With Stomach or Other Solid Tumors. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06364410	A1
140.	NCT06311214	National Cancer Institute. Personalized Antibody-Drug Conjugate Therapy Based on RNA and Protein Testing for the Treatment of Advanced or Metastatic Solid Tumors (The ADC MATCH Screening and Treatment Trial). 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06311214	A1
141.	NCT05982678	The Netherlands Cancer Institute. Basket Study for Oligo-metastatic Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05982678	A5
142.	NCT05919212	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli Irccs. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05919212	A5
143.	CTIS2024-518017-26-00	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli Irccs. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy. DIAMOND STUDY. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
144.	EUCTR2022-002485-32-IE	Cancer Trials Ireland. A phase 2 clinical trial conducted investigate the effectiveness of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) administered before surgery for the treatment of HER-2 positive breast cancer. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002485-32	A1
145.	CTIS2024-516582-36-00	Cancer Trials Ireland. 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. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&mp	A1
146.	NCT06643585	Prof Wolfgang Janni. A Randomized Secondary Adjuvant Treatment Intervention Study Comparing Trastuzumab-Deruxtecan to SOC Therapy in EBC Patients with Molecular Relapse. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06643585	A1
147.	JPRN-jRCT1030220506	Tsurutani Junji. EN-SEMBLE. 2022	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1030220506	A1
148.	JPRN-jRCTs031240055	Yamaguchi Kensei. EN-MARK. 2024	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031240055	A1
149.	JPRN-jRCT1030210361	Shitara Kohei. Additional TR study on "Phase 2 study of Trastuzumab Deruxtecan in the neoadjuvant treatment for patients with HER2 positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma". 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1030210361	A1
150.	EUCTR2019-001739-29-ES	Medica Scientia Innovation Research S. L. Breast cancer patients with brain metastasi. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001739-29	A1
151.	NCT06085755	Jeeyun Lee. Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) and Afatinib Combination in HER2-low Advanced Gastric Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06085755	A1
152.	NCT06630130	Jeeyun Lee. Perioperative Therapies in Locally Advanced Unresectable Gastric Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06630130	A1
153.	NCT05593094	Suzhou Zanrong Pharma Limited. A Phase 1 Trial of ZN-A-1041 Enteric Capsules or Combination in Patients	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05593094	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		With HER2-Positive Advanced Solid Tumors. 2022		
154.	NCT06686394	Merck Sharp Llc, amp, Dohme. Study of Patritumab Deruxtecan With Other Anticancer Agents in Participants With HER2 Positive Breast Cancer That Has Spread and Cannot Be Surgically Removed (MK-1022-009). 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06686394	A1
155.	CTRI/2024/07/070945	AstraZeneca Pharma India Ltd. Study to Assess the Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Indian Patients with Unresectable or Metastatic Her2-Positive Breast Cancer who have received a Prior Anti- Her2 Based treatment. 2024	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=106551	A1
156.	JPRN-jRCT2031210182	Hanai Masaharu. A Study of T-DXd in Participants With or Without Brain Metastasis Who Have Previously Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer (DESTINY-Breast 12). 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210182	A1
157.	EUCTR2020-000981-41-AT	Klinik f Innere Mdizin I. Onkologie Med. Univ. Wien. Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000981-41	A1
158.	NCT06172127	MedSir. PHESGO Maintenance After T-DXd Short Induction for HER2+ Unresectable Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06172127	A1
159.	NCT06048718	MedSir. T-DXd Therapy for HER2-low Breast Cancer Patients With Brain Metastases. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06048718	A1
160.	NCT06486883	MedSir. Safety and Efficacy of T-DXd vs. CDK4/6i-based ET as First-line Therapy of HR-positive and HER2-low/Ultralow Advanced Breast Cancer Patients Classified as Non-luminal Subtype. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06486883	A1
161.	NCT05845450	Gruppo Oncologico del Nord-Ovest. Pre-operative Targeted Treatments in Molecularly Selected Resectable Colorectal Cancer (UNICORN). 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05845450	A1
162.	NCT06253650	Gruppo Oncologico del Nord-Ovest. Adjuvant TRastuzumab Deruxtecan for HER2-positive Gastroesophageal	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06253650	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Cancer With Persistence of minimal Residual Disease. 2024		
163.	NCT06731803	Institut für Klinische Krebsforschung I. K. F. GmbH at Krankenhaus Nordwest. Platform Trial Evaluating Treatment of Neoadjuvant Trastuzumab-deruxtecan Containing Combination Therapies for HER2+, Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06731803	A1
164.	NCT05097599	Strata Oncology. StrataPATH™ (Precision Indications for Approved Therapies). 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05097599	A5
165.	CTIS2022-501308-90-00	Gruppo Oncologico Del Nord Ovest. 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. 2022	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&	A1
166.	CTIS2023-506662-31-00	Gruppo Oncologico Del Nord Ovest. Adjuvant TRastuzumab deruxtecan plus fluoropyrimidine versus standard chemotherapy In HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer patients with persistence of miNimal residual disease in liquid biopsy after pre-operative chemoTherapy and radical surgery: the TRINITY study. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&	A1
167.	NCT06435429	Jazz Pharmaceuticals. A Study Comparing the Efficacy and Safety of Zanidatamab to Trastuzumab, Each in Combination With Physician's Choice Chemotherapy, for the Treatment of Participants With Metastatic HER2-positive Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06435429	A1
168.	NCT06263543	D. O. Reshma L. Mahtani. Sequencing Antibody Drug Conjugates in ER+/HER2 LOW MBC. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06263543	A5
169.	NCT03424005	Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer. 2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03424005	A1
170.	CTIS2023-505925-15-00	Institut Gustave Roussy. Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-Expansion Modular Study To Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumor Activity of HER3-DXd	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		monotherapy and combinations in Patients with inoperable advanced breast cancer (ABC) after progression on T-DXd- (ICARUS BREAST 2). 2023		
171.	NCT03734029	Daiichi Sankyo. Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]. 2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029	A1
172.	NCT03529110	Daiichi Sankyo. 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]. 2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110	A1
173.	NCT04042701	Daiichi Sankyo. DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042701	A1
174.	NCT04014075	Daiichi Sankyo. DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02). 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04014075	A1
175.	NCT04644237	Daiichi Sankyo. Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644237	A1
176.	NCT04744831	Daiichi Sankyo. Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04744831	A1
177.	NCT04704934	Daiichi Sankyo. 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). 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704934	A1
178.	NCT05458401	Daiichi Sankyo. EUropean Real-world Experience Of Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-positive Breast Cancer Patients Accessing Trastuzumab Deruxtecan. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05458401	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
179.	NCT05950945	Daiichi Sankyo. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Patients Who Have Hormone Receptor-negative and Hormone Receptor-positive HER2-low or HER2 IHC 0 Metastatic Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05950945	A1
180.	NCT05765851	Daiichi Sankyo. A Study of DS-1103a Combination Therapy in Participants With Advanced Solid Tumors. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05765851	A1
181.	NCT06731478	Daiichi Sankyo. Study of TDXd, Chemotherapy, Pembrolizumab, and Trastuzumab in First-Line Metastatic HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06731478	A1
182.	NCT06585501	Daiichi Sankyo. A Study of Treatment Patterns in HER2-positive Unresectable and Advanced Gastric/ Gastroesophageal Junction Cancer in China. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06585501	A1
183.	NCT06244485	Daiichi Sankyo. A Study of Valemestostat Tosylate in Combination With DXd ADCs in Subjects With Solid Tumors. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06244485	A2
184.	NCT06210776	Daiichi Sankyo. A Study to Assess the Effectiveness of Trastuzumab Deruxtecan in Chinese Breast Cancer Patients (REFRESH). 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06210776	A3
185.	NCT06809764	Daiichi Sankyo. Clinical Effectiveness and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Chinese Patients With HER2m NSCLC (RERUN). 2025	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06809764	A1
186.	JPRN-jRCT2031230477	Kohei Shitara. An open label phase 1b/2 study to evaluate efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) plus nivolumab plus capecitabine plus oxaliplatin for patients with HER2 low gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230477	A1
187.	JPRN-jRCT2071220096	Ueno Shizuko. Trastuzumab deruxtecan for subjects with HER2 mutated metastatic NSCLC. 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071220096	A1
188.	EUCTR2019-002991-15-ES	Solti. Study of Biological Effect in Tumor Samples from Clinical Trial Patients Treated with Ds8201. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002991-15	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
189.	NCT05965479	University of Southampton. Developing ctDNA Guided Adjuvant Therapy for Gastroesophageal Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05965479	A1
190.	JPRN-jRCTs031200387	Sangai Takafumi. Randomized Study Comparing Electronic Patient Reported Outcomes(ePROs) Monitoring with Routine Follow Up During Trastuzumab Deruxtecan Treatment. 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200387	A1
191.	NCT05650879	Enliven Therapeutics. ELVN-002 in HER2 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05650879	A1
192.	NCT05091528	Silverback Therapeutics. A Safety and Activity Study of SBT6050 in Combination With Other HER2-directed Therapies for HER2-positive Cancers. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05091528	A1
193.	JPRN-jRCTs031200336	Aoyama Toru. EN-hance. 2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031200336	A1
194.	NCT04132960	Unicancer. Study of DS-8201a, an Antibody Drug Conjugate for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis. 2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04132960	A5
195.	EUCTR2018-004868-57-FR	Unicancer. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004868-57	A5
196.	NCT06680596	Unicancer. Detecting Tumor DNA in the Blood of HR+/HER2-low Metastatic Breast Cancer Patients to Find Candidates for T-DXd Therapy. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06680596	A5
197.	NCT06450314	Unicancer. Decreasing Treatment for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer With Undetectable Cancer Levels in Blood Tests. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06450314	A1
198.	NCT05480384	Brown University. Adjuvant Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) & Nivolumab For Patients Who Are Disease Free After Completion of Trimodality Treatment For HER-2+ Cancers of Esophagus & Gastroesophageal Junction. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05480384	A1
199.	NCT05594082	Fudan University. Real-world Effectiveness and Safety Study of T-	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05594082	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Dxd in Chinese Metastatic Breast Cancer. 2022		
200.	NCT06088056	Fudan University. A Phase II Study of T-DXd Plus SRT in HER2-positive Breast Cancer Brain Metastases. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06088056	A1
201.	NCT05953168	Fudan University. T-DXd in the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic TNBC-LAR HER2-low Patients. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05953168	A1
202.	NCT06578286	Fudan University. ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Who Were Previously Treated With T-DXd. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06578286	A1
203.	NCT06548178	Fudan University. T-DXd Versus THP for Medium-risk HER2-positive Early Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06548178	A1
204.	NCT06331169	Fudan University. Anlotinib With Trastuzumab Deruxtecan for Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06331169	A2
205.	NCT06797622	Fudan University. Heterogeneity of 68Ga-FAPI Uptake As Imaging Biomarker in T-DXd Treatment for Brain Metastasis of HER2 Positive Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06797622	A1
206.	JPRN-UMIN00041004	Gifu University. 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. 2020	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046804	A1
207.	JPRN-UMIN00047612	Kyoto University. A retrospective non-interventional study to evaluate clinical performance of AIQCT software for detection of T-DXd-related ILD in chest CT images. 2022	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054164	A5
208.	ChiCTR2000037085	Ruijin Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University. Study on the relationship between HER2 mutation, amplification and expression levels and drug sensitivity of trastuzumab deruxtecan in pancreatic solid tumors. 2020	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=60137	A1
209.	NCT06551220	Sun Yat-sen University. Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in Metastatic Breast Cancer with Different HER2 Expression Patterns. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06551220	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
210.	NCT06328387	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. HCQ+ADC vs ADC in the Treatment of Advanced Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06328387	A1
211.	ChiCTR2400095081	The First Hospital of Jilin University. Multicenter real-world study on the efficacy and safety of DS8201 in the treatment of metastatic breast cancer. 2024	https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=250093	A5
212.	ChiCTR2500096763	The First Hospital of Jilin University. Pyrotinib in T-DXD-treated HER2-positive advanced breast cancer: a prospective, single-arm, multicenter, real-world study. 2025	https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=260075	A5
213.	NCT05894824	Yonsei University. T-Dxd in Combination With Ramucirumab as HER2 Low Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05894824	A5
214.	NCT06767436	Yonsei University. A Multi-center Real-world Efficacy and Safety of Trastuzumab-deruxtecan in Advanced Gastric Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06767436	A5
215.	NCT06750484	Yale University. Trial of Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06750484	A5
216.	NCT06250777	Yonsei University. Efficacy and Safety of T-DXd in HER2-mutant Advanced Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06250777	A1
217.	NCT04752059	Medical University of Vienna. Phase II Study of T-DX in HER2-positive Breast Cancer Brain Metastases. 2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752059	A1
218.	NCT06100874	Adrienne G. Waks. A Single-arm Phase II Trial of SAcituzumab Govitecan and Trastuzumab for HER2+ Metastatic Breast Cancer After Trastuzumab dEruxTECaN (SATEEN). 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06100874	A1
219.	JPRN-jRCT2031240135	Sila Aykut Yazgili. Beamion BCGC-1: A Phase Ib and Phase II trial of zongertinib in combination with intravenous trastuzumab deruxtecan (T-DXd) or in combination with intravenous trastuzumab emtansine (T-DM1) for treatment of patients with	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031240135	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		advanced HER2+ mBC and mGEAC. 2024		
220.	JPRN-jRCT2001200001	Matsuoka Yomei. Special use results survey for interstitial lung disease of ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg-gastric cancer. 2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2001200001	A1
221.	JPRN-jRCT2031230346	Matsuoka for Yomei. Special use results survey for interstitial lung disease of ENHERTU FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg (lung cancer). 2023	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230346	A1
222.	KCT0009147	Severance Hospital Yonsei University Health System. A phase 2 trial to assess efficacy and safety of Enhertu in HER2-mutant advanced lung cancer patients with asymptomatic brain metastases. 2024	https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=26326	A1
223.	KCT0009106	Severance Hospital Yonsei University Health System. Trastuzumab deruxtecan vs endocrine therapy in low-HER2 HR+ advanced breast cancer. 2024	https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=27485	A1
224.	NL-OMON52083	Astra Zeneca. 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). 2021	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52083	A1
225.	NL-OMON51877	Astra Zeneca. 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. 2021	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/51877	A1
226.	CTIS2023-505039-11-00	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Basket study for oligo-metastatic breast cancer - ANISE. 2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp	A1
ClinicalTrials.gov				
1.	NCT01042379	I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And molar Analysis 2). 2009	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01042379	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
2.	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. 2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02564900	A5
3.	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. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03368196	A1
4.	NCT03384940	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Colorectal Cancer. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03384940	A1
5.	NCT03366428	Phase 1, Multicenter, Open-label, Multiple-dose Study of DS-8201a to Assess the Effect on the QT Interval and Pharmacokinetics in Subjects With HER2-expressing Metastatic and/or Unresectable Breast Cancer. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03366428	A1
6.	NCT03383692	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Single Sequence Crossover Study to Evaluate Drug-drug Interaction Potential of OATP1B/CYP3A Inhibitor on the Pharmacokinetics of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Solid Malignant Tumors. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03383692	A5
7.	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). 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03248492	A1
8.	NCT03329690	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of DS-8201a in Subjects With HER2-expressing Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03329690	A1
9.	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). 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03334617	A1
10.	NCT035	A Phase 2, Multicenter, Open-Label, 2-	https://clinicaltrials.gov/study/	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
	05710	Cohort Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), for HER2-Over-Expressing or -Mutated, Unresectable and/or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-Lung01). 2018	NCT03505710	
11.	NCT03523585	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523585	A1
12.	NCT03529110	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03529110	A1
13.	NCT03734029	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734029	A1
14.	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. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523572	A2
15.	NCT03742102	A Phase IB/II, 2-stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
16.	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). 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424005	A2
17.	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). 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042701	A1
18.	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. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04132960	A1
19.	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). 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04014075	A1
20.	NCT04294628	Pilot Study of DS-8201a Pharmacodynamics in Patients With HER2-Expressing Advanced Solid Tumors. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294628	A1
21.	NCT04585958	A Phase I Study of DS-8201a in Combination With Olaparib in HER2-Expressing Malignancies. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585958	A1
22.	NCT04257162	HER2-PREDICT: Translational Study of Tumor Samples From Patients Treated With Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd DS-8201a). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04257162	A5
23.	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	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04686305	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Overexpression (OE) (DESTINY-Lung03). 2020		
24.	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. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04553770	A2
25.	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. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639219	A5
26.	NCT04616560	A Phase 2 Study of DS-8201a (NSC# 807708) in Adolescents, or Young Adults With Recurrent HER2+ Osteosarcoma. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04616560	A1
27.	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. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04420598	A5
28.	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). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04482309	A5
29.	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. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04539938	A1
30.	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	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538742	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		(DESTINY-Breast07). 2020		
31.	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). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556773	A5
32.	NCT04622319	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy (DESTINY-Breast05). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04622319	A1
33.	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). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379596	A1
34.	NCT04644237	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects With HER2-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (DESTINY-LUNG02). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644237	A1
35.	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. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644068	A5
36.	NCT04298918	A Phase Ib/II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Venetoclax in Combination With Trastuzumab Emtansine in	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04298918	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Patients With Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2020		
37.	NCT04471727	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of HPN328 Monotherapy and HPN328 With Atezolizumab or Ifinatumab Deruxtecan (I-DXd) in Patients With Advanced Cancers Associated With Expression of Delta-like Canonical Notch Ligand 3 (DLL3). 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04471727	A2
38.	NCT04744831	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Participants With HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04744831	A1
39.	NCT04752059	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752059	A1
40.	NCT05034887	Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan in the Neoadjuvant Treatment, or Trastuzumab Deruxtecan Plus Capecitabine Plus Durvalumab(MEDI4736) in the Preoperative and Postoperative Adjuvant Treatment for Patients with HER2 Positive Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034887	A1
41.	NCT04704661	Phase 1/1B Study of DS-8201a in Combination With ATR Inhibition (AZD6738) in Advanced Solid Tumors With HER2 Expression (DASH Trial). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704661	A2
42.	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). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989816	A1
43.	NCT04784715	Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04784715	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast09). 2021		
44.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05048797	A1
45.	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). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704934	A1
46.	NCT05113251	A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd Followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants With High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer (DESTINY-Breast11). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05113251	A1
47.	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). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739761	A1
48.	NCT04986579	Assessing the Impact of Scalp Cooling in With Metastatic Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04986579	A2
49.	NCT05091528	An Open-label, Phase 1/2, Dose-escalation and Expansion Study of SBT6050 Combined With Other HER2-directed Therapies in Subjects With Pretreated Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic HER2-expressing or HER2-amplified Cancers. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05091528	A5
50.	NCT05097599	StrataPATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097599	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Tumors. 2021		
51.	NCT05149014	Real-world Study on Safety, Effectiveness and Quality of Life of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with Metastatic or Unresectable HER2-positive Breast Cancer: a French Ambispective Multicentre 2 Year-follow-up Cohort Study. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05149014	A1
52.	NCT04829604	A Global, Phase 2 Study of ARX788 in HER2-positive Metastatic Breast Cancer Patients Who Were Previously Treated With T-DXd. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04829604	A1
53.	NCT04699630	A Phase II Study of U3-1402 (Patritumab Deruxtecan) in Patients with Metastatic Breast Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04699630	A2
54.	NCT04802759	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Breast Cancer (MORPHEUS- BREAST CANCER). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802759	A2
55.	NCT05088395	Analysis of Circulating Tumor mArkers in Blood 4 - ALCINA 4. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05088395	A2
56.	NCT04916002	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Intratumoral Vidutolimod (CMP-001) in Combination With Intravenous Cemiplimab in Subjects With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04916002	A2
57.	NCT05372614	Phase I Trial of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan) in Combination With Neratinib in Solid Tumors With HER2 Alterations. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05372614	A2
58.	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). 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05246514	A1
59.	NCT05376878	Pilot Study to Evaluate 64Cu-DOTA-Trastuzumab Imaging in Patients With HER2+ Breast Cancer With Brain Metastasis Treated With Fam-Trastuzumab Deruxtecan. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05376878	A1
60.	NCT05868226	PRE-Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05868226	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Analysis: A Phase I/Ib Platform Trial. 2022		
61.	NCT05650879	A Phase 1a/1b Study of ELVN-002 for the Treatment of Patients With HER2 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05650879	A1
62.	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). 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05458401	A1
63.	NCT05704829	NeoAdjuvant Dynamic Marker - Adjusted Personalized Therapy Comparing Trastuzumab-deruxtecan Versus Pacli-/Docetaxel+Carboplatin+Trastuzumab +Pertuzumab in HER2+ Early Breast Cancer. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704829	A1
64.	NCT05274048	A Multi-Center Phase I Trial of Neratinib and Fam-trastuzumab Deruxtecan in Advanced Refractory Gastric and Esophageal Cancer Patients. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274048	A1
65.	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. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05710666	A1
66.	NCT05417594	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD9574 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies (CERTIS1). 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417594	A2
67.	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. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05573893	A1
68.	NCT055	Real-world Effectiveness and Safety Study of T-Dxd in Chinese Metastatic	https://clinicaltrials.gov/study/	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
	94082	Breast Cancer. 2022	NCT05594082	
69.	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. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05480384	A1
70.	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. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05592483	A5
71.	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. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633979	A2
72.	NCT05678205	A Multicenter, Open-label, Phase 1/2 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Anti-Tumor Activity of AB-201 in Subjects With Advanced HER2+ Solid Tumors. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05678205	A1
73.	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. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593094	A1
74.	NCT05349383	Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities Using International Pharmacovigilance Database. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383	A5
75.	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. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05458674	A1
76.	NCT06174987	A Master Rollover Study to Provide Continued Access to and Assess Long-Term Safety of the Study Drug(s). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06174987	A5
77.	NCT06085755	Ph 1/2 Study of Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) and Afatinib Combination in HER2-low Advanced	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06085755	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Gastric Cancer(VIKTORY-2). 2023		
78.	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). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05950945	A5
79.	NCT06048718	Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd DS-8201a) in HER2-Low Breast Cancer Patients Presenting With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06048718	A5
80.	NCT06088056	A Phase II Study of T-DXd Plus Stereotactic Radiotherapy(SRT) in HER2-positive Breast Cancer Brain Metastases. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06088056	A1
81.	NCT06058988	Window of Opportunity Assessment of [Fam-]Trastuzumab DERuxtecan-nxki (T-DXd) Brain Tumor Penetration and Efficacy (WONDER-BT). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06058988	A1
82.	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. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05765851	A5
83.	NCT06135194	Efficacy and Safety of T-Dxd in the Treatment of HER2-positive Breast Cancer With Brain Metastases After Prior Pyrotinib Treatment. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06135194	A1
84.	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). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05993234	A1
85.	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	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05744375	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Relapse."TRANSCENDER Study". 2023		
86.	NCT05900206	A Randomized Trial of Trastuzumab Deruxtecan and Biology-Driven Selection of Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer: ARIADNE. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05900206	A1
87.	NCT05919212	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy. DIAMOND STUDY. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05919212	A5
88.	NCT06245824	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With Pyrotinib in First-line HER2-positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer: an Exploratory, Single-arm, Multi-center Trial. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06245824	A5
89.	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). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05945732	A5
90.	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. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05953168	A1
91.	NCT06172127	A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial Exploring the Maintenance of Trastuzumab and Pertuzumab Following Trastuzumab Deruxtecan as Induction Treatment for HER2+ Unresectable Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06172127	A5
92.	NCT05965479	A Single Arm Phase II Trial of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With Gastroesophageal Adenocarcinoma Cancer Who Are ctDNA and HER2 Positive. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05965479	A1
93.	NCT05824975	An Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Expansion Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics, and	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05824975	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Anti-tumor Activity of GI-102, a CD80-IgG4 Fc-IL-2v Bispecific Fusion Protein, As a Single Agent and in Combination with Conventional Anti-cancer Drugs, Pembrolizumab or Trastuzumab Deruxtecan(T-DXd) in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors (KEYNOTE-G08). 2023		
94.	NCT05982678	Basket Study for Oligo-metastatic Breast Cancer Part 1: Trastuzumab-deruxtecan for HER2-positive Oligo-metastatic Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05982678	A1
95.	NCT05795101	TRUDI: a Phase II Study of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan and Durvalumab for Stage III, HER2-expressing Inflammatory Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05795101	A5
96.	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. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05894824	A1
97.	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. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954143	A1
98.	NCT06100874	A Single-arm Phase II Trial of SAcituzumab Govitecan and Trastuzumab for HER2+ Metastatic Breast Cancer After Trastuzumab dEruxTEcaN (SATEEN). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06100874	A5
99.	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. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845450	A1
100.	NCT06106711	The Impact of Adverse Events, Produced by Antibodies Conjugates, on Quality of Life in Patients With Metastatic Breast Cancer: Multicentric, Observational Study (EVA). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06106711	A2
101.	NCT06102824	Organoid-Guided Functional Precision Therapy Versus Treatment of Physician's Choice in Previously	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06102824	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Treated HER2-negative Advanced Breast Cancer: A Phase II, Multicenter, Open-label, Randomized Controlled Trial. 2023		
102.	NCT05905939	A Multicenter Observational Retrospective Study of Therapeutic Approaches and Clinical Outcomes in Real Clinical Practice in Russian Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05905939	A1
103.	NCT06131424	Multicentre NIS Retrospective Study to Know the Prevalence of HER2-Low, Clinical Characteristics, Treatment Patterns, Associated Outcome in Patient With HER2-negative in Metastatic Breast Cancer Who Progressed on Systemic Anticancer Therapy. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06131424	A1
104.	NCT05774886	Pilot Study of an Implantable Microdevice to Evaluate Drug Responses in Situ in Early-stage Triple-negative Breast Cancer. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05774886	A1
105.	NCT05785741	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label, First in Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of DB-1310 in Subjects With Advanced/Metastatic Solid Tumors. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05785741	A2
106.	NCT06731478	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) Plus Chemotherapy Plus or Minus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus or Minus Pembrolizumab as First-Line Treatment in Participants With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic HER2-Positive Gastric Or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer (Destiny-Gastric05). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06731478	A1
107.	NCT06364410	Phase 1 Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) in Combination With Azenosertib (ZN-c3) in HER2-Expressing/Amplified Cyclin E-Amplified Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer and Other Solid Tumors With HER2 Expression. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364410	A1
108.	NCT062	A Phase II, Multicenter, Open-label	https://clinicaltrials.gov/study/	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
	71837	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) as Monotherapy or in Combination With Anti-cancer Agents for the Treatment of Patients With Selected HER2-expressing Tumors (DESTINY PanTumor03). 2024	NCT06271837	
109.	NCT06733233	A Multicenter, Prospective Phase II Single-arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment with T-DXd in Combination with an Immune Checkpoint Inhibitor in HR-positive HER2 Low-expressing Chinese Patients with Early-stage Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06733233	A1
110.	NCT06328387	Open, Controlled, Multicenter Phase I/II Clinical Study of Hydroxychloroquine in Combination With Antibody-drug Conjugate Versus Antibody-drug Conjugate for Advanced Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06328387	A3
111.	NCT06467357	DESTINY-Biliary Tract Cancer-01: A Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Rilvegostomig Versus Standard-of-Care Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab for First Line Locally Advanced or Metastatic HER2-expressing Biliary Tract Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06467357	A1
112.	NCT06533826	A Phase II Non-comparative Trial of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) or Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Patients with Metastatic HER2-low Breast Cancer After Progression on Prior Antibody Drug Conjugate Therapy. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533826	A1
113.	NCT06250777	A Phase 2 Trial to Assess Efficacy and Safety of T-DXd in HER2-mutant Advanced Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06250777	A1
114.	NCT06331169	A Prospective Phase Ib Study of Anlotinib With Trastuzumab Deruxtecan for HER2-Low Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer (ALTER-BC-Ib-01). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06331169	A2
115.	NCT06486883	A Randomized Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan Versus CDK4/6 Inhibitor-based Endocrine Therapy as First-line Therapy of HR-	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06486883	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		positive and HER2-low/Ultralow Advanced Breast Cancer Patients Classified as Non-luminal Subtype According to Gene Expression Profiling. 2024		
116.	NCT06764875	A Randomized, Phase III Study of Rilvegostomig in Combination With Fluoropyrimidine and Trastuzumab Deruxtecan Versus Trastuzumab, Chemotherapy, and Pembrolizumab for the First Line Treatment of HER2-positive Gastric Cancer (ARTEMIDE-Gastric01). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06764875	A1
117.	NCT06244485	A Phase 1b, Multicenter, Open-Label Study of Valemetostat Tosylate in Combination With DXd ADCs in Subjects With Solid Tumors. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06244485	A2
118.	NCT06439693	A Single-Arm, Phase II Study of Sequential Therapy With Curative Intent in de Novo HER2+ Metastatic Breast Cancer: The SAPPHO Study. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06439693	A1
119.	NCT06610825	A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Fam-Trastuzumab Deruxtecan-Nxki (T-DXd) As a Subsequent Line of Therapy in HER2-Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Adenocarcinoma. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06610825	A1
120.	NCT06386263	Real World Study of TrEatment Discontinuations and Modifications for Patients With HER2+ and HER2-low Metastatic Breast Cancer On Trastuzumab Deruxtecan. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06386263	A5
121.	NCT06311214	Optimizing Antibody-Drug Conjugate Therapy Through Molecular Analysis for Therapy Choice (ADC MATCH). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311214	A5
122.	NCT06630130	A Phase II Platform Trial of Perioperative Therapies in Locally Advanced Unresectable Gastric Cancer (Neo-VIKTORY). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630130	A1
123.	NCT06548178	Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Standard Treatment for Medium-risk HER2-positive Early Breast Cancer: a Randomized, Multi-center Trial (EXTEND). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06548178	A1
124.	NCT06680596	A ctDNA Screening Program in Patients With HR+, HER2 Low Metastatic Breast Cancer for Detection	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06680596	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		of High-risk Relapse Patients on Any CDK4/6 Inhibitor Followed by a Single Arm Phase II Trial of Trastuzumab-deruxtecan in Patients With Persistent ctDNA After 1 Month of Treatment With Endocrine Therapy Combined With CDK4/6 Inhibitor. 2024		
125.	NCT06750484	Open-label Single-arm Phase 2 Trial of Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Immunohistochemistry (IHC) 0 Advanced Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06750484	A5
126.	NCT06210776	A Multi-center Prospective Observational Study to Assess the Effectiveness and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Chinese Breast Cancer Patients (REFRESH). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06210776	A3
127.	NCT06324357	Beamion BCGC-1: A Phase Ib Dose Escalation and Phase II Dose Optimization, Randomized, Open-label, Multicenter Trial of Oral Zongertinib (BI 1810631) in Combination With Intravenous Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) or in Combination With Intravenous Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Treatment of Patients With Advanced HER2+ Metastatic Breast Cancer (mBC) and Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction, or Esophageal Adenocarcinoma (mGEAC). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06324357	A1
128.	NCT06665178	Whole Genome and Transcriptome Tumor Sequencing to Identify Predictors of Sensitivity to Sequential Sacituzumab Govitecan (SG) Following Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Treatment in ER+/HER-2 Low Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06665178	A5
129.	NCT06727227	REal-world Study of Trastuzumab deruXtecan in Patients With unresectabLe or Metastatic Breast Cancer Expressing HER2-IOw From BulgaRia and SlovEnia (EXPLORE). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06727227	A5
130.	NCT06231693	Trastuzumab-deruxtecan in Patients With Triple-negative Metastatic HER2-Low Breast Cancer: Real-world Experience in Brazil. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06231693	A5
131.	NCT06551220	HER2 Heterogeneity and Its Impact on Benefit from Trastuzumab Deruxtecan	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06551220	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		in Metastatic Breast Cancer. 2024		
132.	NCT06525298	A Phase 1/2, Open Label Trial to Investigate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of EIS-12656 as Single Agent and in Combination With a Poly-ADP Ribose Polymerase (PARP) Inhibitor or Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), an Antibody Drug Conjugate (ADC), in Participants With Specified Solid Tumors. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06525298	A2
133.	NCT06585969	A Randomised Trial Comparing Trastuzumab Deruxtecan to CDK4/6 Inhibitors in Non-luminal A, ER-positive/HER2-low Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06585969	A3
134.	NCT06504719	Safety and Efficacy Real-world Data of Trastuzumab Deruxtecan and Sacituzumab Govitecan in Patients With Advanced Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06504719	A5
135.	NCT06263543	SERIES: SEquencing Sacituzumab Govitecan AfteR T-DXd In ER+/HER2 LOW MetaStatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06263543	A2
136.	NCT06663787	Personalized Detection of CtDNA for Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Achieved Durable Response by Anti-HER2 Treatment (HER2 CR). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06663787	A1
137.	NCT06731803	NeoART - A Phase Ib/II Platform Trial Evaluating the Safety and Activity of Neoadjuvant Trastuzumab-deruxtecan Containing Combination Therapies for HER2+, Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06731803	A1
138.	NCT06253650	Adjuvant TRastuzumab Deruxtecan Plus Fluoropyrimidine Versus Standard Chemotherapy In HER2-positive Gastric or Gastroesophageal Cancer Patients With Persistence of miNImal Residual Disease in Liquid Biopsy After Pre-operative chemoTherapy and Radical surgerY. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253650	A1
139.	NCT06298084	Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-Expansion Modular Study To Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumor Activity of HER3- DXd Monotherapy and Combinations in Patients With Inoperable Advanced Breast Cancer (ABC) After Progression on T-DXd. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06298084	A1
140.	NCT064	A Phase 3, Randomized, Open-label,	https://clinicaltrials.gov/study/	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
	35429	Multicenter, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Zanidatamab in Combination With Physician's Choice Chemotherapy Compared to Trastuzumab in Combination With Physician's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Metastatic HER2-positive Breast Cancer Who Have Progressed on, or Are Intolerant to, Previous Trastuzumab Deruxtecan Treatment. 2024	NCT06435429	
141.	NCT06767436	A Multi-center Cohort Study to Evaluate the Real-world Efficacy and Safety of Trastuzumab-deruxtecan in Advanced Gastric Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06767436	A1
142.	NCT06578286	Evaluate the Efficacy and Safety of ARX788 in Patients With HER2-positive Advanced Breast Cancer Whose Disease Has Progressed Following T-DXd Therapy. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06578286	A1
143.	NCT06595563	HER2 Molecular Imaging with 89Zr-trastuzumab PET/CT As a Predictive Biomarker for Antibody-drug Conjugate Sequencing in Patients with Advanced HER2-positive Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06595563	A1
144.	NCT06429761	A PROSPECTIVE, MULTI-CENTER, PHASE 4, SINGLE ARM STUDY TO ASSESS THE SAFETY OF TRASTUZUMAB DERUXTECAN, AN ANTI-HER2-ANTIBODY DRUG CONJUGATE IN INDIAN PATIENTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC HER2-POSITIVE BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED A PRIOR ANTI-HER2-BASED REGIMEN. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06429761	A1
145.	NCT06321640	POSITIVE: Prospective Observational Study for the Multidimensional Analyses of Resistance and Toxicity to Immune- and Targeted-therapies. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06321640	A5
146.	NCT06551116	QuantifyHER: Quantitative Immunofluorescence and/or RT-qPCR for Measuring HER2 in HER2-low Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06551116	A5
147.	NCT06643585	SURVIVE HERoes - a Randomized Secondary Adjuvant Treatment Intervention Study Comparing Trastuzumab-Deruxtecan to SOC Therapy in EBC Patients with	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06643585	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Molecular Relapse. 2024		
148.	NCT06409390	A Pilot Study of Sequential ("First Strike, Second Strike") Therapies, Modeled on Evolutionary Dynamics of Anthropocene Extinctions, for Hormone Positive Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409390	A5
149.	NCT06732336	HER2-PET Imaging Using 89Zr-trastuzumab in Low HER2-expressing (HER2-low) Breast Cancers. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06732336	A5
150.	NCT06561555	A Phase II Clinical Study on the Efficacy of Disitamab Vedotin in Advanced HER2-positive Paget's Disease. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561555	A1
151.	NCT06813456	Implementation of Solid Digital PCR to Support Gold-standard Methods for Evaluation of HER2 Amplification Status: Focus on HER2-low Subtype. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06813456	A5
152.	NCT06686394	HERTHENA-Breast-01: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety and Antitumor Activity of Patritumab Deruxtecan in Participants With HER2 Positive Unresectable Locally Advanced Breast Cancer or Metastatic Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06686394	A1
153.	NCT06450314	De-escalation of Medical Therapies in HER2-positive Metastatic Breast Cancer in Long-term Persistent Response and Minimal Residual Disease Undetectable in Circulating Tumor DNA. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06450314	A1
154.	NCT06330012	Spatial Transcriptomic Approach for Revealing the Resistance Mechanism of Trastuzumab Deruxtecan in HER2 Positive Breast Cancer Patients. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06330012	A1
155.	NCT06358625	Identification of Risk Factors for Brain Recurrence in Patients With HER2-positive Localised Breast Cancer. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06358625	A1
156.	NCT06797622	An Open-label Positron Emission Tomography (PET) Study to Investigate the Heterogeneity of 68Ga-FAPI Uptake Predicting the Response of T-DXd Treatment for Brain Metastasis in Patients with HER2-positive Advanced or Metastatic Breast Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06797622	A1
157.	NCT068	A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Trial of Trastuzumab	https://clinicaltrials.gov/study/	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
	19007	Deruxtecan With Bevacizumab Versus Bevacizumab Monotherapy as First-line Maintenance Therapy in HER2-Expressing Ovarian Cancer (DESTINY-Ovarian01/ENGOT-ov89/GEICO144- O/GOG-3112). 2025	NCT06819007	
158.	NCT06809764	Clinical Effectiveness and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Chinese Patients With HER2 Mutant Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: a Prospective, Observational Study (RERUN). 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06809764	A1
159.	NCT06780137	A Phase 1b/2 Open-Label Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-6070 and Ifinamab Deruxtecan (I-DXd) in Participants With Relapsed/Refractory Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06780137	A1
EU-CTR				
1.	2018-000764-29	AstraZeneca Ab. 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 Therapi. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29	A1
2.	2017-002208-28	AstraZeneca Ab. 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). 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002208-28	A1
3.	2019-004483-22	AstraZeneca Ab. 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 Deruxtec. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004483-22	A5
4.	2020-001574-29	AstraZeneca Ab. 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). 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001574-29	A5
5.	2021-000634-33	Astrazeneca Ab. An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_n	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harb. 2021	umber:2021-000634-33	
6.	2021-000603-21	Astrazeneca Ab. 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 Can. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000603-21	A1
7.	2020-005048-46	AstraZeneca Ab. 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. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005048-46	A1
8.	2020-002368-30	AstraZeneca Ab. 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 Activ. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002368-30	A5
9.	2020-004074-21	AstraZeneca Ab. 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). 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004074-21	A1
10.	2019-004531-22	AstraZeneca Ab. 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 w. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004531-22	A5
11.	2020-002688-77	AstraZeneca Ab. 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. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002688-77	A5
12.	2021-005646-15	BioInvent International Ab. 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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005646-15	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Advanced Solid Tumors - CONT. 2022		
13.	2021-001246-36	Inc Ambrx. 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. 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001246-36	A1
14.	2020-004559-34	Inc Daiichi Sankyo. 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) Adenoc. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004559-34	A1
15.	2020-003427-42	Inc Daiichi Sankyo. A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-mutated metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) DESTINY-Lung02. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003427-42	A1
16.	2017-004781-94	I. N. C. Daiichi Sankyo. 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 Metast. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004781-94	A5
17.	2022-003865-39	Westdeutsche Studiengruppe GmbH. NeoAdjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing trastuzumab-deruxtecan versus paclitaxel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab in HER2+ early breast cancer. 2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003865-39	A1
18.	2022-002582-15	Medical University Graz. Phase II Study of Neratinib and Trastuzumab +/- Vinorelbine p.o. in Pre-treated Metastatic HER2-positive Breast Cancer (Ner-Her-1). 2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002582-15	A1
19.	2016-004986-18	Daiichi Sankyo Inc. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DS-8201a, an Anti-HER2-Antibody Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Who are Resistant or Refrac. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004986-18	A1
20.	2017-003466-28	Daiichi Sankyo Inc. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of Ds-8201a in Subjects with Her2-Expressing Advanced Colorectal	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_n	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Cancer Destiny-Crc01. 2018	umber:2017-003466-28	
21.	2018-000221-31	Daiichi Sankyo Inc. 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 HER. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000221-31	A1
22.	2018-000222-61	Daiichi Sankyo Inc. 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. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000222-61	A1
23.	2018-003069-33	Daiichi Sankyo Inc. A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd), an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC), versus treatment of physician's choice for HER. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003069-33	A1
24.	2019-001512-34	Daiichi Sankyo Inc. 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. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001512-34	A5
25.	2020-003982-20	Daiichi Sankyo Inc. 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 Breas. 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003982-20	A1
26.	2020-004782-39	Daiichi Sankyo Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2-overexpressing Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (DESTINY-CRC02). 2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004782-39	A1
27.	2022-002485-32	Cancer Trials Ireland. 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. 2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002485-32	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
28.	2017-002038-21	F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATI. 2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21	A1
29.	2019-004200-35	F. Hoffmann La Roche Ltd. A PHASE Ib/II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF VENETOCLAX IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB EMTA. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004200-35	A2
30.	2020-000981-41	Klinik f Innere Mdizin I. Onkologie Med. Univ. Wien. Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DX DS-8201a) in HER2-positive Breast Cancer Patients with newly diagnosed or progressing Brain Metastases. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000981-41	A1
31.	2019-001739-29	Medica Scientia Innovation Research S.L. 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 wi. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001739-29	A1
32.	2018-004727-37	Advanced Accelerator Applications International Sa. 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. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004727-37	A2
33.	2019-002991-15	Solti. HER2-PREDICT: Estudio Traslacional De Muestras De Tumor Procedentes De Los Ensayos Ds8201-A-U301 y Ds8201-A-U302. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002991-15	A5
34.	2018-004868-57	Unicancer. Phase 2, 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. 2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004868-57	A5

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
CTIS				
1.	2024-510588-53-00	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).	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510588-53-00?lang=en	A1
2.	2023-506662-31-00	Adjuvant TRastuzumab deruxtecan plus fluoropyrimidine versus standard chemotherapy In HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer patients with persistence of miNImal residual disease in liquid biopsy after pre-operative chemoTherapy and radical surgery: the TRINITY study.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506662-31-00?lang=en	A1
3.	2022-502856-29-00	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 (PETRA).	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502856-29-00?lang=en	A5
4.	2023-509566-38-00	Beamion BCGC-1: A Phase Ib dose escalation and Phase II dose optimization, randomized, open-label, multicenter trial of oral zongertinib (BI 1810631) in combination with intravenous trastuzumab deruxtecan (T-DXd) or in combination with intravenous trastuzumab emtansine (T-DM1) for treatment of patients with advanced HER2+ metastatic breast cancer (mBC) and metastatic gastric, gastroesophageal junction, or esophageal adenocarcinoma (mGEAC).	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509566-38-00?lang=en	A1
5.	2023-504984-17-00	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD9574 as Monotherapy and in Combination with Anti-cancer Agents in Patients with Advanced Solid Malignancies.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504984-17-00?lang=en	A5
6.	2023-506330-73-00	A Master rollover study to provide continued access to, and assess, long term safety of the study drugs.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506330-73-00?lang=en	A1
7.	2022-	Window-of-Opportunity Umbrella	https://euclinicaltrials.eu/ctis-	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
	501308-90-00	Platform Trial of Short-Course Pre-Operative Targeted Treatments in Patients with Molecularly Selected and Resectable Primary Colorectal Cancer: The Unicorn Study.	public/view/2022-501308-90-00?lang=en	
8.	2024-511646-40-00	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511646-40-00?lang=en	A2
9.	2023-506038-65-00	A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label Trial of BDC-1001 as Single Agent and in Combination with Pertuzumab in Subjects with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Trastuzumab Deruxtecan.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506038-65-00?lang=en	A1
10.	2023-508960-31-00	A Phase 3, randomized, open-label, multicenter, controlled study to evaluate the efficacy and safety of zanidatamab in combination with physician's choice chemotherapy compared to trastuzumab in combination with physician's choice chemotherapy for the treatment of participants with metastatic HER2-positive breast cancer who have progressed on, or are intolerant to, previous trastuzumab deruxtecan treatment.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508960-31-00?lang=en	A1
11.	2022-502695-23-00	ELVN-002 in Solid Tumors with a HER2 Genetic Alteration.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502695-23-00?lang=en	A1
12.	2023-509004-15-00	A. B. AstraZeneca. 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). 2018	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509004-15-00?lang=en	A1
13.	2023-504721-39-02	A. B. AstraZeneca. A Phase II, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2-expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02). 2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504721-39-02?lang=en	A5
14.	2023-504888-16-00	A. B. AstraZeneca. A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity,	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504888-16-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). 2020		
15.	2023-505249-24-00	A. B. AstraZeneca. 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). 2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505249-24-00?lang=en	A1
16.	2024-516158-22-00	A. B. AstraZeneca. 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. 2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516158-22-00?lang=en	A1
17.	2023-503674-20-00	A. B. AstraZeneca. 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). 2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503674-20-00?lang=en	A1
18.	2023-505309-18-00	A. B. AstraZeneca. 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). 2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505309-18-00?lang=en	A1
19.	2023-505210-18-00	A. B. AstraZeneca. 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). 2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505210-18-00?lang=en	A1
20.	2023-504949-31-00	A. B. AstraZeneca. A study to investigate the safety and tolerability of Trastuzumab Deruxtecan in combination with Immunotherapy	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504949-31-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Agents with and without chemotherapy, as the first treatment option for patients with advanced HER2 over-expressing Non-Small Cell Lung Cancer. 2021		
21.	2023-505690-33-00	Astrazeneca A. B. Astrazeneca Ab. 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). 2022	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505690-33-00?lang=en	A1
22.	2024-516582-36-00	Ireland Cancer Trials. 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. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516582-36-00?lang=en	A5
23.	2024-511204-16-00	Inc Daiichi Sankyo. 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). 2019	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511204-16-00?lang=en	A1
24.	2023-509866-39-00	Inc Daiichi Sankyo. Trastuzumab Deruxtecan, and pembrolizumab in participants with Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. 2020	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509866-39-00?lang=en	A1
25.	2023-507963-20-00	Inc Daiichi Sankyo. 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). 2021	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507963-20-00?lang=en	A1
26.	2023-507961-24-00	Inc Daiichi Sankyo. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507961-24-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		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. 2021		
27.	2023-505616-38-00	Inc Daiichi Sankyo. A 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 (BC) (DESTINY-Breast15). 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505616-38-00?lang=en	A1
28.	2024-518017-26-00	Irccs Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Tailoring Treatment and Companion Diagnostics (CDx) by Liquid Biopsy. DIAMOND STUDY. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518017-26-00?lang=en	A5
29.	2024-518841-12-00	I. K. F. GmbH Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung. NeoART – A phase Ib/II platform trial evaluating the safety and activity of neoadjuvant trastuzumab-deruxtecan containing combination therapies for HER2+, resectable esophagogastric adenocarcinoma.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518841-12-00?lang=en	A1
30.	2024-514458-61-01	W. S. G. Westdeutsche Studiengruppe GmbH. NeoAdjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing trastuzumab-deruxtecan versus paclitaxel/docetaxel+carboplatin+trastuzumab+pertuzumab in HER2+ early breast cancer (ADAPT-HER2-IV). 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514458-61-01?lang=en	A1
31.	2023-503627-26-00	Mama Grupo Espanol De Investigacion En Cancer De. Phase II trial of trastuzumab deruxtecan in first-line treatment HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) patients considered resistant to trastuzumab + pertuzumab + taxane due to early relapse. “TRANSCENDER Study”. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503627-26-00?lang=en	A1
32.	2023-505925-15-00	Roussy Institut Gustave. Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-Expansion Modular Study To Explore the Safety, Tolerability, and Anti-	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505925-15-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		tumor Activity of HER3-DXd monotherapy and combinations in Patients with inoperable advanced breast cancer (ABC) after progression on T-DXd- (ICARUS BREAST 2). 2024		
33.	2024-512721-89-00	Hospital Karolinska University. A multicentre, prospective, open-label study with 68Ga Ga-ABY-025 PET-imaging to characterize HER2-expression and explore the therapy-predictive value for HER2-antibody drug conjugates in patients with metastatic breast cancer (HER2-Ex PET).	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512721-89-00?lang=en	A5
34.	2022-501504-95-00	Hospital Karolinska University. A Randomized Trial of Trastuzumab Deruxtecan and Biology-Driven Selection of Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer: ARIADNE. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501504-95-00?lang=en	A1
35.	2023-507306-13-00	S. L. Medica Scientia Innovation Research. A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial Exploring the Maintenance of Trastuzumab and Pertuzumab Following Trastuzumab Deruxtecan as Induction Treatment for HER2-positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Patients (The DEMETHER Study).	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507306-13-00?lang=en	A1
36.	2023-506702-39-00	S. L. Medica Scientia Innovation Research. Phase II Study of Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd DS-8201a) in HER2-Low Breast Cancer Patients Presenting with Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. (The TUXEDO-4 Study). 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506702-39-00?lang=en	A1
37.	2023-508830-33-00	Group Solti. HER2-PREDICT: Translational study of tumor samples from patients treated with Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd DS-8201a). 2019	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508830-33-00?lang=en	A5
38.	2023-505039-11-00	Ziekenhuis Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek. Basket study for oligo-metastatic breast cancer - ANISE. 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505039-11-00?lang=en	A5
39.	2023-509811-98-00	Unicancer. HEROES: De-escalation of medical therapies in HER2-positive metastatic breast cancer in long-term persistent response and minimal residual disease undetectable in	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509811-98-00?lang=en	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		circulating tumor DNA. 2025		
40.	2024-516173-76-01	R. Universitätsklinikum Ulm Aö. SURVIVE HERoes – A randomized Secondary Adjuvant Treatment Intervention study comparing Trastuzumab-Deruxtecan to SOC therapy in eBC Patients with Molecular Relapse.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516173-76-01?lang=en	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-139: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Breast06 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 4-139 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-139: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DESTINY-Breast06

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Trastuzumab deruxtecán mit einer Monotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel bei erwachsenen HR-positiven Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) oder HER2-ultralow (IHC >0<1+) Brustkrebs, deren Erkrankung nach zwei oder mehr endokrinen Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten ist oder nach endokriner Erstlinienbehandlung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der endokrinen Erstlinienbehandlung in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Situation fortgeschritten ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte multizentrische, offene Phase III-Studie mit zwei parallelen Armen (Trastuzumab deruxtecán vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes, Zuteilungsverhältnis 1:1)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokollamendment 1 (Version 2.0, Datum 22.05.2020) Trat vor Studienbeginn in Kraft. Protokollamendment 2 (Version 3.0, Datum 23.07.2021) - Die Studienpopulation wurde aktualisiert, um Patienten einzuschließen, deren Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der endokrinen Erstlinienbehandlung in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Situation fortgeschritten ist. - Einschlusskriterien, um eine Auswaschphase für eine nicht-antikörperbasierte Immuntherapie ergänzt. - Aktualisierung der Einschlusskriterien bezüglich der Formulierung zu Frauen im gebärfähigen Alter.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung der Einschlusskriterien bezüglich der Formulierung zu männlicher Empfängnisverhütung und der Konservierung von Sperma. • Aktualisierung der Ausschlusskriterien, um Patienten mit einer Vorgeschichte einer nicht infektiösen interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis, die eine Behandlung mit Steroiden erforderte, von der Studie auszuschließen. Protokollamendment 3 (Version 4.0, Datum 27.04.2022) • Änderung des MTP dahingehend, dass, wenn das PFS HER2-low signifikant ist, das 5 %ige Alpha zwischen der PFS ITT (1,5%iges Alpha) und der OS HER2-low (3,5 %iges Alpha) aufgeteilt wird. • Änderung der Zielanzahl der Ereignisse bei der finalen OS-Analyse von 489 auf 521 OS-Ereignisse in der HER2-low-Population; erwarteter Informationsanteil bei erster und zweiter OS-Zwischenanalyse wurde auf 41 % bzw. 75 % geändert. • Aufhebung der Pause der Aufnahme in die HER2 IHC >0<1+ Patientenpopulation während der Futility-Analyse. • Streichung des Erfordernisses eines Abgleichs zwischen historischen/lokalen HER2-Ergebnissen und zentralen Ergebnissen • Reduzierung des Mindestalters für Patient*innen in Japan von 20 auf 18 Jahre. • Ergänzung der Erklärung, dass ein Vorscreening für die Studie zulässig ist, während Patient*innen in einer anderen klinischen Studie behandelt werden. • Streichung der bilateralen Tubenligatur als anerkannte Methode der chirurgischen Sterilisation. • Aktualisierung, um klarzustellen, dass ein erneutes Screening von Patienten möglich ist, bei denen das lokale HER2-Testergebnis durch den zentralen HER2-Test nicht bestätigt wurde. • Hinzufügung der Empfehlung, vor jeder T-DXd-Dosis ein Kombinationsschema aus 2 oder 3 Antiemetika zu verabreichen. • Erhöhung des zulässigen Zeitraums zwischen zwei Anwendungen von T-DXd von 49 auf 126 Tage. • Ergänzung, dass Patienten mit Verdacht auf eine infektiöse interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis sich einem SARS-CoV-2 (COVID-19)-Test unterziehen müssen. • Hinzufügung von Behandlungsempfehlungen für Patienten mit HER2 IHC >0<1+ für den Fall, dass die Rekrutierung in dieser Untergruppe gestoppt wird. • Erhöhung des Zeitraums, nach dem T-DXd im Falle einer Grad 1 interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach Zyklustag 22 auftritt, abgesetzt wurde, von 49 auf 126 Tage nach der letzten Dosis. - Klarstellung der obligatorischen Anforderung zur Durchführung einer zusätzlichen bildgebenden Beurteilung nach einer vom Prüfarzt festgestellten RECIST-Progression. Es müssen alle verfügbaren Scans der nachfolgenden Tumorbeurteilung zur zentralen Überprüfung bis zum Datenschnitt der primären PFS-Analyse oder bis der Sponsor die Prüfstelle über eine Unterbrechung benachrichtigt (je nachdem, was früher eintritt) vorgelegt werden. - Ergänzung, dass nachfolgende bildgebende Untersuchungen bei Probanden mit stabilen Hirnmetastasen oder bei klinischer Indikation auch Gehirnscans umfassen sollten. Protokollamendment 4 (Version 5.0, Datum 23.05.2023) - Klarstellung, dass nach einer vom Prüfarzt festgestellten RECIST-Progression eine zusätzliche bildgebende Untersuchung durchgeführt werden muss. - Ergänzung, dass alle verfügbaren nachfolgenden Scans zur Tumorbeurteilung zur zentralen Überprüfung bis zum Datenschnitt der primären PFS-Analyse oder bis der Sponsor die Prüfstelle über eine Unterbrechung benachrichtigt (je nachdem, was früher eintritt) eingereicht werden müssen. - Ergänzung, dass nachfolgende bildgebende Untersuchungen bei Probanden mit stabilen Hirnmetastasen oder bei klinischer Indikation auch Gehirnscans umfassen sollten. - Ergänzung hinsichtlich der höheren Inzidenz von interstitiellen Lungenerkrankungen bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung zu Baseline und die erhöhten Anforderungen an die Aufklärung über die interstitielle Lungenerkrankung bei diesen Patienten hinzugefügt. - Anpassung der Formulierung bezüglich der Identifikation, Beurteilung und Versorgung einer interstitiellen Lungenerkrankung. - Klarstellung, dass zusätzliche Analysen, die zum Zeitpunkt der PFS- und OS-Analysen für die HER2 IHC >0<1+ Population durchgeführt werden, im SAP angegeben werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Männer oder Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren. - Pathologisch nachgewiesener Brustkrebs mit folgenden Kriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Fortgeschritten oder metastasiert. b. Vorgeschichte einer HER2-low oder HER2-negativen Expression, definiert als IHC 2+/ISH negativ oder IHC 1+ (ISH negativ oder ungetestet) oder IHC 0 (ISH negativ oder ungetestet) anhand eines validierten Tests. c. Durch ein Zentrallabor bestätigte HER2-low Expression oder HER2 IHC >0<1+ Expression. d. Keine Vorgeschichte einer HER2-positiven Expression (IHC 3+ oder ISH+) entsprechend der ASCO/CAP Leitlinien. e. HR-positiv (entweder ER und/oder PgR-positiv [ER oder PgR ≥1 %] entsprechend der ASCO/CAP Leitlinien im metastasierten Setting. 3. Vorliegen einer adäquaten Tumorprobe zur Bestimmung des HER2-Status und weiterer Biomarkeranalysen durch ein Zentrallabor vorzugsweise in formalinfixiert und paraffineingebettet (<i>formalin-fixed and Paraffin-embedded</i>, FFPE)-Blöcken auf der Grundlage einer obligatorischen FFPE-Tumorprobe, die zum Zeitpunkt der metastasierten Erkrankung oder später gewonnen wurde. 4. ECOG Performance Status von 0 oder 1. 5. Radiologischer oder objektiver Nachweis einer Progression während oder nach der letzten systemischen Behandlung vor Beginn der Studienbehandlung. 6. Patient*innen müssen eines der folgenden Kriterien erfüllen: a. Progression der Erkrankung unter endokriner Therapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erstlinienbehandlung bei metastasierter Erkrankung sowie Eignung für eine Chemotherapie nach Ansicht des Prüfarztes. b. Progression der Erkrankung nach mindestens zwei vorangegangenen endokrinen Therapielinien-mit oder ohne eine zielgerichtete Therapie (wie CDK4/6-, mTOR- oder PI3-K-Inhibitoren), die zur Behandlung der metastasierten Erkrankung eingesetzt wurden. Bezüglich ≥2 vorherigen endokrine Therapielinien gelten folgende Kriterien: - Monotherapie mit CDK4/6-Inhibitoren zur Behandlung in der metastasierten Situation wird als Therapielinie angesehen. - Wiederauftreten der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten bei einer adjuvanten endokrinen Therapie wird als eine Therapielinie angesehen; diese Patienten müssen in der metastasierten Situation nur eine endokrine Therapielinie erhalten. - Nicht jede Progression nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie wird als Therapielinie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		angesehen. Monotherapie mit PARP-Inhibitoren wird nicht als eine endokrine Therapielinie angesehen. - Änderungen der Dosierung oder das Absetzen/Wiederaufnehmen derselben Medikation oder die Kombination einer endokrinen Therapie ohne Progression der Erkrankung mit einer zielgerichteten Therapie (z. B. derzeitige Aromatasehemmer-Therapie wird mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert) wird nicht als separate Therapielinien angesehen. 7. Keine vorherige Chemotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Patient*innen, die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten haben, sind teilnahmeberechtigt, sofern sie ein krankheitsfreies Intervall (definiert als Abschluss der systemischen Chemotherapie bis zur Diagnose einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung) von mehr als 12 Monaten hatten. 8. Lebenserwartung ≥ 12 Wochen zum Zeitpunkt des Screenings. 9. Mindestens eine Läsion, die nicht zuvor bestrahlt wurde und deren längster Durchmesser bei Studienbeginn mit CT oder MRT genau gemessen werden kann (mit Ausnahme von Lymphknoten, deren kurze Achse ≥ 15 mm betragen muss) und die für genaue wiederholte Messungen geeignet ist, oder eine nicht messbare, auf Knochen beschränkte Erkrankung, die mit CT oder MRT oder Röntgendiagnostik beurteilt werden kann. Lytische oder gemischt lytische Knochenläsionen, die mittels CT oder MRT oder Röntgenaufnahmen beurteilt werden können, ohne dass eine messbare Erkrankung im Sinne der obigen Definition vorliegt, sind akzeptabel; Patienten mit sklerotischen/osteoblastischen Knochenläsionen, die keine messbare Erkrankung aufweisen, sind nicht zugelassen. 10. Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) ≥ 50 % innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. 11. Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung, definiert als: a. Hämoglobinlevel $\geq 9,0$ g/dL (keine Erythrozytentransfusion innerhalb einer Woche vor Screening) b. Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (keine Gabe von G-CSF innerhalb einer Woche vor Screening) c. Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (keine Thrombozytentransfusion innerhalb einer Woche vor Screening) d. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ bei keinen Lebermetastasen oder $< 3 \times \text{ULN}$ bei Gilbert-Syndrom oder Lebermetastasen zu Baseline e. AST/ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$ ($< 5 \times \text{ULN}$ bei Lebermetastasen) f. Serumalbumin $\geq 2,5$ g/dL g. Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (kalkuliert anhand der Cockcroft-Gault-Formel)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		h. International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ 12. Angemessene Auswaschphase vor der Randomisierung, definiert als: a. große Operation ≥ 4 Wochen b. Strahlentherapie einschließlich palliativer stereotaktischer Strahlentherapie des Brustkorbs: ≥ 4 Wochen (palliativer stereotaktischer Strahlentherapie anderer Regionen ≥ 2 Wochen) c. Hormontherapie ≥ 3 Wochen d. Immuntherapie (nicht-antikörperbasiert): ≥ 3 Wochen e. niedermolekulare Wirkstoffe: ≥ 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist f. Antikörperbasierte Krebstherapie: ≥ 4 Wochen mit Ausnahme von RANKL-Inhibitoren (z. B. Denosumab zur Behandlung von Komplikationen infolge von Knochenmetastasen) g. Chloroquin/Hydroxychloroquin: ≥ 14 Tage 13. Nachweis eines postmenopausalen Status oder negativer Serumschwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv sind. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negatives Ergebnis eines Serum-Schwangerschaftstests (der Test muss eine Empfindlichkeit von mindestens 25 mIU/ml aufweisen) zum Zeitpunkt des Screenings und ein Beta-Human-Chorion-Gonadotropin (β-HCG)-Schwangerschaftstest im Urin vor jeder Verabreichung der Studienbehandlung vorliegen. Frauen im gebärfähigen Alter sind definiert als Frauen, die nicht chirurgisch steril (d. h. sich einer bilateralen Salpingektomie, bilateralen Oophorektomie oder einer vollständigen Hysterektomie unterzogen haben) oder postmenopausal sind. 14. Patientinnen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv sind, müssen ab dem Zeitpunkt des Screenings mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden und sich verpflichten, diese Vorsichtsmaßnahmen bis 7 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung fortzusetzen. Nicht alle Methoden der Empfängnisverhütung sind hochwirksam. Weibliche Patienten müssen während der Studienbehandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auf Eizellspenden und Stillen verzichten. Der Verzicht auf sexuelle Aktivitäten für die Dauer der Studienbehandlung und der Auswaschphase des Medikaments (7 Monate) ist eine akzeptable Praxis; periodische oder gelegentliche Enthaltensamkeit, die Rhythmusmethode und die Entzugsmethode sind jedoch keine akzeptablen Verhütungsmethoden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		15. Nicht sterilisierte männliche Patienten, die mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen vom Screening bis 4 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (bzw. 3 Monate nach der letzten Behandlung mit Capecitabin) ein Kondom mit Spermizid verwenden. Der Verzicht auf sexuelle Aktivitäten während der Studienbehandlung und der Auswaschphase des Medikaments ist nur akzeptabel, wenn sie im Einklang mit der bevorzugten üblichen Lebensweise des Patienten ist. Periodische Abstinenz (Kalendermethode, symptothermale Methode) die Rhythmusemethode und die Entzugsmethode sind jedoch keine akzeptablen Verhütungsmethoden. Es wird dringend empfohlen, dass die Partnerinnen eines männlichen Patienten während dieses Zeitraums ebenfalls mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Darüber hinaus sollten männliche Patienten während der Studienbehandlung und der Auswaschphase (4 Monate nach der letzten Dosis T-DXd, 6 Monate nach der letzten Dosis Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel und 6 Monate nach der letzten Dosis Capecitabin) kein Kind zeugen oder Sperma spenden. Konservierung von Sperma sollte vor der Randomisierung in die Studie in Betracht gezogen werden. 16. Weibliche Patienten dürfen ab dem Zeitpunkt des Screenings und während des gesamten Behandlungszeitraums der Studie sowie für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung keine Eizellen spenden oder für den eigenen Gebrauch entnehmen. Ausschlusskriterien: Patienten dürfen folgende Kriterien zum Zeitpunkt des Screenings <u>nicht</u> erfüllen: 1. Nicht geeignet für alle Optionen des Chemotherapie-Arms nach Maßgabe des Arztes. Patienten mit Kontraindikationen gegen Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel gemäß der lokalen Fachinformationen, können nicht in die Studie aufgenommen werden. 2. Unkontrollierte Begleiterkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf laufende oder aktive Infektionen, unkontrollierte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, schwere chronische gastrointestinale Erkrankungen, die mit Durchfall einhergehen, oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken, das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen erheblich erhöhen oder die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen würden, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen. 3. Folgende unkontrollierte oder schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Vorgeschichte eines Myokardinfarkts in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung oder symptomatische CHF (NYHA-Klasse II bis IV). Patient*innen mit Troponinspiegeln über ULN zum Zeitpunkt des Screenings (gemäß Definition des Herstellers) und ohne jeglicher Myokardinfarktsymptomatik sollten kardiologisch untersucht werden, um einen Myokardinfarkt auszuschließen. b. Unkontrollierte Hypertonie. c. Unkontrollierte und/oder klinisch bedeutsame Herzrhythmusstörung d. QT-Zeitverlängerung auf >470 ms (Frauen) oder >450 ms (Männer) basierend auf einer Untersuchung mittels 12-Kanal-EKG 4. Vorgeschichte einer nicht infektiösen interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis, die eine Behandlung mit Steroiden erforderte, aktuelle interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis oder Verdacht auf eine interstitiellen Lungenerkrankung/Pneumonitis, die durch Bildgebung beim Screening nicht ausgeschlossen werden konnte. 5. Patienten mit vorheriger Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Studiendosis, mit Ausnahme von intranasalen und inhalativen Kortikosteroiden oder systemischen Kortikosteroiden in Dosen von weniger als 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent. 6. Lungenspezifische Begleiterkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, jegliche zugrunde liegende Lungenerkrankung (d. h., Lungenembolie innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn, schweres Asthma, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [COPD], restriktive Lungenerkrankung, signifikanter Pleuraerguss usw.) sowie jegliche Autoimmun-, Bindegewebs- oder Entzündungserkrankungen mit Lungenbeteiligung (z. B. rheumatoide Arthritis, Sjogren-Syndrom, Sarkoidose usw.) und/oder vorherige Lungenresektion. 7. Unkontrollierte Infektion, die einer intravenösen Antibiose, antivirale oder antimykotische Medikation bedarf. 8. Kompression des Rückenmarks oder klinisch aktive ZNS-Metastasen, die als unbehandelt oder symptomatisch definiert sind oder eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva zur Kontrolle der damit verbundenen Symptome erfordern. Probanden mit klinisch inaktiven Hirnmetastasen können in die Studie aufgenommen werden. Probanden mit behandelten Hirnmetastasen, die keine Symptome aufweisen und keine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva erfordern, können in die Studie aufgenommen werden, sofern sie sich von der toxischen Wirkung der Strahlentherapie erholt haben. Zwischen dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ende der Ganzhirnbestrahlung und der Randomisierung der Studie müssen mindestens 2 Wochen liegen. 9. Aktive primäre Immundefizienz, bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder aktive Hepatitis-B- oder -C-Infektion. Patienten, die positiv auf Hepatitis-C-Antikörper reagieren, sind nur dann teilnahmeberechtigt, wenn die Polymerase-Kettenreaktion negativ auf HCV-RNA ist. Die Teilnehmer sollten vor der Randomisierung auf HIV getestet werden, falls dies durch die örtlichen Vorschriften oder das IRB/IEC vorgeschrieben ist. 10. Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Hinweis: Patienten, die in die Studie aufgenommen werden, sollten während der Studie und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung keinen Lebendimpfstoff erhalten. 11. Fortbestehende Toxizitäten von der vorherigen antitumoralen Therapie, definiert als Toxizitäten (andere als Alopezie), die noch nicht auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert vor Behandlungsbeginn abgeklungen sind. Patient*innen mit chronischen, stabilen Grad 2-Toxizitäten (definiert als keine Verschlechterung auf $\geq$ Grad 2 seit mindestens 3 Monaten vor der Aufnahme in die Studie und die lediglich mit Standardtherapie behandelt wurden), die nach Ansicht des Prüfarztes auf eine frühere Krebstherapie zurückzuführen sind, wie z.B.: • Chemotherapie-induzierte Neuropathie • Fatigue • Fortbestehende Toxizitäten von früheren IO-Behandlungen: Grad 1 oder Grad 2 Endokrinopathien, die Folgendes umfassen können: a. Hypothyreose/Hyperthyreose b. Typ 1 Diabetes c. Hyperglykämie d. Nebenniereninsuffizienz e. Nebennierenentzündung f. Hypopigmentierung der Haut (Vitiligo) 12. Schwangere oder stillende Frauen oder Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen. 13. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber die Wirkstoffe, inaktive Inhaltsstoffe des Arzneimittels oder monoklonaler Antikörper 14. Vorgeschichte einer anderen primären malignen Erkrankung innerhalb von drei Jahren, außer adäquat resezierter, nicht-melanotischer Hautkrebs, kurativ behandelte in-situ Erkrankung, andere solide Tumore, die kurativ behandelt wurden oder kolateraler Brustkrebs. 15. Vorbehandlung mit einer gegen HER2 gerichteten Therapie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		16. Vorherige Behandlung mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat das ein Exatecan-Derivat enthält, das ein Topoisomerase-I-Inhibitor ist. 17. Vorherige Randomisierung oder Behandlung in einer früheren klinischen T-DXd-Studie, unabhängig von der Zuordnung zum Behandlungsarm. 18. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer Studienbehandlung, die in den letzten 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung verabreicht wurde oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, es sei denn, es handelt sich um eine klinische Beobachtungsstudie (nicht-interventionell) oder während der Nachbeobachtungsphase einer interventionellen Studie. Es ist zu beachten, dass ein Vorscreening für diese Studie, während Patient*innen in einer anderen klinischen Studie behandelt werden, akzeptabel ist. 19. Substanzmissbrauch oder andere medizinische Erkrankungen, wie z. B. psychische Erkrankungen, aufweist, die nach Ansicht des Prüfers die Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie oder die die Teilnahme an der klinischen Studie oder die Auswertung der Ergebnisse der klinischen Studie beeinträchtigen könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 314 Studienzentren (Amerika, Europa, asiatisch-pazifischer Raum). Patienten wurden in 273 Studienzentren in 28 Ländern in die Studie eingeschlossen: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Saudi Arabien, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Trastuzumab deruxtecan oder Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisiert. Patient*innen erhalten eine Dosis von 5,4 mg/kg alle drei Wochen intravenös T-DXd. Jeder Behandlungszyklus dauert 21 Tage. Die Anzahl der Behandlungszyklen mit T-DXd ist nicht festgelegt. Nach Beginn der Studienbehandlung erhalten die Patienten T-DXd so lange, bis die Krankheit nach RECIST 1.1 fortschreitet, sie ihre Einwilligung zurückziehen oder eines der Abbruchkriterien erfüllt ist. Bezüglich der Therapie nach Maßgabe des Arztes standen folgende zur Auswahl (Wahl der Therapie wurde vor Randomisierung festgelegt): • Capecitabin • Paclitaxel • Nab-Paclitaxel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Capecitabin: 1.000 – 1.250 mg/m² oral zweimal täglich an den Tagen 1-14 eines 21-Tagezyklus Paclitaxel: 80 mg/m² i.v. einmal pro Woche in einem 21-Tagezyklus Nab-Paclitaxel: 100 mg/m² i.v. an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wenn nicht explizit angegeben, werden die Analysen auf dem gesamten FAS durchgeführt. Primäres Zielkriterium: PFS nach BICR in der HR-positiven, HER2-low Kohorte. Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der Progression der Erkrankung beurteilt durch ein BICR nach RECIST Version 1.1 oder dem Versterben (unabhängig der zugrunde liegenden Ursache). Wichtigste sekundäre Zielkriterien: • OS in der HR-positiven, HER2-low Kohorte • PFS in der ITT-Population (HER2-low und HER2 IHC >0<1+) gemäß BICR und RECIST 1.1 • OS in der ITT-Population Weitere sekundäre Zielkriterien: • ORR und DoR in der HR-positiven, HER2-low Kohorte gemäß BICR und RECIST 1.1 • PFS in der HR-positiven, HER2-low Kohorte ○ nach Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß RECIST 1.1 • ORR und DoR in der ITT-Population gemäß BICR und RECIST 1.1 • PFS2, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder zum Tod (TSST), in der HR-positiven, HER2-low Kohorte und der ITT-Population ○ definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder dem Tod. TFST definiert als Zeit, die von der Randomisierung bis zur ersten Folgetherapie oder zum Tod vergeht. TSST definiert als Zeit, die von der Randomisierung bis zur zweiten Folgetherapie oder zum Tod vergeht. • Serumkonzentration von T-DXd ○ Bestimmung der Serumkonzentration von T-DXd zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Verabreichung • Immunogenität von T-DXd

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Prozentsatz der Patienten, die ADA für T-DXd entwickeln Patientenberichtete Endpunkte: • Symptom-, Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 • Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR45 • Skalen und VAS des EQ-5D-5L • PRO-CTCAE • PGIS • PGIC • PGI-TT • PGI-BR Explorative Endpunkte: • Bestimmung der biologischen Reaktion auf T-DXd (Sensitivität/Resistenz) mittels Biomarkermessung ○ Proteinexpression (IHC und proteomische Analyse) einschließlich, aber nicht beschränkt auf ERBB2 und TOPO-1-Expression) ○ Mutationsprofile in Gewebe, Blut und ctDNA ○ Plasma- und Blutanalysen für ctDNA (Analyse genetischer Veränderungen in ctDNA und dynamische Veränderungen, einschließlich ctDNA-Clearance) ○ mRNA-Expression (Analyse der Genexpression, molekularen Subtypen und Veränderung der Genexpression nach Behandlung) in Gewebe und Blut • Hospitalisierungen (stationäre Aufnahmen, Aufnahmen auf der Intensivstation und Dauer des Krankenhausaufenthalts) Sicherheit: • unerwünschten Ereignisse (UE)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In die Studie werden etwa 850 Patienten randomisiert (700 HER2 IHC 2+/ISH- und IHC 1+ [HER2-low] Patienten und 150 HER2 IHC >0<1+ Patienten). Die HER2-low (IHC 2+/ISH- und IHC 1+) Strata werden geschlossen, sobald insgesamt 700 Patienten in diese Strata randomisiert wurden. Zu diesem Zeitpunkt wird AstraZeneca entscheiden, ob die Rekrutierung in die HER2 IHC > 0 < 1+ Population gestoppt wird, wenn das Ziel von 150 Patienten nicht erreicht wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ungefähr 1417 Patienten werden gescreent mit einer ungefähren Ausfallrate von 40 %, um eine Randomisierung von etwa 850 Patienten für die Studienbehandlung zu erreichen. Die Studie bietet eine ausreichende Aussagekraft, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen im PFS in der HER2-low Population zu zeigen. Basierend auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % bieten 456 PFS-Ereignisse (65 % Datenreife) eine Aussagekraft von mindestens 95 %, um eine Hazard Ratio von 0,55 (Anstieg des medianen PFS von 5,5 auf 10 Monate) in der HER2-low Population nachzuweisen, unter der Annahme einer Exponentialverteilung für beide Behandlungsgruppen. Wenn das PFS in der HER2-low Population signifikant ist, bietet die Studie genügend Power, um einen statistisch signifikanten Unterschied im OS in der HER2-low Population nachzuweisen. Basierend auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % und unter Berücksichtigung von 2 OS-Interimsanalysen sind insgesamt 521 OS-Ereignisse erforderlich, um eine Power von 80 % für den Nachweis einer Hazard Ratio von 0,77 (Anstieg des medianen OS von 20,5 auf 26,6 Monate) in der HER2-low Population zu nachzuweisen, wobei eine Exponentialverteilung für beide Behandlungsgruppen angenommen wird. Unter der Annahme einer 74 %igen Datenreife zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse müssen in der HER2-low Untergruppe etwa 700 Patientinnen randomisiert worden sein. Zusätzlich zu den 700 Patienten in der HER2-armen Population müssen etwa 150 Patienten mit HER2 IHC >0 <1+ Expression randomisiert werden, so dass insgesamt etwa 850 Patienten in die Studie aufgenommen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die erste OS-Interimsanalyse wird zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse durchgeführt. Es wird erwartet, dass 216 OS-Ereignisse (31 % Datenreife oder 41 % Informationsanteil) in der HER2-low Population und 263 OS-Ereignisse in der ITT-Population beobachtet wurden. Die zweite OS-Interimsanalyse wird durchgeführt, wenn etwa 392 OS-Ereignisse in der HER2-low Population beobachtet wurden (56 % Datenreife oder 75 % Informationsanteil). Dies wird voraussichtlich etwa 44 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin der Fall sein. Es wird erwartet, dass zu diesem Zeitpunkt 477 OS-Ereignisse in der ITT-Population beobachtet wurden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Alle Patienten werden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 mithilfe der Interactive Response Technology (IRT) einem Behandlungsarm zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde stratifiziert nach: • vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren (Ja vs. Nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- HER2 IHC-Expression (IHC 2+/ISH- vs. IHC 1+ vs. IHC >0<1+) - vorherige Verwendung von Taxanen im nicht-metastasierten Setting (Ja vs. Nein)
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	Bei der Studie DESTINY-Breast06 handelt es sich um eine offene Studie für das Personal in den Studienzentren; die Studie wird jedoch „sponsorenblind“ durchgeführt, und die spezifische Behandlung, die eine Patientin einnehmen soll, wird mithilfe eines IRT zugewiesen. Um die Integrität der Studie zu wahren, wird das direkt an der Durchführung der Studie beteiligte Personal vor dem endgültigen Auslesen der Daten für den primären Endpunkt keinen Zugang zu den nach Behandlungsarm aggregierten Wirksamkeitsdaten haben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über das IRT abgerufen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein* *Die Studie war offen, d. h. weder Patient*innen noch Prüfärzt*innen waren verblindet. Die Beurteilung des primären Endpunkts und bestimmter sekundärer Endpunkte erfolgte verblindet durch ein BICR.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der	Analysepopulationen: FAS/ITT: Beinhaltet alle randomisierten Patienten. Die Behandlungsarme werden auf der Grundlage der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	primären und sekundären Zielkriterien	randomisierten Studienbehandlung verglichen, unabhängig davon, welche Studienbehandlung tatsächlich durchgeführt wurde. Patienten, die randomisiert wurden, aber in der Folge keine Studienbehandlung erhielten, werden in der Analyse in dem Behandlungsarm berücksichtigt, in dem sie randomisiert wurden. • HER2-low: Beinhaltet die Patient*innen der ITT-Population mit HER2 IHC 2+/ISH- und IHC 1+ • HER2 IHC >0<1+: Beinhaltet die Patient*innen der ITT-Population mit HER2 IHC >0<1+ • SAF: Beinhaltet alle Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. • HER2-low SAF: Beinhaltet die Patient*innen der SAF-Population mit HER2 IHC 2+/ISH- und IHC 1+ • PK: Beinhaltet alle Patient*innen, die mindestens 1 Dosis T-DXd gemäß Protokoll erhalten haben und für die Daten nach der Verabreichung verfügbar sind. • ADA: Beinhaltet alle Patient*innen, die einen unauffälligen Basislinien-ADA-Wert und mindestens 1 unauffälligen ADA-Wert nach Baseline aufweisen. Analyse des primären Endpunkts: Der primäre Endpunkt ist das PFS (BICR) in der HER2-low-Population. Die Analysen werden entsprechend der in den Studienunterlagen präspezifizierten Pooling-Strategie durchgeführt. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein unstratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95%-KI wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt KM-Plots des PFS werden nach Behandlungsgruppen dargestellt. Zusammenfassungen der Anzahl und des Prozentsatzes der Patient*innen mit einem PFS-Ereignis, die Art des Ereignisses (RECIST 1.1 Progression oder Tod) sowie die Anzahl und der Prozentsatz der zensierten Patienten und der Grund für die Zensierung werden zusammen mit dem medianen PFS für jede Behandlung angegeben. Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte Die Analyse der Endpunkte PFS (BICR) in der ITT-Population, OS in der HER2-low-Population und in der ITT-Population, PFS2 in der HER2-low-Population und in der ITT-Population wird analog zu der des primären Endpunkts durchgeführt. Patientenberichtete Endpunkte werden als unterstützende Endpunkte analysiert. Alle patientenberichteten Endpunkte werden in der HER2-low-Population und in der ITT-Population analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Subgruppenanalysen (durchgeführt für OS und PFS) • Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	- Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) - Abstammung (asiatisch, kaukasisch, schwarz oder afroamerikanisch, andere) - Region (Asien, Nordamerika, Europa, Rest der Welt) - HER2 IHC Expression (IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH-; Hinweis: die zusätzliche Abstufung IHC >0<1+ sollte bei der Durchführung der Analyse in der ITT-Population berücksichtigt werden) - Vorherige Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein) - Vorherige Therapie mit Taxanen im nicht-metastasierenden Setting (ja vs. nein) - Anzahl der Therapielinien im metastasierenden Setting (1, 2, ≥ 3) - ER/PR-Status - ER+ PgR+, ER+ PgR-, ER- PgR+ („+“ entspricht den Ergebnissen „1-10 %“, „> 10 %“ und „positiv“ und „-“ entspricht den Ergebnissen „<1 %“ und „negativ“, entsprechend der Dokumentation im CRF) - ER: 1-10 % vs. >10 % - Endokrine Resistenz (primär vs. sekundär) - T-DXd vs. jeweilige Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Trastuzumab deruxtecán: N = 436 Therapie nach Maßgabe des Arztes: N = 430 b) Trastuzumab deruxtecán: N = 434 Therapie nach Maßgabe des Arztes: N = 417 - Capecitabin: N = 249 - Paclitaxel: N = 67 - Nab-Paclitaxel: N = 101 c) Trastuzumab deruxtecán: N = 436 Therapie nach Maßgabe des Arztes: N = 430
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	Siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der oder die erste Patient*in wurde am 24.07.2020 in die Studie aufgenommen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet
a: nach CONSORT 2010. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: Blinded Independent Central Review; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CR: Komplettes Ansprechen; DCR: Klinische Kontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EDC: Elektronische Datenerfassung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FAS: Full Analysis Set; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; INR: International Normalized Ratio; ISH: In-situ-Hybridisierung; i.v.: Intravenös; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; MTP: Multiple Testing Procedure; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD: Progression der Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PPS: Per-Protocol Set; PR: Teilweises Ansprechen; Q3W: Alle drei Wochen; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SAS: Safety Analysis Set; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal; VAS: Visuelle Analogskala; ZNS: Zentrales Nervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

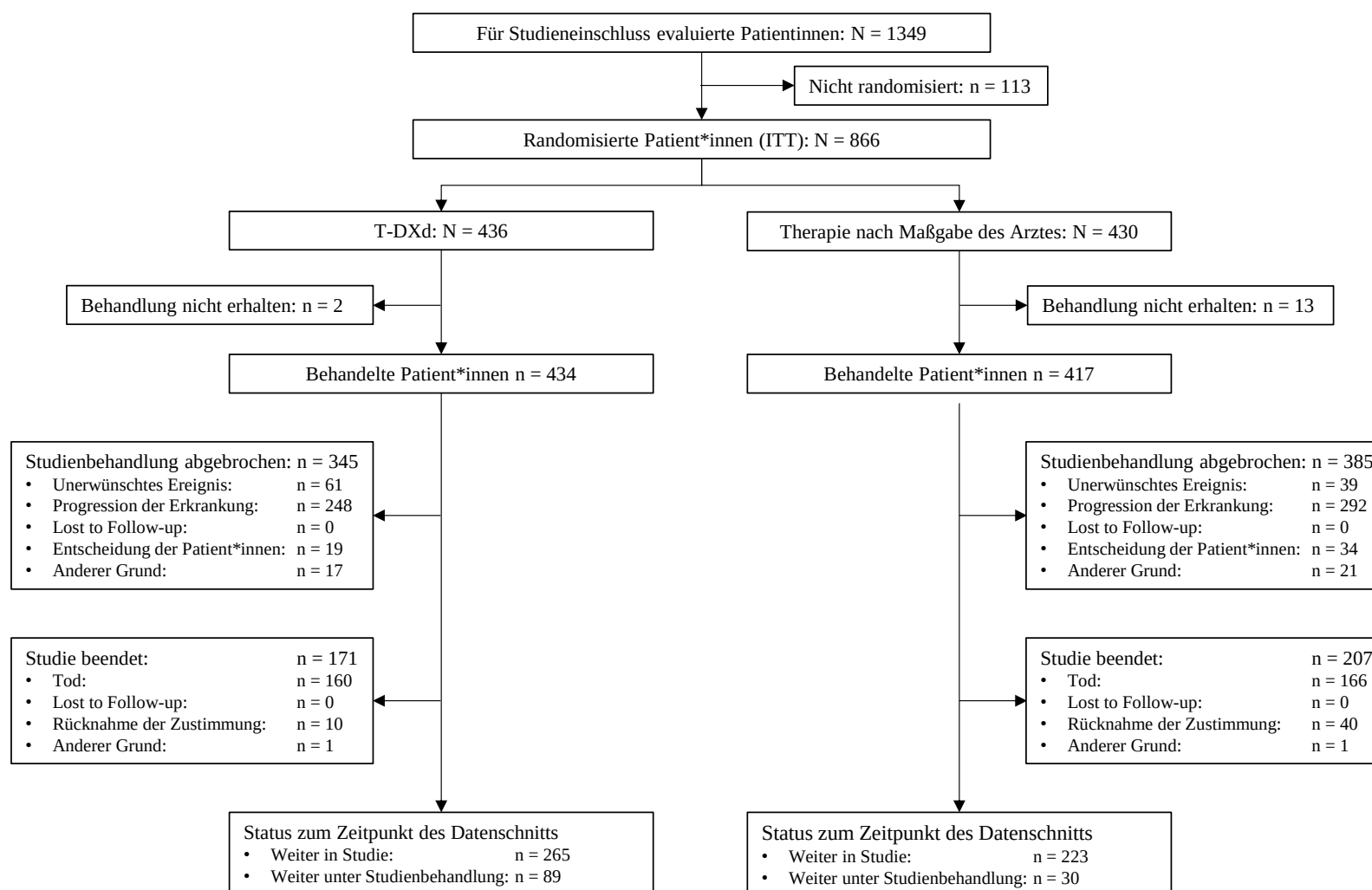


Abbildung 4-214: Flow-Chart der Studie DESTINY-Breast06, Datenschnitt 18.03.2024

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. Quellspezifische 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 4-140: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DESTINY-Breast06

Studie: DESTINY-Breast06

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR)	A
Studienprotokoll (CSP)	B
Statistischer Analyseplan (SAP)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, s. A, B und C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, s. A, B und C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie DESTINY-Breast06 ist eine randomisierte, offene, parallele multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung von Trastuzumab

deruxtecan mit einer Monotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel bei erwachsenen HR-positiven Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) oder HER2-ultralow (IHC > 0 < 1+) Brustkrebs, deren Erkrankung nach zwei oder mehr endokrinen Therapien in der metastasierten Situation fortgeschritten ist oder nach endokriner Erstlinienbehandlung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der endokrinen Erstlinienbehandlung in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor in der metastasierten Situation fortgeschritten ist. Durchgeführt wurde die Studie in 314 Studienzentren in Amerika, Europa und im asiatisch-pazifischer Raum. Die Patient*innen wurden mittels Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Trastuzumab deruxtecan oder Therapie nach ärztlicher Maßgabe randomisiert, wobei die Randomisierung stratifiziert nach vorherigem Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren, HER2 IHC-Expression und vorheriger Verwendung von Taxanen in der nicht-metastasierten Situation erfolgte. Es handelt sich um eine offene Studie, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen und unterschiedlicher Verabreichungsformen zwischen den Studienmedikationen nicht möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (BICR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der Progression durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt erfolgte unverblindet. Die Auswertung der Endpunkte des PFS erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für PFS (Prüfarzt) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Beurteilung der Progression durch die Prüferin oder den Prüfer bei PFS2 erfolgte unverblindet. Die Auswertung von PFS2 erfolgte auf dem FAS, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial von PFS2 als niedrig bewertet.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (BICR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts ORR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR (BICR) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (Prüfarzt)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt erfolgte unverblindet. Die Auswertung des Endpunkts ORR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR (Prüfarzt) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Bestätigte objektive Ansprechrate (BICR)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte ORR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte ORR (BICR) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Bestätigte objektive Ansprechrate (Prüfarzt)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt erfolgte unverblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte ORR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte ORR (Prüfarzt) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Bestätigte klinische Kontrollrate (BICR)**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte DCR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte DCR (BICR) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Bestätigte klinische Kontrollrate (Prüfarzt)**9. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt erfolgte unverblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte DCR erfolgte anhand des FAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt bestätigte DCR (Prüfarzt) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Dauer des bestätigten Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien durch ein BICR erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts bestätigte DOR erfolgte anhand aller Patient*innen des FAS mit einem bestätigten objektiven Ansprechen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR als niedrig bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zur Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS als hoch bewertet.

Endpunkt: Skalen des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte des EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte des EORTC QLQ-C30 als hoch bewertet.

Endpunkt: Skalen des EORTC QLQ-BR45**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte des EORTC QLQ-BR45 erfolgte auf dem FAS. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte des EORTC QLQ-BR45 als hoch bewertet.

Endpunkt: PGI-C**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts PGI-C 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 PGI-C als hoch bewertet.

Endpunkt: PGI-S**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich. Die Auswertung des Endpunkts PGI-S erfolgte auf dem FAS. 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-S als hoch bewertet. .

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt; eine Verblindung der Erhebung der UE war nicht möglich. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf dem SAF, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

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 Patientenzahlen 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:
