Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Datopotamab deruxtecan (Datroway®)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 4 A

Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
Modul 4 – allgemeine Informationen	
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	
4.2 Methodik	
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	
Studien	
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	
4.2.5.3 Meta-Analysen	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertender	
Arzneimittel	
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/	<i>c</i> 1
Studienergebnisdatenbanken	64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	
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	
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT	93

4.3.1.3.1.3 Morbidität – 7	Tumoransprechen aus RCT	99
4.3.1.3.1.4 Morbidität – 2	Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT	104
4.3.1.3.1.5 Morbidität – I	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT	109
4.3.1.3.1.6 Morbidität – I	EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskalen aus	
4.3.1.3.1.7 Morbidität – I	EORTC IL117 aus RCT	130
4.3.1.3.1.8 Morbidität – I	EQ-5D VAS aus RCT	133
	PGI aus RCT	138
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbe	ezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 –	
	len und globaler Gesundheitsstatus – RCT	
4.3.1.3.1.11 Sicherheit– ur	nerwünschte Ereignisse aus RCT	153
4.3.1.3.2 Subgruppenanalys	en – RCT	165
4.3.1.3.2.1 Mortalität – G	Gesamtüberleben aus RCT	178
	Progressionsfreies Überleben aus RCT	
	Гиmoransprechen aus RCT	
4.3.1.3.2.4 Morbidität – 2	Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT	181
4.3.1.3.2.5 Morbidität – I	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT	182
4.3.1.3.2.6 Morbidität – I	EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskalen aus	
	EORTC IL117 aus RCT	
	EQ-5D VAS aus RCT	
	PGI aus RCT	184
	ezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 –	
	len und globaler Gesundheitsstatus aus RCT	
	nerwünschte Ereignisse aus RCT	
	enen Studien - RCT	
S		
	uf Basis randomisierter kontrollierter Studien	188
	mationsbeschaffung – Studien für indirekte	
	r Studien für indirekte Vergleiche	
	lirekten Vergleichen	
	xx> – indirekte Vergleiche aus RCT	
	nalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	
_	lossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	
	ergleichende Studien	191
	mationsbeschaffung – nicht randomisierte	
	dien	
	r nicht randomisierten vergleichenden Studien	
	ht randomisierten vergleichenden Studien	
	xx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
	nalysen – nicht randomisierte vergleichende	101
		194
_	lossenen Studien – nicht randomisierte	104
	dien	
	en	
	mationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.2 Charakteristika dei	r weiteren Untersuchungen	195

4	.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	. 195
	4.3.2.3.3.1 <endpunkt xxx=""> – weitere Untersuchungen</endpunkt>	. 195
	4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	. 196
4	.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	. 196
	oschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
	und Ausmaß	. 198
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
	Zusatznutzen besteht	. 211
4.5 Be	gründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	. 212
4.5.1		
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und	
	weiterer Untersuchungen	. 212
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
	valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	. 213
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	
	eferenzliste	
Anhang 4-	-A Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	. 223
Anhang 4-		
Stud	ienergebnisdatenbanken	. 227
Anhang 4-	C Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit A	Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	. 229
Anhang 4-	D Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
	ienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	. 230
Anhang 4-		
Anhang 4-	F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	. 281

Tabellenverzeichnis

Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene – mFAS A/mSAS A
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 28
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Studie TROPION-Breast01
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Zielpopulation – Disposition der Patient*innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-16: Prüfung der methodischen Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Tabelle 4-20: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-22: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	96
Tabelle 4-23: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des progressionsfreien Überlebens, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A	97
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Tumoransprechen	99
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 101
Tabelle 4-26: Ergebnisse für das Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	. 102
Tabelle 4-27: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des Tumoransprechens, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A	103
Tabelle 4-28: Operationalisierung der Zeit bis zur Folgetherapie	
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur	. 107
Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 105
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	. 106
Tabelle 4-31: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte der Zeit bis zur Folgetherapie, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A	. 107
Tabelle 4-32: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt	
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	.110
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten von EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	.111
Tabelle 4-35: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	.112
Tabelle 4-36: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des EORTC QLQ-C30, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen –	
Symptomskalen – mFAS A	
Tabelle 4-37: Operationalisierung von EORTC QLQ-BR45/IL116 - Symptomskalen	. 123
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	. 124
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten von EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	
Tabelle 4-40: Ergebnisse für EORTC QLQ-BR45/116 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	

Tabelle 4-41: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des EORTC QLQ-BR45/116 – Symptomskalen, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A	127
Tabelle 4-42: Operationalisierung von EORTC IL117	130
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC IL117 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-44: Ergebnisse für EORTC IL117 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A	131
Tabelle 4-45: Operationalisierung von EQ-5D VAS	133
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	135
Tabelle 4-48: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	136
Tabelle 4-49: Operationalisierung von PGI	138
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	139
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	141
Tabelle 4-53: Ergebnisse für PGI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	141
Tabelle 4-54: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	144
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-56: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	145
Tabelle 4-57: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A	146
Tabelle 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	153
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A	155
Tabelle 4-61: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für unerwünschte Ereignisse, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mSAS A	156

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A	
Tabelle 4-63: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mSAS A	. 162
Tabelle 4-64: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	167
Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TROPION-Breast01 – mFAS A	. 171
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	178
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	179
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	. 180
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	. 181
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	. 182
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	. 185
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	. 187
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	. 189
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	. 189
Tabelle 4-75: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>	190
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	. 190
Tabelle 4-77: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	190
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	. 192
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	. 193
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	193
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	. 193
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	195
Tabelle 4-83: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	195

Tabelle 4-84: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene – mFAS A/mSAS A	200
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	212
Tabelle 4-86: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund	229
Tabelle 4-87: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisübersicht	230
Tabelle 4-88: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	230
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TROPION-Breast01	247
Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TROPION-Lung01	282

Abbildungsverzeichnis

Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abbildung 4-2: Flow Chart der Studie TROPION-Breast01
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für TFST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Symptomskala Arme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Symptomskala Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	148
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	149
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	150
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	151
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A	152
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A	157
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A	158
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A	159
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A	160
Abbildung 4-29: Flow Chart des Patientenflusses in der Studie TROPION-Breast01, finaler Datenschnitt vom 24.07.2024	280

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review)
BMI	Body-Mass-Index
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CfB	Veränderung im Vergleich zu Baseline (Change from Baseline)
СНМР	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dato-DXd	Datopotamab deruxtecan
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
Eudra-CT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR	Hormonrezeptor
HTA	Health Technology Assessment
i.v.	Intravenös
ICC	Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen (Investigator's Choice of Chemotherapy)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IL	Item Library
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reaction)
IRT	Interaktives Antwortsystem (Interactive Response Technology)
ISH	In-situ-Hybridisierung
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
k.A.	Keine Auswertung aufgrund geringer Anzahl an Patient*innen bzw. Ereignissen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mFAS A	Modifiziertes Full Analysis Set A
MID	Klinisch relevante Differenz (Minimal Important Difference)
MMRM	Mixed-Effects Model for Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
mSAS A	Modifiziertes Safety Analysis Set A
MTC	Mixed Treatment Comparison

Abkürzung	Bedeutung	
n	Anzahl der Patient*innen mit Ereignis	
N	Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm	
NA	Nicht zutreffend (Not Applicable)	
NCI	National Cancer Institute	
NCT	National Clinical Trail	
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt	
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)	
nZP	Nicht-Zielpopulation	
OR	Odds Ratio	
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)	
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)	
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)	
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)	
PFS2	Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie	
PGI	Patient's Global Impression	
PGI-C	Patient's Global Impression of Change	
PGI-S	Patient's Global Impression of Severity	
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)	
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)	
PT	Preferred Term nach MedDRA	
Q3W	Alle drei Wochen	
Q6W	Alle sechs Wochen	
Q9W	Alle neun Wochen	
QLQ-BR45	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45	
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30	
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	
RD	Risikodifferenz	
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	
RR	Relatives Risiko	
SAP	Statistischer Analyseplan	
SAS	Safety Analysis Set	
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)	

Abkürzung	Bedeutung
SE	Standardfehler (Standard Error)
SG	Sacituzumab govitecan
SGB	Sozialgesetzbuch
sign.	Signifikant
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SoA	Studienablaufplan (Schedule of Activities)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SP	Studienpopulation
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB01	TROPION-Breast01
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TEAE	Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)
TFD	Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Time to First Deterioration)
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	Tumorregister München
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZP	Zielpopulation
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

Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-Typ (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

Der Gemeinsame Bundesauschuss (G-BA) hat im Rahmen seines Beratungsgesprächs vom 28. März 2024 mit der Vorgangsnummer 2024-B-016 das Anwendungsgebiet von Dato-DXd in mehrere Teilpopulationen unterteilt und entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) benannt:

- Teilpopulation a): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0¹ (Immunhistochemie [IHC] 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:
 - o Capecitabin oder
 - o Eribulin oder
 - Vinorelbin oder
 - o Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine anthrazyklin- und/oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommen)
- Teilpopulation b): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/In-situ Hybridisierung [ISH]-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:
 - o Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

¹ Die Teilpopulation a) mit der Bezeichnung HER2-0 umfasst Patient*innen mit einem IHC-Status von 0. In der finalen Niederschrift des G-BA war hier HER2-negativ benannt, was die Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs nominell einschließt. Da Teilpopulation a) laut G-BA ausschließlich Patient*innen mit IHC 0 umfasst, wurde die Benennung hier in HER2-0 angepasst.

- Teilpopulation c): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben:
 - o Sacituzumab govitecan (SG) oder
 - o T-DXd (nur für Patient*innen mit HER2-low Tumorstatus)

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dato-DXd im Vergleich zur jeweiligen zVT.

Datenquellen

Im Rahmen der in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Informationsbeschaffung wurde die Zulassungsstudie TROPION-Breast01 (TB01) als einzige bewertungsrelevante Datenquelle identifiziert. Die randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) TROPION-Breast01, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dato-DXd im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen (Investigator's Choice of Chemotherapy, ICC) untersucht wird, entspricht nach § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA der Evidenzstufe Ib und stellt damit den höchsten Evidenzgrad zur Bewertung von Dato-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

In Hinblick auf die für die Teilpopulationen im Anwendungsgebiet von Dato-DXd definierten unterschiedlichen zVT entsprechen die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Therapien (unter Ausschluss von Gemcitabin) der vom G-BA benannten zVT für die Teilpopulation a). Die Studie TROPION-Breast01 ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT für die Teilpopulation a) abzubilden. Zu diesem Zweck wurden Analysen basierend auf dem für diese Teilpopulation definierten Analyseset (modifiziertes Full Analysis Set A, mFAS A), welche ausschließlich Patient*innen der Teilpopulation a) umfassen, durchgeführt.

Für die Teilpopulation b) und Teilpopulation c) steht keine relevante Evidenz für die Nutzenbewertung zur Verfügung.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F. Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Studie TROPION-Breast01 als hoch einzustufen, da sie als RCT der

Evidenzstufe Ib entspricht. Somit erlaubt die Studie einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Dato-DXd. Insgesamt lässt sich für die Studie TROPION-Breast01 ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Dato-DXd ableiten. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird unter Anwendung der Anhebungsregel das mFAS A herangezogen, welches die vom G-BA definierte Teilpopulation a) im Anwendungsgebiet abdeckt. Eine Auswertung mittels Anhebungsregel ist in Situationen angebracht, in denen – wie im vorliegenden Dossier – die Gesamtpopulation in eine bewertungsrelevante Zielpopulation und eine komplementäre Nicht-Zielpopulation aufgeteilt werden kann. Gemäß der Anhebungsregel kann für jeden Endpunkt separat der Test auf statistische Signifikanz auf Basis eines angehobenen Signifikanzniveaus von 15 % erfolgen, sofern die gemäß des Arbeitspapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) -zu Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen definierten Kriterien erfüllt sind (1).

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

Mortalität

o Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), PFS unter der Folgetherapie (PFS2)
- Tumoransprechen: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR),
 Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR), Krankheitskontrollrate
 (Disease Control Rate, DCR)
- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Time to First Subsequent Therapy, TFST),
 Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (Time to Second Subsequent Therapy, TSST)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45 / Item Library 116 (EORTC QLQ-BR45/IL116)
- o EORTC Item Library 117 (EORTC IL117)
- o European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
- o Patient's Global Impression (PGI)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - o EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus
- Sicherheit
 - o Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE)
 - o Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)
 - o UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Patient*innen im Anwendungsgebiet von Dato-DXd mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erhalten haben, besteht keine Chance auf Heilung im weiteren Behandlungsverlauf. Das Ziel der palliativen Therapie ist, die Symptome zu reduzieren und die Krankheitsprogression zu verzögern. Gleichzeitig soll, auch durch ein gut handhabbares Sicherheitsprofil die Lebensqualität der Patient*innen erhalten bzw. verbessert werden (2, 3).

Nach Ausschöpfung der verfügbaren endokrinen Therapien stehen nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich fast ausschließlich auf Chemotherapien beschränken. Diese sind mit hohen Toxizitäten wie Schädigungen des Herzens, Gehirns, Rückenmarks oder der Nerven (Neuropathie) und damit einhergehend Veränderungen des Zentralnervensystems, Demenz, Schwindel, Tremor oder Muskelkrämpfen assoziiert (4). Dies limitiert den Behandlungserfolg mit diesen Therapien und schränkt die Lebensqualität von Patient*innen stark ein. Die Anwendbarkeit der zielgerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Antibody-Drug Conjugate, ADC) T-DXd und SG ist auf Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs bzw. Patient*innen, die bereits mehrere vorherige systemische Therapien durchlaufen haben, beschränkt. Auch diese ADC sind mit Nebenwirkungen, die im Falle von SG teils häufiger auftreten als unter Chemotherapie, verbunden (5, 6). Somit gibt es weiterhin einen erheblichen Bedarf an gut verträglichen und wirksamen Therapieoptionen.

Dato-DXd trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Chemotherapien entsprechen der benannten zVT für die in der vorliegenden Nutzenbewertung bestimmten Teilpopulation a). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT für diese Teilpopulation direkt abzubilden.

Für die Teilpopulationen b) und c) des vorliegenden Anwendungsgebietes liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulationen daher nicht belegt.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dato-DXd in der Teilpopulation a) werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens berücksichtigt.

Die positiven Effekte zur Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von Dato-DXd gegenüber der zVT konnten im Rahmen der randomisierten, offenen, parallelen, multizentrischen Phase III-Studie TROPIONBreast01 nachgewiesen werden. Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene – mFAS A/mSAS A

	Patient*innen mi Mediane Zeit in M		HR [95 %-KI]	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß		
Endpunkt	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55	p-Wert	des Zusatznutzens		
Mortalität						
OS	44 (69,8) 17,5 [15,2; 20,2]	36 (65,5) 14,1 [11,1; 23,0]	1,05 [0,67; 1,64] 0,8369	Zusatznutzen nicht belegt		
Morbidität						
Progressionsfreies Übe	erleben					
PFS (BICR)	37 (58,7) 7,6 [4,4; 9,7]	36 (65,5) 4,5 [4,0; 6,0]	0,61 [0,38; 0,98] 0,0395	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen		
PFS2	43 (68,3) 11,7 [9,9; 14,7]	34 (61,8) 8,6 [7,2; 12,0]	0,79 [0,56; 1,11] ^b 0,3044	Zusatznutzen nicht belegt		
Tumoransprechen						
ORR (BICR)	22 (34,9) [23,3; 48,0]	14 (25,5) [14,7; 39,0]	1,37° [0,91; 2,08] ^b 0,2418	Zusatznutzen nicht belegt		
DoR (BICR)	8 (12,7) 7,1 [4,5; NE]	7 (12,7) 6,0 [4,9; NE]	0,65 [0,30; 1,39] ^b 0,4146	Zusatznutzen nicht belegt		
DCR (BICR)	49 (77,8) [65,5; 87,3]	37 (67,3) [53,3; 79,3]	1,16° [0,98; 1,37] ^b 0,2212	Zusatznutzen nicht belegt		
Zeit bis zur Folgetherapie						
TFST	59 (93,7) 8,3 [5,6; 10,7]	53 (96,4) 4,5 [3,3; 6,0]	0,59 [0,41; 0,87] 0,0069	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen		
TSST	54 (85,7) 12,0 [11,0; 15,7]	46 (83,6) 9,7 [8,5; 12,2]	0,81 [0,60; 1,09] ^b 0,3064	Zusatznutzen nicht belegt		

	Patient*innen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten ^a [95 %-KI]		HR [95 %-KI]	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß	
Endpunkt	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55	p-Wert	des Zusatznutzens	
EORTC QLQ-C30 – Sy	vmptomskalen			1	
Fatigue	30 (47,6) 2,2 [1,4; 5,5]	29 (52,7) 1,3 [0,7; 1,4]	0,54 [0,32; 0,92] 0,0243	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Übelkeit und Erbrechen	23 (36,5) 7,0 [2,8; NE]	15 (27,3) 4,8 [1,4; NE]	0,89 [0,46; 1,74] 0,7264	Zusatznutzen nicht belegt	
Schmerz	18 (28,6) 9,7 [4,2; NE]	22 (40,0) 2,1 [0,8; 2,8]	0,36 [0,19; 0,69] 0,0012	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
Dyspnoe	18 (28,6) 8,3 [4,2; NE]	15 (27,3) 5,6 [2,8; NE]	0,73 [0,44; 1,22] ^b 0,3824	Zusatznutzen nicht belegt	
Schlaflosigkeit	21 (33,3) 10,5 [4,2; NE]	12 (21,8) 10,3 [5,6; NE]	0,94 [0,45; 1,97] 0,8616	Zusatznutzen nicht belegt	
Appetitverlust	21 (33,3) 8,3 [2,7; NE]	20 (36,4) 1,4 [0,8; 9,7]	0,47 [0,2480; 0,8975] ^e 0,0228	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Obstipation	24 (38,1) 5,5 [2,8; NE]	17 (30,9) 3,5 [1,3; NE]	0,82 [0,44; 1,53] 0,5591	Zusatznutzen nicht belegt	
Diarrhö	14 (22,2) NE [5,6; NE]	14 (25,5) 5,5 [2,8; NE]	0,48 [0,28; 0,84] ^b 0,0546	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Finanzielle Schwierigkeiten	19 (30,2) 12,5 [3,5; NE]	12 (21,8) NE [3,4; NE]	1,01 [0,49; 2,10] 0,9705	Zusatznutzen nicht belegt	
EORTC QLQ-BR45/IL	116				
Symptomskala Arme	19 (30,2) 10,3 [2,8; NE]	19 (34,5) 1,4 [0,7; 11,1]	0,54 [0,33; 0,88] ^b 0,0730	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Symptomskala Brust	12 (19,0) NE [4,2; NE]	9 (16,4) 13,8 [5,6; NE]	1,09 [0,44; 2,69] 0,8335	Zusatznutzen nicht belegt	
EORTC IL117					
Trockene Augen	0 (0,0) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt	
Mundschmerzen	0 (0,0) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt	
Wunder Mund	0 (0,0) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt	
EQ-5D VAS	21 (33,3) 5,6 [2,1; NE]	10 (18,2) NE [2,8; NE]	1,42 [0,66; 3,09] 0,3725	Zusatznutzen nicht belegt	

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

En Joseph		it Ereignis, n (%) Ionaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß				
Endpunkt	Dato-DXd N = 63			des Zusatznutzens				
PGI								
PGI-S	21 (33,3) 6,2 [2,1; NE]	15 (27,3) 1,4 [1,4; NE]	0,73 [0,37; 1,45] 0,3774	Zusatznutzen nicht belegt				
PGI-C	1 (1,6) 1,4 [NE; NE]	1 (1,8) 1,4 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt				
Gesundheitsbezogene	Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 – Fi	unktionsskalen und glob	baler Gesundheitsstatu	ıs					
Körperliche Funktion	23 (36,5) 5,6 [2,1; NE]	15 (27,3) 5,5 [1,4; NE]	1,01 [0,52; 1,94] 0,9556	Zusatznutzen nicht belegt				
Rollenfunktion	27 (42,9) 4,2 [1,4; 5,7]	20 (36,4) 2,8 [0,8; 6,2]	1,03 [0,57; 1,84] 0,9128	Zusatznutzen nicht belegt				
Emotionale Funktion	22 (34,9) 7,1 [3,5; NE]	13 (23,6) 6,3 [3,5; NE]	0,90 [0,44; 1,84] 0,8045	Zusatznutzen nicht belegt				
Kognitive Funktion	27 (42,9) 2,2 [1,4; 8,3]	23 (41,8) 2,1 [1,4; 3,5]	0,75 [0,42; 1,32] 0,3087	Zusatznutzen nicht belegt				
Soziale Funktion	25 (39,7) 5,6 [2,1; 12,5]	21 (38,2) 2,8 [1,4; 6,2]	0,61 [0,39; 0,95] ^b 0,1021	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen				
Globaler Gesundheitsstatus	30 (47,6) 2,8 [1,4; 5,6]	23 (41,8) 2,1 [1,4; 4,1]	0,75 [0,50; 1,13] ^b 0,3345	Zusatznutzen nicht belegt				
Sicherheit ^d								
UE	61 (96,8) 0,2 [0,1; 0,3]	53 (96,4) 0,3 [0,2; 0,5]	1,07 [0,73; 1,57] 0,7420	Zusatznutzen nicht belegt				
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	17 (27,0) NE [7,6; NE]	31 (56,4) 2,8 [0,9; 11,7]	0,35 [0,19; 0,64] 0,0003	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen				
SUE	7 (11,1) NE [NE; NE]	9 (16,4) NE [12,2; NE]	0,51 [0,24; 1,05] ^b 0,1732	Zusatznutzen nicht belegt				
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (3,2) NE [NE; NE]	4 (7,3) NE [12,2; NE]	0,25 [0,04; 1,39] 0,0888	Zusatznutzen nicht belegt				

a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Time-To-Event-Analysen

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; KI: Konfidenzintervall;

b: 85 %-KI gemäß Anhebungsregel

c: RR als Effektschätzer für binäre Endpunkte

d: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt über die Gesamtraten der UE. UE nach SOC/PT sowie UESI werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und sind daher nicht aufgeführt.

e: Zusätzliche Nachkommastelle berechnet, um zu prüfen, ob sich das Konfidenzintervall unterhalb der Relevanzschwelle befindet.

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

Endpunkt		it Ereignis, n (%) [onatena [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß
	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55		des Zusatznutzens

mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei Patient*innen der Teilpopulation a) führt Dato-DXd zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des PFS und einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Gleichzeitig wurde eine statistisch signifikante Reduktion schwerwiegender Symptome wie Schmerzen und Armsymptomen, anderer körperlicher Beeinträchtigungen wie Fatigue, Appetitverlust und Diarrhö sowie der Beeinträchtigung der sozialen Funktionen gegenüber der zVT erreicht.

In der vorliegenden Therapiesituation besonders relevant sind die Vorteile von Dato-DXd gegenüber der zVT im Hinblick auf die Verträglichkeit. Schwere unerwünschte Ereignisse treten unter Dato-DXd nur halb so oft und deutlich später auf als unter ICC. Insbesondere das Auftreten von Neutropenie war während der Behandlung mit Dato-DXd im Vergleich zur zVT statistisch signifikant reduziert. Eine schwere Neutropenie (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥3) wurde im Gegensatz zur Behandlung mit ICC während der Behandlung mit Dato-DXd nicht beobachtet. Dies ist besonders bemerkenswert, da Neutropenie vor allem bei Chemotherapien vermehrt und häufig in schwerer Form auftritt (7). Auch bei der Behandlung mit anderen ADC ist Neutropenie, auch vom CTCAE-Grad 3 oder höher, eine der häufigsten Nebenwirkungen (8, 9). In leichten Fällen ist dieser Laborparameter nicht zwingend von den Patient*innen spürbar. In schweren Fällen ist jedoch das Risiko für Infektionen erhöht, welche die Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität der Patient*innen vermindern. Im schlimmsten Fall können die durch Neutropenie bedingten Komorbiditäten zur Hospitalisierung führen oder gar tödlich verlaufen, sodass diese ein ernstzunehmendes Problem in der Behandlung des Brustkrebses darstellt.

Das unter Dato-DXd erhöhte Auftreten von Mukositis/Stomatitis und Toxizitäten an der Augenoberfläche ist erwartbar und durch umfangreiche, etablierte Maßnahmen zur Aufklärung und Prophylaxe gut kontrollierbar. Dies wird dadurch belegt, dass bei Betrachtung schwerer oder schwerwiegender UE weder ein häufigeres Auftreten unter Dato-DXd beobachtet wurde noch gab es häufigere Therapieabbrüche aufgrund dieser UE. In der Wahrnehmung der Patient*innen ist das Auftreten dieser UE kein wesentlicher negativer Faktor der Therapie, wie anhand der durchweg positiven oder zwischen den Behandlungsarmen vergleichbaren Effekte auf die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich wird.

Zusammengefasst führt eine Therapie mit Dato-DXd zu einer relevanten Vermeidung von vor allem schweren Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse bestätigen das bereits bekannte, gute Sicherheitsprofil von Dato-DXd. Die wenigen Nebenwirkungen, bei denen unter Dato-DXd Nachteile im Vergleich zur zVT festgestellt wurden, zählen zum bekannten Sicherheitsprofil von Dato-DXd und treten vor allem in nicht-schwerwiegender, gut behandelbarer Form auf. In dieser Hinsicht stellt Dato-DXd sowohl im Vergleich zur zVT als auch zu anderen ADC wie T-DXd oder SG eine sichere Behandlungsalternative dar.

Durch die Etablierung von Dato-DXd in dieser mehrfach vorbehandelten Patientenpopulation wird eine entscheidende therapeutische Lücke gefüllt und den Betroffenen eine wirksame und gleichzeitig gut verträgliche Behandlungsalternative geboten. In einer Situation, in der keine Heilung der fortgeschrittenen Erkrankung mehr möglich ist und die Therapieoptionen limitiert sind, können durch die Behandlung mit Dato-DXd in der palliativen Situation relevante Therapieziele erreicht werden. Neben einer bedeutenden Verlängerung des PFS und damit der Vermeidung weiterer Folgetherapien ist insbesondere die Reduktion von (schwerwiegenden) Symptomen und der Erhalt bis hin zu einer Verbesserung der Lebensqualität sowie die Verringerung von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen in einem bisher nicht erreichten Ausmaß von hoher Relevanz.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablem oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation a)). Für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation b)) bzw. Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablem oder metastasiertem Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation c)), ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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.

Am 04. April 2025 erhielt Dato-DXd die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (10).

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dato-DXd im Vergleich zur zVT.

Population

Die für die Nutzenbewertung relevante Population umfasst alle Patient*innen im zugelassenen Anwendungsgebiet von Dato-DXd. Der G-BA hat im Rahmen seines Beratungsgesprächs vom 28. März 2024 mit der Vorgangsnummer 2024-B-016 das Anwendungsgebiet von Dato-DXd in mehrere Teilpopulationen unterteilt (11):

- Teilpopulation a): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0² (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.
- Teilpopulation b): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.
- Teilpopulation c): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Intervention

Die Intervention umfasst eine Behandlung mit Dato-DXd gemäß Fachinformation. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Dato-DXd als Monotherapie mit einer empfohlenen Dosis von 6,0 mg/kg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet (10).

Vergleichstherapie

Der G-BA hat im Rahmen seines Beratungsgesprächs vom 28. März 2024 mit der Vorgangsnummer 2024-B-016 zVT für die Teilpopulationen wie folgt definiert (11):

- Teilpopulation a):
 - o Capecitabin oder
 - o Eribulin *oder*
 - o Vinorelbin oder

² Die Teilpopulation a) mit der Bezeichnung HER2-0 umfasst Patient*innen mit einem IHC-Status von 0. In der finalen Niederschrift des G-BA war hier HER2-negativ benannt, was die Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs nominell einschließt. Da Teilpopulation a) laut G-BA ausschließlich Patient*innen mit IHC 0 umfasst, wurde die Benennung hier in HER2-0 angepasst.

- o Eine anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie (nur für Patient*innen, die noch keine anthrazyklin- und/oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommen)
- Teilpopulation b):
 - o T-DXd
- Teilpopulation c):
 - SG oder
 - o T-DXd (nur für Patient*innen mit HER2-low Tumorstatus)

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Eine vollständige Auflistung und detaillierte Erläuterung zur Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dato-DXd werden ausschließlich RCT berücksichtigt, da RCT und systematische Übersichtsarbeiten von RCT den höchsten Evidenzgrad darstellen.

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.

Für den Einschluss von Studien, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dato-DXd relevant sind, wurden die in Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Studien wurden eingeschlossen, sofern alle

Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllt wurden. Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1). Nachfolgend werden die Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben, die zuvor noch nicht erläutert wurden.

Studiendauer

Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer bzw. Behandlungszeitraum, da die Behandlung mit Dato-DXd gemäß Fachinformation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt wird. Eine minimale oder maximale Behandlungsdauer wird in der Fachinformation nicht angegeben (10).

Sprache

Es wurden ausschließlich Publikationen auf Deutsch oder Englisch berücksichtigt.

Publikationstyp

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

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

Kategorie	Kategorie Einschlusskriterien		Auss	Ausschlusskriterien		
Population	E1	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben	A1	Andere Populationen		
Intervention	E2	Behandlung mit Dato-DXd (6 mg/kg an Tag 1 eines 21-Tagezyklus) als Monotherapie gemäß Fachinformation	A2	Andere Interventionen; Behandlung mit Dato-DXd abweichend von der Fachinformation		
Vergleichs- therapie	E3	Teilpopulation a): Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie ^a Teilpopulation b): T-DXd Teilpopulation c): SG oder T-DXd ^b	A3	Andere Vergleichstherapie		

Kategorie	Kategorie Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patienten- relevante Endpunkte	E4	Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien:	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet
Studientypen	E5	RCT	A5	Anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung			
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprachen als Englisch oder Deutsch
Publikations- typ	E8	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A8	Mehrfachpublikationen; Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen liefern ^c

a: Nur für Patient*innen, die noch keine anthrazyklin- und/oder taxanhaltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommen.

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SG: Sacituzumab govitecan; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan

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.

b: Nur für Patient*innen mit HER2-low-Tumorstatus

c: 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).

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde über die Suchplattform Ovid in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)
- Excerpta Medica Database (EMBASE) (Embase Classic + Embase)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Für jede Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie verwendet (siehe Anhang 4-A).

Für die Eingrenzung auf den Studientyp "Randomisierte kontrollierte Studie" wurde in den Suchstrategien für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (12). Um die Sensitivität zu erhöhen, wurde der RCT-Filter so modifiziert, dass beide Schreibweisen von "randomized"/"randomised" erfasst wurden. Es wurden keine Einschränkungen bzgl. des Publikationsjahres vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken Trials clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical 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/arzneimittelinformationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt Suche werden. Die in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Studienregistersuche wurde in den Datenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Entsprechend der Vorgaben wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)³ durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁴. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

³ AMIce ersetzt seit dem Jahr 2020 AMIS.

⁴ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

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.

Die Internetseite des G-BA wurde nach der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern nach Einträgen zu den zuvor identifizierten und im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien durchsucht. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT)-Nummer, National Clinical Trial (NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet:

- Wirkstoffname: Datopotamab deruxtecan bzw. Dato-DXd
- Relevante Studie: TROPION-Breast01 bzw. TB01
- Registernummern: NCT05104866, 2020-005620-12, JPRN-jRCT2031210440

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 27. März 2025. Identifizierte Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die resultierenden Treffer (siehe Anhang 4-A) wurden anhand der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (siehe Tabelle 4-2). Zur Bewertung der Publikationen wurde die Relevanz anhand des Titels und des Abstracts beurteilt. Publikationen, bei denen eine eindeutige Beurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet. Publikationen, die nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossen wurden, sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde von zwei

unabhängigen Personen durchgeführt. Bei abweichenden Beurteilungen erfolgte im Rahmen eines abschließenden Konsensverfahrens eine Klärung durch die beteiligten Personen.

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

Die Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken erfolgte am 27. März 2025. Die identifizierten Registereinträge wurden ebenfalls von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (siehe Tabelle 4-2). Bei abweichenden Beurteilungen erfolgte im Rahmen eines abschließenden Konsensverfahrens eine Klärung durch die beteiligten Personen. Die ausgeschlossenen Studien sind mit jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 27. März 2025.

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.

Die für die Fragestellung dargestellte Evidenz wird hinsichtlich Aussagekraft und Verzerrungspotenzial bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus dem klinischen Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP), dem Studienbericht (Clinical Study Report, CSR), dem statistischen Analyseplan (SAP), Registereinträgen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht.

4.2.5 Informations synthese 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)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

_

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010: 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ 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.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studie(n) inklusive Flow-Chart werden gemäß Modulvorlage anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) in Anhang 4-E beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Phase III-Zulassungsstudie TROPION-Breast01.

_

⁶ 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.

⁷ 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.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der relevanten Patientenpopulation werden die in der Studie erhobenen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika herangezogen (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Studie TROPION-Breast01

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata	
Demografische und Baseline-Charakteristika		
Alter (Jahre)	Mittelwert (STD) Median (Min; Max)	
Altersgruppe, n (%)	<65 Jahre ≥65 Jahre	
Geschlecht, n (%)	Weiblich Männlich	
Region, n (%)	Region 1 (USA, Kanada, Europa) Region 2 (Rest der Welt)	
Abstammung, n (%)	Kaukasisch Asiatisch Schwarz oder Afroamerikanisch Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln Andere Nicht angegeben	
Ethnie, n (%)	Hispanisch/Latino Nicht hispanisch / nicht Latino Fehlend	
Körpergewicht (kg)	Mittelwert (STD) Median (Min; Max)	
BMI (kg/m²)	Mittelwert (STD) Median (Min; Max)	
Krankheitsspezifische Charakteristika und vorang	gegangene Therapien	
Krankheitsklassifikation, n (%)	Lokal fortgeschritten / inoperabel Metastasiert	
Viszerale Metastasen, n (%)	Ja Nein	
Zeit von der letzten Krankheitsprogression bis zur Randomisierung (Tage)	Mittelwert (STD) Median (Min; Max)	
Zeit von der letzten Krankheitsprogression bis zur Randomisierung, n (%)	>0 bis <2 Wochen ≥2 Wochen bis <1 Monat ≥1 bis <2 Monate ≥2 bis <3 Monate ≥3 Monate	

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung	Mittelwert (STD)
(Jahre)	Median (Min; Max)
Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung, n (%)	≤60 Monate
	>60 Monate
	Fehlend
ECOG-PS, n (%)	0
	1
	2
	Fehlend
Anzahl vorheriger Chemotherapien in der	1
metastasierten Situation, n (%)	2
	3
	4
Vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren, n (%)	Ja
	Nein

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; STD: Standardabweichung

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-4 enthält die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevante Endpunkte.

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan

Nutzendimension	Endpunkte				
Mortalität	• OS				
Morbidität	 Progressionsfreies Überleben (PFS, PFS2) Tumoransprechen (ORR, DoR, DCR) Zeit bis zur Folgetherapie (TFST, TSST) Patientenberichtete Morbidität gemessen anhand: EQ-5D VAS EORTC QLQ-C30-Symptomskalen EORTC QLQ-BR45/IL116 EORTC IL117 				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit	 PGI (PGI-S, PGI-C) EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus Jegliche UE 				
	• SUE				

Nutzendimension	Endpunkte	
	• Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	
	Therapieabbruch aufgrund von UE	
	• UESI	
	UE nach SOC und PT	

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoR: Dauer des Ansprechens; DCR: Krankheitskontrollrate; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IL: Item Library; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der ersten Folgetherapie; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's 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; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz und Validität

Die Verlängerung des OS gilt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO als patientenrelevanter Endpunkt. Das OS stellt aufgrund seiner klaren und objektiven Definition einen validen und in der Onkologie anerkannten Endpunkt dar.

Operationalisierung

Das OS war in der Studie TROPION-Breast01 definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts 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.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz und Validität

Eine Heilung ist für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-negativen Brustkrebs in der Regel nicht mehr möglich. Daher rücken eine Verzögerung der Krankheitsprogression und damit einhergehend ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands und die Beibehaltung der Lebensqualität in den Vordergrund (13).

Patient*innen im Anwendungsgebiet haben bereits mehrere Behandlungen erhalten. Die Möglichkeiten für nachfolgende Therapien sind in dieser Behandlungssituation stark eingeschränkt und gehen häufig mit Toxizitäten und einer Verschlechterung der Symptomatik einher. Daher bedeutet jede Verzögerung des Krankheitsfortschritts und damit auch der nachfolgenden Therapie, dass zusätzliche Nebenwirkungen und Komplikationen

möglicherweise vermieden werden. Die Bedeutung des PFS liegt somit darin, die Verschlechterung der Symptomatik hinauszuzögern und den Bedarf an nachfolgenden Therapien zu vermeiden (14).

Der Stellenwert des PFS als patientenrelevanter Endpunkt wird von nahezu allen europäischen Health Technology Assessment (HTA)-Behörden anerkannt (15). Die EMA bewertet eine Verlängerung des PFS als patientenrelevantes Kriterium, wenn der positive Effekt ggf. auftretende Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und es keine gegenläufigen Effekte beim OS gibt (16, 17). Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der EMA erkennt PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt an, sofern im Behandlungsarm keine negativen Effekte beim OS beobachtet werden können (18).

Auch auf nationaler Ebene wird das PFS als patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) betont den Stellenwert des PFS zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung (19). Diese Ansicht wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, das die progressionsfreie Überlebenszeit unabhängig vom OS als klinisch relevanten Endpunkt einstuft, der sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit eines Arzneimittels berücksichtigt (20).

Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wird das PFS durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (Blinded Independent Central Review, BICR) beurteilt. Die Erhebung und Bewertung der Tumorprogression ist daher unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patient*innen und der Interpretation des/der Endpunkterheber*in. Der Einsatz des BICR kann potenzielle systematische Verzerrungen und die Messvariabilität erheblich verringern, da die Bewertungen ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung oder der Krankheitsschwere der Patient*innen erfolgen.

Die Erhebung des PFS erfolgte anhand der Kriterien zur Bewertung der Behandlungserfolge von Krebserkrankungen Version 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1, RECIST 1.1). Die RECIST-Kriterien stellen international anerkannte, standardisierte Kriterien zur radiologischen Beurteilung des Erfolgs onkologischer Therapien bei soliden Tumoren dar (21). Dadurch war eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors gewährleistet und das Fortschreiten des Tumors als Ereignis, das dem Endpunkt PFS zugrunde liegt, war eindeutig und objektiv feststellbar.

Zusätzlich zum PFS ermöglicht die Erfassung der Zeit bis zur Progression unter der Folgetherapie (PFS2), also die Betrachtung von Behandlungseffekten der Studienmedikation auch über den Progress hinaus und unter weiteren Behandlungen. So kann eingeschätzt werden, ob die Wirksamkeit der Folgetherapie durch die Studienintervention beeinflusst wird.

Operationalisierung

Das PFS war in der Studie TROPION-Breast01 definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten objektiv bestätigten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher

Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. Die Feststellung der Progression erfolgte nach RECIST 1.1 durch ein BICR.

Unterstützend zum PFS wurde das PFS2 erhoben. PFS2 war definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Progressionsereignis unter der nachfolgenden Therapie nach der ersten objektiven Progression oder Tod jeglicher Ursache. Ein Progressionsereignis wurde gemäß der lokalen klinischen Praxis definiert und kann eines der folgenden Kriterien umfassen: radiologische Progression, symptomatische Progression oder Tod jeglicher Ursache. Die Feststellung einer Progression erfolgte durch die Prüfärzt*innen. Die Folgetherapie war definiert als die erste neue systemische Krebstherapie, die nach Abbruch der Studientherapie (unabhängig von dem Grund des Abbruchs) begonnen wurde. Trat der Tod innerhalb von 211 Tagen nach dem ersten objektiven Fortschreiten der Krankheit oder innerhalb von 211 Tagen nach der letzten auswertbaren PFS2-Bewertung ein, so galt dies als PFS2-Ereignis, unabhängig davon, ob eine nachfolgende Therapie begonnen wurde.

Tumoransprechen

Patientenrelevanz und Validität

Das Tumoransprechen gilt als ein wichtiger Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit einer onkologischen Behandlung (22). Durch das Verhindern der Ausbreitung eines Tumors und/oder die Reduktion der Tumormasse kann die Symptomlast betroffener Patient*innen sinken (23). Ein fehlendes Therapieansprechen bzw. das Ausbleiben einer Krankheitsstabilisierung ist im Regelfall gleichbedeutend mit einem Versagen der Therapie, was einen Behandlungswechsel erforderlich machen kann. Die Patient*innen im Anwendungsgebiet haben bereits mehrere Behandlungen erhalten. Weitere Therapieoptionen sind in dieser Behandlungssituation begrenzt und bestehen im Wesentlichen aus aggressiven Chemotherapien. Mit jeder weiteren Behandlung besteht erneut das Risiko des Auftretens von therapiespezifischen Toxizitäten und damit einhergehend einer Verschlechterung der Symptomatik.

Somit ist dem Therapieansprechen und der daraus resultierenden verringerten Notwendigkeit einer Folgebehandlung sowohl eine hohe Patienten- als auch klinische Relevanz beizumessen. 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 (17).

Die EMA definiert das Tumoransprechen als Anteil der Patient*innen mit vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) und favorisiert eine externe unabhängige Evaluierung des Tumoransprechens (16). Auch die Food and Drug Administration (FDA) sieht im Tumoransprechen ein direktes Maß für die Wirksamkeit der zu bewertenden onkologischen Therapie, da sie über die Verkleinerung der Tumorlast einen unmittelbaren und validen therapeutischen Effekt abbildet (24).

Operationalisierung

Das Tumoransprechen wurde anhand der ORR operationalisiert. Die ORR war definiert als der Anteil der Patient*innen, die ein CR oder PR gemäß RECIST 1.1 aufwiesen. Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wurde die ORR durch ein BICR bewertet.

Unterstützend zur ORR wurden die DoR und die DCR erhoben.

Die DoR war definiert als die Zeit ab dem Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zum Datum der dokumentierten Progression gemäß RECIST 1.1 oder des Todes jeglicher Ursache.

Die DCR war definiert als der Anteil der Patient*innen, die ein bestätigtes CR oder PR oder eine stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) für mindestens 11 Wochen nach der Randomisierung aufwiesen.

Zeit bis zur Folgetherapie

Patientenrelevanz und Validität

In der vorliegenden Behandlungssituation wird eine Folgetherapie nur dann notwendig, wenn die Wirksamkeit der aktuellen Therapie nicht mehr gegeben ist, also ein Rezidiv bzw. eine Progression der Erkrankung vorliegt oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten (25, 26). Jedes dieser Ereignisse geht mit entweder (wieder) auftretenden krankheitsbedingten oder therapiebedingten Symptomen einher, die einer neuen Therapie bedürfen. Die Entscheidung zur Initiierung der Folgetherapie wird demzufolge ausschließlich auf Basis der klinischen Notwendigkeit getroffen.

In der vorliegenden Therapiesituation beim metastasierten oder inoperablen Brustkrebs bedeutet ein Wechsel der Therapie in der Regel den Beginn einer erneuten Chemotherapie. Der Beginn einer Folgetherapie kennzeichnet damit objektiv das (erneute) Vorliegen behandlungsbedürftiger Symptome und ist daher direkt als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten. Das Hinauszögern einer weiteren antineoplastischen Folgetherapie bedeutet für die Patient*innen demnach eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von therapiebedingten Nebenwirkungen oder einer Verschlechterung der Lebensqualität und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Die Zeit bis zum Beginn einer Folgetherapie lässt sich unverzerrt erheben und stellt demnach ein valides Instrument zur Erhebung der Zeit bis zum Beginn der Folgetherapie dar. Sie erfasst objektiv den Zeitpunkt, ab dem ein Progress und die Krankheitssituation als klinisch so relevant eingestuft werden, dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss.

Operationalisierung

Die TFST bzw. TSST war in der Studie TROPION-Breast01 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten nachfolgenden Krebstherapie oder bis zum Zeitpunkt des Todes nach Abschluss der Studienbehandlung. Bei Patient*innen, die keine

randomisierte Behandlung erhalten, aber in der Studie verbleiben, galt die erste bzw. zweite alternative Krebstherapie, die sie erhielten, als Folgetherapie.

Patientenberichtete Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45/IL116 und EORTC IL117

Patientenrelevanz und Validität

Die Reduktion der tumorassoziierten Symptomatik 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 (27).

Sowohl der G-BA als auch das IQWiG erkennen die Symptomatik bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt an (28, 29). Gemäß Rapid Report des IQWiG kann sich das Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient*innen niederschlagen (30). Eine Verbesserung des Gesundheitsstatus ist von einer großen Bedeutung und gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ein unmittelbar patientenrelevanter therapeutischer Effekt.

Mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45 stehen validierte Instrumente speziell zur Messung patientenberichteter Endpunkte (Patient-Reported Outcomes, PRO) der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung. Der EORTC QLQ-C30 ist für Patient*innen mit Brustkrebs validiert (31). Der EORTC QLQ-BR45 ist eine Erweiterung des QLQ-C30-Fragebogens und der anerkannte Standard zur Erfassung der Lebensqualität von Patient*innen mit frühem und metastasiertem Brustkrebs (32, 33). Der EORTC QLQ-BR45 wurde anhand der strikten EORTC Quality of Life Group Richtlinien erstellt. Im Zuge einer Phase IV-Studie wurde er auf 42 Items gekürzt und validiert (34). Beide Fragebögen wurden bereits in mehreren anderen Verfahren vergleichbarer Anwendungsgebiete des G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt (5, 35).

Operationalisierung

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen und einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien. Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen, welche die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Anhand von sechs Einzelfragen (im Folgenden als Items bezeichnet) werden die bei Krebspatient*innen häufig auftretenden Symptome Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung erhoben. 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) sowie der globalen Gesundheitszustand- und

Lebensqualitätsskala. Während die Symptomskalen und sechs Items der Endpunktkategorie "Morbidität" zugeordnet werden, werden die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus zur Bewertung der Endpunktkategorie "gesundheitsbezogene Lebensqualität" herangezogen.

In der Studie TROPION-Breast01 wurde darüber hinaus die Einschätzung der Patient*innen für zusätzliche Items des EORTC erhoben, wodurch weitere relevante Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet erfasst werden können. Die EORTC Item Library ist eine Itemsammlung mit einer Auswahl von über 900 Items aus mehr als 60 EORTC-Fragebögen. Die Auswahl einer einzelnen Item Library erlaubt die gezielte Erfassung von relevanten Symptomen, die über die Fragebögen nicht ausreichend abgedeckt sind. Zu den für diese Studie zusätzlich ausgewählten Items gehören trockene Augen, Mundschmerzen und wunder Mund (d. h. EORTC IL117).

Der Fragebogen EORTC QLQ-BR45 ist eine Erweiterung des QLQ-C30-Fragebogens zur Erfassung der **Symptomatik** und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Brustkrebspatient*innen (34, 36, 37). 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 (34, 36). Der Fragebogen umfasst 45 Fragen, die fünf funktionelle Skalen (Körperbild, Zukunftsperspektive, sexuelle Funktion, sexuelles Vergnügen, Brustzufriedenheit) und sieben Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Beeinträchtigung durch Haarausfall, Armsymptome, Brustsymptome, endokrine Therapiesymptome, Hautschleimhautsymptome und endokrine sexuelle Symptome) abbilden. In der Studie TROPION-Breast01 wurden nur die Symptomskalen zu Brust- und Armsymptomen (7 Items), d. h. die EORTC IL116, einbezogen.

Die Fragen der Symptomskalen 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. 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 wird jeweils die Veränderung vom Ausgangswert und die Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrachtet.

Responsekriterium

Für den EORTC QLQ-C30 sowie dessen Erweiterungen wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten auf Patientenebene als klinisch relevante Differenz (Minimal Important Difference, MID) angesehen (38).

Diese MID wurde durch den G-BA bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt und als klinisch relevant angesehen (39).

EQ-5D VAS

Patientenrelevanz und Validität

Der Fragebogen EQ-5D ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes, das häufig in onkologischen Studien herangezogen wird (40). Der aktuelle Gesundheitszustand ist für die Patient*innen direkt erfahrbar und erfasst damit gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV den patientenrelevanten therapeutischen Effekt.

Der EQ-5D ist ein weit verbreitetes und valides Instrument und gilt auch bei onkologischen Indikationen als zuverlässig und valide. Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert (41).

Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen: einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer VAS. Im ersten Teil (EQ-5D) wird die selbstberichtete Lebensqualität der Patient*innen in 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst) beschrieben. Im zweiten Teil bewerten Patient*innen ihren generellen Gesundheitszustand anhand der VAS.

Für das vorliegende Dossier wird ausschließlich die EQ-5D VAS herangezogen. Die EQ-5D VAS wurde bereits in einer Vielzahl an Nutzenbewertungsverfahren zum nicht resezierbarem oder metastasiertem Brustkrebs als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität akzeptiert (5, 35).

Operationalisierung

Die EQ-5D VAS besteht aus einer 20 cm langen Skala, auf der die Patient*innen ihren aktuellen Gesundheitszustand ankreuzen. Der niedrigste Skalenwert 0 bildet den schlechtesten möglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand ab.

Responsekriterium

Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowie des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 wurde als klinisch relevante Verschlechterung das Responsekriterium von ≥15 % der Skalenspannweite gewählt. Dies entspricht für die EQ-5D VAS einer Abnahme um ≥15 Punkten (28).

PGI

Patientenrelevanz und Validität

Die Schwere und die Veränderung von krebsbedingten Symptomen wird von den Patient*innen anhand des Patient's Global Impression of Severity (PGI-S) sowie Patient's Global Impression of Change (PGI-C) eingeschätzt. Dies ist vor allem bei den teils mehrfach vorbehandelten Patient*innen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium von direkter Patienten- und Bewertungsrelevanz. Die PGI-S und PGI-C erlauben eine standardisierte Selbsteinschätzung des eigenen Gesundheitszustandes. Sie wurden in klinischen Studien in anderen Indikationen erfolgreich eingesetzt und validiert und bereits in vorangegangenen Nutzenbewertung von Arzneimitteln in verschiedenen Indikationen verwendet.

Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands einschließlich Veränderungen wird entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Vom G-BA werden die Erhebungen anhand des PGI-S und PGI-C als patientenrelevante und valide Endpunkte akzeptiert (42–45).

Operationalisierung

Anhand des PGI-S bewerten die Patient*innen, welcher Schweregrad ihre allgemeinen Tumorsymptome in den letzten 7 Tagen am besten beschreibt. Die Item-Skala reicht von 0 bis 3 Punkten ("keine", "leichte", "mittelstarke" oder "starke" Symptome). Anhand des PGI-C bewerten die Patient*innen die Veränderung der Tumorsymptome seit Studienbeginn. Die Item-Skala reicht von 0 bis 6 Punkten ("viel besser", "mäßig besser", "etwas besser", "ungefähr gleich", "etwas schlechter", "mäßig schlechter" oder "viel schlechter").

Responsekriterium

Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowie des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 wurde als klinisch relevante Verschlechterung das Responsekriterium von ≥15 % der Skalenspannweite gewählt. Dies entspricht für den PGI-S einem Punktwert von ≥1 Punkt (28). Für den PGI-C wird die klinisch relevante Veränderung als eine "mäßig schlechtere" oder "viel schlechtere" Veränderung definiert.

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 und Validität

Das Auftreten von UE kann die Patient*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Dies kann u. a. zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. Die Reduktion therapierelevanter UE wird sowohl entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als auch vom IQWiG als patientenrelevant erachtet. Die VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung des Auftretens von UE explizit als patientenrelevanten Effekt.

Die Analyse der Sicherheit erfolgt gemäß Good Clinical Practice (GCP) für jede Behandlungsgruppe separat mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0. Die Einteilung des Schweregrads wurde gemäß National Cancer Institute (NCI) CTCAE Version 5.0 vorgenommen. Die Darstellung gemäß standardisierter MedDRA-Terminologie entspricht internationalen Standards und ist daher als valide anzusehen.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie TROPION-Breast01 ab Studienbeginn bis 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Behandlung. Nachfolgende Endpunktkategorien werden im vorliegenden Dossier betrachtet:

- Jegliche UE
- SUE
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Ergänzend werden die folgenden Sicherheitsendpunkte betrachtet:

- UESI nach Standardised MedDRA Query (SMQ):
 - Adjudizierte interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease, ILD)
 - ILD
 - Infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction, IRR)
 - Orale Mukositis / Stomatitis
 - Weitere mukosale Entzündungen
 - Toxizität an der Augenoberfläche
- UE nach SOC und PT (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich solche UE betrachtet, die unter der Behandlung auftraten. Ein unter der Behandlung auftretendes UE (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) war definiert als ein UE, das nach Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 35 Tage nach Gabe der letzten Dosis und vor Beginn einer Folgetherapie auftrat oder sich im CTCAE-Grad relativ zum Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn verschlimmerte.

SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und schwere UE (NCI-CTCAE-Grad ≥3) werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet.

UE nach SOC und PT werden nach folgenden Kriterien betrachtet:

 Unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen UND bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

• Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind oder Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient*innen UND bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

PRO-CTCAE

Patientenrelevanz und Validität

Unerwünschte Ereignisse werden in der Onkologie durch ärztliche Einschätzung auf Basis der CTCAE Version 5.0 dokumentiert (46). Um darüber hinaus die subjektiv empfundenen Symptome durch die Patient*innen zu erfassen, wurde vom NCI eine patientenberichtete Version der CTCAE-Kriterien (PRO-CTCAE) entwickelt (47–49). Diese erlaubt die Bewertung symptomatischer Nebenwirkungen bei Patient*innen mit Krebserkrankungen in onkologischen Studien und ist als patientenberichtetes Instrument als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Der PRO-CTCAE ist eine Item-Sammlung von klinischen Symptomen, die von Patient*innen während der Behandlung ihrer Krebserkrankung erlebt werden können. Sie wurde vom NCI sorgfältig und systematisch auf der Grundlage der CTCAE entwickelt, um die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Krebsbehandlungen zu erfassen. Das CTCAE-System umfasst insgesamt 78 symptomatische unerwünschte Ereignisse. Es erfasst dazu bis zu fünf mögliche Attribute (Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung bei täglichen Aktivitäten, Vorhandensein und Anzahl/Ausmaß) pro unerwünschtem Ereignis, sodass sich der PRO-CTCAE insgesamt aus 124 Items zusammensetzt. Für jedes Item wird ein 7-Tage-Recall mit einer 5-Punkte-Ordinalskala verwendet.

Das PRO-CTCAE-System ist ein validiertes System zur Erhebung von patientenberichteten symptomatischen unerwünschten Ereignissen. Die Items wurden einer umfassenden qualitativen und quantitativen Bewertung unterzogen, um ihre Gültigkeit und Zuverlässigkeit zu belegen (47–49). Der PRO-CTCAE wurde im Hinblick auf Konstruktvalidität, Test-Retest-Reliabilität und Item-Response getestet und validiert (47).

Operationalisierung

Zu den für diese Studie a priori ausgewählten Items gehören Mund-/Rachenschmerzen, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Husten, Hautausschlag, Haarausfall, Hand-Fuß-Syndrom, Taubheitsgefühl/Kribbeln und Fatigue. Die Auswahl der Items basiert auf einer Überprüfung des Kernsymptomensatzes des NCI, erwarteten behandlungsbedingten Symptomen und unter Berücksichtigung von Symptomen, die bereits in den anderen PRO-Instrumenten erfasst werden, um die Belastung der Patient*innen zu minimieren.

Analysepopulationen

Modifiziertes Full Analysis Set

Das Full Analysis Set (FAS) der Studie TROPION-Breast01 enthält alle randomisierten Patient*innen. Allerdings ist der im Rahmen der Studie anwendbare Wirkstoff Gemcitabin als Monotherapie in Deutschland nicht verordnungsfähig, sondern im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit dem Wirkstoff Paclitaxel zugelassen (50). Aus diesem Grund ist Gemcitabin nicht Teil der vom G-BA benannten zVT und aus der weiteren Betrachtung auszuschließen.

In der Studie TROPION-Breast01 erhielten insgesamt 33 der 367 randomisierten Patient*innen (9,0 %) im Vergleichsarm Gemcitabin als Monotherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher eine entsprechende Teilpopulation ausgewertet. Aus diesem modifizierten FAS (mFAS) werden alle Patient*innen ausgeschlossen, die im Kontrollarm Gemcitabin erhalten haben. Darüber hinaus werden zur Wahrung der Randomisierung alle Patient*innen im Interventionsarm ausgeschlossen, denen Gemcitabin vor der Randomisierung als relevante Chemotherapie zugewiesen wurde.

Entsprechend der vom G-BA gebildeten Populationen wird das modifizierte FAS (mFAS) weiter spezifiziert, um ausschließlich Teilpopulationen zu berücksichtigen, die der Definition des G-BA entsprechen (11):

<u>mFAS A</u>: Alle Patient*innen des mFAS mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortschreitet oder die für eine endokrine Therapie nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.

<u>mFAS B</u>: Alle Patient*innen des mFAS mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortschreitet oder die für eine endokrine Therapie nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.

<u>mFAS C</u>: Alle Patient*innen des mFAS mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortschreitet oder die für eine endokrine Therapie nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Die im Vergleichsarm der Studie TROPION-Breast01 verfügbaren Therapien entsprechen der vom G-BA festgelegten zVT für Teilpopulation a), jedoch nicht der jeweiligen zVT für die Teilpopulationen b) und c). Daher werden die Daten der Studie TROPION-Breast01 ausschließlich für die Teilpopulation a) (d. h. mFAS A) herangezogen. Das mFAS A ist das

primäre Analyseset für alle Wirksamkeitsanalysen sowie die Analysen der patientenberichteten Endpunkte.

Modifiziertes Safety Analysis Set

Das Safety Analysis Set (SAS) der Studie TROPION-Breast01 enthält alle randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient*innen werden nach tatsächlich erhaltener Therapie ausgewertet. Auch für die Bewertung der Sicherheit wird die Teilpopulation aller Patient*innen unter Ausschluss der Patient*innen betrachtet, für die Gemcitabin vor der Randomisierung als Therapieoption ausgewählt wurde (modifiziertes SAS [mSAS]) und spezifische Teilpopulationen für die vom G-BA definierten Populationen berücksichtigt (mSAS A, mSAS B und mSAS C). Die Daten der Studie TROPION-Breast01 werden ausschließlich für die Teilpopulation a) (d. h. mSAS A) herangezogen. Das mSAS A ist das primäre Analyseset für alle Sicherheitsanalysen.

Statistische Auswertungen

Allgemeines Vorgehen

Alle statistischen Tests werden, soweit nicht anders beschrieben als zweiseitige Tests mit einer Signifikanzschwelle von 5 % durchgeführt. Es erfolgt keine Adjustierung für multiples Testen. Alle Konfidenzintervalle sind zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI). Soweit nicht anders vermerkt, gibt es keine Imputationsregeln zum Umgang mit fehlenden Werten.

Für alle Analysen wird die Software SAS® Version 9.4 verwendet.

Time-To-Event-Analysen

Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie TROPION-Breast01 wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Das Hazard Ratio (HR) und das dazugehörige 95 %-KI werden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktoren werden die Variablen Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien, geografische Region sowie vorherige Verwendung eines Cyclin-abhängigen Kinase (Cyclin-Dependent Kinase, CDK)4/6-Inhibitors verwendet. Es werden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI berechnet und die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt.

Für die patientenberichteten Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45/IL116 und EORTC IL117, EQ-5D VAS und PGI wird die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, ausgewertet. Für die Endpunkte des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45/IL116 und EORTC IL117 wurde den Vorgaben des G-BA entsprechend eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung definiert. Für EQ-5D VAS und PGI erfolgt die Auswertung auf Basis der vom IQWiG definierten Responsekriterien von 15 % der Skala. Dies entspricht für die EQ-5D VAS einer Abnahme um mindestens 15 Punkte. Beim PGI-S bzw. PGI-C ist eine klinisch relevante Verschlechterung definiert als Veränderung um mindestens 1 Punkt.

Responderanalysen

Für die ORR und die DCR werden Responderanalysen durchgeführt. Diese werden als Anzahl der Ereignisse und Prozentsatz der Ereignisse mit entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI auf der Grundlage der exakten binomialen Methode von Clopper-Pearson ermittelt. Ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird verwendet, um auf eine Assoziation zwischen Behandlung und Ansprechen zu testen. Die Odds Ratios (OR) für die ORR und die DCR werden einem stratifizierten logistischen Regressionsmodell entnommen. Die 95 %-KI für die OR und das relative Risiko (RR) werden mittels einem asymptotischen Wald-KI mit Kontinuitätskorrektur berechnet. Für das 95 %-KI für die Risikodifferenz (RD) wird die Methode nach Miettinen-Nurminen verwendet.

Kontinuierliche Analysen

Für die patientenberichteten Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45/IL116, EORTC IL117, EQ-5D VAS und PGI-S werden zusätzlich Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt. Für jede Skala werden die Least-Squares (LS)-Mittelwerte und 95 %-KI für die Veränderung im Vergleich zu Baseline (Change from Baseline, CfB) pro Behandlungsarm sowie die LS-Mittelwertdifferenzen inkl. 95 %-KI und Hedges' g berechnet. Die grafische Darstellung der LS-Mittelwerte der CfB einschließlich 95 %-KI erfolgt für jeden Behandlungsarm und jede Visite.

Auswertungen mittels Anhebungsregel zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, wird im vorliegenden Dossier das mFAS der Studie TROPION-Breast01 weiter unterteilt, um in den Analysen ausschließlich Patient*innen zu berücksichtigen, die der Aufteilung des G-BA in die Teilpopulationen des Anwendungsgebiets von Dato-DXd entsprechen (11).

Eine Unterteilung der Studienpopulation bedeutet gleichzeitig eine geringere statistische Power in den Analysesets der Teilpopulationen und damit einhergehend eine geringere Wahrscheinlichkeit, auf Basis der relevanten Teilpopulation einen Effekt zu zeigen, der tatsächlich vorhanden ist. Das IQWiG stellt in einem Arbeitspapier zu Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen die Anwendung der Anhebungsregel als eine Methode dar, um einem solchen Powerverlust entgegenzuwirken und trotz der Notwendigkeit der Betrachtung einer Teilpopulation die Möglichkeit aufrechtzuerhalten, tatsächlich existierende Wirksamkeitseffekte adäquat nachweisen zu können (1).

Eine Auswertung mittels Anhebungsregel ist in Situationen angebracht, in denen – wie im vorliegenden Dossier der Fall – die Gesamtpopulation in eine bewertungsrelevante Zielpopulation und eine komplementäre Nicht-Zielpopulation aufgeteilt werden kann. Gemäß der Anhebungsregel kann für jeden Endpunkt separat der Test auf statistische Signifikanz auf Basis eines angehobenen Signifikanzniveaus von 15 % erfolgen, sofern die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Für die Zielpopulation liegt kein statistisch signifikanter Effekt auf dem Signifikanzniveau von 5 % vor (p≥0,05). Da bei Anwendung der Anhebungsregel der Vergleich gegenüber einem Niveau von 15 % erfolgt, werden zusätzlich nur diejenigen Endpunkte auf Anwendbarkeit der Anhebungsregel geprüft, für die das Signifikanzniveau des Effektschätzers bei p<0,15 liegt.
- 2. Für die Studienpopulation liegt ein statistisch signifikanter Effekt auf dem Signifikanzniveau von 5 % vor (p<0,05).
- 3. Die Effektschätzer der Zielpopulation und der Nicht-Zielpopulation weisen in dieselbe Richtung.
- 4. Für den Interaktionstest zwischen der Zielpopulation und der Nicht-Zielpopulation liegt kein statistisch signifikanter Effekt auf dem Signifikanzniveau von 5 % vor (p≥0,05).

Die Prüfung dieser Kriterien wird für alle Endpunkte der Haupt- und ergänzenden Analysen (d. h. unter Ausschluss der Endpunkte der Sensitivitätsanalysen) im Abschnitt 4.3.1.3 vorgenommen (siehe Tabelle 4-16). Die Ableitung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Anhebungsregel erfolgt separat für jeden Endpunkt.

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 Heterogenitätsschätzung⁸ 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

_

⁸ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ 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^{10,8} 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 ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

⁹ 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.
¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Sensitivitätsanalysen

Es werden die nachfolgend aufgelisteten Sensitivitätsanalysen¹¹ durchgeführt:

- Durchführung von Time-To-Event-Analysen für PFS (Prüfärzt*in)
- Durchführung von Time-To-Event-Analysen für ORR (Prüfärzt*in)

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.

_

¹¹ In der Studie TROPION-Breast01 waren weitere Sensitivitätsanalysen für PFS und OS auf Basis der ITT-Population der Studie geplant. Diese Analysen werden aufgrund der betrachteten Teilpopulationen im Dossier als nicht relevant erachtet und daher nicht dargestellt.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Folgende Subgruppenanalysen wurden in der Studie TROPION-Breast01 a priori im SAP für die Endpunkte OS und PFS (BICR) auf Basis des FAS definiert:

- Alter bei der Randomisierung: <65 versus ≥65 Jahre
- Geografische Region: Region 1 (USA, Kanada, Europa) versus Region 2 (Rest der Welt)
- Abstammung: Asiatisch versus Andere
- ECOG-Performance-Score: 0 versus ≥1
- Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors: Ja versus Nein
- Vorherige Verwendung von Taxanen und/oder Anthrazyklinen: nur Taxane versus nur Anthrazykline versus sowohl Taxane als auch Anthrazykline versus weder Taxane noch Anthrazykline
- Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien: 1 versus 2
- Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen: Capecitabin versus Gemcitabin versus Eribulin versus Vinorelbin. Hinweis: Da Gemcitabin nicht Bestandteil der zVT und in Deutschland nicht verordnungsfähig ist, wurden aus der vorliegend betrachteten Analyse unter Wahrung der Randomisierung alle Patient*innen ausgeschlossen, die Gemcitabin erhalten haben (Kontrollarm) oder hätten (Interventionsarm).
- Hirnmetastasen (zu Baseline): Ja versus Nein
- Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs: Ja, ≤12 Monate versus Ja, >12 Monate
- Dauer der vorherigen Verwendung einer endokrinen Therapie bei metastasiertem Brustkrebs: <6 Monate versus ≥6 Monate
- Früher Rückfall: Ja versus Nein

- HER2-Status: IHC 0 versus IHC 1+ und IHC 2+/ISH-
- Geschlecht: Weiblich versus Männlich

Die Subgruppenanalysen nach HER2-Status, Anzahl vorheriger Chemotherapielinien und Geschlecht werden im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt, da keine Patient*innen mit IHC 1+ und IHC 2+/ISH- oder mehr als einer Vortherapie und nur zwei (1,7 %) männliche Patienten im mFAS A enthalten sind. Subgruppenanalysen nach Zentren werden ebenfalls nicht durchgeführt, da diese aufgrund der Vielzahl an Zentren (166 Zentren) nicht aussagekräftig sind. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier für die Haupt- und ergänzenden Endpunkte durchgeführt.

Zusätzlich zu den a priori definierten Subgruppen wurde für das vorliegende Dossier die Subgruppe Abstammung (kaukasisch versus asiatisch versus andere) definiert. Da bei dieser, ebenso wie bei den Subgruppen Vorherige Verwendung von Taxanen und/oder Anthrazyklinen, Dauer der vorherigen Verwendung einer endokrinen Therapie bei metastasiertem Brustkrebs und Früher Rückfall, nicht alle Subgruppenausprägungen im mFAS A mindestens 10 Patient*innen umfassen, werden die Analysen nicht durchgeführt.

Statistische Methoden

Es wird keine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiples Testen vorgenommen, da alle Subgruppenanalysen als explorativ betrachtet werden.

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

Für die Time-To-Event-Analysen werden für jede Subgruppe die Verteilung der Überlebenszeit bis zum Auftreten des Events mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die Ergebnisse grafisch dargestellt. Die Anzahl der Patient*innen unter Risiko in jedem Monat wird für jede Untergruppenkategorie unterhalb der Kaplan-Meier-Kurve angezeigt. Für Time-To-Event-Analysen wird das HR inklusive 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert aus dem Wald-Test, der mit dem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell ermittelt wurde, für jede Subgruppe dargestellt. Die Verteilung der Time-To-Event-Endpunkte wird zwischen den beiden Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppenkategorien mit einem unstratifizierten Log-Rank-Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 verglichen. Für Time-To-Event-Analysen werden Kaplan-Meier-Kurven für die einzelnen Untergruppen nur dann dargestellt, wenn ein statistisch signifikanter (p<0,05) Interaktionsterm innerhalb der Subgruppenanalysen vorliegt.

Für die dichotomen Endpunkte ORR und DCR werden für jede Subgruppe die Behandlungsgruppen zusammen mit den zweiseitigen 95 %-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Die OR, RR und RD werden dargestellt und die 95 %-KI unter Verwendung einer Stetigkeitskorrektur berechnet. Ein unstratifizierter Cochran-Mantel-

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

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 werden gemäß Methodenpapier des IQWiG ausschließlich dargestellt, wenn mindestens 10 Patient*innen pro Subgruppe (addiert über die Behandlungsarme) vorliegen und im Falle binärer Daten zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Behandlungsarme) vorliegen (28). Für die Analyse der UE nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen gemäß Dossiervorlage nur dann durchgeführt, wenn der jeweilige Schätzer in der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest (p≥0,05) werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als "Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen" oder "Multiple Treatment Meta-Analysen" bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁴ und Rücker (2012)¹⁵ vorgestellt.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324

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 ist¹⁶.

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 ^{17, 18, 19}

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

- Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.
- Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.
- Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.
- Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.
- Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.

¹⁶ Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

-

¹⁷ 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.

¹⁸ 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

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network metaanalysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- 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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TB01	Ja	Ja	Laufend	Studiendauer: Oktober 2021 – laufend 1. Datenschnitt: 17.07.2023 (Finale PFS-Analyse, 1. OS- Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 29.04.2024 (2. OS- Interimsanalyse) Finaler Datenschnitt / Studienabschluss: 24.07.2024 (Finale OS-Analyse)	Interventionsarm: Dato-DXd Vergleichsarm: Mono- Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen (Capecitabin, Gemcitabin, Eribulin oder Vinorelbin)

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-5 wurden letztmalig am 18. April 2025 aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

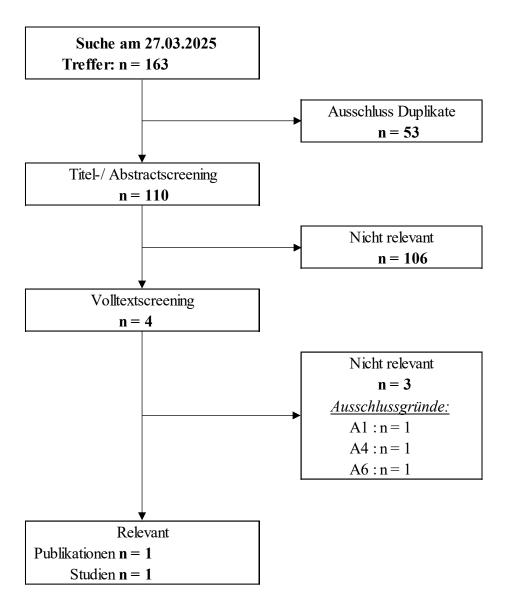


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden am 27. März 2025 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dokumentierten Suchstrategie auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Insgesamt konnten dabei 163 Publikationen identifiziert werden. Davon wurden 53 Publikationen ausgeschlossen, da sie Duplikate darstellten. Im Rahmen des Titel- und Abstract-Screenings wurden die verbleibenden 110 Publikationen auf Basis der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung von Dato-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet überprüft. Dabei wurden 106 Publikationen als nicht relevant erachtet. Für die verbleibenden 4 Publikationen wurde ein Volltext-Screening durchgeführt. Insgesamt konnte eine Publikation als relevant eingestuft werden. Dabei handelt es sich um die Publikation der Studie TROPION-Breast01 (51). Die ausgeschlossenen Publikationen sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-C aufgeführt.

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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: 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 Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TB01	Clinicaltrials.gov: NCT05104866 (52) EU-CTR: EudraCT 2020-005620-12 (53)	Ja	Ja	Laufend
	ICTRP: JPRN-jRCT2031210440 (54), NCT05104866 (55)			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister / in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken erfolgte am 27. März 2025.

Die Suche in clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die identifizierten Studien wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz für die

Nutzenbewertung von Dato-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet überprüft. Insgesamt wurde eine Studie als relevant identifiziert (siehe Tabelle 4-7). Dabei handelt es sich um die Studie TROPION-Breast01. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt. Über das Suchportal der EMA oder die AMIce-Datenbank konnten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Informationen in der Tabelle 4-8 haben den Stand vom 27. März 2025. In der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dato-DXd für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs identifiziert.

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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	S	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien- berichte (ja/nein [Zitat])	Register- einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])	
placebokontrolliert							
Nicht zutreffend							
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)							

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit
anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass
alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien)
aufgeführt werden.

Ja (56)

Ja (52–55)

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war

Ja

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

Nein

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

Ja

Abkürzungen: EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

TB01: TROPION-Breast01

TB01

Ja (51)

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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TB01	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine oder zwei vorherige systemische Chemotherapie- linien erhalten haben	Dato-DXd (n = 365) ICC (n = 367)	1. Datenschnitt: 17.07.2023 2. Datenschnitt: 29.04.2024 Finaler Datenschnitt: 24.07.2024	Studienorte: 166 Studienzentren in 20 Ländern: Argentinien (6), Belgien (3), Brasilien (9), China (20), Deutschland (5), Frankreich (8), Indien (8), Italien (10), Japan (19), Kanada (5), Niederlande (3), Polen (8), Russland (2), Spanien (11), Südafrika (5), Südkorea (7), Taiwan (8), Ungarn (4), UK (11) und USA (14). Studienzeitraum: 10/2021 – laufend	Dualer primärer Endpunkt: PFS (BICR) OS Sekundäre/explorative Endpunkte: PFS (Prüfärzt*in) PFS2 (Prüfärzt*in) Tumoransprechen (ORR, DoR, DCR) (BICR/Prüfärzt*in) Zeit bis zur Folgetherapie (TFST, TSST) EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-BR45/IL116 EORTC IL117 EQ-5D VAS PGI (PGI-S, PGI-C) UE PRO-CTCAE

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; n: Anzahl der Patient*innen; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben unter der ersten Folgetherapie; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

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

Studie	Dato-DXd	ICC	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
TB01	6 mg/kg i.v. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus	Eribulin: 1,4 mg/m² i.v.an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus Vinorelbin: 25 mg/m² i.v. an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus Capecitabin: 1.000–1.250 mg/m² oral zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tagezyklus Gemcitabin: 1000 mg/m² i.v. an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tagezyklus	 Erforderliche Vorbehandlungen: Progress unter oder nicht geeignet für eine endokrine Therapie Vorherige Behandlung mit 1 oder 2

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; i.v.: Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Zielpopulation – Disposition der Patient*innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55		
Disposition der Patient*innen, n (%)				
Randomisiert	63 (100)	55 (100)		
Noch unter Therapie	1 (1,6)	1 (1,8)		
Therapie beendet	62 (98,4)	54 (98,2)		
Gründe für die Beendigung der Therapie, n (%)				
Entscheidung des/der Patient*in	2 (3,2)	3 (5,5)		
Unerwünschtes Ereignis	2 (3,2)	4 (7,3)		
Schwere Protokollverletzung	0	0		
Progression der Erkrankung	53 (84,1)	41 (74,5)		
Kein Follow-up möglich	0	0		
Schwangerschaft	0	0		
Tod	0	1 (1,8)		
Anderer Grund	5 (7,9)	5 (9,1)		

Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der

Patient*innen mit Ereignis; TB01: TROPION-Breast01

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Zielpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55		
Demografische und Baseline-Charakteristika				
Alter (Jahre)				
Mittelwert (STD)	52,4 (11,30)	57,1 (10,67)		
Median	51,0	56,0		
Min; Max	30; 78	35; 79		
Altersgruppe, n (%)				
<65 Jahre	52 (82,5)	41 (74,5)		
≥65 Jahre	11 (17,5)	14 (25,5)		
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	62 (98,4)	54 (98,2)		
Männlich	1 (1,6)	1 (1,8)		

TB01	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55
Region, n (%)		
USA, Kanada, Europa	33 (52,4)	28 (50,9)
Rest der Welt	30 (47,6)	27 (49,1)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	31 (49,2)	24 (43,6)
Asiatisch	21 (33,3)	21 (38,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (1,6)	0
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0
Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln	0	0
Andere	0	2 (3,6)
Nicht angegeben	10 (15,9)	8 (14,5)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch/Latino	10 (15,9)	9 (16,4)
Nicht hispanisch / nicht Latino	52 (82,5)	43 (78,2)
Fehlend	1 (1,6)	3 (5,5)
Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (STD)	64,0 (14,17)	64,2 (12,64)
Median	61,0	63,4
Min; Max	36; 106	35; 99
$BMI (kg/m^2)$		
Mittelwert (STD)	24,4 (4,99)	24,9 (4,52)
Median	23,6	24,2
Min; Max	15; 42	14; 35
Krankheitsspezifische Charakteris	stika und vorangegangene Therapio	en
Krankheitsklassifikation, n (%)		
Lokal fortgeschritten / inoperabel	2 (3,2)	0
Metastasiert	61 (96,8)	55 (100)
Viszerale Metastasen, n (%)		
Ja	60 (95,2)	54 (98,2)
Nein	3 (4,8)	1 (1,8)
Zeit von der letzten Krankheitsprogr	ession bis zur Randomisierung (Tage)
Mittelwert (STD)	35,9 (27,36)	35,9 (20,91)
Median	28,0	33,0
Min; Max	2; 150	2; 136

TB01	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55
Zeit von der letzten Krankheitsprog	ression bis zur Randomisierung, n (%)	
>0 bis <2 Wochen	8 (12,7)	3 (5,5)
≥2 Wochen bis <1 Monat	27 (42,9)	22 (40,0)
≥1 bis <2 Monate	19 (30,2)	24 (43,6)
≥2 bis <3 Monate	7 (11,1)	5 (9,1)
≥3 Monate	2 (3,2)	1 (1,8)
Zeit von der Diagnose bis zur Rand	omisierung (Jahre)	
Mittelwert (STD)	6,8 (5,47)	7,0 (5,02)
Median	5,0	5,4
Min; Max	0; 24	0; 23
Zeit von der Diagnose bis zur Rand	omisierung, n (%)	
≤60 Monate	30 (47,6)	22 (40,0)
>60 Monate	31 (49,2)	32 (58,2)
Fehlend	2 (3,2)	1 (1,8)
ECOG-PS, n (%)		
0	35 (55,6)	33 (60,0)
1	26 (41,3)	21 (38,2)
2	2 (3,2)	1 (1,8)
Fehlend	0	0
Anzahl vorheriger Chemotherapien	in der metastasierten Situation, n (%)	
1	63 (100)	55 (100)
2	0	0
3	0	0
4	0	0
Vorheriger Einsatz von CDK4/6-Ini	hibitoren, n (%)	
Ja	52 (82,5)	45 (81,8)
Nein	11 (17,5)	10 (18,2)

Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STD: Standardabweichung;

TB01: TROPION-Breast01

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.

Im Rahmen der in den Abschnitten 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4 durchgeführten Informationsbeschaffung wurde für das zu bewertende Arzneimittel Dato-DXd die RCT TROPION-Breast01 identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Diese Studie erfüllt alle in Tabelle 4-2 definierten Einschlusskriterien. In Hinblick auf die für die Teilpopulationen im Anwendungsgebiet von Dato-DXd definierten unterschiedlichen Vergleichstherapien bildet die Studie TROPION-Breast01 mit einer ICC im Kontrollarm die zVT für die Teilpopulation a) ab. Daher kann die Studie TROPION-Breast01 für die Nutzenbewertung von Dato-DXd gegenüber der für diese Patient*innen definierten zVT herangezogen werden.

Für die Teilpopulationen b) und c) konnten keine RCT identifiziert werden, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 erfüllten. Für diese Teilpopulationen liegt keine RCT mit einer vom G-BA definierten zVT als Vergleichstherapie (Einschlusskriterium E3) vor, sodass für diese Teilpopulationen keine relevante Evidenz für die Nutzenbewertung zur Verfügung steht.

Demnach beziehen sich alle weiteren Analysen im vorliegenden Dossier auf den direkten Vergleich von Dato-DXd gegenüber einer Chemotherapie mit Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie, sofern diese infrage kommt, bei Patient*innen der Teilpopulation a) mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablem oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben. Die in dem Dossier präsentierten Analysen basieren auf dem für diese Teilpopulation definierten Analyseset mFAS A (Wirksamkeitsanalysen) und mSAS A (Sicherheitsanalysen), welche ausschließlich Patient*innen der Teilpopulation a) umfassen.

Studiendesign

Die Studie TROPION-Breast01 ist eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dato-DXd im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen bei erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs. Geeignete Patient*innen haben bereits eine endokrine Therapie erhalten oder waren für diese nicht mehr geeignet und wurden mit einer oder zwei vorangegangenen systemischen Chemotherapien in der inoperablen oder metastasierten

Situation behandelt. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien sind dem CSP zu entnehmen (57).

Durchgeführt wurde die Studie in 166 Zentren in 20 Ländern. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 in den Dato-DXd-Arm und den Vergleichsarm randomisiert, wobei die Randomisierung stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Chemotherapien (1 versus 2), vorheriger Einnahme von CDK4/6-Inhibitoren (Ja versus Nein) sowie geografischer Region (USA, Kanada und Europa versus Rest der Welt) erfolgte. Im Interventionsarm wurden die Patient*innen am Tag 1 eines 21-Tagezyklus mit 6,0 mg/kg Dato-DXd intravenös behandelt. Im Vergleichsarm wurden folgende Chemotherapien nach Wahl der Ärzt*innen verabreicht:

- Capecitabin: 1.000–1.250 mg/m² oral einmal täglich an den Tagen 1–14 eines 21-Tagezyklus
- Eribulin: 1,4 mg/m² intravenös an Tag 1 und 8 eines 21-Tagezyklus
- Gemcitabin: 1.000 mg/m² intravenös an Tag 1 und 8 eines 21-Tagezyklus
- Vinorelbin: 25 mg/m² intravenös an Tag 1 und 8 eines 21-Tagezyklus

Die im Vergleichsarm gegebenen Therapien entsprechen den empfohlenen Dosierungen der jeweiligen Fachinformationen und bilden mit Ausnahme von Gemcitabin die für die Teilpopulation a) als zVT benannten Wirkstoffe ab (siehe Abschnitt 4.2.1). Gemcitabin gehört nicht zu den als zVT benannten Therapieoptionen, da dieser Wirkstoff in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht verordnungsfähig ist (50). Insgesamt wurden 33 Patient*innen mit Gemcitabin behandelt, was einem Anteil von 9,0 % der Studienpopulation entspricht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde daher eine entsprechende Teilpopulation der Studie TROPION-Breast01 unter Ausschluss aller Patient*innen, für die Gemcitabin als Therapieoption ausgewählt wurde, und unter Einschränkung auf die hier zu bewertende Teilpopulation a) ausgewertet (mFAS A/mSAS A).

Die Behandlung mit der Studien- oder Kontrollmedikation erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach der Definition der Prüfärzt*innen gemäß RECIST 1.1 oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine inakzeptable Toxizität, die Rücknahme der Einwilligung oder ein anderes Kriterium für den Abbruch der Studie erfüllt war. Die Fortsetzung der Behandlung mit demselben Studienmedikament nach Fortschreiten der Erkrankung konnte nach vorheriger Absprache mit den Prüfärzt*innen im Einzelfall gestattet werden. Ein Crossover zwischen den Behandlungsarmen der Studie war nicht zulässig.

Die Wirksamkeit von Dato-DXd wurde anhand der dualen primären Endpunkte OS und PFS (BICR) bewertet. Darüber hinaus erfolgte die Bewertung anhand folgender sekundärer Wirksamkeitsendpunkte: PFS (Prüfärzt*in), ORR, DoR, DCR, TFST und TSST sowie PFS2. Explorativ wurden patientenberichtete Ergebnisse anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45/IL116 und des EORTC IL117 sowie der EQ-5D VAS und des PGI erfasst. Darüber hinaus wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Dato-DXd im Vergleich zur ICC

sowie die Pharmakokinetik und Immunogenität von Dato-DXd beurteilt. Eine Übersicht der Abläufe und der Zeitpunkte der wichtigsten Wirksamkeitsbewertungen ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

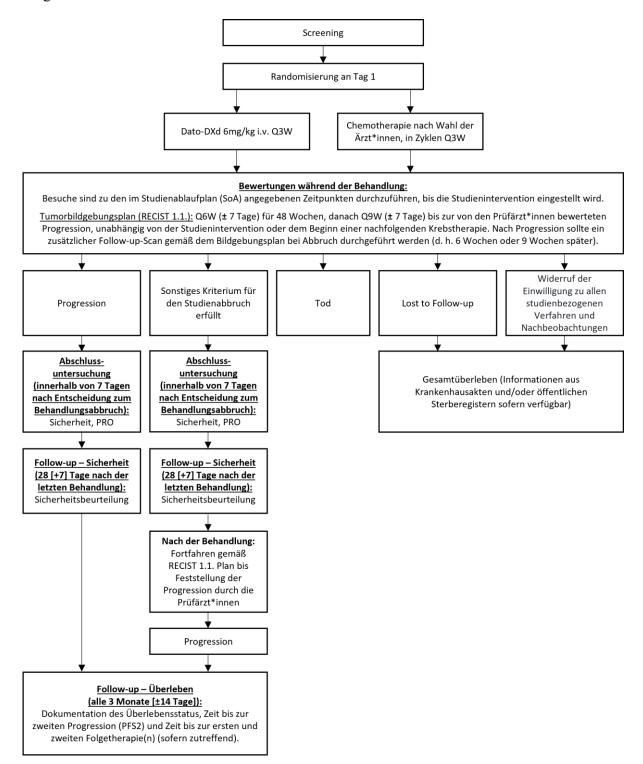


Abbildung 4-2: Flow Chart der Studie TROPION-Breast01

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; i.v.: Intravenös; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; Q3W: Alle drei Wochen; Q6W: Alle sechs Wochen; Q9W: Alle neun Wochen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SoA: Studienablaufplan

Das OS wurde alle 3 Monate (± 14 Tage) nach einer objektiven Progression oder dem Abbruch der Behandlung bis zum Ende der Studie erfasst. Im Rahmen der Studie konnten die Patient*innen über die geplanten Zwischenanalysen hinaus bis zur geplanten Abschlussanalyse weiter auf das Überleben beobachtet werden, um genauere Schätzungen der Behandlungseffekte auf das Überleben zu erhalten.

Die Tumorbeurteilung für die Endpunkte PFS und Tumoransprechen erfolgte anhand von Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildern alle 6 Wochen (\pm 7 Tage) ab Randomisierung für 48 Wochen, danach alle 9 Wochen (\pm 7 Tage) bis zum Fortschreiten der Erkrankung unabhängig von der Beendigung der Studienintervention oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie. Nach Fortschreiten der Erkrankung sollte eine zusätzliche Nachuntersuchung durchgeführt werden (d. h. entweder 6 oder 9 Wochen später).

Die TFST bzw. TSST war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten bzw. zweiten Therapie nach Ende der Studienbehandlung oder bis zum Tod. Sobald Patient*innen die Studienbehandlung aufgrund von Progression abbrachen oder eine Progression nach Ende der Behandlung auftrat oder nach einer Progression weiterbehandelt wurde, dann aber die Therapie abbrachen, wurden die Erhebung der Folgetherapie alle 12 Wochen durchgeführt.

Die patientenberichteten Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45/IL116, PGI und EQ-5D VAS wurden am Tag 1 des Zyklus 1 sowie anschließend alle 3 Wochen für die Dauer von 48 Wochen erfasst. Anschließend erfolgte die Erhebung alle 6 Wochen bis zum Ende der Behandlung. Die Erhebung des EORTC IL117 begann am Tag 1 des Zyklus 1 und wurde für die Dauer von 12 Wochen wöchentlich durchgeführt. Anschließend erfolgte die Erhebung alle 3 Wochen bis zum Ende der Behandlung.

Die Sicherheit von Dato-DXd wurde zu Tag 1 eines jeden Zyklus bis zum Ende der Behandlung erfasst sowie anschließend über den Zeitraum eines Sicherheits-Follow-up von 28 Tagen (± 7 Tage) nach der letzten Dosis.

Datenschnitte

Laut SAP waren drei Datenschnitte für die Studie TROPION-Breast01 geplant:

- Datenschnitt (17. Juli 2023): Finale Analyse des PFS und erste Interimsanalyse des OS sollte durchgeführt werden nachdem ca. 419 Progressionsfälle gemäß BICR im FAS dokumentiert wurden.
- Datenschnitt (29. April 2024): Zweite Interimsanalyse des OS sollte durchgeführt werden nachdem ca. 335 Todesfälle im FAS dokumentiert wurden.
- Finaler Datenschnitt (24. Juli 2024): Finale Analyse des OS sollte durchgeführt werden nachdem ca. 444 Todesfälle im FAS dokumentiert wurden.

Der 1. Datenschnitt dient grundsätzlich zu Darstellung der finalen Daten zum PFS, wohingegen für alle anderen Endpunkte der finale Datenschnitt im Dossier herangezogen wird. Im Anhang 4-H befinden sich zusätzlich die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt; im Anhang 4-I die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studie TROPION-Breast01 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Teilpopulation mFAS A entspricht hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland. Männer sind nur äußerst selten von Brustkrebs betroffen. In Deutschland sind nur etwa 0,1 % aller neu erkrankten Personen männlich. Das mFAS A der Studie TROPION-Breast01 enthielt insgesamt zwei männliche Patienten (1,7 % der Patient*innen). Damit spiegelt der geringe Anteil an Männern in der Studie die Versorgungsrealität in Deutschland wider.

Die Patient*innen im mFAS A waren im Durchschnitt 54,6 Jahre alt und sind damit gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Das mittlere Alter von Patient*innen mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs einer Kohortenstudie des Tumorregisters München (TRM) betrug bei Diagnose 59,1 Jahre (58). Patient*innen mit HER2-negativem Status im deutschen PRAEGNANT-Register waren im Mittel 62,4 Jahre alt. Die Studie TROPION-Breast01 wurde mehrheitlich in den USA, Kanada, Europa durchgeführt. Weniger als die Hälfte der Patient*innen kam aus Ländern der restlichen Welt. Auch im nutzenbewertungsrelevanten mFAS A war ein Großteil der Patient*innen in beiden Behandlungsarmen kaukasisch (46,6 %) oder hatte eine asiatische (35,6 %) Abstammung. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch den hohen Anteil an Patient*innen aus Europa bzw. aus Ländern mit einem vergleichbaren Versorgungsstandard gegeben. Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) lag im mFAS A bei 24.6 kg/m² und ist damit vergleichbar mit dem mittleren BMI der deutschen Bevölkerung 26.0 kg/m^2 ; Frauen: 25.2 kg/m^2) (59). In einer PRAEGNANT-Registers von 379 HR-positiven und HER2-negativen Patient*innen lag der BMI in den verschiedenen Behandlungsgruppen zwischen 25,9 und 26,6 kg/m² (60). Insgesamt ist davon auszugehen, dass das mFAS A der TROPION-Breast01 die demografischen Charakteristika der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext adäquat abbildet.

Auch die erhaltenen Vortherapien und Behandlungen im Vergleichsarm entsprechen der deutschen Versorgungsrealität. Neben der für HR-positiven Brustkrebs indizierten endokrinen Therapie haben die Patient*innen vor Beginn der Studie bereits mindestens eine Chemotherapie zur Behandlung der inoperablen oder metastasierten Erkrankung erhalten. Mit Ausnahme von Gemcitabin, welches im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als Monotherapie sondern in Kombination mit Paclitaxel zugelassen ist, sind die weiteren im Vergleichsarm zur Auswahl stehenden Zytostatika als Monotherapie zugelassen und in den Leitlinien in der vorliegenden Erkrankungssituation empfohlen. Folglich kann auch hinsichtlich der Vorund Vergleichstherapien der Patient*innen von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. In der Gesamtschau sind die Ergebnisse des

mFAS A der Studie TROPION-Breast01 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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ung Ings-	Verblindung		ng	ige		ial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzi auf Studienebene
TB01	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: RCT	: Randomisierte	kontrollierte S	Studie; TB01:	ΓROPION-Bre	ast01		

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie TROPION-Breast01 handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Gemäß § 5 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA entspricht das der Evidenzstufe Ib ("randomisierte klinische Studien").

Die Zuteilung zu den beiden Behandlungsarmen erfolgte im Verhältnis 1:1 durch ein interaktives Antwortsystem (Interactive Response Technology, IRT), bei dem für jede*n Patient*in eine einzigartige sequenzielle Randomisierungsnummer erzeugt wurde. Die Zuordnung erfolgte stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 versus 2), geografischer Region (Region 1 [USA, Kanada, Europa] versus Region 2 [Rest der Welt]) und vorheriger Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (Ja versus Nein). Somit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde.

Es handelt sich um eine offene Studie, bei der weder Patient*innen noch Behandler*innen verblindet waren, da eine Verblindung aufgrund unterschiedlich langer Behandlungszyklen und unterschiedlicher Verabreichungsformen zwischen den Studienmedikationen nicht möglich war. Zudem beruhte die Wahl des offenen Studiendesigns auf den Unterschieden in den notwendigen Prämedikationen sowie auf den potenziell großen Unterschieden im Toxizitätsprofil zwischen den Interventionen. Da sich der Einfluss einer fehlenden Verblindung

auf das Verzerrungspotenzial zwischen den Endpunkten unterscheidet, wird dieser Aspekt in der Einschätzung auf Endpunktebene diskutiert.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflusst hätten, 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	TB01
Mortalität	
OS	Ja
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS, PFS2)	Ja
Tumoransprechen (ORR, DoR, DCR)	Ja
Zeit bis zur Folgetherapie (TFST, TSST)	Ja
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Ja
EORTC QLQ-BR45/IL116	Ja
EORTC IL117	Ja
EQ-5D VAS	Ja
PGI (PGI-S, PGI-C)	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	Ja
Sicherheit	
Jegliche UE	Ja
SUE	Ja
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	Ja
Therapieabbruch aufgrund von UE	Ja
UESI	Ja
UE nach SOC und PT	Ja

Abkürzungen: DoR: Dauer des Ansprechens; DCR: Krankheitskontrollrate; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IL: Item Library; OS: Gesamtüberleben; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der ersten Folgetherapie; PGI: Patient's Global Impression; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast

Endpunkt TB01

Cancer Module 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB01: TROPION-Breast01; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; 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.

Prüfung der methodischen Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben wird im vorliegenden Dossier das mFAS der Studie TROPION-Breast01 weiter unterteilt, um in den Analysen ausschließlich Populationen zu berücksichtigen, die der Aufteilung des G-BA in die Teilpopulationen des Anwendungsgebiets von Dato-DXd entsprechen (11). Die im Vergleichsarm der Studie TROPION-Breast01 verfügbaren Therapien erfüllen die Anforderung an die vom G-BA bestimmte zVT für die Teilpopulation a). Im Folgenden werden daher die Ergebnisse dieser Teilpopulation (d. h. mFAS A/mSAS A) dargestellt.

Das mFAS A (Zielpopulation) umfasst 17,7 % der Patient*innen des mFAS (Studienpopulation). Die verbleibenden 82,3 % gehören der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation (Nicht-Zielpopulation) an. Für das mFAS A liegt aufgrund der geringen Anzahl an Patient*innen eine relevante Reduktion der statistischen Power vor, welche die Anwendung der Anhebungsregel aus methodischer Sicht begründet (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Im Folgenden wird für jeden der zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte die Erfüllung der 4 methodischen Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel (siehe Abschnitt 4.2.5.4) geprüft (siehe Tabelle 4-16). Insgesamt sind für 14 Endpunkte alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllt (siehe Tabelle 4-16). Für diese 14 Endpunkte erfolgt die zusätzliche Darstellung der Ergebnisse mit gemäß Anhebungsregel berechnetem 85 %-KI des jeweiligen Effektschätzers. Für Endpunkte, für die im mFAS A bereits anhand des 95 %-KI des Effektschätzers ein signifikanter Behandlungseffekt besteht (p-Wert in der Zielpopulation ≥0,05), sind gemäß Schritt 1 der Prüfung die methodischen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel nicht erfüllt. Für diese Endpunkte erfolgt keine zusätzliche Anhebung des Konfidenzintervalls.

Tabelle 4-16: Prüfung der methodischen Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte

TB01	Schritt 1 ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)		Schr SP: sign (p<0	. Effekt		Schritt 3 ZP und nZP: che Effektricht	ung	Schritt 4 ZP und nZP: keine sign. Interaktion		Abschluss- bewertung
	p-Wert ^a	Erfüllt	p-Wert ^a	Erfüllt	Effekt- schätzer ZP ^b	Effekt- schätzer nZP ^b	Erfüllt	p-Wert ^c	Erfüllt	AHR anwend- bar
Mortalität										
OS^d	0,8369	Ja	0,7580	Nein	-	-	-	-	-	Nein
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben	ı									
PFS (BICR) ^e	0,0395	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Neinf
PFS2 ^d	0,3044	Ja	0,0025	Ja	0,85	0,74	Ja	0,5413	Ja	Ja
Tumoransprechen										
ORR (BICR) ^d	0,2418	Ja	0,0003	Ja	1,37	1,55	Ja	0,7017	Ja	Ja
DoR (BICR) ^d	0,4146	Ja	0,0150	Ja	0,72	0,73	Ja	0,9991	Ja	Ja
DCR (BICR) ^d	0,2212	Ja	0,0027	Ja	1,16	1,16	Ja	0,9998	Ja	Ja
Zeit bis zur Folgetherapie										
TFST ^d	0,0069	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Neinf
TSST ^d	0,3064	Ja	0,0171	Ja	0,84	0,80	Ja	0,8315	Ja	Ja
EORTC QLQ-C30										
Fatigue ^d	0,0243	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Neinf
Übelkeit und Erbrechen ^d	0,7264	Ja	0,8979	Nein	-	-	-	-	-	Nein
Schmerz ^d	0,0012	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Neinf
Dyspnoe ^d	0,3824	Ja	0,0001	Ja	0,67	0,55	Ja	0,6473	Ja	Ja

TB01	Schritt 1 ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)			ritt 2 a. Effekt 0,05)	glei	Schritt 3 ZP und nZP: che Effektricht	tung	Schritt 4 ZP und nZP: keine sign. Interaktion		Abschluss- bewertung
	p-Wert ^a	Erfüllt	p-Wert ^a	Erfüllt	Effekt- schätzer ZP ^b	Effekt- schätzer nZP ^b	Erfüllt	p-Wert ^c	Erfüllt	AHR anwend- bar
Schlaflosigkeit ^d	0,8616	Ja	0,4862	Nein	-	-	-	-	-	Nein
Appetitverlust ^d	0,0228	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Neinf
Obstipation ^d	0,5591	Ja	0,0040	Ja	0,82	1,60	Nein	-	-	Nein
Diarrhö ^d	0,0546	Ja	0,0387	Ja	0,47	0,81	Ja	0,2387	Ja	Ja
Finanzielle Schwierigkeiten ^d	0,9705	Ja	0,2468	Nein	-	-	-	-	-	Nein
EORTC QLQ-BR45/IL116										
Symptomskala Armed	0,0730	Ja	0,0089	Ja	0,48	0,75	Ja	0,1318	Ja	Ja
Symptomskala Brust ^d	0,8335	Ja	0,5285	Nein	-	-	-	-	-	Nein
EORTC IL117										
Trockene Augen ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
Mundschmerzen ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
Wunder Mund ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
EQ-5D VAS ^d	0,3725	Ja	0,7938	Nein	-	-	-	-	-	Nein
PGI										
PGI-S ^d	0,3774	Ja	0,2527	Nein	-	-	-	-	-	Nein
PGI-C ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
Gesundheitsbezogene Lebe	nsqualität									
EORTC QLQ-C30										
Körperliche Funktion ^d	0,9556	Ja	0,0138	Ja	1,03	0,69	Nein	-	-	Nein
Rollenfunktion ^d	0,9128	Ja	0,2006	Nein	-	-	-	-	-	Nein

TB01	Schritt 1 ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)		Schritt 2 SP: sign. Effekt (p<0,05)		gleio	Schritt 3 ZP und nZP: gleiche Effektrichtung		Schritt 4 ZP und nZP: keine sign. Interaktion		Abschluss- bewertung
	p-Wert ^a	Erfüllt	p-Wert ^a	Erfüllt	Effekt- schätzer ZP ^b	Effekt- schätzer nZP ^b	Erfüllt	p-Wert ^c	Erfüllt	AHR anwend- bar
Emotionale Funktion ^d	0,8045	Ja	0,4430	Nein	-	-	-	-	-	Nein
Kognitive Funktion ^d	0,3087	Ja	0,2667	Nein	-	-	-		-	Nein
Soziale Funktion ^d	0,1021	Ja	0,0468	Ja	0,66	0,79	Ja	0,6260	Ja	Ja
Globaler Gesundheitsstatus ^d	0,3345	Ja	0,0365	Ja	0,82	0,79	Ja	0,9274	Ja	Ja
Sicherheit										
Jegliche UE ^d	0,7420	Ja	0,0841	Nein	-	-	-	-	-	Nein
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ^d	0,0003	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Neinf
SUE ^d	0,1732	Ja	0,0258	Ja	0,50	0,71	Ja	0,5972	Ja	Ja
Therapieabbruch aufgrund von UE ^d	0,0888	Ja	0,5172	Nein	-	-	-	-	-	Nein
UESI			1		1					
Adjudizierte ILD/ Pneumonitis ^d	0,2921	Ja	0,0007	Ja	NE	NE	Ja	>0,9999	Ja	Ja
ILD/Pneumonitis ^d	0,0653	Ja	0,0066	Ja	NE	4,50	Ja	0,9906	Ja	Ja
IRR^d	0,2256	Ja	0,0006	Ja	1,59	1,69	Ja	0,8094	Ja	Ja
Orale Mukositis/Stomatitis ^d	0,0001	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Neinf
Schleimhautentzündung außer oraler Mukositis / Stomatitis ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein

TB01	Schr ZP: kein si (p≥0	ign. Effekt		ritt 2 1. Effekt 1,05)	glei	Schritt 3 ZP und nZP: che Effektricht	tung	ZP un	ritt 4 d nZP: Interaktion	Abschluss- bewertung
	p-Wert ^a	Erfüllt	p-Wert ^a	Erfüllt	Effekt- schätzer ZP ^b	Effekt- schätzer nZP ^b	Erfüllt	p-Wert ^c	Erfüllt	AHR anwend- bar
Toxizität an der Augenoberfläche ^d	0,0004	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Neinf
Schwere UESI (CTCAE-Grad	d ≥3)		1					1		
Adjudizierte ILD/ Pneumonitis ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
ILD/Pneumonitis ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
IRR^d	0,9018	Ja	0,6914	Nein	-	-	-	-	-	Nein
Orale Mukositis/Stomatitis ^d	0,4981	Ja	0,0074	Ja	1,77	3,36	Ja	0,4464	Ja	Ja
Schleimhautentzündung außer oraler Mukositis / Stomatitis ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
Toxizität an der Augenoberfläche ^d	0,3202	Ja	0,0357	Ja	NE	NE	Ja	0,9991	Ja	Ja
Schwerwiegende UESI										
Adjudizierte ILD/ Pneumonitis ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
ILD/Pneumonitis ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
IRR^d	0,2579	Ja	0,4418	Nein	-	-	-	-	-	Nein
Orale Mukositis / Stomatitis ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein
Schleimhautentzündung außer oraler Mukositis / Stomatitis ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein

TB01	Schritt 1 ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)		Schritt 2 SP: sign. Effekt (p<0,05)		Schritt 3 ZP und nZP: gleiche Effektrichtung			Schritt 4 ZP und nZP: keine sign. Interaktion		Abschluss- bewertung
	p-Wert ^a	Erfüllt	p-Wert ^a	Erfüllt	Effekt- schätzer ZP ^b	Effekt- schätzer nZP ^b	Erfüllt	p-Wert ^c	Erfüllt	AHR anwend- bar
Toxizität an der Augenoberfläche ^d	NE	Nein	-	-	-	-	-	-	-	Nein

a: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test bzw. aus stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (für ORR, DCR)

- d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)
- e: Ergebnisse basieren auf dem 1. Datenschnitt (17.07.2023)
- f: Statistisch signifikantes Ergebnis in der ZP, sodass keine Anhebung des Signifikanzniveaus erfolgt

Abkürzungen: AHR: Anhebungsregel; BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; NE: Nicht auswertbar; nZP: Nicht-Zielpopulation; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben; PFS3: Progression of Severity; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sign.: Signifikant; SP: Studienpopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB01: TROPION-Breast01; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; ZP: Zielpopulation

b: Berechnet mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als einzige kategorische Modellvariable (für alle Endpunkte außer ORR, DCR)

c: p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Population und der Interaktion Behandlungsarm×Population als kategorische Modellvariablen (der p-Wert basiert auf dem Wald-Test) bzw. aus Cochran-Q-Test zur Prüfung der Homogenität des Behandlungseffekts (für ORR, DCR)

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
TB01	Hintergrund
	Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, an dem bekannt war, dass der oder die Patient*in noch lebte, zensiert.
	Das OS wurde alle 3 Monate (±14 Tage) nach Feststellung einer objektiven Krankheitsprogression oder dem Abbruch der Studienmedikation bis zum Ende der Studie erhoben. Im Rahmen der Studie konnten die Patient*innen über die geplanten Zwischenanalysen hinaus bis zur geplanten Abschlussanalyse weiter in Hinblick auf das Überleben beobachtet werden, um genauere Schätzungen der Behandlungseffekte für das Überleben zu erhalten.
	Auswertungspopulation
	Die Wirksamkeitsanalyse des Endpunktes OS basierte auf dem mFAS A, welches unter Ausschluss der Patient*innen, die Gemcitabin erhalten haben oder hätten, alle randomisierten Patient*innen mit HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs umfasst, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortschreitet oder die für eine endokrine Therapie nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.
	Statistische Auswertung
	Zum Vergleich des OS zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Es wurde nach Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 versus 2), geografischer Region (Region 1 [USA, Kanada, Europa] versus Region 2 [Rest der Welt]) und vorheriger Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (Ja versus Nein) stratifiziert.
	Es wurde für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit einschließlich 95 %-KI unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Der Anteil zensierter Patient*innen mit Zensierungsgrund wurde ebenfalls dargestellt.
	Diese Analyse war präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24.07.2024 herangezogen.
411	CDV C 1' 11" ' V' HEDAH '1 1 W 1 CL D . A

HR: Hormonrezeptor; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; OS: Gesamtüberleben; TB01: TROPION-Breast01

Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
TB01	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT: Into	ention to treat; RC	T: Randomisier	te kontrollierte St	tudie; TB01: TR	OPION-Breast0	1

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zum OS wurden unverblindet erhoben. Das Versterben von Patient*innen, das als Ereignis dem Endpunkt OS zugrunde liegt, lässt sich eindeutig und objektiv feststellen. Die Erhebung und Bewertung des OS sind daher unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patient*innen sowie der Interpretation des Endpunkerhebers.

Der Endpunkt OS wurde anhand des mFAS A ausgewertet. Die Patient*innen wurden nach der Behandlung und der Strata analysiert, denen sie bei der Randomisierung zugewiesen worden waren. Das Intention to treat (ITT)-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

Da beim Endpunkt OS von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die fehlende Verblindung eine untergeordnete Rolle und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als niedrig zu bewerten.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01		-DXd = 63		CC = 55	Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Zensierungsgründe					
Patient*innen zensiert	19 (30,2)		19 (34,5)		
Noch unter Nachbeobachtung	17 (27,0)		19 (34,5)		
Lost-to-follow-up	0		0		
Rückzug der Einwilligungs- erklärung	2 (3,2)		0		
Hauptanalyse					
OS ^d	44 (69,8)	17,5 [15,2; 20,2]	36 (65,5)	14,1 [11,1; 23,0]	1,05 [0,67; 1,64] 0,8369

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen;

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes OS kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-19). Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden nicht erfüllt (siehe Tabelle 4-16).

Im Folgenden wird die Kaplan-Meier-Kurve des medianen OS für mFASA (finaler Datenschnitt) dargestellt.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm;

n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

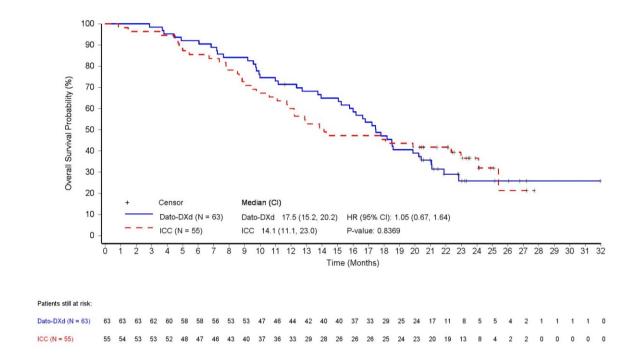


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; OS: Gesamtüberleben; 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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
TB01	Hintergrund
	Für die Auswertung wurden folgende Operationalisierungen gewählt:
	• Hauptanalyse: PFS (BICR)
	• Sensitivitätsanalyse: PFS (Prüfärzt*in)
	Ergänzende Analyse: PFS2
	Progressionsfreies Überleben
	Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt der ersten objektiven Dokumentation einer radiologischen Tumorprogression oder Tod des Patient*innen unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat.
	Die Feststellung der Progression erfolgte gemäß RECIST 1.1 gemäß BICR und ergänzend durch die Prüfärzt*innen. Die Tumorbeurteilung erfolgte bevorzugt anhand einer CT oder MRT des Brustkorbs, des Abdomens einschließlich der gesamten Leber und beider Nebennieren und des Beckens alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Randomisierung für 48 Wochen, danach alle 9 Wochen (± 7 Tage) bis zum Fortschreiten der Erkrankung unabhängig von der Beendigung der Studienintervention oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie. Nach Fortschreiten der Erkrankung sollte eine zusätzliche Nachuntersuchung durchgeführt werden (d. h. entweder 6 oder 9 Wochen später).
	Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie
	Das PFS2 war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum frühesten Progressionsereignis unter der ersten nachfolgenden Therapie nach der ersten objektiven Progression oder Tod jeglicher Ursache.
	Nach der ersten objektiven Progression der Erkrankung wurde alle 3 Monate (±14 Tage) der Tumorstatus gemäß der lokalen klinischen Standardpraxis zur Bewertung des PFS2 erfasst. Für die Bewertung des PFS2 wurden keine formalen RECIST 1.1-Messungen vorgenommen. Das zweite Progressionsereignis musste während oder nach einer Krebsbehandlung mit einer nachfolgenden Behandlung nach dem ersten Progressionsereignis, das für die primäre Variable PFS berücksichtigt wurde, eingetreten sein.
	Die PFS2-Bewertung erfolgte durch die Prüfärzt*innen entsprechend der lokalen Praxis und konnte Folgendes umfassen:
	Eine objektive radiologische Progression (bevorzugt)
	Eine symptomatische Progression oder
	• Tod
	Verstarben die Patient*innen innerhalb von 211 Tagen nach der ersten objektiven Progression oder innerhalb von 211 Tagen nach der letzten auswertbaren PFS2-Bewertung, so galt dies als PFS2-Ereignis, unabhängig davon, ob eine nachfolgende Therapie begonnen wurde.
	Wenn die Patient*innen für das PFS aufgrund von 2 verpassten Erhebungszeitpunkten zensiert wurden, eine anschließende Therapie erhielten und anschließend ein PFS2 festgestellt wurde, wurde dieses als PFS2-Ereignis gezählt.
	Zensierung
	Progressionsfreies Überleben
	Patient*innen wurden wie folgt zensiert:
	 Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten und bei denen kein objektiver Nachweis gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 eines radiologischen

Fortschreitens des Tumors vorlag, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert.

- Patient*innen, bei denen eine Progression oder der Tod unmittelbar nach 2 oder mehr konsekutiv fehlenden Tumorevaluierungen eintrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST 1.1-Bewertung vor den fehlenden Evaluierungen zensiert.
- Patient*innen, bei denen keine Tumorevaluierungen zu Baseline vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Im Fall eines Versterbens innerhalb von 2 Erhebungszeitpunkten nach der Randomisierung wurde dies als PFS-Ereignis (Tod) gezählt.

Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie

Patient*innen, die noch lebten und bei denen kein zweites Progressionsereignis beobachtet wurde, wurden wie folgt zensiert:

- Das Datum der PFS-Bewertung, wenn keine erste Progression und kein Tod vorlag (PFS-Zensierungsdatum)
- Das letzte bekannte Datum, an dem keine erste Folgetherapie begonnen wurde, bei Patient*innen, die eine erste Progression hatten und keine Folgetherapie begonnen haben (TFST-Zensierungsdatum)
- Das letzte Datum der PFS2-Bewertung nach der ersten objektiven Progression, bei Patient*innen, die eine erste Folgetherapie begonnen haben und bei denen kein PFS2-Ereignis (zweite Progression oder Tod) beobachtet wurde. Wenn keine PFS2-Bewertung stattgefunden hatte, wurden die Patient*innen am Tag vor Beginn der ersten Folgetherapie zensiert.

Auswertungspopulation

Die Wirksamkeitsanalysen der Endpunkte PFS und PFS2 basierten auf dem mFAS A (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Statistische Auswertung

Zum Vergleich des PFS und PFS2 zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Es wurde nach Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 versus 2), geografischer Region (Region 1 [USA, Kanada, Europa] versus Region 2 [Rest der Welt]) und vorheriger Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (Ja versus Nein) stratifiziert.

Es wurde für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit einschließlich 95 %-KI unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Der Anteil zensierter Patient*innen mit Zensierungsgrund wurde ebenfalls dargestellt.

Die Analysen zum PFS (BICR bzw. Prüfärzt*in) und zum PFS2 waren präspezifiziert. Für das PFS wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 17.07.2023 herangezogen, da dieser der finale Datenschnitt für Progressionsereignisse war. Für das PFS2 wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24.07.2024 herangezogen.

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CDK: Cyklin abhängige Kinase; CT: Computertomographie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TB01: TROPION-Breast01; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

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 den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
TB01	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Niedrig

a: Für PFS (Prüfärzt*in) und PFS2 liegt keine Verblindung des/der Endpunkterheber*in vor

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TROPION-Breast01 ist nicht verblindet. Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wurde das PFS durch ein BICR erhoben. Der Einsatz des BICR kann potenzielle systematische Verzerrungen und die Messvariabilität erheblich verringern, da die Bewertungen ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung oder der Krankheitsschwere der Patient*innen erfolgen. Alle während der klinischen Studie erhobenen Daten wurden hierbei zur Überprüfung durch nicht an der Behandlung beteiligte Gutachter*innen an eine zentrale Stelle übermittelt und mittels RECIST 1.1 anhand klar definierter Kriterien bestimmt. Dies limitiert eine mögliche Verzerrung aufgrund potenzieller subjektiver Einflüsse auf die Bewertung der Krankheitsprogression.

Für die Endpunkte PFS (Prüfärzt*in) und PFS2 liegt aufgrund des offenen Studiendesigns keine Verblindung vor.

Die Endpunkte PFS (BICR), PFS (Prüfärzt*in) sowie PFS2 wurden anhand des mFAS A ausgewertet, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als niedrig zu bewerten.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato N =	-DXd = 63			Dato-DXd N = 63
	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Zensierungsgründe					
Patient*innen zensiert	26 (41,3)		19 (34,5)		
Progression gemäß RECIST	0		0		
Tod	0		2 (3,6)		
Kein PFS-Ereignis	26 (41,3)		17 (30,9)		
Lost-to-follow-up	0		0		
Rückzug der Einwilligungs- erklärung	0		0		
Hauptanalyse					
PFS (BICR) ^d	37 (58,7)	7,6 [4,4; 9,7]	36 (65,5)	4,5 [4,0; 6,0]	0,61 [0,38; 0,98] 0,0395
Sensitivitätsanalyse					
PFS (Prüfärzt*in) ^d	45 (71,4)	6,2 [4,2; 9,4]	44 (80,0)	5,5 [3,0; 6,7]	0,74 [0,49; 1,13] 0,1632
Ergänzende Analyse				•	
PFS2°	43 (68,3)	11,7 [9,9; 14,7]	34 (61,8)	8,6 [7,2; 12,0]	0,79 [0,50; 1,25] 0,3044

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben;

PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

TB01: TROPION-Breast01

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Ergebnisse basieren auf dem 1. Datenschnitt (17.07.2023)

e: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Tabelle 4-23: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des progressionsfreien Überlebens, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A

TB01	ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)	SP: sign. Effekt (p<0,05)	ZP und nZP: gleiche Effektrichtung		ZP und nZP: keine sign. Interaktion (p≥0,05)	ZP: angeho- benes KI HR ^b		
	p-Wert	p-Wert	ZP: HR ^a	nZP: HRª	p-Wert	[85 %-KI]		
Ergänzende Analyse								
PFS2 ^c	0,3044	0,0025	0,85	0,74	0,5413	0,79 [0,56; 1,11]		

a: Berechnet mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: Nicht-Zielpopulation; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; sign.: Signifikant; SP: Studienpopulation; TB01: TROPION-Breast01; ZP: Zielpopulation

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes PFS (BICR) zum ersten und für diesen Endpunkt finalen Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd gegenüber ICC (siehe Tabelle 4-22). Patient*innen, die mit Dato-DXd behandelt wurden, hatten ein um 39 % verringertes Risiko eines Krankheitsfortschreitens bzw. Versterbens.

Die Sensitivitätsanalyse des PFS (Prüfärzt*in) sowie die ergänzende Analyse des PFS2 weisen dieselbe Effektrichtung auf und bestätigen somit dieses Ergebnis. Für PFS2 ergeben sich auch nach Anwendung der Anhebungsregel keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-23).

Im Folgenden wird die Kaplan-Meier-Kurve des medianen PFS (BICR) für mFAS A (1. Datenschnitt) dargestellt.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

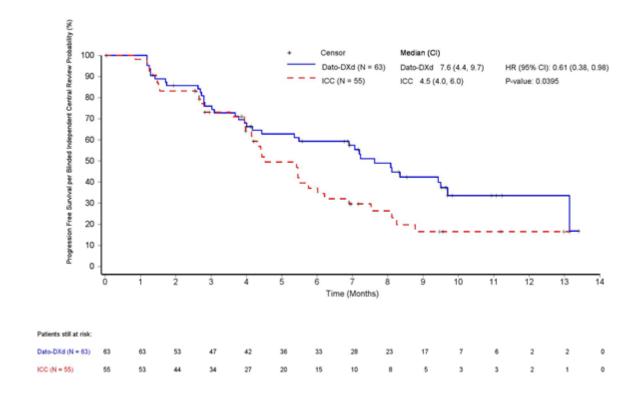


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem 1. Datenschnitt (17.07.2023).

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; PFS: Progressionsfreies Überleben; 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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Tumoransprechen aus RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Tumoransprechen

G. 1.	
Studie	Operationalisierung
TB01	Hintergrund
	Für die Auswertung wurden folgende Operationalisierungen gewählt:
	Hauptanalyse: ORR (BICR)
	Sensitivitätsanalyse: ORR (Prüfärzt*in)
	Ergänzende Analyse: DoR (BICR)
	Ergänzende Analyse: DCR (BICR)
	Die Tumorevaluierungen fanden zum Screening und darauffolgend alle 6 Wochen (± 7 Tage) ab Behandlungsbeginn bis zur Progression der Erkrankung, dem Tod, dem Entzug der Einwilligungserklärung, Lost-to-follow-up oder dem Behandlungsabbruch statt. Nach Fortschreiten der Erkrankung sollte eine zusätzliche Nachuntersuchung durchgeführt werden (d. h. entweder 6 oder 9 Wochen später).
	Das Tumoransprechen wurde gemäß BICR und ergänzend durch die Prüfärzt*innen gemäß RECIST 1.1 als CR, PR, SD, PD oder NE bewertet.
	Objektive Ansprechrate
	Die ORR war definiert als der Anteil der Patient*innen, die ein CR oder PR gemäß RECIST 1.1 aufwiesen. In die Analyse wurden alle randomisierten Patient*innen einbezogen, die zu Beginn der Studie eine messbare Erkrankung aufwiesen.
	<u>Dauer des Ansprechens</u>
	Die DoR war definiert als die Zeit ab dem Datum des 1. dokumentierten Ansprechens bis zum Datum der dokumentierten Progression gemäß RECIST 1.1 oder des Todes. In die Analyse wurden alle randomisierten Patient*innen einbezogen, die ein bestätigtes Ansprechen aufwiesen, unabhängig davon, ob die Patient*innen die Therapie abbrachen, eine andere Krebstherapie erhielten oder vor der Progression nach RECIST 1.1 klinisch fortschritten.
	Krankheitskontrollrate
	Die DCR war definiert als der Anteil der Patient*innen, die für mindestens 11 Wochen nach der Randomisierung ein bestätigtes CR, PR oder eine SD als bestes Gesamtansprechen gemäß RECIST 1.1 aufwiesen.
	Zensierung
	Dauer des Ansprechens
	Falls ein*e Patient*in keine Progression erfährt, wurde die Zensierungszeit von PFS übernommen. Für ein bestätigtes CR und PR müssen beide relevanten Visiten vor der nachfolgenden Therapie erfolgen. Die Bestätigung muss frühestens 4 Wochen nach der Visite, bei der das Ansprechen beobachtet wurde, erfolgen mit keinem Hinweis auf eine Progression zwischen der ursprünglichen Visite und der Visite mit CR/PR-Bestätigung.
	Falls ein*e Patient*in 2 nicht-konsekutive Visiten mit PR hatte, dann wurde dies als bestätigte PR gezählt, sofern die Zeit zwischen den 2 Visiten mehr als 4 Wochen betrug und keine Progression zwischen den Visiten beobachtet wurde. Analog, falls ein*e Patient*in in aufeinanderfolgenden Visiten CR, NE, CR hatte, wurde dies als bestätigtes CR gezählt, solange die Zeit zwischen den Visiten mehr als 4 Wochen betrug.
	Auswertungspopulation
	Die Wirksamkeitsanalysen zum Endpunkt Tumoransprechen basierten auf dem mFAS A (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Studie Operationalisierung

Statistische Auswertung

Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate

Die ORR und DCR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells zwischen den Behandlungsarmen abgeleitet, wobei dieselben Stratifizierungsfaktoren wie beim PFS als Kovariaten im Modell berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die Ergebnisse der Analyse wurden in Form eines bereinigten OR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Die Assoziation zwischen Behandlung und Response wurde anhand eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests getestet.

Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurde anhand der gleichen Stratifikationsfaktoren wie das PFS stratifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die Ergebnisse der Analyse wurden in Form eines OR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Die 95%-KI für OR und RR wurden mithilfe eines asymptotischen Wald-KI mit Kontinuitätskorrektur berechnet. Für die RD wurden 95%-KI mithilfe der Methode von Miettinen-Nurminen abgeleitet.

Dauer des Ansprechens

Zum Vergleich der DoR zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Es wurde nach Anzahl der vorherigen Chemotherapielinien (1 versus 2), geografischer Region (Region 1 [USA, Kanada, Europa] versus Region 2 [Rest der Welt]) und vorheriger Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (Ja versus Nein) stratifiziert.

Es wurde für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit einschließlich 95 %-KI unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Die Analysen zum Tumoransprechen (BICR bzw. Prüfärzt*in) waren präspezifiziert. Es wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24.07.2024 herangezogen.

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CDK: Cyklin-abhängige Kinase; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; NE: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Progrediente Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung; TB01: TROPION-Breast01

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
TB01	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Niedrig

a: Für ORR (Prüfärzt*in) liegt keine Verblindung des/der Endpunkterheber*in vor.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; ORR: Objektive Ansprechrate; RCT: Randomisierte kontrolliert Studie;

TB01: TROPION-Breast01

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TROPION-Breast01 ist nicht verblindet. Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wurden die ORR, DoR und DCR durch ein BICR festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Für ORR (Prüfärzt*in) liegt aufgrund des offenen Studiendesigns keine Verblindung vor.

Der Endpunkt Tumoransprechen wurde anhand des mFAS A ausgewertet, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist als niedrig zu bewerten.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für das Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd ICC N = 63 N = 55		Dato-DXd vs. ICC					
	Anzahl der Ereignisse	Zeit bis zum Ereignis in Monaten	Anzahl der Ereignisse	Zeit bis zum Ereignis in Monaten				
	n (%) [95 %-KI] ^a	Median [95 %-KI] ^b	n (%) [95 %-KI] ^a	Median [95 %-KI] ^b	OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	RD ^c [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^f
Hauptanalyse								
ORR (BICR) ^g	22 (34,9) [23,3; 48,0]	-	14 (25,5) [14,7; 39,0]	_	1,57 [0,70; 3,53]	1,37 [0,78; 2,41] 0,2418	9,47 [-7,36; 25,57]	_
Sensitivitätsanaly	vse							
ORR (Prüfärzt*in) ^g	23 (36,5) [24,7; 49,6]	_	13 (23,6) [13,2; 37,0]	_	1,86 [0,83; 4,20]	1,54 [0,87; 2,75] 0,1238	12,87 [-3,92; 28,80]	_
Ergänzende Anal	lysen							
DoR (BICR) ^g	8 (12,7)	7,1 [4,5; NE]	7 (12,7)	6,0 [4,9; NE]	_	_	_	0,65 [0,23; 1,84] 0,4146
DCR (BICR) ^g	49 (77,8) [65,5; 87,3]	_	37 (67,3) [53,3; 79,3]	-	1,71 [0,75; 3,87]	1,16 [0,92; 1,45] 0,2212	10,51 [-5,64; 26,61]	_

a: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB01: TROPION-Breast01

b: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

c: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI, RD in Prozentpunkten

d: p-Wert aus stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test

e: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

f: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

g: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Tabelle 4-27: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des Tumoransprechens, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A

TB01	ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)	SP: sign. Effekt (p<0,05)	ZP und nZP: gleiche Effektrichtung		ZP und nZP: keine sign. Interaktion (p≥0,05)	ZP: angeho- benes KI		
	p-Wert	p-Wert	ZP: HR ^a /RR ^b	nZP: HR ^a /RR ^b	p-Wert	HR ^c /RR ^b [85 %-KI]		
Hauptanalyse								
ORR (BICR) ^d	0,2418	0,0003	1,37	1,55	0,7017	1,37 [0,91; 2,08]		
Ergänzende Analysen								
DoR (BICR) ^d	0,4146	0,0150	0,72	0,73	0,9991	0,65 [0,30; 1,39]		
DCR (BICR) ^d	0,2212	0,0027	1,16	1,16	0,9998	1,16 [0,98; 1,37]		

a: Berechnet mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: Nicht-Zielpopulation; ORR: Objektive Ansprechrate; RR: Relatives Risiko; sign.: Signifikant; SP: Studienpopulation; TB01: TROPION-Breast01; ZP: Zielpopulation

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zeigt sich bei der Analyse der Endpunkte ORR (BICR), DoR (BICR) und DCR (BICR) kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-26). Die Anwendung der Anhebungsregel führt nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 4-27).

Die Sensitivitätsanalyse des ORR (Prüfärzt*in) bestätigt dieses Ergebnis.

Die Kaplan-Meier-Kurve der medianen DoR für mFAS A (finaler Datenschnitt) befindet sich in Anhang 4-G.

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI

c: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung der Zeit bis zur Folgetherapie

Hauptanalyse: TFST Ergänzende Analyse: TSS Zeit bis zur ersten Folgetl Die TFST war definiert at Folgetherapie nach Ende Ereignis früher eintrat. Sobald ein*e Patient*in d Progression nach Ende de wurde, dann aber die The Folgetherapie. Zeit bis zur zweiten Folget	
Hauptanalyse: TFST Ergänzende Analyse: TSS Zeit bis zur ersten Folgetl Die TFST war definiert at Folgetherapie nach Ende Ereignis früher eintrat. Sobald ein*e Patient*in d Progression nach Ende de wurde, dann aber die The Folgetherapie. Zeit bis zur zweiten Folget	ST herapie Is die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, welches lie Studienbehandlung aufgrund von Progression abbrach oder eine
Ergänzende Analyse: TSS Zeit bis zur ersten Folgetl Die TFST war definiert at Folgetherapie nach Ende Ereignis früher eintrat. Sobald ein*e Patient*in d Progression nach Ende de wurde, dann aber die The Folgetherapie. Zeit bis zur zweiten Folget	herapie Is die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, welches lie Studienbehandlung aufgrund von Progression abbrach oder eine
Zeit bis zur ersten Folgetl Die TFST war definiert a Folgetherapie nach Ende Ereignis früher eintrat. Sobald ein*e Patient*in d Progression nach Ende de wurde, dann aber die The Folgetherapie. Zeit bis zur zweiten Folget	herapie Is die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, welches lie Studienbehandlung aufgrund von Progression abbrach oder eine
Die TFST war definiert a Folgetherapie nach Ende Ereignis früher eintrat. Sobald ein*e Patient*in d Progression nach Ende de wurde, dann aber die The Folgetherapie. Zeit bis zur zweiten Folge	Is die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, welches lie Studienbehandlung aufgrund von Progression abbrach oder eine
Folgetherapie nach Ende Ereignis früher eintrat. Sobald ein*e Patient*in d Progression nach Ende de wurde, dann aber die The Folgetherapie. Zeit bis zur zweiten Folge	der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, welches lie Studienbehandlung aufgrund von Progression abbrach oder eine
Progression nach Ende de wurde, dann aber die The Folgetherapie. Zeit bis zur zweiten Folge	
_	rapie abbrach, erfolgte alle 12 Wochen eine Erhebung der
D' TOOT 1 C' ' / '	<u>etherapie</u>
	ls die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten der Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, welches
Zensierung	
zweite) Folgetherapie bek	eitpunkt des Datenschnitts lebten und bei denen noch keine (erste bzwannt war, wurden für die statistische Analyse zur letzten bekannten noch keine (erste bzw. zweite) Folgetherapie erhalten hatten.
Auswertungspopulation	
Die Analysen basierten au	uf dem mFAS A (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
Statistische Auswertung	;
Hazards-Modells geschät: Anwendung des Efron-Andazugehörige zweiseitige	törigen 95 %-KI wurde mittelseines stratifizierten Cox-Proportionalzt. Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test unter nsatzes zur Bindungskorrektur. Die mediane Ereigniszeit und das 95% KI werden mithilfe des Ansatzes von Brookmeyer und Crowley Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.
	zur Folgetherapie waren präspezifiziert. Es wurden die Ergebnisse vom 24.07.2024 herangezogen.

TB01: TROPION-Breast01; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

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 den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie 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
TB01	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Abkürzungen: ITT: I						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die TFST stellt die Zeit bis zur ersten klinisch indizierten Folgetherapie dar. Die TFST war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie bzw. bis zum Tod. Die Initiierung einer Folgetherapie erfolgte immer in der Gesamtbeurteilung der jeweiligen Krankheitssituation. Die Prüfärzt*innen legten die Folgetherapie anhand objektiver Kriterien unter Berücksichtigung von Leitlinienempfehlungen fest, um die jeweils optimale Behandlung nach Versagen der vorherigen Therapie zu gewährleisten.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es liegen auch sonst keine Faktoren vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird unter Einbezug aller oben angeführten Aspekte das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die Zeit bis zur Folgetherapie als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie 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 Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd N = 63			CC = 55	Dato-DXd N = 63		
	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c		
Hauptanalyse							
TFST ^d	59 (93,7)	8,3 [5,6; 10,7]	53 (96,4)	4,5 [3,3; 6,0]	0,59 [0,41; 0,87] 0,0069		
Ergänzende Analyse							
TSST ^d	54 (85,7)	12,0 [11,0; 15,7]	46 (83,6)	9,7 [8,5; 12,2]	0,81 [0,54; 1,21] 0,3064		

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen;

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm;

n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01;

TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Tabelle 4-31: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte der Zeit bis zur Folgetherapie, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A

TB01	ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)	SP: sign. Effekt (p<0,05)	ZP und nZP: gleiche Effektrichtung				ZP: angeho- benes KI	
	p-Wert	p-Wert	ZP: HR/RR ^a	nZP: HR/RR ^a	p-Wert	HR/RR ^b [85 %-KI]		
Hauptanalyse								
TSST°	0,3064	0,0171	0,84	0,80	0,8315	0,81 [0,60; 1,09]		

a: Berechnet mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nZP: Nicht-Zielpopulation; RR: Relatives Risiko; sign.: Signifikant; SP: Studienpopulation; TB01: TROPION-Breast01; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; ZP: Zielpopulation

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes TFST ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dato-DXd gegenüber ICC (siehe Tabelle 4-30). Die Zeit, bis eine erste Folgetherapie für Patient*innen notwendig wird, kann mit Dato-DXd nahezu verdoppelt werden.

Die ergänzende Analyse des Endpunktes TSST zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Anwendung der Anhebungsregel führt nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 4-31).

Im Folgenden wird die Kaplan-Meier-Kurve der medianen TFST für mFAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve der medianen TSST für mFAS A (finaler Datenschnitt) befindet sich in Anhang 4-G.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

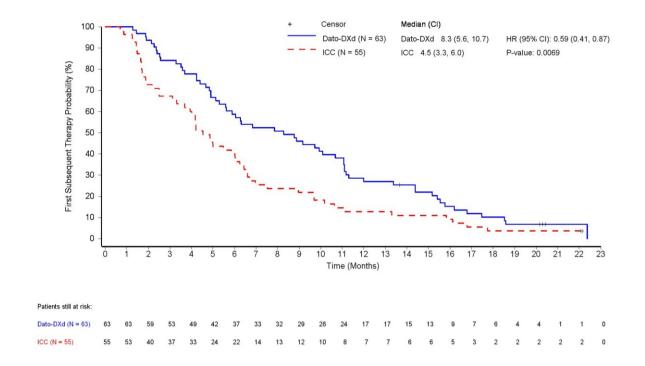


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für TFST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Studie **Operationalisierung** TB01 Hintergrund Der EORTC QLQ-C30 ist ein von EORTC entwickelter Fragebogen zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen. Er besteht aus insgesamt 30 Fragen. 6 dieser Fragen (auch als "Items" bezeichnet) erfassen Symptome, die häufig bei Krebspatient*innen auftreten, wie Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten. Die übrigen Fragen sind in 3 Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion) sowie den globalen Gesundheitsstatus unterteilt. Patient*innen beantworten die Fragen zu den Symptomskalen und Funktionsskalen auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus werden auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet. Die Auswertung erfolgt über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen/Items in Werte zwischen 0 und 100. Die folgenden Symptomskalen werden unter der Endpunktkategorie "Morbidität" dargestellt: Fatigue Übelkeit und Erbrechen Schmerz Dyspnoe Schlaflosigkeit Appetitverlust Obstipation Diarrhö Finanzielle Schwierigkeiten Auswertungspopulation Die Analysen basierten auf dem mFAS A (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Zensierung Im Falle einer Baseline-Erhebung aber keines verfügbaren post-Baseline-Werts wurde zum Zeitpunkt Null zensiert. Bei Vorliegen einer Baseline-Erhebung und keiner beobachteten klinisch relevanten Verschlechterung wurde zum Datum der letzten Erhebung an oder vor dem Datenschnitt zensiert. Bei einer klinisch relevanten Verschlechterung nach mindestens 2 konsekutiven Visiten mit fehlenden Erhebungen wurde zum Zeitpunkt der letzten Messung vor den fehlenden Erhebungen zensiert. **Statistische Auswertung** Für das vorliegende Dossier wurde die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Als klinisch relevante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert wurde ein Schwellenwert von 10 Punkten berücksichtigt. Zum Vergleich des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Es

wurde für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit einschließlich 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte

Die CfB wurde anhand der LS-Mittelwerte und SE für jeden Behandlungsarm sowie den LS-Mittelwertsdifferenzen mit dem dazugehörigen 95 %-KI und Hedges' g dargestellt. Die

anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

LS-Mittelwerte der CfB einschließlich 95 %-KI wurden für jeden Behandlungsarm und Erhebungszeitpunkt grafisch dargestellt.

Zusätzlich wurden die Rücklaufquoten pro Erhebungszeitpunkt, definiert als die Anzahl der verfügbaren Fragebögen (ausgefüllt und mindestens eine Subskala vorhanden), geteilt durch die Anzahl erwarteter Fragebögen (Anzahl der Patient*innen, die sich noch in der Studie befanden und von denen erwartet wurde, dass sie die Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt ausfüllten), dargestellt.

Es wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24.07.2024 herangezogen.

Abkürzungen: CfB: Veränderung im Vergleich zu Baseline; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SE: Standardfehler; TB01: TROPION-Breast01

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 den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
TB01	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; OLO-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie TROPION-Breast01 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt, sodass eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte nicht möglich war.

Die Auswertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte anhand des mFAS A, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten von EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd	ICC
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	45/55 (81,8)	36/47 (76,6)
Woche 3	49/55 (89,1)	37/43 (86,0)
Woche 6	38/45 (84,4)	25/31 (80,6)
Woche 9	37/43 (86,0)	23/29 (79,3)
Woche 12	37/41 (90,2)	21/27 (77,8)
Woche 15	33/39 (84,6)	18/22 (81,8)
Woche 18	27/33 (81,8)	10/16 (62,5)
Woche 21	26/32 (81,3)	12/16 (75,0)
Woche 24	23/28 (82,1)	9/13 (69,2)
Woche 27	19/26 (73,1)	7/10 (70,0)
Woche 30	21/25 (84,0)	8/10 (80,0)
Woche 33	18/23 (78,3)	6/8 (75,0)
Woche 36	19/24 (79,2)	8/8 (100,0)
Woche 39	17/21 (81,0)	6/7 (85,7)
Woche 42	9/17 (52,9)	6/6 (100,0)
Woche 45	10/13 (76,9)	5/6 (83,3)
Woche 48	8/11 (72,7)	3/5 (60,0)
Woche 54	6/10 (60,0)	2/4 (50,0)
Woche 60	6/8 (75,0)	3/4 (75,0)
Woche 66	3/4 (75,0)	1/2 (50,0)
Woche 72	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Woche 78	2/2 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 84	1/1 (100,0)	0/2 (0,0)
Woche 90	0/0 (0,0)	0/2 (0,0)
Behandlungsende	7/55 (12,7)	10/45 (22,2)

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen mit erwarteter Erhebung; n: Anzahl der auswertbaren Patient*innen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Die Rücklaufquoten betrugen beim EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 76 %. Es liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens vor.

Bis einschließlich Woche 45 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen über 70 %, mit nur vereinzelten Abweichungen. Ab Woche 48 sanken die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen ab. Da ab diesem Zeitpunkt auch der Anteil der noch in der Studie eingeschlossenen Patient*innen in beiden Armen unter 15 % lag, sind größere prozentuale Unterschiede jedoch zu erwarten.

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 4-35: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd N = 63		IC N =		Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Patient*innen mit Ba	aseline- und mi	ndestens einem	post-Baseline-	Wert	
EORTC QLQ-C30	45 (71,4)	-	32 (58,2)	-	-
Hauptanalyse					
Fatigue ^d	30	2,2	29	1,3	0,54 [0,32; 0,92]
	(47,6)	[1,4; 5,5]	(52,7)	[0,7; 1,4]	0,0243
Übelkeit und	23	7,0	15	4,8	0,89 [0,46; 1,74]
Erbrechen ^d	(36,5)	[2,8; NE]	(27,3)	[1,4; NE]	0,7264
Schmerz ^d	18	9,7	22	2,1	0,36 [0,19; 0,69]
	(28,6)	[4,2; NE]	(40,0)	[0,8; 2,8]	0,0012
Dyspnoe ^d	18	8,3	15	5,6	0,73 [0,36; 1,47]
	(28,6)	[4,2; NE]	(27,3)	[2,8; NE]	0,3824
Schlaflosigkeit ^d	21	10,5	12	10,3	0,94 [0,45; 1,97]
	(33,3)	[4,2; NE]	(21,8)	[5,6; NE]	0,8616
Appetitverlust ^d	21	8,3	20	1,4	0,47 [0,25; 0,90]
	(33,3)	[2,7; NE]	(36,4)	[0,8; 9,7]	0,0228
Obstipation ^d	24	5,5	17	3,5	0,82 [0,44; 1,53]
	(38,1)	[2,8; NE]	(30,9)	[1,3; NE]	0,5591
Diarrhö ^d	14	NE	14	5,5	0,48 [0,23; 1,03]
	(22,2)	[5,6; NE]	(25,5)	[2,8; NE]	0,0546
Finanzielle	19	12,5	12	NE	1,01 [0,49; 2,10]
Schwierigkeiten ^d	(30,2)	[3,5; NE]	(21,8)	[3,4; NE]	0,9705

TB01	Dato-DXd		ICC		Dato-DXd vs. ICC
	N = 63		N = 55		
	Anzahl der Ereignisse	TFD in Monaten	Anzahl der Ereignisse	TFD in Monaten	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a	n (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of

Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall;

mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der

Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breats01; TFD: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-36: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des EORTC QLQ-C30, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – Symptomskalen – mFAS A

TB01	ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)	SP: sign. Effekt (p<0,05)	ZP und nZP: gleiche Effektrichtung		ZP und nZP: keine sign. Interaktion (p≥0,05)	ZP: angeho- benes KI
	p-Wert	p-Wert	ZP: HRª	nZP: HRª	p-Wert	HR ^b [85 %-KI]
Dyspnoe ^c	0,3824	0,0001	0,67	0,55	0,6473	0,73 [0,44; 1,22]
Diarrhö ^c	0,0546	0,0387	0,47	0,81	0,2387	0,48 [0,28; 0,84]

a: Berechnet mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; nZP: Nicht-Zielpopulation; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sign.: Signifikant; SP: Studienpopulation; TB01: TROPION-Breast01; ZP: Zielpopulation

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zeigen sich bei der Analyse des EORTC QLQC30 für die Symptomskalen Fatigue, Schmerz und Appetitverlust statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dato-DXd (siehe Tabelle 4-35).

Für das Item Diarrhö zeigt sich ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd. Da der Effekt in der Studienpopulation statistisch signifikant ausfällt und die Effekte in der Zielpopulation (mFAS A) und der Nicht-Zielpopulation gleichgerichtet und ohne statistisch signifikante

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Interaktion zwischen den beiden Populationen sind, kann die Anhebungsregel angewendet werden (siehe Tabelle 4-16). Auf Grundlage dieser ergibt sich für das Item Diarrhö ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dato-DXd in der Zielpopulation (siehe Tabelle 4-36).

Für alle weiteren Symptomskalen/-items des EORTC QLQ-C30 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für das Item Dyspnoe führt die Anwendung der Anhebungsregel nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 4-36). Für alle weiteren Symptomskalen/-items werden die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel nicht erfüllt (siehe Tabelle 4-16).

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven der EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen hinsichtlich der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung für mFAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt. Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline inklusive der grafischen Darstellung des Verlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

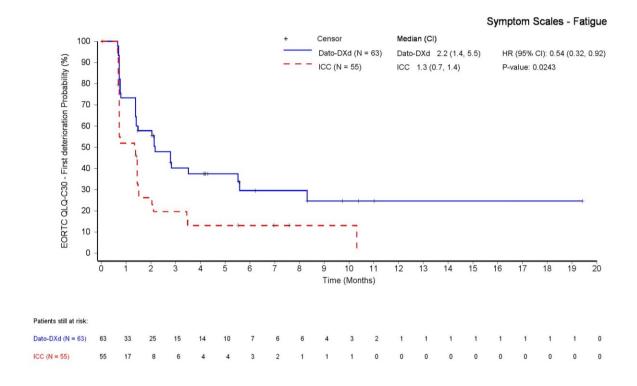


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

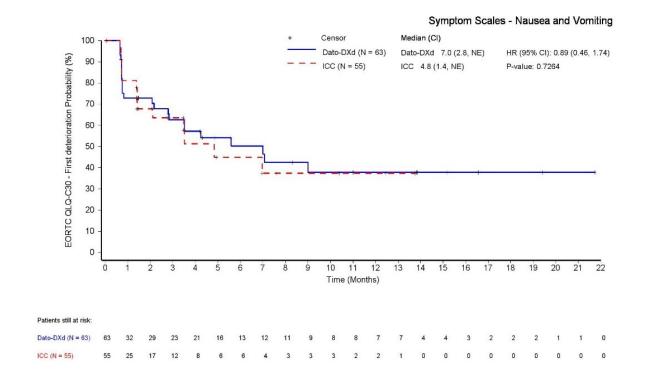
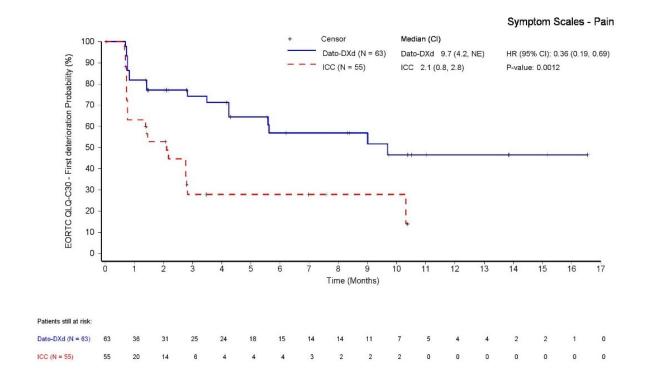


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



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

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

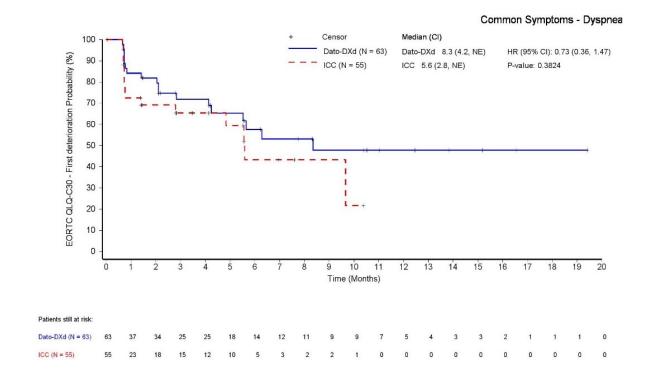


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

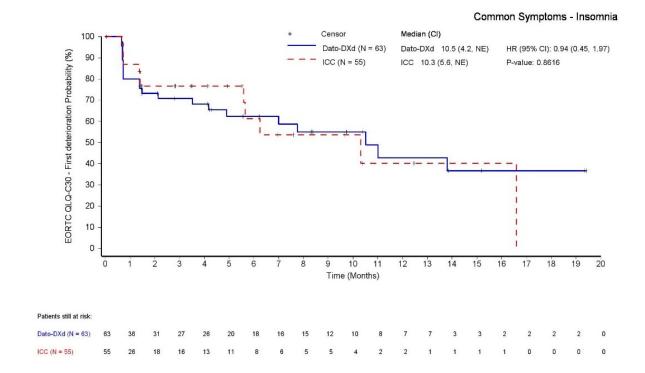


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

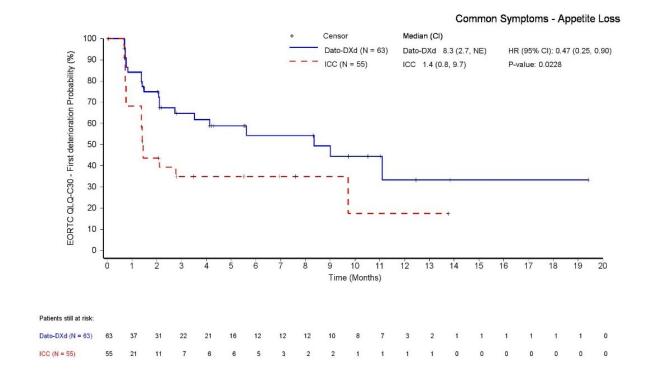


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

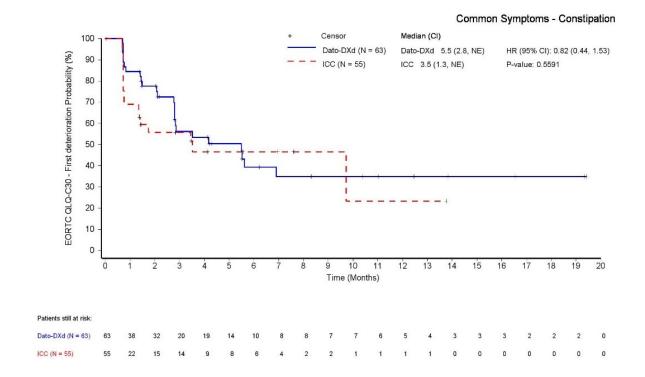


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

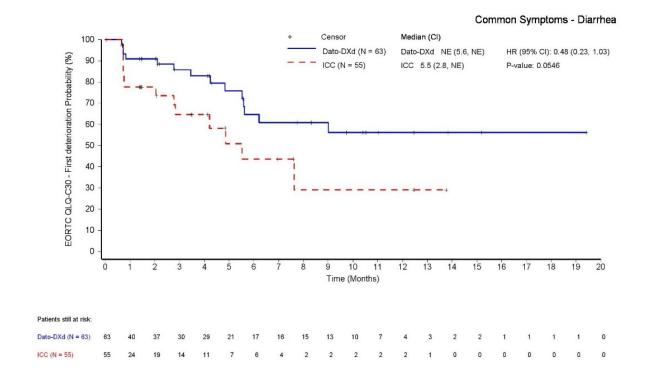


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

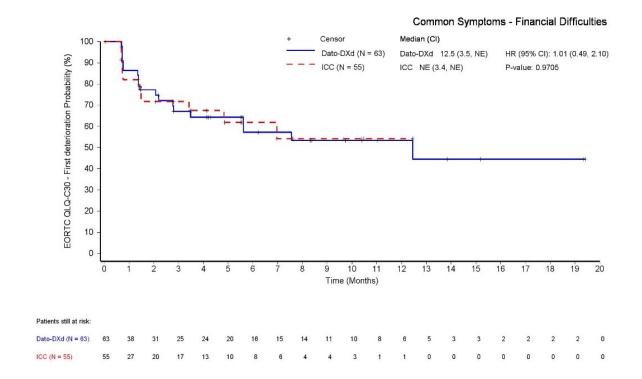


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; 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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskalen aus RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von EORTC QLQ-BR45/IL116 - Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
ГВ01	Hintergrund
	Das Instrument EORTC QLQ-BR45 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Patient*innen mit Brustkrebs entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und krankheitsbezogener Symptome.
	In der Studie TB01 wurden nur die Skalen zu Brust- und Armsymptomen (7 Items) aus dem BR45, d. h. die EORTC IL116, einbezogen. 3 Fragen beziehen sich auf die Erfassung von Schmerzen, Schwellungen und Bewegungsstörungen des Armes; 4 Fragen dienen der Einschätzung von Schmerzen, Schwellungen, Überempfindlichkeit und Hautirritationen der Brust.
	Die Items werden auf einer vierstufigen Bewertungsskala bewertet von "überhaupt nicht", "ein wenig", "ziemlich" bis "sehr viel". Die Werte werden in eine Skala von 0–100 umgewandelt. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.
	Auswertungspopulation
	Die Analysen basierten auf dem mFAS A (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
	Zensierung
	Im Falle einer Baseline-Erhebung aber keines verfügbaren post-Baseline-Werts wurde zum Zeitpunkt Null zensiert. Bei Vorliegen einer Baseline-Erhebung und keiner beobachteten klinisch relevanten Verschlechterung wurde zum Datum der letzten Erhebung an oder vor der Datenschnitt zensiert. Bei einer klinisch relevanten Verschlechterung nach mindestens 2 konsekutiven Visiten mit fehlenden Erhebungen wurde zum Zeitpunkt der letzten Messung vor den fehlenden Erhebungen zensiert.
	Statistische Auswertung
	In der Studie TB01 waren für den EORTC QLQ-BR45/IL116 deskriptive Analysen und die bestätigte klinisch relevante Verschlechterung (um mindestens 10 Punkte, wobei der Tod nich als Ereignis zählte) präspezifiziert.
	Für das vorliegende Dossier wurde die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterun betrachtet. Als klinisch relevante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert wurde ein Schwellenwert von 10 Punkten berücksichtigt.
	Die statistische Analyse der Symptomskalen erfolgte analog zum EORTC QLQ-C30 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).
	Es wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24.07.2024 herangezogen.

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.

TB01: TROPION-Breast01

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
TB01	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; IL: Item Library; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer Module 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie TB01 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt, sodass eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte nicht möglich war.

Die Auswertung der Endpunkte des EORTC QLQ-BR45/IL116 erfolgte anhand des mFAS A, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-BR45/IL116 aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten von EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd	ICC
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	44/55 (80,0)	35/47 (74,5)
Woche 3	47/55 (85,5)	37/43 (86,0)
Woche 6	37/45 (82,2)	25/31 (80,6)
Woche 9	37/43 (86,0)	23/29 (79,3)
Woche 12	36/41 (87,8)	21/27 (77,8)
Woche 15	33/39 (84,6)	18/22 (81,8)
Woche 18	27/33 (81,8)	9/16 (56,3)
Woche 21	25/32 (78,1)	12/16 (75,0)
Woche 24	23/28 (82,1)	9/13 (69,2)
Woche 27	19/26 (73,1)	7/10 (70,0)
Woche 30	21/25 (84,0)	8/10 (80,0)
Woche 33	18/23 (78,3)	6/8 (75,0)

TB01	Dato-DXd	ICC
	n/N (%)	n/N (%)
Woche 36	19/24 (79,2)	8/8 (100,0)
Woche 39	16/21 (76,2)	6/7 (85,7)
Woche 42	9/17 (52,9)	6/6 (100,0)
Woche 45	10/13 (76,9)	5/6 (83,3)
Woche 48	8/11 (72,7)	3/5 (60,0)
Woche 54	6/10 (60,0)	2/4 (50,0)
Woche 60	6/8 (75,0)	3/4 (75,0)
Woche 66	3/4 (75,0)	1/2 (50,0)
Woche 72	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Woche 78	2/2 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 84	1/1 (100,0)	0/2 (0,0)
Woche 90	0/0 (0,0)	0/2 (0,0)
Behandlungsende	7/55 (12,7)	10/45 (22,2)

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen mit erwarteter Erhebung; n: Anzahl der auswertbaren Patient*innen; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer Module 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Die Rücklaufquoten betrugen beim EORTC QLQ-BR45/IL116-Fragebogen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 74 %. Es liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Rücklaufquoten des EORTC QLQ-BR45/IL116-Fragebogens vor.

Bis einschließlich Woche 45 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen über 70 %, mit nur vereinzelten Abweichungen. Ab Woche 48 sanken die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen ab. Da ab diesem Zeitpunkt auch der Anteil der noch in der Studie eingeschlossenen Patient*innen in beiden Armen unter 15 % lag, sind größere prozentuale Unterschiede jedoch zu erwarten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-BR45/116 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: Ergebnisse für EORTC QLQ-BR45/116 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd N = 63		ICC N = 55		Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Patient*innen mit Ba	Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert				
EORTC QLQ-BR45/ IL116 ^d	44 (69,8)	_	31 (56,4)	_	-
Hauptanalyse					
Symptomskala Arme ^d	19 (30,2)	10,3 [2,8; NE]	19 (34,5)	1,4 [0,7; 11,1]	0,54 [0,28; 1,05] 0,0730
Symptomskala Brust ^d	12 (19,0)	NE [4,2; NE]	9 (16,4)	13,8 [5,6; NE]	1,09 [0,44; 2,69] 0,8335

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer Module 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01; TFD: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Tabelle 4-41: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des EORTC QLQ-BR45/116 – Symptomskalen, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A

TB01	ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)	SP: sign. Effekt (p<0,05)	ZP und nZP: gleiche Effektrichtung		ZP und nZP: keine sign. Interaktion (p≥0,05)	ZP: angeho- benes KI
	p-Wert	p-Wert	ZP: HRª	nZP: HRª	p-Wert	HR ^b [85 %-KI]
Symptomskala Arme ^c	0,0730	0,0089	0,48	0,75	0,1318	0,54 [0,33; 0,88]

a: Berechnet mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall; nZP: Nicht-Zielpopulation; sign.: Signifikant; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast

Cancer Module 45; SP: Studienpopulation; TB01: TROPION-Breast01; ZP: Zielpopulation

Zum Zeitpunkt des finalen **Datenschnitts** zeigen sich der des Analyse EORTC QLQ-BR45/IL116 für die Symptomskala Arme numerische, jedoch nicht statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd (siehe Tabelle 4-40). Da der Effekt in der Studienpopulation statistisch signifikant ausfällt und die Effekte in der Zielpopulation (mFAS A) und der Nicht-Zielpopulation gleichgerichtet und ohne statistisch signifikante Interaktion zwischen den beiden Populationen sind, kann die Anhebungsregel angewendet werden (siehe Tabelle 4-16). Auf Grundlage dieser ergibt sich für die Symptomskala Arme (Schmerzen, Schwellungen und Bewegungsstörungen des Armes) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dato-DXd gegenüber ICC in der Zielpopulation (siehe Tabelle 4-41).

Für die Symptomskala Brust ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel wurden nicht erfüllt (siehe Tabelle 4-16).

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven des EORTC QLQ-BR45/IL116 hinsichtlich der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung für mFAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt. Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline inklusive der grafischen Darstellung des Verlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

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

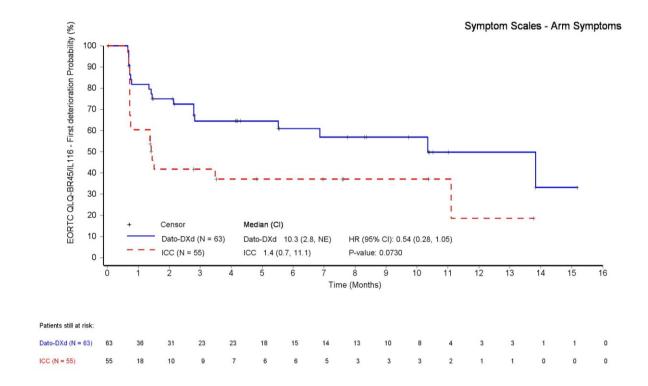


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Symptomskala Arme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer Module 45; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

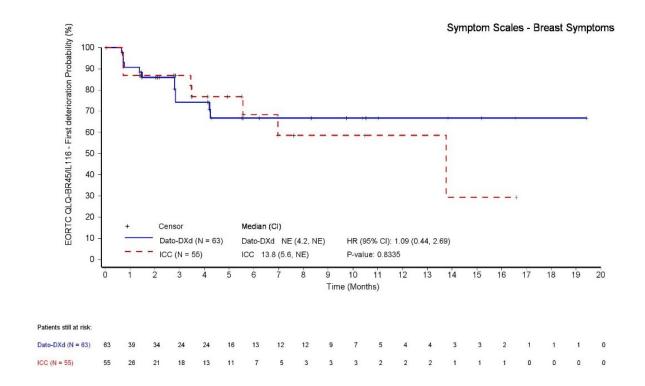


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Symptomskala Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer Module 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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – EORTC IL117 aus RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von EORTC IL117

Studie	Operationalisierung
TB01	Hintergrund
	Neben dem EORTC QLQ-C30 wurden in der Studie TB01 zusätzliche Items des EORTC erhoben, wodurch weitere relevante Symptome im vorliegenden Anwendungsgebiet erfasst werden können. Zu den für diese Studie vorausgewählten Items der EORTC IL117 gehören trockene Augen, Schmerzen im Mund und wunder Mund. Die Items werden ebenfalls auf einer vierstufigen Bewertungsskala bewertet: "Überhaupt nicht", "ein wenig", "ziemlich viel" und "sehr viel".
	Der EORTC IL117 wurde an Tag 1 des Zyklus 1 und dann jede Woche über eine Dauer von 12 Wochen erhoben, anschließend alle 3 Wochen bis zum Behandlungsende sowie am Tag der Untersuchung zum Behandlungsende.
	Auswertungspopulation
	Die Analysen des EORTC IL117 basierten dem mSAS A, welches unter Ausschluss der Patient*innen, die Gemcitabin erhalten haben oder hätten, alle randomisierten Patient*innen mit HR-positivem, HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs umfasst, deren Erkrankung unter endokriner Therapie fortschreitet oder die für eine endokrine Therapie nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
	Zensierung
	Im Falle einer Baseline-Erhebung aber keines verfügbaren post-Baseline-Werts wurde zum Zeitpunkt Null zensiert. Bei Vorliegen einer Baseline-Erhebung und keiner beobachteten klinisch relevanten Verschlechterung wurde zum Datum der letzten Erhebung an oder vor dem Datenschnitt zensiert. Bei einer klinisch relevanten Verschlechterung nach mindestens 2 konsekutiven Visiten mit fehlenden Erhebungen wurde zum Zeitpunkt der letzten Messung vor den fehlenden Erhebungen zensiert.
	Statistische Auswertung
	In der Studie TB01 waren für den EORTC IL117 deskriptive Analysen und die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (um mindestens 10 Punkte, wobei der Tod nicht als Ereignis zählte) präspezifiziert.
	Für das vorliegende Dossier wurde die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet. Als klinisch relevante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert wurde ein Schwellenwert von 10 Punkten berücksichtigt.
	Die statistische Analyse der Items erfolgte analog zur EORTC QLQ-C30 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).
	Es wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24.07.2024 herangezogen.

Research and Treatment of Cancer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; IL: Item Library; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TB01: TROPION-Breast01

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; EORTC: European Organisation for

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC IL117 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
TB01	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; IL: Item Library; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie TROPION-Breast01 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt, sodass eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte nicht möglich war.

Die Auswertung der Items des EORTC IL117 erfolgte anhand des mSAS A, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC IL117 aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC IL117für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EORTC IL117 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A

TB01	Dato- N =	-DXd = 63		CC = 55	Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Patient*innen mit Ba	nnen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert				
EORTC IL117 ^d	35 (55,6)	_	24 (43,6)	_	_

TB01	Dato-DXd N = 63			CC = 55	Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Hauptanalyse					
Trockene Augen ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Mundschmerzen ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Wunder Mund ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; KI: Konfidenzintervall; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01; TFD: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Im Rahmen des EORTC IL117 wurde kein Auftreten von trockenen Augen, Mundschmerzen oder wundem Mund berichtet (siehe Tabelle 4-44). Daher wird auf die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven und Rücklaufquoten an dieser Stelle verzichtet. Diese befinden sich, ebenso wie die Analysen zur Veränderung im Vergleich zu Baseline inklusive der grafischen Darstellung des Verlaufs in Anhang 4-G.

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
TB01	Hintergrund
	Der EQ-5D umfasst einen Fragebogen, der fünf gesundheitsbezogene Bereiche abdeckt: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen und Angst. Zusätzlich enthält er eine VAS. Patient*innen bewerten ihren Gesundheitszustand selbst auf einer 20 cm langen vertikalen VAS, die von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) reicht. Für die vorliegenden Analysen wurden die ursprünglichen Skalenwerte so transformiert, dass 0 den besten und 100 den schlechtesten Gesundheitszustand darstellt.
	Die EQ-5D VAS wurde an Tag 1 des Zyklus 1 und dann alle 3 Wochen über eine Dauer von 48 Wochen erhoben, anschließend alle 6 Wochen bis zum Behandlungsende sowie am Tag der Untersuchung zum Behandlungsende. Nach dem Behandlungsende erfolgte die weitere Erhebung alle 6 Wochen (in Relation zum Tag 1 des Zyklus 1) bis 18 Wochen nach dem Progress.
	Zensierung
	Patient*innen wurden wie folgt zensiert: Patient*innen wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Datenerhebung zensiert, sofern keine klinisch relevante Verschlechterung vor dem Eintritt folgender Ereignisse festgestellt wurde:
	Lost-to-follow-up
	 Rückzug der Einwilligungserklärung, definiert als Rückzug von der Teilnahme an jeglichen weiteren Bewertungen/Studienkontakten oder
	 Klinisch relevante Verschlechterung nach 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden Tumorbewertungen
	Patient*innen, bei denen keine Tumorbewertung zu Baseline oder keine auswertbare Bewertung nach Baseline vorlag, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Es erfolgte keine Zensierung aufgrund des Beginns einer neuen nicht-palliativen Antikrebstherapie vor einer klinisch relevanten Verschlechterung.
	Auswertungspopulation
	Die Analysen basierten auf dem mFAS A (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
	Statistische Auswertung
	In der Studie TB01 war für die EQ-5D VAS eine deskriptive Analyse, die erste klinisch relevante Verschlechterung (um mindestens 10 Punkte, wobei der Tod nicht als Ereignis zählte) sowie die mittlere Veränderung gegenüber Baseline präspezifiziert.
	Für das vorliegende Dossier wurde die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten klinisch relevanten Verschlechterung in der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline ausgewertet. Als klinisch relevante Verschlechterung wurde gemäß den Vorgaben der Modulvorlage sowie des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 ein Schwellenwert von mindestens 15 % der Skalenbreite (d. h. 15 Punkte) berücksichtigt.
	Die statistische Analyse der EQ-5D VAS erfolgte analog zur EORTC QLQ-C30 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).
	Es wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24.07.2024 herangezogen.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TB01: TROPION-Breast01; 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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
TB01	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie TROPION-Breast01 als niedrig bewertet. Die Studie wurde offen durchgeführt, d. h. eine verblindete Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht umsetzbar.

Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D VAS erfolgte anhand des mFAS A, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd	ICC
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	42/55 (76,4)	30/47 (63,8)
Woche 3	46/55 (83,6)	35/43 (81,4)
Woche 6	35/45 (77,8)	24/32 (75,0)
Woche 9	36/43 (83,7)	22/29 (75,9)
Woche 12	35/41 (85,4)	21/27 (77,8)
Woche 15	33/39 (84,6)	17/22 (77,3)
Woche 18	26/33 (78,8)	9/16 (56,3)
Woche 21	23/32 (71,9)	12/16 (75,0)
Woche 24	22/28 (78,6)	9/13 (69,2)
Woche 27	19/26 (73,1)	7/10 (70,0)
Woche 30	20/25 (80,0)	7/10 (70,0)
Woche 33	18/23 (78,3)	6/8 (75,0)
Woche 36	18/24 (75,0)	7/8 (87,5)
Woche 39	16/21 (76,2)	6/7 (85,7)
Woche 42	9/17 (52,9)	5/6 (83,3)
Woche 45	9/13 (69,2)	5/6 (83,3)
Woche 48	9/11 (81,8)	3/5 (60,0)
Woche 54	6/10 (60,0)	2/4 (50,0)
Woche 60	6/8 (75,0)	2/4 (50,0)
Woche 66	3/4 (75,0)	1/2 (50,0)
Woche 72	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Woche 78	2/2 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 84	1/1 (100,0)	0/2 (0,0)
Woche 90	0/0 (0,0)	0/2 (0,0)
Behandlungsende	8/55 (14,5)	11/45 (24,4)

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der

Patient*innen mit erwarteter Erhebung; n: Anzahl der auswertbaren Patient*innen; RCT: Randomisierte kontrollierte

Studie; TB01: TROPION-Breast01; VAS: Visuelle Analogskala

Die Rücklaufquoten betrugen bei der EQ-5D VAS zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 63 %. Es liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Rücklaufquoten der EQ-5D VAS vor.

Bis einschließlich Woche 27 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen über 70 %, mit nur vereinzelten Abweichungen. Ab Woche 30 sanken die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen ab.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd N = 63		ICC N = 55		Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFDin Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Patient*innen mit Ba	aseline- und mi	ndestens einen	n post-Baseline	-Wert	
EQ-5D VAS ^d	42 (66,7)	_	27 (49,1)	_	-
Hauptanalyse					
EQ-5D VAS ^d	21 (33,3)	5,6 [2,1; NE]	10 (18,2)	NE [2,8; NE]	1,42 [0,66; 3,09] 0,3725

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions;

ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A;

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts ergeben sich bei der Analyse der EQ-5D VAS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-48). Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden nicht erfüllt (siehe Tabelle 4-16).

Im Folgenden wird die Kaplan-Meier-Kurve der EQ-5D VAS hinsichtlich der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung für mFAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt. Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline inklusive der grafischen Darstellung des Verlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar;

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01; TFD: Zeit bis zur ersten Verschlechterung;

VAS: Visuelle Analogskala

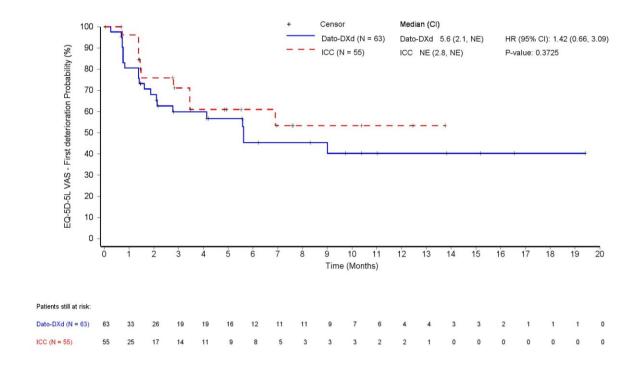


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; 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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.9 Morbidität – PGI aus RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von PGI

Studie	Operationalisierung
TB01	Hintergrund
	Für die Auswertung wurden folgende Operationalisierungen gewählt:
	Hauptanalyse: PGI-S
	Ergänzende Analyse: PGI-C
	Mit dem Fragebogen PGI wurde die allgemeine Symptomatik der Patient*innen abgefragt. Die Patient*innen berichteten die unmittelbare Veränderung der Schwere ihrer Symptome seit Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bzw. den aktuellen Schweregrad ihrer Symptome.
	<u>PGI-S</u>
	Anhand des PGI-S beurteilen die Patient*innen die Schwere der krebsbedingten Symptome auf einer vierstufigen Skala ("keine", "leichte", "mittelstarke" oder "starke" Symptome) in Bezug auf die vergangene Woche. Der PGI-S wurde an Tag 1 des Zyklus 1 und dann alle 3 Wochen über eine Dauer von 48 Wochen erhoben, anschließend alle 6 Wochen bis zum Behandlungsende sowie am Tag der Untersuchung zum Behandlungsende. Nach dem Behandlungsende erfolgte die weitere Erhebung alle 6 Wochen (in Relation zum Tag 1 des Zyklus 1) bis 18 Wochen nach dem Progress.
	<u>PGI-C</u>
	Anhand des PGI-C bewerten die Patient*innen die Veränderung der Tumorsymptome seit Studienbeginn. Die Item-Skala reicht von 0–6 Punkten ("viel besser", "mäßig besser", "etwas besser", "ungefähr gleich", "etwas schlechter", "mäßig schlechter" oder "viel schlechter"). Der PGI-C wurde zu Woche 6 und zu Woche 12 nach Tag 1 des Zyklus 1 erhoben.
	Auswertungspopulation
	Die Analysen basierten auf dem mFAS A (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).
	Statistische Auswertung
	In der Studie TB01 war für den PGI die deskriptive Analyse und die bestätigte klinisch relevante Verschlechterung präspezifiziert.
	Zur Bewertung der Symptomatik wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung betrachtet. Diese erfasste die Zeit vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, die für den PGI-S durch einen Anstieg um mindestens einen Punkt (≥1) und für den PGI-C durch eine "mäßig schlechtere" oder "viel schlechtere" Veränderung definiert war.
	Die statistische Analyse des PGI-S und PGI-C erfolgte analog zur EORTC QLQ-C30 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5). CfB-Analysen wurden nur für den PGI-S durchgeführt.
	Es wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24.07.2024 herangezogen.

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.

of Cancer; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; PGI: Patient's Global Impression; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30;

TB01: TROPION-Breast01

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
TB01	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PGI: Patient's Global Impression; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

TB01: TROPION-Breast01

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie TROPION-Breast01 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt, sodass eine Verblindung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte nicht möglich war.

Die Auswertung des Endpunktes PGI (PGIS und PGI-C) erfolgte anhand des mFAS A, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGI aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd	ICC
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	42/55 (76,4)	31/47 (66,0)
Woche 3	46/55 (83,6)	37/43 (86,0)
Woche 6	36/45 (80,0)	25/31 (80,6)
Woche 9	36/43 (83,7)	22/29 (75,9)
Woche 12	36/41 (87,8)	21/27 (77,8)
Woche 15	33/39 (84,6)	17/22 (77,3)
Woche 18	26/33 (78,8)	9/16 (56,3)
Woche 21	24/32 (75,0)	12/16 (75,0)
Woche 24	23/28 (82,1)	9/13 (69,2)
Woche 27	19/26 (73,1)	7/10 (70,0)

TB01	Dato-DXd	ICC
	n/N (%)	n/N (%)
Woche 30	20/25 (80,0)	7/10 (70,0)
Woche 33	18/23 (78,3)	6/8 (75,0)
Woche 36	19/24 (79,2)	8/8 (100,0)
Woche 39	16/21 (76,2)	6/7 (85,7)
Woche 42	9/17 (52,9)	5/6 (83,3)
Woche 45	10/13 (76,9)	5/6 (83,3)
Woche 48	8/11 (72,7)	3/5 (60,0)
Woche 54	6/10 (60,0)	2/4 (50,0)
Woche 60	6/8 (75,0)	2/4 (50,0)
Woche 66	3/4 (75,0)	1/2 (50,0)
Woche 72	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)
Woche 78	2/2 (100,0)	1/2 (50,0)
Woche 84	1/1 (100,0)	0/2 (0,0)
Woche 90	0/0 (0,0)	0/2 (0,0)
Behandlungsende	7/55 (12,7)	10/45 (22,2)

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen mit erwarteter Erhebung; n: Anzahl der auswertbaren Patient*innen; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Die Rücklaufquoten betrugen beim PGI-S-Fragebogen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 66 %. Es liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Rücklaufquoten des PGI-S-Fragebogens vor.

Bis einschließlich Woche 45 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen über 70 %, mit nur vereinzelten Abweichungen. Ab Woche 48 sanken die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen ab. Da ab diesem Zeitpunkt auch der Anteil der noch in der Studie eingeschlossenen Patient*innen in beiden Armen unter 15 % lag, sind größere prozentuale Unterschiede jedoch zu erwarten.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd	ICC
	n/N (%)	n/N (%)
Woche 6	34/45 (75,6)	23/31 (74,2)
Woche 12	35/41 (85,4)	20/27 (74,1)

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen mit erwarteter Erhebung; n: Anzahl der auswertbaren Patient*innen; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Beim PGI-C-Fragebogen betrugen die Rücklaufquoten zu beiden Erhebungszeitpunkten und in beiden Behandlungsarmen über 74 %. Es liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Rücklaufquoten des PGI-C-Fragebogens vor.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für PGI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd N = 63		ICC N = 55		Dato-DXd vs. ICC			
	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c			
Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline-Wert								
PGI-S ^d	42 (66,7)	_	28 (50,9)	_	_			
PGI-C ^e	_	_	_	_	_			
Hauptanalyse								
PGI-S ^d	21 (33,3)	6,2 [2,1; NE]	15 (27,3)	1,4 [1,4; NE]	0,73 [0,37; 1,45] 0,3774			
Ergänzende Analyse								
PGI-C ^d	1 (1,6)	1,4 [NE; NE]	1 (1,8)	1,4 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE			

TB01	Dato-DXd N = 63		ICC N = 55		Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	TFD in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c

- a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
- b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells
- c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test
- d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)
- e: Für den PGI-C wurde keine Erhebung zu Baseline durchgeführt.
- Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen;
- KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis;
- NE: Nicht auswertbar; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity;
- RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01; TFD: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts ergeben sich bei der Analyse des PGI-S bzw. PGI-C keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-53). Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden nicht erfüllt (siehe Tabelle 4-16).

Im Folgenden wird die Kaplan-Meier-Kurve des PGI-S hinsichtlich der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung für mFAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve des PGI-C für mFAS A (finaler Datenschnitt) befindet sich in Anhang 4-G. Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline inklusive der grafischen Darstellung des Verlaufs befinden sich ebenfalls in Anhang 4-G.

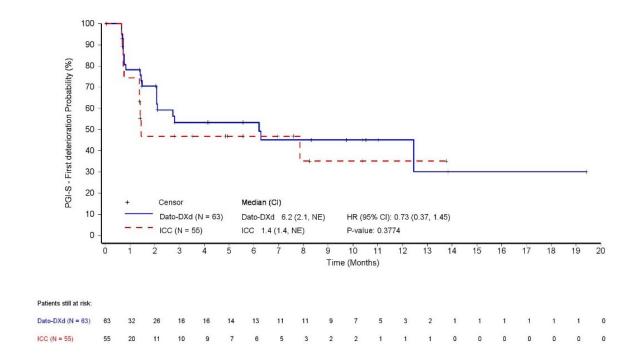


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; PGI-S: Patient's 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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus

Studie	Operationalisierung							
TB01	Die Beschreibung des Fragebogens und die Methodik der Analysen finden sich in							
	Abschnitt 4.3.1.3.1.5.							
	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.							
Abkürzungen Questionnaire	: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life e-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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
TB01	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

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 TROPION-Breast01 als niedrig bewertet. Die Studie wurde offen durchgeführt. Eine verblindete Erhebung patientenberichteter Endpunkte war nicht möglich.

Die Auswertung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte anhand des mFAS A, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

Der Rücklauf für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in Tabelle 4-34 dargestellt.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd N = 63		ICC N = 55		Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse	TFD in Monaten	Anzahl der Ereignisse	TFD in Monaten	
	n	Median	n	Median	HR ^b [95 %-KI]
	(%)	[95 %-KI] ^a	(%)	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^c
Patient*innen mit Ba	aseline- und mi	ndestens einen	n post-Baseline	e-Wert	
EORTC QLQ-C30 ^d	45 (71,4)	-	32 (58,2)	-	
Hauptanalyse					
Körperliche	23	5,6	15	5,5	1,01 [0,52; 1,94]
Funktion ^d	(36,5)	[2,1; NE]	(27,3)	[1,4; NE]	0,9556
Rollenfunktion ^d	27	4,2	20	2,8	1,03 [0,57; 1,84]
	(42,9)	[1,4; 5,7]	(36,4)	[0,8; 6,2]	0,9128
Emotionale	22	7,1	13	6,3	0,90 [0,44; 1,84]
Funktion ^d	(34,9)	[3,5; NE]	(23,6)	[3,5; NE]	0,8045
Kognitive Funktion ^d	27	2,2	23	2,1	0,75 [0,42; 1,32]
	(42,9)	[1,4; 8,3]	(41,8)	[1,4; 3,5]	0,3087
Soziale Funktion ^d	25	5,6	21	2,8	0,61 [0,34; 1,12]
	(39,7)	[2,1; 12,5]	(38,2)	[1,4; 6,2]	0,1021
Globaler	30	2,8	23	2,1	0,75 [0,43; 1,31]
Gesundheitsstatus ^d	(47,6)	[1,4; 5,6]	(41,8)	[1,4; 4,1]	0,3345

TB01	Dato-DXd		IC	CC	Dato-DXd vs. ICC
	N = 63		N = 55		
	Anzahl der Ereignisse	TFD in Monaten	Anzahl der Ereignisse	TFD in Monaten	
	n (%)	Median [95 %-KI] ^a	n (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c

- a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
- b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells
- c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test
- d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

TB01: TROPION-Breast01; TFD: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-57: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für Endpunkte des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mFAS A

TB01	ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)	SP: sign. Effekt (p<0,05)	ZP und nZP: gleiche Effektrichtung			
	p-Wert	p-Wert	ZP: HRª	nZP: HRª	p-Wert	HR ^b [85 %-KI]
Soziale Funktion ^c	0,1021	0,0468	0,66	0,79	0,6260	0,61 [0,39; 0,95]
Globaler Gesundheitsstatus ^c	0,3345	0,0365	0,82	0,79	0,9274	0,75 [0,50; 1,13]

- a: Berechnet mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells
- b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells
- c: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;

KI: Konfidenzintervall; nZP: Nicht-Zielpopulation; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sign.: Signifikant;

SP: Studienpopulation; TB01: TROPION-Breast01; ZP: Zielpopulation

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zeigt sich bei der Analyse des EORTC QLQ-C30 für die Funktionsskala Soziale Funktion ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd (siehe Tabelle 4-56). Da der Effekt in der Studienpopulation statistisch signifikant ausfällt und die Effekte in der Zielpopulation (mFAS A) und der Nicht-Zielpopulation gleichgerichtet und ohne statistisch signifikante Interaktion zwischen den beiden Populationen sind, kann die Anhebungsregel angewendet werden (siehe Tabelle 4-16). Auf dieser Grundlage ergibt sich für die

Funktionsskala Soziale Funktion ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dato-DXd in der Zielpopulation (siehe Tabelle 4-57).

weiteren Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC OLO-C30 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für den globalen Gesundheitsstatus führt die Anwendung Anhebungsregel nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 4-57). Für die weiteren Funktionsskalen werden die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel nicht erfüllt (siehe Tabelle 4-16).

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven der EORTC QLQ C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus hinsichtlich der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung für mFAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt. Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline inklusive der grafischen Darstellung des Verlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

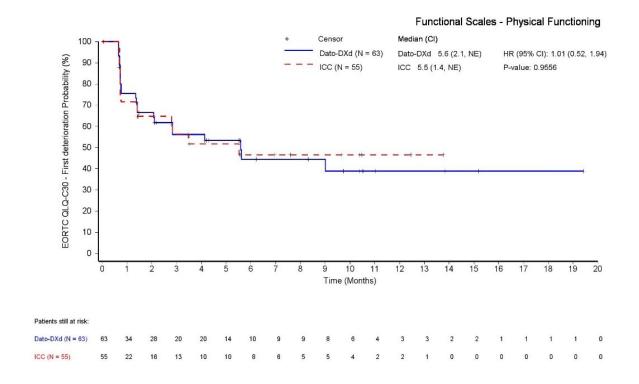


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

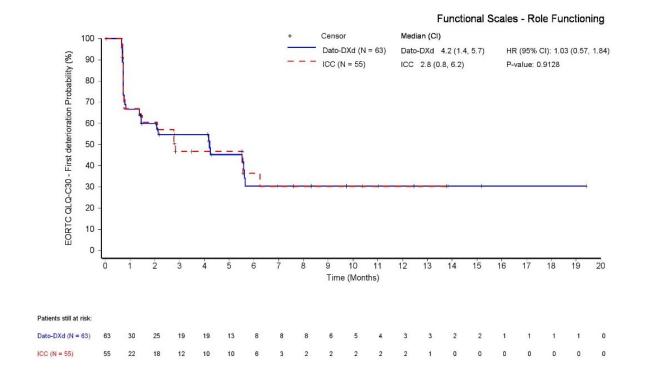


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

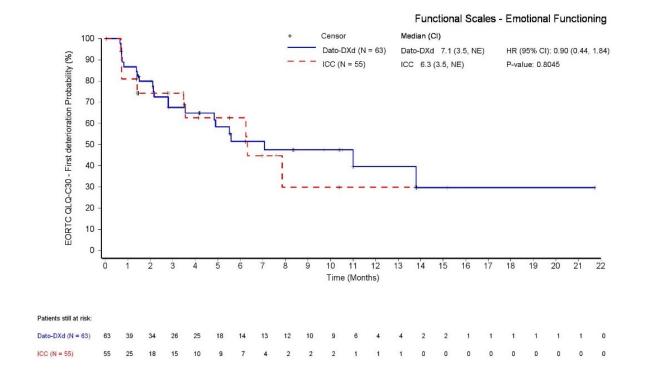


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

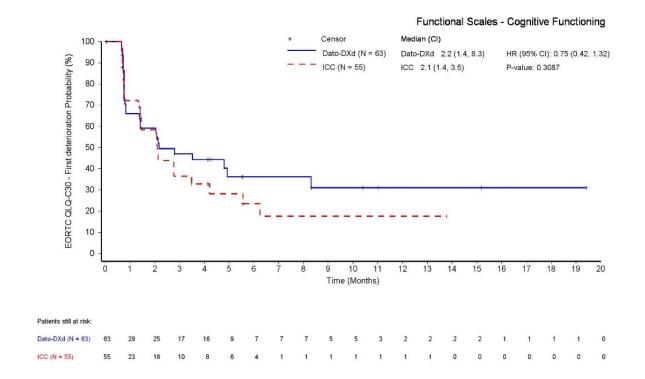


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

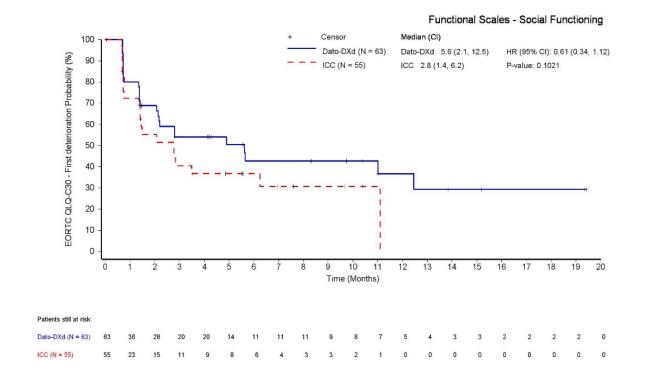


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

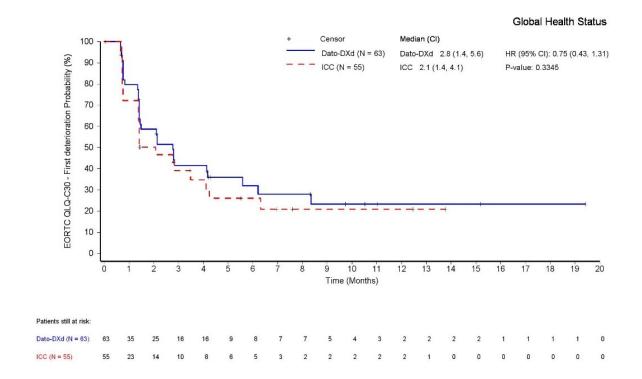


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; 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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

4.3.1.3.1.11 Sicherheit- unerwünschte Ereignisse aus RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung						
TB01	Hintergrund						
	Folgende UE werden dargestellt:						
	Gesamtraten jeglicher unerwünschten Ereignisse						
	Jegliche UE						
	• SUE						
	• Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)						
	Therapieabbruch aufgrund von UE						
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
	Zu den UESI gehören die ILD, einmal adjudiziert durch ein Bewertungskomitee und einmal durch das Bewertungskomitee als medikamentenbedingt eingestuft, die IRR, orale Mukositis / Stomatitis, weitere mukosale Entzündungen sowie die Toxizität der Augenoberfläche. Für die UESI werden jeweils jegliche UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) dargestellt.						
	Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term						
	• UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.						
	• SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.						
	 Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. 						
	PRO-CTCAE						
	Der PRO-CTCAE dient der Bewertung symptomatischer Nebenwirkungen, die Patient*innen mit Krebserkrankungen im Rahmen von Therapiestudien erleben. Er umfasst 124 Items, die 78 symptomatische UE repräsentieren. Für jede symptomatische UE gibt es bis zu 3 Fragen zu den wichtigsten Symptomattributen, einschließlich der Symptomhäufigkeit, des Schweregrads und der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten. Für jedes Item wird ein 7-Tage-Recall mit einer 5-Punkte-Ordinalskala verwendet.						
	Zu den für diese Studie a priori ausgewählten Items gehören Mund-/Rachenschmerzen, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Husten, Hautausschlag, Haarausfall, Hand-Fuß-Syndrom, Taubheitsgefühl/Kribbeln und Fatigue. Die Auswahl der Items basiert auf einer Überprüfung des Kernsymptomensatzes des NCI, erwarteten behandlungsbedingten Symptomen und unter Berücksichtigung von Symptomen, die bereits in den anderen PRO-Instrumenten erfasst werden.						
	Der PRO-CTCAE wurde an Tag 1 des Zyklus 1 und dann jede Woche über eine Dauer von 12 Wochen erhoben, anschließend alle 3 Wochen bis zum Behandlungsende sowie am Tag der Untersuchung zum Behandlungsende.						
	Auswertungspopulation						
	Die Analysen aller UE basierten auf dem modifiziertem mSAS A (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7).						

Statistische Auswertung

Präspezifiziert waren in der Studie TB01 deskriptive Auswertungen für UE und für den PRO-CTCAE.

Für das vorliegende Dossier wurde die Zeit bis zum 1. relevanten UE geschätzt und durch Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt (für UE nach SOC und PT in Anhang 4-G). Es wurden für jede Behandlungsgruppe die medianen Ereigniszeiten inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Zur Untersuchung des Behandlungseffekts wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt; das HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Stratifiziert wurde nach denselben Stratifizierungsfaktoren wie zur Randomisierung (Anzahl vorheriger Chemotherapien, geografische Region, vorheriger Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren).

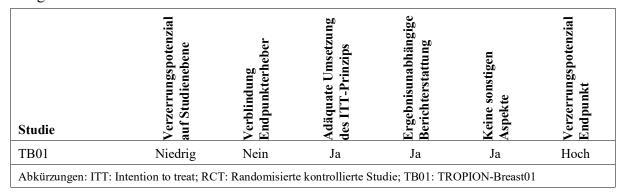
Es wurden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24.07.2024 herangezogen.

Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IRR: Infusionsbedingte Reaktion; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PT: Prefered Term; mSAS A:Modifiziertes Safety Analysis Set A; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB01: TROPION-Breast01; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

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-

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie TROPION-Breast01 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde offen durchgeführt, sodass eine Verblindung der Erhebung der UE nicht möglich war.

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf dem mSAS A, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

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

Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A

TB01	Dato-DXd N = 63			CC = 55	Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median	Anzahl der Ereignisse n	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median	HR ^b [95 %-KI]
Hauptanalyse	(%)	[95 %-KI] ^a	(%)	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^c
Jegliche UE ^d	61	0,2	53	0,3	1,07 [0,73; 1,57]
	(96,8)	[0,1; 0,3]	(96,4)	[0,2; 0,5]	0,7420
Schwere UE	17	NE	31	2,8	0,35 [0,19; 0,64]
(CTCAE-Grad ≥3) ^d	(27,0)	[7,6; NE]	(56,4)	[0,9; 11,7]	0,0003
SUE ^d	7	NE	9	NE	0,51 [0,19; 1,37]
	(11,1)	[NE; NE]	(16,4)	[12,2; NE]	0,1732
Therapieabbruch aufgrund von UE ^d	2	NE	4	NE	0,25 [0,04; 1,39]
	(3,2)	[NE; NE]	(7,3)	[12,2; NE]	0,0888

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB01: TROPION-Breast01; UE: Unerwünschtes Ereignis

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Tabelle 4-61: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für unerwünschte Ereignisse, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mSAS A

TB01	ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)	SP: sign. Effekt (p<0,05)	ZP und nZP: gleiche Effektrichtung		ZP und nZP: keine sign. Interaktion (p≥0,05)	ZP: angeho- benes KI
	p-Wert	p-Wert	ZP: HRª	nZP: HRª	p-Wert	HR ^b [85 %-KI]
SUE°	0,1732	0,0258	0,50	0,71	0,5972	0,51 [0,24; 1,05]

a: Berechnet mittels unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; nZP: Nicht-Zielpopulation; sign.: Signifikant; SP: Studienpopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

TB01: TROPION-Breast01; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZP: Zielpopulation

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dato-DXd gegenüber ICC (siehe Tabelle 4-60).

Für alle weiteren UE ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die SUE führt die Anwendung der Anhebungsregel nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 4-61). Für alle weiteren UE werden die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel nicht erfüllt (siehe Tabelle 4-16).

Im Folgenden werden die Kaplan-Meier-Kurven der UE hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Ereignis für mSAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

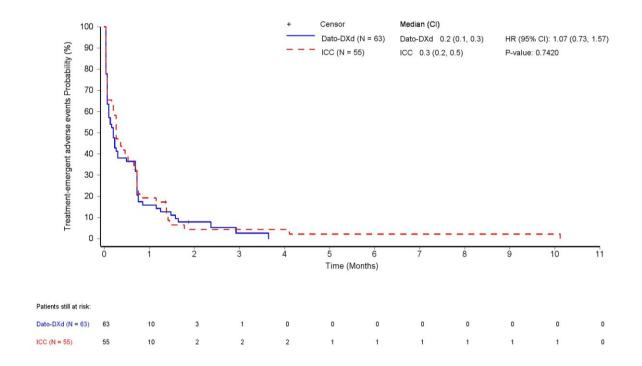


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio;

ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

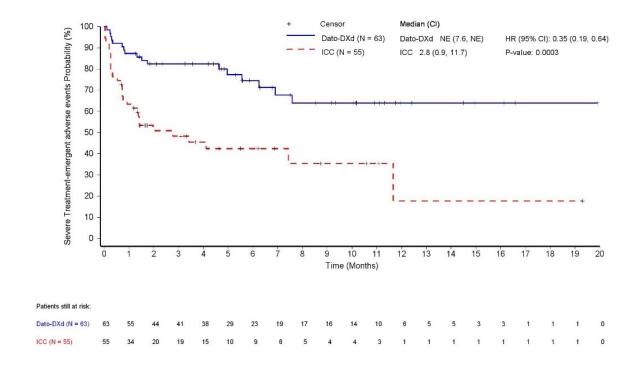


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm;

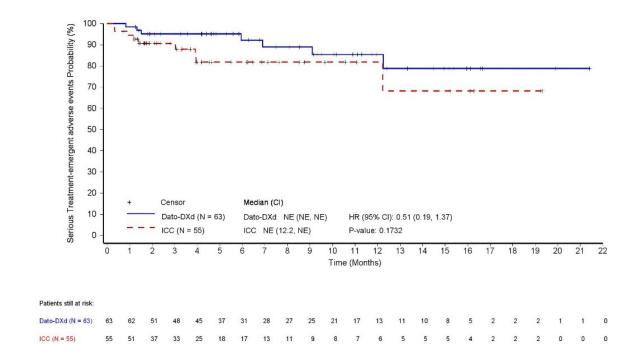


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - mSAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio;

ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

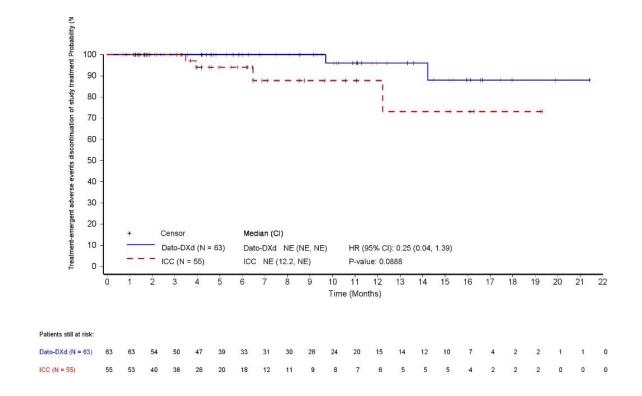


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A

Die Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024).

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio;

ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mSAS A

TB01	Dato-DXd N = 63		ICC N = 55		Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche UESI					
Adjudizierte ILD/Pneumonitis ^d	2 (3,2)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] 0,2921
ILD/Pneumonitis ^d	5 (7,9)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] 0,0653

TB01	Dato-DXd N = 63		ICC N = 55		Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
IRR ^d	18 (28,6)	NE [NE; NE]	10 (18,2)	NE [NE; NE]	1,61 [0,74; 3,49] 0,2256
Orale Mukositis (Stomatitis) ^d	34 (54,0)	3,4 [1,2; NE]	11 (20,0)	NE [NE; NE]	3,54 [1,78; 7,01] 0,0001
Schleimhautent- zündung außer oraler Mukositis / Stomatitis ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Toxizität an der Augenoberfläche ^d	36 (57,1)	4,2 [2,4; 11,0]	8 (14,5)	NE [13,5; NE]	3,72 [1,72; 8,04] 0,0004
Schwere UESI (CTC	CAE-Grad ≥3)				
Adjudizierte ILD/Pneumonitis ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
ILD/Pneumonitis ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
IRR ^d	1 (1,6)	NE [NE; NE]	1 (1,8)	NE [NE; NE]	0,84 [0,05; 13,44] 0,9018
Orale Mukositis (Stomatitis) ^d	4 (6,3)	NE [NE; NE]	2 (3,6)	NE [NE; NE]	1,78 [0,33; 9,75] 0,4981
Schleimhautent- zündung außer oraler Mukositis / Stomatitis ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Toxizität an der Augenoberfläche ^d	2 (3,2)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] 0,3202
Schwerwiegende UE	SI				
Adjudizierte ILD/Pneumonitis ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
ILD/Pneumonitis ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
IRR ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	1 (1,8)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,2579
Orale Mukositis (Stomatitis) ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Schleimhautent- zündung außer oraler Mukositis / Stomatitis ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE

TB01	Dato-DXd N = 63		ICC N = 55		Dato-DXd vs. ICC
	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl der Ereignisse n (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Toxizität an der Augenoberfläche ^d	0 (0,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan;

HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung;

IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; KI: Konfidenzintervall; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Tabelle 4-63: Ergebnisse nach Anwendung der Anhebungsregel für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die alle 4 Kriterien zur Prüfung der Anhebungsregel erfüllen – mSAS A

TB01	ZP: kein sign. Effekt (p≥0,05)	SP: sign. Effekt (p<0,05)	ZP und nZP: gleiche Effektrichtung		ZP und nZP: keine sign. Interaktion (p≥0,05)	ZP: angeho- benes KI			
	p-Wert	p-Wert	ZP: HRª	nZP: HRª	p-Wert	HR ^b [85 %-KI]			
Jegliche UESI	Jegliche UESI								
Adjudizierte ILD/Pneumonitis ^c	0,2921	0,0007	NE	NE	>0,9999	NE [NE; NE]			
ILD/Pneumonitis ^c	0,0653	0,0066	NE	4,50	0,9906	NE [NE; NE]			
IRR°	0,2256	0,0006	1,59	1,69	0,8094	1,61 [0,91; 2,84]			
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥3)									
Orale Mukositis / Stomatitis ^c	0,4981	0,0074	1,77	3,36	0,4464	1,78 [0,51; 6,21]			
Toxizität an der Augenoberfläche ^c	0,3202	0,0357	NE	NE	0,9991	NE [NE; NE]			

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

- a: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells
- b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells
- c: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; KI: Konfidenzintervall; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; nZP: Nicht-Zielpopulation; sign.: Signifikant; SP: Studienpopulation; TB01: TROPION-Breast01;

UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ZP: Zielpopulation

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zeigen sich bei der Analyse der UESI jegliche orale Mukositis (Stomatitis) und jegliche Toxizität an der Augenoberfläche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Dato-DXd gegenüber ICC (siehe Tabelle 4-62).

Für alle weiteren jeglichen, schweren und schwerwiegenden UESI ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die UESI jegliche adjudizierte ILD/Pneumonitis, jegliche ILD/Pneumonitis, jegliche IRR, schwere orale Mukositis / Stomatitis und schwere Toxizität an der Augenoberfläche führt die Anwendung der Anhebungsregel nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 4-63). Für alle weiteren UESI werden die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden nicht erfüllt (siehe Tabelle 4-16).

Die Kaplan-Meier-Kurven der UESI hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Ereignis sind in Anhang 4-G für mSAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zeigen sich bei der Analyse der UE nach SOC und PT statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd gegenüber ICC bei den SOC Untersuchungen (PT Neutrophilenzahl erniedrigt), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (gesamte SOC und PT Appetit vermindert) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (gesamte SOC und PT Neutropenie). Statistisch signifikante Nachteile liegen für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (gesamte SOC und PT Übelkeit, Stomatitis und Obstipation) und Augenerkrankungen (gesamte SOC und PT Trockenes Auge) vor (siehe Anhang 4-G).

Die Anwendung der Anhebungsregel wurde für alle UE nach SOC/PT geprüft. Wurden die ersten beiden Bedingungen der Anhebungsregel nicht erfüllt, fand keine weitere Betrachtung statt. Bei sieben UE nach SOC/PT fiel der Effekt in der Studienpopulation statistisch signifikant (p<0,05) und in der Zielpopulation nicht statistisch signifikant aus, lag aber unter der Schwelle von 15 % (0,15≥p≥0,05). Für diese UE nach SOC/PT wurden zusätzlich Kriterien 3 und 4 zur Anwendbarkeit der Anhebungsregel geprüft (siehe Anhang 4-G). Im Zuge dieser Auswertungen ergibt sich für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom), Untersuchungen (gesamte SOC), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (gesamte SOC) sowie Leberund Gallenerkrankungen (gesamte SOC) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dato-DXd in der Zielpopulation. Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

(PT Erbrechen) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dato-DXd in der Zielpopulation (siehe Anhang 4-G).

Für die schwerwiegenden UE nach SOC und PT ergeben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (gesamte SOC) sind zwar alle Kriterien der Anhebungsregel erfüllt, aufgrund fehlender Ereignisse unter Dato-DXd lässt sich das HR jedoch nicht bestimmen (siehe Anhang 4-G).

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT zeigen sich zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd gegenüber ICC bei der SOC Untersuchungen (gesamte SOC) sowie bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (gesamte SOC). Für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT Leukopenie) sind zwar alle Kriterien der Anhebungsregel erfüllt, aufgrund fehlender Ereignisse unter Dato-DXd lässt sich das HR jedoch nicht bestimmen (siehe Anhang 4-G).

Die Ergebnisse und Kaplan-Meier-Kurven der UE nach SOC und PT hinsichtlich der medianen Zeit bis zum Ereignis sind in Anhang 4-G für mSAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt.

PRO-CTCAE

Die Anzahl der Ereignisse je PRO-CTCAE sowie die Rücklaufquoten sind in Anhang 4-G für mSAS A (finaler Datenschnitt) dargestellt.

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

Nicht zutreffend. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 umfassend erläutert. Auf Endpunktebene liegen keine weiteren Aspekte vor, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Demnach ist eine vollständige Übertragbarkeit der beschriebenen Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen.

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. ²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0.05) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- 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.

_

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-64: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

TB01	Alter	Abstammung	Geografische Region	ECOG-Performance- Score	Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors	Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen	Hirnmetastasen	Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs
Mortalität								
OS	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität								
Progressionsfreies Überleben	_							
PFS (BICR)	•	•	•	•	•	•	•	•
PFS (Prüfärzt*in) ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFS2	•	•	•	•	•	•	•	•
Tumoransprechen								
ORR (BICR)	•	•	•	•	•	•	•	•
ORR (Prüfärzt*in) ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DCR (BICR)	•	•	•	•	•	•	•	•
DoR (BICR)	•	n.d.	•	•	•	n.d.	•	n.d.
Zeit bis zur Folgetherapie								
TFST	•	•	•	•	•	•	•	•
TSST	•	•	•	•	•	•	•	•

TB01 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	Alter	Abstammung	Geografische Region	ECOG-Performance- Score	Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors	Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen	Hirnmetastasen	Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs
Fatigue	•	•		•	•	•	•	
Übelkeit und Erbrechen						•		
Schmerz		•				•		
Dyspnoe	•	•	•	•	•	•	•	•
Schlaflosigkeit	•	•	•	•	•	•	•	•
Appetitverlust	•	•	•	•	•	•	•	•
Obstipation	•	•	•	•	•	•	•	•
Diarrhö	•	•	•	•	•	•	•	•
Finanzielle Schwierigkeiten	•	•	•	•	•	•	•	•
EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskalen	1			1				
Symptomskala Arme	•	•	•	•	•	•	•	•
Symptomskala Brust	•	•	•	•	•	•	•	•
EORTC IL117		1	1	1	1			_ I
Trockene Augen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Mundschmerzen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Wunder Mund	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS	•	•	•	•	•	•	•	•

TB01	Alter	Abstammung	Geografische Region	ECOG-Performance- Score	Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors	Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen	Hirnmetastasen	Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs
PGI					_			
PGI-S	•	•	•	•	•	•	•	•
PGI-C	•	•	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und	d globaler Gesundh	neitsstatus						
Körperliche Funktion	•	•	•	•	•	•	•	•
Rollenfunktion	•	•	•	•	•	•	•	•
Emotionale Funktion	•	•	•	•	•	•	•	•
Kognitive Funktion	•	•	•	•	•	•	•	•
Soziale Funktion	•	•	•	•	•	•	•	•
Globaler Gesundheitsstatus	•	•	•	•	•	•	•	•
Sicherheit								
UE	•	•	•	•	•	•	•	•
PRO-CTCAE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

TB01					ng oors	apie ınen		e. :e
			egion	nance-	vendu Inhibit	nother ärzt*ir	u	eriger nes tors b
		gung	sche R	erforn	e Ver K4/6-1	r Chen e Prüf	ıstaseı	r vorh ung ei Inhibi bs
	er	stamn	ografis	OG-P	rherig es CD	ıhl der rch die	nmet:	uer de rwend K4/6- ıstkre
	Alt	Ab	Ž	EC Sco	Voj ein	Wa	чн	Day CD CD

^{•:} A priori geplante Subgruppenanalyse. o: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IL: Item Library; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; PGI: Patient's Global Impression; PGI-C: Patient's Global Impression of Severity; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TB01: TROPION-Breast01; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-65 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.

a: Es werden keine Sensitivitätsanalysen auf Subgruppenebene durchgeführt.

Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für TROPION-Breast01 – mFAS A

TB01			uo	- ə ɔ1	ibitors	ırch		gen s
	Alter	Abstammung	Geografische Region	ECOG-Performance- Score	Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors	Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen	Hirnmetastasen	Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs
Mortalität								
OS	0,0670	0,7287	0,8434	0,0087	0,5637	0,0502	0,5611	0,3752
Morbidität								
Progressionsfreies Überleben ^a								
PFS (BICR)	0,1537	0,9453	0,7903	0,1095	0,8546	0,7914	0,8097	0,2852
PFS2	0,2206	0,7668	0,7733	0,0002	0,8208	0,3491	0,5371	0,7770
Tumoransprechen ^a								
ORR (BICR)	0,2871	0,0657	0,0240	0,3235	0,2680	0,5917	0,3264	0,9977
DCR (BICR)	0,8851	0,4453	0,3909	0,5651	0,9636	0,4003	0,7574	0,1157
DoR (BICR)	0,5310	k.A.	0,8603	0,0714	0,7658	k.A.	0,0884	k.A.
Zeit bis zur Folgetherapie								
TFST	0,6372	0,2106	0,9463	0,0032	0,8367	0,1815	0,4643	0,9092
TSST	0,2222	0,6590	0,5764	0,0011	0,9015	0,3445	0,3915	0,2871
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen								
Fatigue	0,1522	0,0041	0,0328	0,4165	0,7279	0,2627	0,3355	0,3423
Übelkeit und Erbrechen	0,4399	0,6792	0,3183	0,8976	0,9870	0,8492	0,5690	0,6335
Schmerz	0,6301	0,5716	0,6294	0,8201	0,3961	0,3183	0,1935	0,8066

TB01	Alter	Abstammung	Geografische Region	ECOG-Performance- Score	Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors	Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen	Hirnmetastasen	Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs
Dyspnoe	0,3345	0,5456	0,0093	0,3922	0,3029	0,3466	0,1083	0,0818
Schlaflosigkeit	0,7219	0,8645	0,1884	0,7149	0,2445	0,8938	0,9670	0,6744
Appetitverlust	0,8330	0,1555	0,0493	0,9122	0,6526	0,6769	0,0906	0,7246
Obstipation	0,2712	0,2397	0,4350	0,0108	0,6016	0,1660	0,7549	0,1354
Diarrhö	0,7698	0,9426	0,9822	0,0065	0,4985	0,9777	0,1670	0,0770
Finanzielle Schwierigkeiten	0,9706	0,0651	0,0966	0,2814	0,7654	0,1288	0,6475	0,5448
EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskale	en							
Symptomskala Arme	0,1612	0,4282	0,8393	0,0895	0,5176	0,2631	0,5892	0,2331
Symptomskala Brust	0,3900	0,9650	0,2878	0,1829	0,7216	0,9675	>0,9999	0,8553
EORTC IL117								
Trockene Augen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mundschmerzen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Wunder Mund	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
EQ-5D VAS	0,0922	0,9896	0,3458	0,3235	0,1433	0,3370	0,8020	0,7981
PGI		•	•					•
PGI-S	0,4346	0,6750	0,7054	0,6612	0,2664	0,3932	0,9023	0,9076
PGI-C	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

TB01			uo	-93	dung bitors	rch		gen s bei
		bn	Regi	rman	erwen 6-Inhi	pie du 'inner	sen	rheri eines Ibitor
		unu	fische	.Perfo	ige Ve DK4//	er theraj färzt³	tasta	ler vo dung 5-Inhi
	Alter	Abstammung	Geografische Region	ECOG-Performance- Score	Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors	Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen	Hirnmetastasen	Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		₹	9		> 5	>	<u> </u>	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und	globaler Gesundh	eitsstatus						
Körperliche Funktion	0,9022	0,3342	0,9755	0,0704	0,7154	0,9300	0,5580	0,0691
Rollenfunktion	0,7086	0,3221	0,1702	0,0183	0,0462	0,9056	0,4869	0,0439
Emotionale Funktion	0,3679	0,9712	0,1965	0,2368	0,5316	0,9109	0,2768	0,0419
Kognitive Funktion	0,9856	0,4106	0,6945	0,1739	0,5982	0,5449	0,1928	0,5027
Soziale Funktion	0,8540	0,6716	0,9661	0,7806	0,5957	0,0078	0,5177	0,1397
Globaler Gesundheitsstatus	0,1697	0,1917	0,0874	0,1197	0,9044	0,8312	0,5356	0,2963
Sicherheit								
UE	0,7885	0,5257	0,9379	0,9657	0,9195	0,1347	0,2047	0,7235
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,0883	0,2384	0,0274	0,3092	0,9852	0,1153	0,9892	0,3415
SUE	0,8271	k.A.	k.A.	k.A.	0,9915	0,9999	0,9935	k.A.
Therapieabbruch aufgrund von UE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI								
Adjudizierte ILD/Pneumonitis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
ILD/Pneumonitis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
IRR	0,4732	0,9166	0,8941	0,8632	0,9903	0,6975	0,9912	0,9321
Orale Mukositis (Stomatitis)	0,1924	0,8397	0,4777	0,9101	0,6724	0,7452	0,9884	0,3293

TB01	Alter	Abstammung	Geografische Region	ECOG-Performance- Score	Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors	Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen	Hirnmetastasen	Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs
Schleimhautentzündung außer oraler Mukositis / Stomatitis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Toxizität an der Augenoberfläche	0,6863	0,5552	0,6712	0,3952	0,8401	0,5960	0,9883	0,7125
Schwere UESI			1		1	1	I	
Adjudizierte ILD/Pneumonitis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
ILD/Pneumonitis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
IRR	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Orale Mukositis (Stomatitis)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schleimhautentzündung außer oraler Mukositis / Stomatitis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Toxizität an der Augenoberfläche	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI	·							
Adjudizierte ILD/Pneumonitis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
ILD/Pneumonitis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
IRR	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Orale Mukositis (Stomatitis)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schleimhautentzündung außer oraler Mukositis / Stomatitis	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Toxizität an der Augenoberfläche	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

TB01	Alter	Abstammung	Geografische Region	ECOG-Performance- Score	Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors	Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen	Hirnmetastasen	Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs
UE nach SOC/PT		T	T			I	ı	
Augenerkrankungen	0,9396	0,7101	0,1610	0,3453	0,3471	0,8032	0,9885	0,2179
Augenerkrankungen: Trockenes Auge	0,9901	0,9928	0,3813	0,9885	0,5619	0,3731	0,9996	0,3373
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,7288	0,4621	0,7914	0,1686	0,8606	0,8325	0,9905	0,3799
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie	0,5352	0,1197	0,9829	0,5017	0,9925	0,6201	0,9911	0,8222
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,6207	0,3660	0,9152	0,8849	0,6552	0,2558	0,0443	0,9718
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation	0,7740	0,3583	0,7089	0,7890	0,1159	0,0588	0,4503	0,7056
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit	0,3455	0,2174	0,6803	0,9443	0,9237	0,5417	0,1967	0,7508
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis	0,5844	0,9329	0,4759	0,9174	0,6655	0,8959	0,9892	0,4233
Untersuchungen: Neutrophilenzahl erniedrigt	0,9925	0,9944	0,9920	0,5402	0,9927	0,9902	0,9921	NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,2223	0,9717	0,9849	0,9686	0,9660	0,1078	0,4750	0,5103
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert	0,0955	0,5404	0,6985	0,7426	0,9911	0,3747	0,9906	NA

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

TB01	Alter	Abstammung	Geografische Region	ECOG-Performance- Score	Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors	Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen	Hirnmetastasen	Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC/PT	['							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,9920	NA	0,9920	NA	0,9953	>0,9999	0,9942	NA
Untersuchungen	0,3322	NA	NA	NA	0,9919	0,5396	0,9924	NA

a: Es werden keine Sensitivitätsanalysen auf Subgruppenebene durchgeführt.

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; IL: Item Library; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; k.A.: Keine Auswertung aufgrund geringer Anzahl an Patient*innen bzw. Ereignissen; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; NA: Nicht zutreffend; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; PGI: Patient's Global Impression; Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PT: Preferred Term Class nach MedDRA; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB01: TROPION-Breast01; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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 α-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 α-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.

4.3.1.3.2.1 Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dat	co-DXd	1	CCC	Dato-DXd vs. ICC	Inter- aktion
Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppenausprägung	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^d
OSe						
ECOG-PS						
0	27/35 (77,1)	17,2 [13,7; 20,2]	18/33 (54,5)	23,5 [11,8; NE]	1,76 [0,96; 3,24] 0,0652	0.0097
≥1	17/28 (60,7)	17,6 [10,0; NE]	18/22 (81,8)	11,4 [6,7; 14,1]	0,52 [0,27; 1,02] 0,0517	0,0087

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall;

mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

TB01: TROPION-Breast01

Für den Endpunkt OS ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *ECOG-PS*. Allerdings zeigen sich in keiner der beiden Subgruppenausprägungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: p-Wert des Interaktionsterms eines stratifizierten Cox-Proportional.Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten

e: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

4.3.1.3.2.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben aus RCT

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Da	to-DXd	ICC		Dato-DXd vs. ICC	Inter- aktion
Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppenausprägung	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^d
PFS2 ^e						
ECOG-PS						
0	27/35 (77,1)	11,1 [7,2; 13,7]	15/33 (45,5)	12,0 [8,2; NE]	1,85 [0,96; 3,56] 0,0621	0.0002
≥1	16/28 (57,1)	12,7 [9,7; 18,6]	19/22 (86,4)	7,2 [3,9; 9,8]	0,28 [0,13; 0,59] 0,0004	0,0002

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Für den Endpunkt PFS2 ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal ECOG-PS. In der Kategorie 0 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie ≥ 1 zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind.

Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: p-Wert des Interaktionsterms eines stratifizierten Cox-Proportional.Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten

e: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

4.3.1.3.2.3 Morbidität – Tumoransprechen aus RCT

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd	ICC		Dato-DXd	vs. ICC		Inter- aktion
Endpunkt Subgruppen- merkmal Subgruppen- ausprägung	Anzahl Ereignisse n/N (%) [95 %-KI] ^a	Anzahl Ereignisse n/N (%) [95 %-KI] ^a	OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c	p-Wert ^d
ORR (BICR) ^e							
Geografische R	Cegion .						
Region 1 (USA, Kanada, Europa)	17/33 (51,5) [33,5; 69,2]	6/28 (21,4) [8,3; 41,0]		2,40 [1,10; 5,26]	30,09 [5,63; 50,93]	0,0166	0,0240
Region 2 (Rest der Welt)	5/30 (16,7) [5,6; 34,7]	8/27 (29,6) [13,8; 50,2]	0,48 [0,13; 1,69]	0,56 [0,21; 1,51]	-12,96 [-35,02; 9,24]	0,2484	-

a: KI berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl des Arztes; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TB01: TROPION-Breast01

Für den Endpunkt ORR (BICR) ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Geografische Region*. In der Kategorie *Region 1 (USA, Kanada, Europa)* zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. In der Kategorie *Region 2 (Rest der Welt)* zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

b: Berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Wald-KI, RD in Prozentpunkten

c: Berechnet mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test

d: Interaktions-p-Wert berechnet mittels Cochrans Q-Statistik

e: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

4.3.1.3.2.4 Morbidität – Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Da	to-DXd	ICC		Dato-DXd vs. ICC	Inter- aktion
Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppenausprägung	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^d
TFSTe						
ECOG-PS						
0	33/35 (94,3)	6,8 [5,3; 10,1]	31/33 (93,9)	5,8 [3,9; 7,5]	0,89 [0,54; 1,45] 0,6263	0.0022
≥1	26/28 (92,9)	9,4 [4,4; 13,4]	22/22 (100,0)	3,8 [1,7; 5,0]	0,27 [0,14; 0,54] <0,0001	0,0032
TSSTe						
ECOG-PS						
0	31/35 (88,6)	11,7 [9,2; 15,0]	25/33 (75,8)	12,5 [8,7; 17,7]	1,43 [0,83; 2,45] 0,1931	0,0011
≥1	23/28 (82,1)	15,1 [9,7; 17,8]	21/22 (95,5)	8,5 [5,0; 10,6]	0,40 [0,21; 0,74] 0,0028	0,0011

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance

Status; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall;

mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der

Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01;

TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Für den Endpunkt TFST ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal ECOG-PS. In der Kategorie 0 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie ≥ 1 zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind.

Die ergänzende Analyse des TSST bestätigt dieses Ergebnis.

Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: p-Wert des Interaktionsterms eines stratifizierten Cox-Proportional.Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten

e: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

4.3.1.3.2.5 Morbidität – EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	TB01 Dato-DXd ICC		CC	Dato-DXd vs. ICC	Inter- aktion	
Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppenausprägung	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^d
Fatigue ^e		<u>'</u>				
Geografische Region						
Region 1 (USA, Kanada, Europa)	15/33 (45,5)	2,1 [1,4; 2,8]	12/28 (42,9)	1,5 [0,7; 3,5]	0,93 [0,42; 2,02] 0,8358	0,0328
Region 2 (Rest der Welt)	15/30 (50,0)	2,8 [0,8; NE]	17/27 (63,0)	0,7 [0,7; 1,4]	0,32 [0,15; 0,66] 0,0015	0,0328
Abstammung						
Asiatisch	9/21 (42,9)	8,3 [0,8; NE]	15/21 (71,4)	0,7 [0,7; NE]	0,20 [0,07; 0,53] 0,0006	0,0041
Andere	19/32 (59,4)	2,1 [1,4; 2,8]	14/26 (53,8)	1,5 [0,7; 3,5]	0,92 [0,46; 1,85] 0,8085	0,0041
Dyspnoe ^e						
Geografische Region					,	
Region 1 (USA, Kanada, Europa)	11/33 (33,3)	4,2 [0,8; 8,3]	4/28 (14,3)	9,7 [5,6; NE]	2,04 [0,65; 6,42] 0,2152	0,0093
Region 2 (Rest der Welt)	7/30 (23,3)	NE [5,5; NE]	11/27 (40,7)	4,8 [0,7; NE]	0,32 [0,12; 0,83] 0,0143	0,0073
Appetitverlust ^e						
Geografische Region						
Region 1 (USA, Kanada, Europa)	10/33 (30,3)	5,6 [1,4; NE]	6/28 (21,4)	NE [1,4; NE]	0,99 [0,35; 2,75] 0,9865	0,0493
Region 2 (Rest der Welt)	11/30 (36,7)	11,1 [2,1; NE]	14/27 (51,9)	1,4 [0,7; 2,8]	0,28 [0,12; 0,64] 0,0014	0,0473
Obstipation ^e						
ECOG-PS						
0	14/35 (40,0)	5,5 [2,8; NE]	13/33 (39,4)	1,3 [0,7; 3,5]	0,36 [0,17; 0,77] 0,0082	0,0108
≥1	10/28 (35,7)	2,8 [0,8; NE]	4/22 (18,2)	9,7 [1,4; NE]	2,19 [0,68; 7,08] 0,1856	0,0108

TB01	TB01 Dato-DXd ICC		ICC		Dato-DXd vs. ICC	Inter- aktion
Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppenausprägung	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c	p-Wert ^d
Diarrhö ^e						
ECOG-PS						
0	5/35 (14,3)	NE [6,2; NE]	10/33 (30,3)	4,2 [0,7; 5,5]	0,16 [0,05; 0,48] 0,0003	0,0065
≥1	9/28 (32,1)	5,6 [2,8; NE]	4/22 (18,2)	7,6 [2,8; NE]	1,48 [0,45; 4,89] 0,5172	0,0063

- a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
- b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells
- c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test
- d: p-Wert des Interaktionsterms eines stratifizierten Cox-Proportional.Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten
- e: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TB01: TROPION-Breast01

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Fatigue ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Geografische Region* und *Abstammung*.

Für das Subgruppenmerkmal *Geografische Region* zeigen sich in der Kategorie *Region 1 (USA, Kanada, Europa)* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie *Region 2 (Rest der Welt)* zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind.

Für das Subgruppenmerkmal *Abstammung* zeigen sich in der Kategorie *Asiatisch* signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. In der Kategorie *Andere* zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Geografische Region*. In der Kategorie *Region 1 (USA, Kanada, Europa)* zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie *Region 2 (Rest der Welt)* zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Geografische Region*. In der Kategorie *Region 1 (USA, Kanada, Europa)* zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie *Region 2 (Rest der Welt)* zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Obstipation ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal ECOG-PS. In der Kategorie θ zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. In der Kategorie ≥ 1 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Diarrhö ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal ECOG-PS. In der Kategorie θ zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind. In der Kategorie ≥ 1 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die weiteren Symptomskalen des Endpunktes EORTC QLQ-C30 ergeben sich keine Effektmodifikationen durch Subgruppen.

Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.6 Morbidität – EORTC QLQ-BR45/IL116 – Symptomskalen aus RCT

Für den Endpunkt EORTC QLQ-BR45/IL116 ergeben sich keine Effektmodifikationen durch Subgruppen.

4.3.1.3.2.7 Morbidität – EORTC IL117 aus RCT

Für den Endpunkt EORTC IL117 ergeben sich keine Effektmodifikationen durch Subgruppen.

4.3.1.3.2.8 Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT

Für den Endpunkt EQ-5D VAS ergeben sich keine Effektmodifikationen durch Subgruppen.

4.3.1.3.2.9 Morbidität – PGI aus RCT

Für den Endpunkt PGI ergeben sich keine Effektmodifikationen durch Subgruppen.

4.3.1.3.2.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Da	to-DXd	ICC		Dato-DXd vs. ICC	Inter- aktion
Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppenausprägung	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^d
Rollenfunktione				l		
Vorherige Verwendung ein	es CDK4/6	6-Inhibitors				
Ja	23/52 (44,2)	2,1 [0,8; 5,5]	14/45 (31,1)	5,6 [0,8; NE]	1,36 [0,70; 2,64] 0,3564	0,0462
Nein	4/11 (36,4)	NE [0,7; NE]	6/10 (60,0)	1,5 [0,7; 6,2]	0,35 [0,10; 1,25] 0,0938	0,0402
ECOG-PS						
0	14/35 (40,0)	5,6 [0,8; NE]	14/33 (42,4)	1,5 [0,7; 5,6]	0,50 [0,23; 1,07] 0,0791	0,0183
≥1	13/28 (46,4)	2,1 [0,7; 4,2]	6/22 (27,3)	NE [0,8; NE]	2,13 [0,81; 5,64] 0,1184	0,0183
Dauer der vorherigen Verv	vendung ei	nes CDK4/6-In	hibitors bei	Brustkrebs		
≤12 Monate	10/22 (45,5)	1,4 [0,7; 4,2]	4/19 (21,1)	NE [0,8; NE]	2,97 [0,92; 9,56] 0,0572	0,0439
>12 Monate	12/29 (41,4)	5,5 [0,8; 5,6]	11/27 (40,7)	1,5 [0,7; 5,6]	0,71 [0,31; 1,63] 0,4238	0,0439
Emotionale Funktion ^e						
Dauer der vorherigen Verv	vendung ei	nes CDK4/6-In	hibitors bei	Brustkrebs		
≤12 Monate	6/22 (27,3)	NE [1,4; NE]	1/19 (5,3)	NE [7,9; NE]	5,23 [0,62; 43,93] 0,0894	0,0419
>12 Monate	10/29 (34,5)	7,1 [2,8; NE]	10/27 (37,0)	3,5 [0,7; 6,3]	0,49 [0,20; 1,20] 0,1167	0,0419
Soziale Funktion ^e						
Wahl der Chemotherapie a	lurch die P	rüfärzt*innen			,	
Capecitabin	8/21 (38,1)	2,2 [0,7; NE]	7/9 (77,8)	0,7 [0,7; 2,8]	0,38 [0,13; 1,10] 0,0722	
Eribulin	15/31 (48,4)	2,8 [1,4; 5,7]	11/41 (26,8)	3,5 [1,5; NE]	1,32 [0,60; 2,92] 0,4940	0,0078
Vinorelbin	2/11 (18,2)	NE [0,7; NE]	3/5 (60,0)	1,3 [0,7; NE]	0,15 [0,02; 0,89] 0,0168	

TB01	Dato-DXd		ICC		Dato-DXd vs. ICC	Inter- aktion
Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppenausprägung	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^d

- a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
- b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells
- c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test
- d: p-Wert des Interaktionsterms eines stratifizierten Cox-Proportional.Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten
- e: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

Abkürzungen: CDK: Cyclin-abhängige Kinase; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Vorherige Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors*, *ECOG-PS* und *Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs*. Jedoch zeigen sich in keinen der einzelnen Subgruppenkategorien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Dauer der vorherigen Verwendung eines CDK4/6-Inhibitors bei Brustkrebs*. Jedoch zeigen sich in keinen der einzelnen Subgruppenkategorien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal Wahl der Chemotherapie durch die Prüfärzt*innen. In den Kategorien Capecitabin und Eribulin zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Vinorelbin zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind.

Für die weiteren Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des Endpunktes EORTC QLQ-C30 ergeben sich keine Effektmodifikationen durch Subgruppen.

Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.11 Sicherheit- unerwünschte Ereignisse aus RCT

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mFAS A

TB01	Dato-DXd		ICC		ICC Dato-I		Dato-DXd vs. ICC	Inter- aktion
Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppenausprägung	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	Anzahl Ereig- nisse n/N (%)	Zeit bis zum Ereignis in Monaten Median [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^d		
Schwere UE (CTCAE-Gr	ad ≥3) ^e							
Geografische Region								
Region 1 (USA, Kanada, Europa)	12/33 (36,4)	7,6 [5,0; NE]	13/28 (46,4)	4,1 [0,8; NE]	0,58 [0,26; 1,28] 0,1718	0.0274		
Region 2 (Rest der Welt)	5/30 (16,7)	NE [NE; NE]	18/27 (66,7)	1,4 [0,7; 7,4]	0,15 [0,05; 0,41] <0,0001	0,0274		

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TB01: TROPION-Breast01; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ergeben sich Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Geografische Region*. In der Kategorie *Region 1 (USA, Kanada, Europa)* zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie *Region 2 (Rest der Welt)* zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind.

Für alle weiteren UE und UESI ergeben sich keine Effektmodifikationen durch Subgruppen.

Die Subgruppenergebnisse der UE nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt. Für UE nach SOC und PT ergeben sich für die SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (gesamte SOC) Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal *Hirnmetastasen*. In der Kategorie *Ja* zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie *Nein* zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dato-DXd, die gleichgerichtet zum Haupteffekt sind.

Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

b: Berechnet mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: p-Wert des Interaktionsterms eines stratifizierten Cox-Proportional.Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten

e: Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt (24.07.2024)

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).

Studie	Quellen
TB01	Publikation (51)
	Klinischer Studienbericht (56)
	Studienregistereinträge (52–55)
Abkürzungen: TB01: TROPION-Breast01	,

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 Einbzw. 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 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutre	effend				

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 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studie	Studie Intervention		<vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""></vergleichs-<></th></vergleichs-<>	<vergleichs-< th=""></vergleichs-<>
Studien			therapie 2>	therapie 3>
Nicht zutreffend				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung	
Nicht zutref	Fend	

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für < Endpunkt xxx > aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)			
Nicht zutre	Nicht zutreffend			

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	elität der	eit der adäquate mg von elevanten	Verblin	dung	ängige ng	Aspekte
Studie	Zeitliche Paralle Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäqu Berücksichtigung vo prognostisch relevan Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhän Berichterstattung	Keine sonstigen
Nicht zutreffend	., .					

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutre	effend				

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.

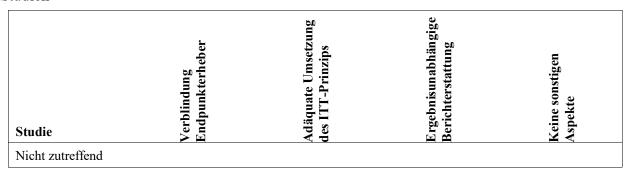
Tabelle 4-80: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung	
Nicht zutref	fend	

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 4-81: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien



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 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
Nicht zutre	ffend				

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 4-83: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung	
Nicht zutref	fend	

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.

Vorliegende Evidenz

Die vorliegende Nutzenbewertung von Dato-DXd basiert auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Phase III-Zulassungsstudie TROPION-Breast01 bei erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

Die Studie TROPION-Breast01 entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO der Evidenzstufe Ib und stellt damit den höchsten Evidenzgrad zur Bewertung von Dato-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird unter Anwendung der Anhebungsregel das mFAS A herangezogen, welches die vom G-BA definierte Teilpopulation a) im Anwendungsgebiet abdeckt. Eine Auswertung mittels Anhebungsregel ist in Situationen angebracht, in denen – wie im vorliegenden Dossier – die Gesamtpopulation in eine bewertungsrelevante Zielpopulation und eine komplementäre Nicht-Zielpopulation aufgeteilt werden kann. Gemäß der Anhebungsregel kann für jeden Endpunkt separat der Test auf statistische Signifikanz auf Basis Signifikanzniveaus angehobenen von 15 % erfolgen, sofern IQWiG-Arbeitspapier zu Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen definierten Kriterien erfüllt sind (1).

Studienqualität

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 ist insgesamt als hoch zu bewerten. Die Zuteilung zu den beiden Behandlungsarmen erfolgte verdeckt durch ein IRT, bei dem für alle Patient*innen eine einzigartige sequenzielle Randomisierungsnummer erzeugt wurde. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS bzw. des SAS, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial der Studie TROPION-Breast01 ist als niedrig anzusehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund der unterschiedlichen notwendigen Prämedikationen in den Behandlungsarmen und der Unterschiede der Toxizitätsprofile der Studienmedikation wurde in der Studie TROPION-Breast01 in Absprache mit den Zulassungsbehörden ein offenes Studiendesign gewählt. Die fehlende Verblindung der Studie führt jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit auf Studienebene, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (61).

Die im Vergleichsarm der Studie verwendete Behandlung mit einer ICC (Gemcitabin, Capecitabin oder Eribulin oder Vinorelbin oder anthrazyklin- oder taxanhaltige Therapie) entspricht unter Ausschluss von Patient*innen, die der Behandlung mit dem in Deutschland im Anwendungsgebiet nicht verordnungsfähigen Gemcitabin zugeordnet waren, der deutschen S3-Leitlinienempfehlung für die vorliegende Erkrankungssituation (vgl. Modul 3 des vorliegenden Dossiers) (3). Somit stimmt die Behandlung im Vergleichsarm mit der deutschen Versorgungsrealität überein. In der Gesamtschau sind die Studienergebnisse der Studie TROPION-Breast01 gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Das Verzerrungspotenzial der Studie TROPION-Breast01 ist als niedrig anzusehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist insgesamt als hoch zu bewerten.

Alle in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind im Anwendungsgebiet etabliert und wurden in der Studie standardisiert erfasst und ausgewertet. Die unmittelbare Patientenrelevanz der herangezogenen Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 begründet.

Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das OS, das PFS, das Tumoransprechen und die Zeit bis zur Folgetherapie aufgrund der Bewertung anhand objektiver Kriterien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist lediglich bei patientenberichteten Endpunkten und den UE von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen.

Aussagekraft der Nachweise

Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Dato-DXd. Das Verzerrungspotenzial der vorliegenden Evidenz wird unter Berücksichtigung der adäquaten Randomisierung und Umsetzung des ITT-Prinzips, der angemessenen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sowie der hohen Validität und ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte sowie dem Fehlen sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte als niedrig bewertet. Somit lässt sich auf Basis der Studie TROPION-Breast01 ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Dato-DXd ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Erwachsene Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Eine Heilung ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr möglich. Als wichtigste Therapieziele stehen daher ein schnelles und anhaltendes Therapieansprechen sowie die Verzögerung der Krankheitsprogression und weiterer Folgetherapien bei gleichzeitiger Symptomkontrolle und Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund.

Die bisher zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs verfügbaren Therapieoptionen können die Anforderungen an eine optimale Versorgung der Patient*innen in der palliativen Situation nur begrenzt erfüllen (vgl. Modul 3 des vorliegenden Dossiers). Nach Ausschöpfung der verfügbaren endokrinen Therapien stehen nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich fast ausschließlich auf Chemotherapien beschränken. Alternative, zielgerichtete Optionen wie die ADC T-DXd oder SG sind nur für Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs nach einer Chemotherapie im metastasierten Stadium bzw. für Patient*innen, die bereits mehrere vorherige systemische Therapien erhalten haben, zugelassen. Es besteht somit weiterhin ein erheblicher Bedarf für eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für alle Patient*innen im Anwendungsgebiet.

Dato-DXd trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebenen Chemotherapien entsprechen der benannten zVT für die in der vorliegenden

Nutzenbewertung bestimmten Teilpopulation a) (vgl. Abschnitte 4.2.1 und 4.3.1.2.1). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT für diese Teilpopulation direkt abzubilden.

Für die Teilpopulationen b) und c) des vorliegenden Anwendungsgebietes liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulationen daher nicht belegt.

Nachfolgend wird der Zusatznutzen für die Teilpopulation a) beschrieben, d. h. für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablem oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dato-DXd werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens berücksichtigt. Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dato-DXd im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01. Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-84 zusammengefasst. Die Ergebnisse der Studie TROPION-Breast01 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-84: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Datopotamab deruxtecan gegenüber der zVT auf Endpunktebene – mFAS A/mSAS A

	Patient*innen mi Mediane Zeit in M		HR [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des			
Endpunkt	Dato-DXd	ICC					
	N = 63	N = 55		Zusatznutzens			
Mortalität							
OS	44 (69,8) 17,5 [15,2; 20,2]	36 (65,5) 14,1 [11,1; 23,0]	1,05 [0,67; 1,64] 0,8369	Zusatznutzen nicht belegt			
Morbidität							
Progressionsfreies Übe	Progressionsfreies Überleben						
PFS (BICR)	37 (58,7) 7,6 [4,4; 9,7]	36 (65,5) 4,5 [4,0; 6,0]	0,61 [0,38; 0,98] 0,0395	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen			
PFS2	43 (68,3) 11,7 [9,9; 14,7]	34 (61,8) 8,6 [7,2; 12,0]	0,79 [0,56; 1,11] ^b 0,3044	Zusatznutzen nicht belegt			
Tumoransprechen							
ORR (BICR)	22 (34,9) [23,3; 48,0]	14 (25,5) [14,7; 39,0]	1,37° [0,91; 2,08] ^b 0,2418	Zusatznutzen nicht belegt			

	Patient*innen mi Mediane Zeit in M		HR [95 %-KI]	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß
Endpunkt	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55	p-Wert	des Zusatznutzens
DoR (BICR)	8 (12,7) 7,1 [4,5; NE]	7 (12,7) 6,0 [4,9; NE]	0,65 [0,30; 1,39] ^b 0,4146	Zusatznutzen nicht belegt
DCR (BICR)	49 (77,8) [65,5; 87,3]	37 (67,3) [53,3; 79,3]	1,16° [0,98; 1,37] ^b 0,2212	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur Folgethera	pie			
TFST	59 (93,7) 8,3 [5,6; 10,7]	53 (96,4) 4,5 [3,3; 6,0]	0,59 [0,41; 0,87] 0,0069	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TSST	54 (85,7) 12,0 [11,0; 15,7]	46 (83,6) 9,7 [8,5; 12,2]	0,81 [0,60; 1,09] ^b 0,3064	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 – Sy	ymptomskalen			
Fatigue	30 (47,6) 2,2 [1,4; 5,5]	29 (52,7) 1,3 [0,7; 1,4]	0,54 [0,32; 0,92] 0,0243	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	23 (36,5) 7,0 [2,8; NE]	15 (27,3) 4,8 [1,4; NE]	0,89 [0,46; 1,74] 0,7264	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	18 (28,6) 9,7 [4,2; NE]	22 (40,0) 2,1 [0,8; 2,8]	0,36 [0,19; 0,69] 0,0012	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Dyspnoe	18 (28,6) 8,3 [4,2; NE]	15 (27,3) 5,6 [2,8; NE]	0,73 [0,44; 1,22] ^b 0,3824	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	21 (33,3) 10,5 [4,2; NE]	12 (21,8) 10,3 [5,6; NE]	0,94 [0,45; 1,97] 0,8616	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	21 (33,3) 8,3 [2,7; NE]	20 (36,4) 1,4 [0,8; 9,7]	0,47 [0,2480; 0,8975] ^e 0,0228	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Obstipation	24 (38,1) 5,5 [2,8; NE]	17 (30,9) 3,5 [1,3; NE]	0,82 [0,44; 1,53] 0,5591	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	14 (22,2) NE [5,6; NE]	14 (25,5) 5,5 [2,8; NE]	0,48 [0,28; 0,84] ^b 0,0546	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	19 (30,2) 12,5 [3,5; NE]	12 (21,8) NE [3,4; NE]	1,01 [0,49; 2,10] 0,9705	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR45/IL	116			
Symptomskala Arme	19 (30,2) 10,3 [2,8; NE]	19 (34,5) 1,4 [0,7; 11,1]	0,54 [0,33; 0,88] ^b 0,0730	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

		it Ereignis, n (%) Ionaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß	
Endpunkt	$ \begin{array}{c} \text{Dato-DXd} \\ \text{N} = 63 \end{array} $	ICC N = 55	p-Wert	des Zusatznutzens	
Symptomskala Brust	12 (19,0) NE [4,2; NE]	9 (16,4) 13,8 [5,6; NE]	1,09 [0,44; 2,69] 0,8335	Zusatznutzen nicht belegt	
EORTC IL117					
Trockene Augen	0 (0,0) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt	
Mundschmerzen	0 (0,0) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt	
Wunder Mund	0 (0,0) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt	
EQ-5D VAS	21 (33,3) 5,6 [2,1; NE]	10 (18,2) NE [2,8; NE]	1,42 [0,66; 3,09] 0,3725	Zusatznutzen nicht belegt	
PGI					
PGI-S	21 (33,3) 6,2 [2,1; NE]	15 (27,3) 1,4 [1,4; NE]	0,73 [0,37; 1,45] 0,3774	Zusatznutzen nicht belegt	
PGI-C	1 (1,6) 1,4 [NE; NE]	1 (1,8) 1,4 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	Zusatznutzen nicht belegt	
Gesundheitsbezogene	Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30 – Fi	ınktionsskalen und glob	baler Gesundheitsstatu	<i>ts</i>		
Körperliche Funktion	23 (36,5) 5,6 [2,1; NE]	15 (27,3) 5,5 [1,4; NE]	1,01 [0,52; 1,94] 0,9556	Zusatznutzen nicht belegt	
Rollenfunktion	27 (42,9) 4,2 [1,4; 5,7]	20 (36,4) 2,8 [0,8; 6,2]	1,03 [0,57; 1,84] 0,9128	Zusatznutzen nicht belegt	
Emotionale Funktion	22 (34,9) 7,1 [3,5; NE]	13 (23,6) 6,3 [3,5; NE]	0,90 [0,44; 1,84] 0,8045	Zusatznutzen nicht belegt	
Kognitive Funktion	27 (42,9) 2,2 [1,4; 8,3]	23 (41,8) 2,1 [1,4; 3,5]	0,75 [0,42; 1,32] 0,3087	Zusatznutzen nicht belegt	
Soziale Funktion	25 (39,7) 5,6 [2,1; 12,5]	21 (38,2) 2,8 [1,4; 6,2]	0,61 [0,39; 0,95] ^b 0,1021	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	
Globaler Gesundheitsstatus	30 (47,6) 2,8 [1,4; 5,6]	23 (41,8) 2,1 [1,4; 4,1]	0,75 [0,50; 1,13] ^b 0,3345	Zusatznutzen nicht belegt	
Sicherheit ^d					
UE	61 (96,8) 0,2 [0,1; 0,3]	53 (96,4) 0,3 [0,2; 0,5]	1,07 [0,73; 1,57] 0,7420	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	17 (27,0) NE [7,6; NE]	31 (56,4) 2,8 [0,9; 11,7]	0,35 [0,19; 0,64] 0,0003	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
SUE	7 (11,1) NE [NE; NE]	9 (16,4) NE [12,2; NE]	0,51 [0,24; 1,05] ^b 0,1732	Zusatznutzen nicht belegt	

E. L. L.		it Ereignis, n (%) Ionaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß
Endpunkt	Dato-DXd N = 63	ICC N = 55	p-Wert	des Zusatznutzens
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (3,2) NE [NE; NE]	4 (7,3) NE [12,2; NE]	0,25 [0,04; 1,39] 0,0888	Zusatznutzen nicht belegt

- a: Mediane Ereigniszeiten nur dargestellt für Time-To-Event-Analysen
- b: 85 %-KI gemäß Anhebungsregel
- c: RR als Effektschätzer für binäre Endpunkte
- d: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt über die Gesamtraten der UE. UE nach SOC/PT sowie UESI werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und sind daher nicht aufgeführt.
- e: Zusätzliche Nachkommastelle berechnet, um zu prüfen, ob sich das Konfidenzintervall unterhalb der Relevanzschwelle befindet

Abkürzungen: BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; IL: Item Library; KI: Konfidenzintervall; mFAS A: Modifiziertes Full Analysis Set A; mSAS A: Modifiziertes Safety Analysis Set A; N: Anzahl der Patient*innen im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Teilpopulation a) begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Das mediane OS der Patient*innen betrug unter Dato-DXd 17,5 Monate und war damit 3,4 Monate länger als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 14,1 Monaten (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,67; 1,64], p=0,8369). Trotz des numerischen Vorteils zugunsten von Dato-DXd wird in der Analyse des Endpunkts OS kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht.

Für das OS ist ein Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Vermeidung einer Tumorprogression hat für Patient*innen mit mehrfach vorbehandeltem Brustkrebs in der vorliegenden Situation einen sehr hohen Stellenwert. Da eine Progression in der Regel mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands, einer Verminderung der Lebensqualität sowie der Notwendigkeit weiterer Behandlungen einhergeht und eine große emotionale Belastung für Patient*innen darstellt, kann sie mit dem Versagen der Wirksamkeit

der Therapie gleichgesetzt werden. Eine Verlängerung des PFS ist daher für die Patient*innen unmittelbar relevant.

Es zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd für PFS (BICR) (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,38; 0,98], p=0,0395). Die Behandlung mit Dato-DXd führte im Vergleich zur zVT zu einer 39%igen Verringerung des Risikos einer Progression oder zu versterben. Das mediane PFS lag unter Behandlung mit Dato-DXd bei 7,6 Monaten, im Vergleichsarm bei 4,5 Monaten. Der Behandlungsvorteil von Dato-DXd konnte durch den numerischen Vorteil zugunsten von Dato-DXd in der ergänzenden Analyse zum PFS2 bestätigt werden.

Die unter Behandlung mit Dato-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des PFS lässt sich als eine länger währende Freiheit von (schwerwiegenden) Symptomen und somit als bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegend zu betrachtenden Morbiditätsendpunkt PFS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

Tumoransprechen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Dato-DXd stehen aufgrund der späten Therapielinie und der damit verbundenen Vielzahl an bereits durchlaufenden Therapien nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung. In dieser Therapiesituation, in der eine Aussicht auf Heilung nicht mehr besteht, rückt das Tumoransprechen in den Mittelpunkt der Bewertung des Therapieerfolgs. Endpunkte, die das Tumoransprechen abbilden, sind unmittelbar patientenrelevant, da die Kontrolle des Tumorwachstums bzw. eine später einsetzende Verschlechterung der Krankheitssymptome für die Patient*innen direkt spürbar sind.

Unter der Behandlung mit Dato-DXd sprachen mehr Patient*innen auf die Therapie an als im Vergleichsarm. Die ORR (BICR) lag unter Dato-DXd bei 34,9 %, während im Vergleichsarm 25,5 % der Patient*innen auf die Behandlung ansprachen (RR [85 %-KI]: 1,37 [0,91; 2,08], p=0,2418). Trotz des numerischen Vorteils zugunsten von Dato-DXd wird in der Analyse des Endpunkts Tumoransprechen auch nach Anwendung der Anhebungsregel kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Auswertungen der ergänzenden Analysen zum DoR (BICR) und DCR (BICR) wider.

Für den Morbiditätsendpunkt Tumoransprechen ist ein Zusatznutzen von Dato-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Zeit bis zur Folgetherapie

Eine Folgetherapie wird notwendig, wenn die Wirksamkeit der aktuellen Therapie nicht mehr gegeben ist, also ein Rezidiv bzw. eine Progression der Erkrankung vorliegt oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten (25, 26). Der Beginn einer Folgetherapie kennzeichnet somit objektiv das (erneute) Vorliegen behandlungsbedürftiger Brustkrebssymptome bzw. einer Krankheitsprogression und damit das Versagen der Wirksamkeit der vorherigen Therapie

und ist daher unmittelbar als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten. Das Hinauszögern einer weiteren antineoplastischen Folgetherapie bedeutet für die Patient*innen demnach eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von therapiebedingten Nebenwirkungen oder einer Verschlechterung der Lebensqualität und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Die Behandlung mit Dato-DXd führte im Vergleich zur zVT zu einer 41%igen Verringerung des Risikos, eine Folgetherapie einleiten zu müssen (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,41; 0,87], p=0,0069). Die mediane TFST lag unter Behandlung mit Dato-DXd bei 8,3 Monaten, im Vergleichsarm lediglich bei 4,5 Monaten. Der Behandlungsvorteil von Dato-DXd konnte durch die Ergebnisse der ergänzenden Analyse der TSST bestätigt werden.

Die unter Behandlung mit Dato-DXd gegenüber der zVT erzielte Verlängerung der therapiefreien Zeit lässt sich als eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegend zu betrachtenden Morbiditätsendpunkt Zeit bis zur Folgetherapie resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Die Stabilisierung bzw. Reduktion der Symptomatik stellt ein wichtiges Therapieziel dar und ist entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV bzw. § 3 Absatz 1, 5. Kapitel der VerfO des G-BA unmittelbar patientenrelevant. Die in den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), EORTC QLQ-BC45/IL116 und EORTC IL117 erfassten Symptome sind direkt für die Patient*innen erfahrbar und deshalb von unmittelbarer Patientenrelevanz.

Anhand des EORTC QLQ-C30 wurden die Symptomskalen zu Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz sowie die Symptomitems Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten erfasst.

In der Auswertung zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd bei den Symptomskalen Fatigue (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,32; 0,92], p=0,0243) und Schmerz (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,19; 0,69], p=0,0012) sowie dem Item Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,2480; 0,8975], p=0,0228). Nach Anwendung der Anhebungsregel zeigten sich zudem statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd für das Item Diarrhö (HR [85 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,84], p=0,0546). Für die weiteren Symptomskalen und -items des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede.

Die über den EORTC QLQ-C30 berichteten Symptome sind sämtlich von hoher Relevanz (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Vor allem das Erleiden von Schmerzen und Fatigue ist für die Patient*innen besonders belastend und resultiert in einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität (62–67). Auch Diarrhö und Appetitverlust schränken die aktive Teilnahme der Patient*innen am täglichen Leben ein und führen zu einer bedeutenden Verminderung ihres körperlichen, emotionalen und psychischen Wohlbefindens (68, 69).

Für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ergibt sich bezüglich der als schwerwiegend zu betrachtenden Skala Schmerz ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Bezüglich der als schwerwiegend zu betrachtenden Items Appetitverlust und Diarrhö ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, sowie für die als schwerwiegend zu betrachtende Skala Fatigue ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Dato-DXd gegenüber der zVT.

EORTC QLQ-BR45/IL116

Anhand des EORTC QLQ-BR45/IL116 wurden die brustkrebsassoziierten Armsymptome und Brustsymptome erfasst. Die Symptomskala Arme umfasst drei Fragen zu Schmerzen, Schwellungen und Bewegungsstörungen des Armes; die Symptomskala Brust umfasst vier Fragen zu Schmerzen, Schwellungen, Überempfindlichkeit und Hautirritationen der Brust.

Nach Anwendung der Anhebungsregel zeigten sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Dato-DXd in der Symptomskala Arme (HR [85 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,88], p=0,0730). Für die Symptomskala Brust ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die in den Skalen des EORTC QLQ-BR45/IL116 berichteten Symptome sind von hoher Relevanz, sowohl für die Patient*innen selbst als auch aus klinischer Sicht (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Vor allem das Erleiden von Schmerzen, aber auch Bewegungsstörungen und Schwellungen der Gliedmaßen und Brust sind für die Patient*innen belastend und resultieren in einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität (62–64). Dato-DXd zeigt gegenüber der zVT eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung bzw. Konstanthaltung krankheitsspezifischer Symptome. Dies wird als eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gewertet.

Für die als schwerwiegend zu betrachtende patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-BR45/IL116 ergibt sich bezüglich der Symptomskala Arme ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

EORTC IL117

Weder im Behandlungs- noch im Vergleichsarm wurden die anhand des EORTC IL117 erfassten Symptome berichtet.

Für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC IL117 ist ein Zusatznutzen für Dato-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.

EQ-5D VAS

Bei der Bewertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigte sich kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS ist ein Zusatznutzen für Dato-DXd gegenüber der zVT **nicht belegt**.

PGI

Bei der Bewertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung zeigte sich weder für den Endpunkt PGI-S noch für die ergänzende Analyse des Endpunkts PGI-C ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Gesundheitszustand gemäß PGI ist ein Zusatznutzen für Dato-DXd gegenüber der zVT nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionen und globaler Gesundheitsstatus

Ziel der Therapie ist nicht nur die Verbesserung krankheitsassoziierter Symptome, sondern im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die für den patientenberichteten Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionen und globaler Gesundheitsstatus) erfassten Aspekte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind direkt für die Patient*innen erfahrbar. Eine Verbesserung der Lebensqualität gilt auch entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt.

Anhand des EORTC QLQ-C30 wurden die Funktionsskalen zu körperlicher, Rollen-, emotionaler, kognitiver und sozialer Funktion sowie der globale Gesundheitsstatus erfasst.

Nach Anwendung der Anhebungsregel zeigten sich in der Auswertung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Vorteile für Dato-DXd gegenüber der Therapie im Vergleichsarm bezüglich der sozialen Funktion (HR [85 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,95], p=0,1021). Für die weiteren Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede.

Für Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung der Lebensqualität mit einer relevanten Verbesserung gleichzusetzen. Die Vorteile hinsichtlich der sozialen Funktion sowie der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 dokumentieren eine für die Patient*innen spürbare Aufrechterhaltung bis hin zur Verbesserung der Lebensqualität unter Dato-DXd gegenüber der zVT. Dies wird als eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gewertet.

Für die patientenberichteten Funktionen und den globalen Gesundheitsstatus gemäß EORTC QLQ-C30 ergibt sich bezüglich der sozialen Funktion ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Vermeidung von Nebenwirkungen ist entsprechend § 2 Satz 3 des AM-NutzenV bzw. § 3 Absatz 1, 5. Kapitel der VerfO des G-BA unmittelbar patientenrelevant. Neben der Schwere der UE und den Auswirkungen auf den Therapieverlauf (d. h. Therapieabbruch) 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.

Unter Dato-DXd zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Dato-DXd gegenüber der zVT bezüglich des Auftretens von UE. Vor allem schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) traten unter Behandlung mit Dato-DXd im Gegensatz zum Vergleichsarm deutlich weniger (bei 27,0 % versus 56,4 % der Patient*innen) und später (die mediane Ereigniszeit ist unter Dato-DXd nicht auswertbar, die untere Schwelle des 95 %-KI für die mediane Ereigniszeit beträgt 7,6 Monate, versus 2,8 Monate) auf (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,19; 0,64], p=0,0003). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit ohne schwere UE um mindestens das Doppelte bei gleichzeitiger Reduktion der Inzidenz um die Hälfte gegenüber der zVT. Die in dieser Therapiesituation bisher nicht erreichte Verlängerung der Zeit ohne Auftreten eines schweren UE stellt eine erhebliche Verbesserung für die Patient*innen dar.

Für den Endpunkt der schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen** erheblichen **Zusatznutzen** für Dato-DXd gegenüber der zVT.

Die erheblichen Vorteile von Dato-DXd im Hinblick auf schwere UE spiegeln sich auch auf SOC/PT-Ebene wider. Es zeigten sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Dato-DXd, insbesondere bei den in der Behandlung mit einer Chemotherapie oder unter SG typischerweise auftretenden SOC-Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT Neutropenie) und Untersuchungen. Die Neutropenie, d. h. eine Verringerung der neutrophilen Granulozyten im Blut, ist eine ernstzunehmende Nebenwirkung onkologischer Behandlungen, da sie das Risiko schwerer oder gar lebensbedrohlicher Infektionen stark erhöht, welche mitunter eine wiederholte oder längerfristige Hospitalisierung erfordern können (70).

Die Analysen der UESI zeigten ein häufigeres Auftreten jeglicher oraler Mukositis / Stomatitis und Toxizität an der Augenoberfläche unter Dato-DXd gegenüber der zVT. Diese sind jedoch ausschließlich von nicht-schwerer Ausprägung (d. h. CTCAE-Grad <3); schwere Fälle sind unter Dato-DXd nicht aufgetreten. Beide Ereignisse zählen zum bekannten Sicherheitsprofil von Dato-DXd. In der klinischen Praxis sind diese Nebenwirkungen durch umfassende und transparente Maßnahmen zur Vorbeugung und Information gut kontrollierbar und zuallermeist reversibel. Das umfasst im Falle der Mukositis/Stomatitis gewissenhafte Mundhygiene, die tägliche Anwendung einer steroidhaltigen Mundspülung oder prophylaktische Kryotherapie während der Infusion (z. B. Eiswürfel oder Eiswasser im Mund behalten) oder im Falle der Augenoberflächentoxizität die tägliche Verwendung von Augentropfen und der Verzicht auf Kontaktlinsen (10). Entsprechende Empfehlungen zu ophthalmologischen Untersuchungen bzw. ein tägliches Mundhygieneprotokoll für die Prophylaxe sind im Studienprotokoll der Studie TROPION-Breast01 sowie in der Fachinformation aufgeführt. Auch die Einrichtung einer Plattform, über die Kliniker mit Expert*innen zu den Nebenwirkungen kommunizieren können, trägt zur Handhabbarkeit der spezifischen mit Dato-DXd assoziierten Nebenwirkungen bei.

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Für die Patient*innen im Anwendungsgebiet von Dato-DXd mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erhalten haben, besteht keine Chance auf Heilung im weiteren Behandlungsverlauf. Das Ziel der palliativen Therapie ist, die Symptome zu reduzieren und die Krankheitsprogression zu verzögern. Gleichzeitig soll, auch durch ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, die Lebensqualität der Patient*innen erhalten bzw. verbessert werden (2, 3).

Nach Ausschöpfung der verfügbaren endokrinen Therapien stehen nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich fast ausschließlich auf Chemotherapien beschränken. Diese sind mit hohen Toxizitäten wie Schädigungen des Herzens, Gehirns, Rückenmarks oder der Nerven (Neuropathie) und damit einhergehend Veränderungen des Zentralnervensystems, Demenz, Schwindel, Tremor oder Muskelkrämpfen assoziiert (4). Dies limitiert den Behandlungserfolg mit diesen Therapien und schränkt die Lebensqualität von Patient*innen stark ein. Die Anwendbarkeit der zielgerichteten ADC T-DXd und SG ist auf Patient*innen mit HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs bzw. Patient*innen, die bereits mehrere vorherige systemische Therapien durchlaufen haben, beschränkt. Auch diese ADC sind mit Nebenwirkungen, die im Falle von SG teils häufiger auftreten als unter Chemotherapie, verbunden (5, 6). Somit gibt es weiterhin einen erheblichen Bedarf an gut verträglichen und wirksamen Therapieoptionen.

Dato-DXd ist ein neuartiges ADC, das zur Behandlung solider Tumore entwickelt wurde. Es kombiniert die Wirkung von Toxinen mit der Spezifität von Antikörpern, was eine präzise und effektive Therapie ermöglicht. Im Gegensatz zur herkömmlichen Chemotherapie wird durch den innovativen Wirkmechanismus von Dato-DXd die systemische Belastung des Körpers durch die chemotherapeutische Wirkstoffkomponente DXd erheblich reduziert (vgl. Modul 2 des vorliegenden Dossiers).

Die positiven Effekte zur Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit von Dato-DXd gegenüber der zVT konnten im Rahmen der randomisierten, offenen, parallelen, multizentrischen Phase III-Studie TROPION-Breast01 nachgewiesen werden. Bei Patient*innen der Teilpopulation a) mit HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben, führt Dato-DXd zu:

- Einer statistisch signifikanten Verlängerung des PFS und einer damit verbundenen Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie
- Einer statistisch signifikanten Reduktion schwerwiegender Symptome wie Schmerzen und Armsymptome, anderer körperlicher Beeinträchtigungen wie Fatigue, Appetitverlust und Diarrhö sowie der Beeinträchtigung der sozialen Funktionen

- Einer Aufrechterhaltung bis hin zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen begünstigt durch eine verzögerte Krankheitsprogression und ein vorteilhaftes sowie gut handhabbares Sicherheitsprofil
- Vorteilen im Hinblick auf die Verträglichkeit mit einer in der vorliegenden Therapiesituation besonderen Relevanz:
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) traten unter Dato-DXd seltener als halb so oft und deutlich später auf als unter ICC.
 - Insbesondere das Auftreten von Neutropenie war während der Behandlung mit Dato-DXd im Vergleich zur zVT statistisch signifikant reduziert. Eine schwere Neutropenie (CTCAE-Grad ≥3) wurde im Gegensatz zur Behandlung mit ICC während der Behandlung mit Dato-DXd nicht beobachtet. Dies ist besonders bemerkenswert, da Neutropenie vor allem bei Chemotherapien vermehrt und häufig in schwerer Form auftritt (7). Auch bei der Behandlung mit anderen ADC ist Neutropenie, auch des CTCAE-Grads 3 oder höher, eine der häufigsten Nebenwirkungen (8, 9). In leichten Fällen ist dieser Laborparameter nicht zwingend von den Patient*innen spürbar. In schweren Fällen ist jedoch das Risiko für Infektionen erhöht, welche die Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität der Patient*innen vermindern. Im schlimmsten Fall können die durch Neutropenie bedingten Komorbiditäten zur Hospitalisierung führen oder gar tödlich verlaufen, sodass diese ein ernstzunehmendes Problem in der Behandlung des Brustkrebses darstellt.
 - Das unter Dato-DXd erhöhte Auftreten von Mukositis/Stomatitis und Toxizitäten an der Augenoberfläche ist erwartbar und durch umfangreiche, etablierte Maßnahmen zur Aufklärung und Prophylaxe gut kontrollierbar. Dies wird dadurch belegt, dass bei Betrachtung schwerer oder schwerwiegender UE weder ein häufigeres Auftreten unter Dato-DXd beobachtet wurde noch gab es häufigere Therapieabbrüche aufgrund dieser UE. In der Wahrnehmung der Patient*innen ist das Auftreten dieser UE kein wesentlicher negativer Faktor der Therapie, wie anhand der durchweg positiven oder zwischen den Behandlungsarmen vergleichbaren Effekte auf die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich wird.

Zusammengefasst führt eine Therapie mit Dato-DXd zu einer relevanten Vermeidung von vor allem schweren Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse bestätigen das bereits bekannte, gute Sicherheitsprofil von Dato-DXd. Die wenigen Nebenwirkungen, bei denen unter Dato-DXd Nachteile im Vergleich zur zVT festgestellt wurden, zählen zum bekannten Sicherheitsprofil von Dato-DXd und treten vor allem in nicht-schwerwiegender, gut behandelbarer Form auf. In dieser Hinsicht stellt Dato-DXd sowohl im Vergleich zur zVT als auch zu anderen ADC wie T-DXd oder SG eine sichere Behandlungsalternative dar.

Durch die Etablierung von Dato-DXd in dieser mehrfach vorbehandelten Patientenpopulation wird eine entscheidende therapeutische Lücke gefüllt und den Betroffenen eine wirksame und gleichzeitig gut verträgliche Behandlungsalternative geboten. In einer Situation, in der keine Heilung der fortgeschrittenen Erkrankung mehr möglich ist und die Therapieoptionen limitiert sind, können durch die Behandlung mit Dato-DXd in der palliativen Situation relevante Therapieziele erreicht werden. Neben einer bedeutenden Verlängerung des PFS und damit der Vermeidung weiterer Folgetherapien ist insbesondere die Reduktion von (schwerwiegenden) Symptomen und der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Verringerung von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen in einem bisher nicht erreichten Ausmaß von hoher Relevanz.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0 (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablem oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation a)). Für Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation b)) bzw. Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablem oder metastasiertem Stadium der Erkrankung erhalten haben (Teilpopulation c)), ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-0a (IHC 0) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablem oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Teilpopulation b): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die eine zusätzliche systemische Therapie im inoperablen oder metastasierten Stadium der Erkrankung erhalten haben	Zusatznutzen nicht belegt
Teilpopulation c): Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) und HER2-negativem (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, deren Erkrankung unter der endokrinen Therapie fortschreitet und die für diese nicht mehr geeignet sind und die mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien im inoperablem oder metastasiertem Stadium der Erkrankung erhalten haben	Zusatznutzen nicht belegt

a: Die Teilpopulation a) mit der Bezeichnung HER2-0 umfasst Patient*innen mit einem IHC-Status von 0. In der finalen Niederschrift des G-BA war hier HER2-negativ benannt, was die Patient*innen mit HER2-low Brustkrebs nominell einschließt. Da Teilpopulation a) laut G-BA ausschließlich Patient*innen mit IHC 0 umfasst, wurde die Benennung hier in HER2-0 angepasst.

Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ Hybridisierung

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

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

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 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) 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 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 638: Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen: Arbeitspapier. 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-vonstudienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff am: 19.02.2025].
- 2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau: Leitlinie. 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-derfrau/@@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 18.04.2025].
- 3. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.4 Juni 2021 AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OL1 S3 Mammakarzinom 2021-07.pdf. [Zugriff am: 25.03.2025].
- 4. Kroenlein H. Langzeitnebenwirkungen von Krebstherapien: Vortrag am 10. Oktober 2017 im Rahmen der InfoReihe Krebs an der Charité Campus Benjamin Franklin. 2017. Verfügbar unter: https://haema-cbf.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc14/haema-cbf/Langzeitnebenwirkungen_von_Krebstherapien_als_Word_rev_MP_und_O%C3%96. pdf. [Zugriff am: 13.03.2025].
- 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10239/2024-02-15_AM-RL-XII_Sacituzumab-govitecan_D-965_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 6. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Sacituzumab govitecan (Trodelvy®), Modul 4 A. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6942/2023_08_14_Modul4A_Sacituzumab_govitecan.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 7. Mahtani R, Niyazov A, Arondekar B, Lewis K, Rider A, Massey L, Lux MP. Real-world study of patients with germline BRCA1/2-mutated human epidermal growth factor receptor 2–Negative advanced breast cancer: Patient demographics, treatment patterns, adverse events, and physician-reported satisfaction in the United States, Europe, and Israel. Breast. 2022; 66):236–44. doi:10.1016/j.breast.2022.10.009.

- 8. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 387(1):9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690.
- 9. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. JCO. 2022; 40(29):3365–76. doi:10.1200/JCO.22.01002.
- 10. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Datroway Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) (Anhang 1 European Public Assessment Report): Stand: April 2025. 2025. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165476/anx_165476_de.pdf. [Zugriff am: 14.04.2025].
- 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-016 2024.
- 12. Wong SS-L, 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.
- 13. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. J Clin Oncol. 2015; 33(9):1008–14. doi:10.1200/JCO.2014.59.0489.
- 14. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Verfügbar unter: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-05/Answers%20from%20the%20CHMP%20SAG%20for%20Oncology%20for%20Revision%20of%20the%20anticancer%20guidelineCurrent.PDF. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 15. Bleß H-H, Muth M. Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien Vorschläge zur Vermeidung von Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel von Brustkrebserkrankungen der Frau. 2017. Verfügbar unter: https://www.iges.com/sites/igesgroup/iges.de/myzms/content/e6/e1621/e10211/e22175/e2 2234/e22243/e22245/attr_objs22370/IGES_Whitepaper_PFS_2017_ger.pdf. [Zugriff am: 29.04.2025].
- 16. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Revision 5. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdfhttps://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 17. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products: Revision 6. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6 en.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].

- 18. 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. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.: Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehenutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 20. Enzmann H, Broich K. Krebs alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. [Cancer: Is it really so different? Particularities of oncologic drugs from the perspective of the pharmaceutical regulatory agency]. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2013; 107(2):120–8. doi:10.1016/j.zefq.2013.02.003.
- 21. 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. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- 22. Aykan NF, Özatlı T. Objective response rate assessment in oncology: Current situation and future expectations. World J Clin Oncol. 2020; 11(2):53–73. doi:10.5306/wjco.v11.i2.53.
- 23. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Econ Rev. 2014; 4(1):2. doi:10.1186/2191-1991-4-2.
- 24. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/71195/download. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 25. AGO Kommission Mamma (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Version 2024.1. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 26. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer: ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023. Ann Oncol. 2021; 32(12):1475–95. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019.
- 27. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.2 September 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/palliativmedizin. [Zugriff am: 18.04.2025].
- 28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter:

- https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 29. 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 19. September 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1 in Kraft getreten am 3. Januar 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 80: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report Version 1.1. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 31. 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. doi:10.1016/s0959-8049(97)10076-4.
- 32. 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. doi:10.2217/cer.14.76.
- 33. 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-S232. doi:10.21037/apm.2017.09.06.
- 34. Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Weis J, Pogoda K, Arraras JI, Greimel E, et al. An international Phase IV field study psychometric properties of the updated module on assessing quality of life of patients with breast cancer EORTC QLQ-BR42. Breast. 2025; 80):103890. doi:10.1016/j.breast.2025.103890.
- 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9651/2023-07-20_AM-RL-XII_Trastuzumab_Deruxtecan_D-905_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.04.2025].
- 36. 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. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.027.
- 37. 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. JCO. 1996; 14(10):2756–68. doi:10.1200/JCO.1996.14.10.2756.

- 38. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. JCO. 1998; 16(1):139-44. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.139.
- 39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung: Fragen pharmazeutischer Unternehmen.: Dossiererstellung. 2025. Verfügbar unter: https://www.gba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/. [Zugriff am: 24.04.2025].
- 40. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007; 25(5):365-84. doi:10.2165/00019053-200725050-00002.
- 41. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005; 6(2):124-30. doi:10.1007/s10198-004-0264-z.
- 42. 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 – Opicapon. 2017. Verfügbar unter: https://www.gba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16 AM-RL-XII Opicapon D-258 TrG.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 43. 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. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B). 2023. Verfügbar unter: https://www.gba.de/downloads/40-268-9343/2023-03-16 AM-RL-XII Olipudase-alfa D-869 TrG.pdf. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII - Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 46. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. Verfügbar unter: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic applications/docs/CTCAE v5 Q uick Reference 8.5x11.pdf. [Zugriff am: 18.04.2025].

- 47. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). JAMA Oncol. 2015; 1(8):1051–9. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2639.
- 48. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst. 2014; 106(9):1–11. doi:10.1093/jnci/dju244.
- 49. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, Mitchell SA, Mendoza TR, Willis G, et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Qual Life Res. 2014; 23(1):257–69. doi:10.1007/s11136-013-0470-1.
- 50. TEVA GmbH (TEVA). Fachinformation Gemcitabin-GRY® 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: November 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.teva.de/assets/products/de/label/Gemcitabin-GRY%201000%20mg%20-%205.pdf?pzn=9003187. [Zugriff am: 29.04.2025].
- 51. Bardia A, Jhaveri K, Im S-A, Pernas S, Laurentiis M de, Wang S, et al. Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. JCO. 2024):JCO2400920. doi:10.1200/JCO.24.00920.
- 52. ClinicalTrials. A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Participants With Inoperable or Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Who Have Been Treated With One or Two Prior Lines of Systemic Chemotherapy. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005620-12/DE. [Zugriff am: 14.03.2025].
- 53. EudraCT. A Phase-3, Open-Label, Randomized Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice of Chemotherapy (ICC) in Participants With Inoperable or Metastatic HR-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Who Have Been Treated With One or Two Prior Lines of Systemic Chemotherapy (TROPION-Breast01). 2024. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509631-37-00. [Zugriff am: 27.03.2025].
- 54. ICTRP. JPRN-jRCT2031210440 A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice of Chemotherapy (ICC) in Participants With Inoperable or Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Who Have Been Treated With One or Two Prior Lines of Systemic Chemotherapy TROPION-Breast01. 2023. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210440. [Zugriff am: 24.04.2025].
- 55. ICTRP. NCT05104866 A Phase-3, Open-Label, Randomized Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice of Chemotherapy (ICC) in Participants With Inoperable or Metastatic HR-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Who Have Been Treated With One or Two Prior Lines of Systemic Chemotherapy (TROPION-Breast01). 2024.

- Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104866. [Zugriff am: 24.04.2025].
- 56. Astra Zeneca. Clinical Study Report Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062a) 2023.
- 57. Astra Zeneca. Clinical Study Protocol Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062a) 2022.
- 58. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, Marschner N. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer Results from the prospective German TMK cohort study. Breast. 2017; 34):122–30. doi:10.1016/j.breast.2017.05.014.
- 59. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2024. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172. [Zugriff am: 25.03.2025].
- 60. Huober J, Fasching PA, Taran FA, Volz B, Overkamp F, Kolberg HC, et al. Factors associated with first line chemotherapy use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer data from the PRAEGNANT breast cancer registry.: San Antonio Breast Cancer Symposium December 5-9. 2017. 2017. Verfügbar unter:
 - http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_Chemopre diction_in_metastatic_breast_cancer.pdf. [Zugriff am: 29.04.2025].
- 61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag: A19-57 IQWiG-Berichte Nr. 825. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3159/2019-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-459.pdf. [Zugriff am: 12.03.2025].
- 62. Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. J Natl Cancer Inst Monogr. 2007; k. A.(37):16–21. doi:10.1093/jncimonographs/lgm005.
- 63. Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. A population-based study of the impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. Cancer. 2006; 107(10):2496–503. doi:10.1002/cncr.22274.
- 64. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. Breast Cancer Res Treat. 2018; 167(1):157–69. doi:10.1007/s10549-017-4485-0.
- 65. Barnes EA, Bruera E. Fatigue in patients with advanced cancer: A review. International Journal of Gynecological Cancer. 2002; 12(5):424–8. doi:10.1136/ijgc-00009577-200209000-00002.
- 66. Kim YB, Lee IJ, Byun HK, Choi YY, Hong B, Lee J. Symptom network and quality of life of breast cancer patients receiving multimodal cancer treatment: Cross-sectional study. Eur J Oncol Nurs. 2024; 71):102661. doi:10.1016/j.ejon.2024.102661.
- 67. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Rijke JM de, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Annals of Oncology. 2007; 18(9):1437–49. doi:10.1093/annonc/mdm056.

- 68. Harder H, Shilling VM, May SF, Cella D, Schmid P, Fallowfield LJ. The development and initial evaluation of the Diarrhoea Management Diary (DMD) in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2020; 183(3):629–38. doi:10.1007/s10549-020-05798-w.
- 69. Barajas Galindo DE, Vidal-Casariego A, Calleja-Fernández A, Hernández-Moreno A, La Pintor de Maza B, Pedraza-Lorenzo M, et al. Appetite disorders in cancer patients: Impact on nutritional status and quality of life. Appetite. 2017; 114):23–7. doi:10.1016/j.appet.2017.03.020.
- 70. Lustberg MB. Management of Neutropenia in Cancer Patients. Clin Adv Hematol Oncol. 2012; 10(12):825–6.

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		
Zeitse	egment	1974 to 2016 November 04		
Suchf	ïlter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity		
#	Suchbegriffe Ergebnis		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		1193849	
7	placebo*.mp. 388057		388057	
8	or/6-7 1382838		1382838	
9	and/4,5,8 633		633	

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname		EMBASE		
Such	oberfläche	Ovid		
Datu	m der Suche	27.03.2025		
Zeits	egment	1974 to 2024 March 26		
Such	filter	Wong		
#	Suchbegriffe		Ergebnis	
1	exp datopotamab	deruxtecan/	294	
2	(Datopotamab an	d Deruxtecan).mp.	306	
3	Datopotamab der	ruxtecan Daiichi Sankyo.mp.	0	
4	Datroway.mp.		1	
5	(Dato-DXD or DatoDXD).mp.		142	
6	(fam-datopotamab deruxtecan or fam-datopotamab-deruxtecan).mp.		0	
7	(DS-1062* or DS1062*).mp.		47	
8	2238831-60-0.rn.		289	
9	1 or 2 or 3 or 4 or	r 5 or 6 or 7 or 8	316	
10	random*.tw.		2185857	
11	placebo*.mp. 55		554311	
12	double-blind*.tw.		260229	
13	10 or 11 or 12		2474000	
14	9 and 13		69	
15	remove duplicates from 14		69	

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to M			
Such	oberfläche	Ovid	Ovid		
Datu	ım der Suche	27.03.2025			
Zeits	segment	1946 to March 26, 2025			
Such	ıfilter	Wong			
#	Suchbegriffe		Ergebnis		
1	(Datopotamab a	and Deruxtecan).mp.	48		
2	Datopotamab d	eruxtecan Daiichi Sankyo.mp.	0		
3	Datroway.mp.		2		
4	(Dato-DXD or DATODXD).mp.		34		
5	(fam-Datopotamab Deruxtecan or fam-Datopotamab-Deruxtecan).mp.		0		
6	(DS-1062* or DS1062*).mp.		4		
7	2238831-60-0.mp.		0		
8	1 or 2 or 3 or 4	or 5 or 6 or 7	51		
9	randomi#ed cor	ntrolled trial.pt.	634.449		
10	randomi#ed.mp. 1.174.45		1.174.455		
11	placebo*.mp. 279.80		279.867		
12	9 or 10 or 11 1.254		1.254.100		
13	8 and 12		10		
14	remove duplicates from 13				

Datenbankname		EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Tr	rials March 2025
Suchoberfläche		Ovid	
Datı	ım der Suche	27.03.2025 March 2025	
Zeit	segment		
Sucl	hfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	(Datopotamab and Deruxtecan).mp.		
2	Datopotamab deruxtecan Daiichi Sankyo.mp.		0
3	Datroway.mp.		0
4	(Dato-DXD or DATODXD).mp.		76
5	(fam-Datopotamab Deruxtecan or fam-Datopotamab-Deruxtecan).mp.		0
6	(DS-1062* or DS1062*).mp.		16
7	2238831-60-0.mp.		
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7		84
9	remove duplicate	remove duplicates from 8 8	

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche (n) in Studienregistern/
Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen
Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für
indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/
Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den
Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov),
die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar
ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und
die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden
Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	Clinicaltrials.gov		
Internetadresse	https://classic.clinicaltrial	s.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	27.03.2025		
Eingabeoberfläche	Advanced Search		
Suchstrategie	Condition or disease:		
	Intervention/treatment:		
	Intervention/treatment: Other terms: Datopotamab-Deruxtecan OR "Datopotamab Deruxtecan" OR Datopotamab deruxtecan Daiichi Sankyo OR Datroway OR DATODXD OR DATO-DXD OR "DATO DXD" OR "FamDatopotamab Deruxtecan" OR "FamDatopotamabDeruxtecan" OR DS-1062 OR DS1062 OR "DS 1062" OR DS-1062a OR DS1062a OR "DS 1062a" OR DS-1062-a OR DS1062-a OR "DS 1062 a" OR 2238831-60-0		
Treffer	34		

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	27.03.2025
Suchstrategie	Datopotamab-Deruxtecan OR "Datopotamab Deruxtecan" OR "Datopotamab deruxtecan Daiichi Sankyo" OR Datroway OR DATODXD OR DATO-DXD OR "DATO DXD" OR "FamDatopotamab Deruxtecan" OR "FamDatopotamabDeruxtecan" OR DS-1062 OR DS1062 OR "DS 1062" OR DS-1062a OR DS1062a OR "DS 1062a" OR DS-1062-a OR DS1062-a OR "DS 1062 a" OR 2238831-60-0
Treffer 13	

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	27.03.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Datopotamab-Deruxtecan OR "Datopotamab Deruxtecan" OR "Datopotamab deruxtecan Daiichi Sankyo" OR Datroway OR DATODXD OR DATO-DXD OR "DATO DXD" OR "FamDatopotamab Deruxtecan" OR "FamDatopotamabDeruxtecan" OR DS-1062 OR DS1062 OR "DS 1062" OR DS-1062a OR DS1062a OR "DS 1062a" OR DS-1062-a OR DS1062-a OR "DS 1062 a" OR 2238831-60-0
Treffer	148 Einträge zu 69 Trials

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 4-86: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Anonym, 2024, Randomized Phase 3 Study of Datopotamab Deruxtecan vs Chemotherapy for Patients With Previously-Treated Inoperable or Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer: results From TROPION-Breast01, Journal of clinical oncology, 22(1) (S. 8-9)	A6 - anderer Publikationstyp
2	Bardia A, Jhaveri K, Kalinsky K, Pernas S, Tsurutani J, Xu B, Hamilton E, Im SA, Nowecki Z, Sohn J, Laurentiis M, Jañez NM, Adamo B, Lee KS, Jung KH, Rubovszky G, Tseng LM, Lu YS, Yuan Y, Maxwell MJ, Haddad V, Khan SS, Rugo HS, Pistilli B, 2023, TROPION-Breast01: datopotamab deruxtecan vs chemotherapy in pre-treated inoperable or metastatic HR+/HER2-breast cancer, Future oncology, 20(8) (S. 423-436)	A4 - keine patientenrelevanten Endpunkte
3	Schettini F, Nucera S, Pascual T, Martinez-Saez O, Sanchez-Bayona R, Conte B, Buono G, Lambertini M, Punie K, Cejalvo JM, Arpino G, Vigneri P, Generali D, Ciruelos E, Cortes J, Gennari A, Munoz M, Vidal Losada MJ, Tolaney SM, Prat A, Villacampa G, 2025, Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in pretreated HER2-low metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis, Cancer Treatment Reviews, 132 (S. 102865)	A1 - andere Population

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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-87: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisübersicht

Register	Treffer	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
Clinicaltrials.gov	34	33	1
EU-CTR	13	12	1
WHO-ICTRP	69	67	2
Summe	116	112	4

Tabelle 4-88: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
Clini	caltrials.gov		
1	NCT04940325	Phase 2, Open Label Study of DS-1062a, an Anti-TROP-2-Antibody-Drug Conjugate (ADC), in Patients With Advanced and/or Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), With Biomarker Analysis to Characterize Response to Therapy. Clinicaltrials.gov. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04940325 .	A1 - andere Population
2	NCT06176261	DATO-BASE: a Phase 2 Trial of DATOpotamab-deruxtecan for Breast Cancer Brain MetAstaSEs. Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06176261 .	A5 - anderer Studientyp
3	NCT04656652	Phase 3 Randomized Study of DS-1062a Versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-LUNG01). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656652 .	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
4	NCT04484142	Phase 2, Single-arm, Open-label Study of DS-1062a in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Actionable Genomic Alterations and Progressed On or After Applicable Targeted Therapy and Platinum Based Chemotherapy (TROPION-Lung05). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484142 .	A1 - andere Population
5	NCT03401385	Phase 1, Two-part, Multicenter, Open-label, Multiple Dose, First-in-human Study of DS-1062a in Subjects With Advanced Solid Tumors (TROPION-PanTumor01). Clinicaltrials.gov. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03401385 .	A1 - andere Population
6	NCT06279728	Medical Access Program for Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd, DS-1062a). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06279728 .	A1 - andere Population
7	NCT06676917	A Multicenter, Open-label, Non-comparative, Single-arm, Phase II Trial of Datopotamab Deruxtecan for Non-small Cell Lung Cancer Patients with Active Brain Metastases (The TUXEDO-5 Study). Clinicaltrials.gov. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06676917 .	A1 - andere Population
8	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. Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533826 .	A5 - anderer Studientyp
9	NCT05460273	Phase 1/2, Multicentre, Open-label, Multiple-cohort Study of Dato-DXd in Chinese Patients With Advanced Nonsmall-cell Lung Cancer, Triple-negative Breast Cancer, Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer, Urothelial Cancer, and Other Solid Tumours (TROPION-PanTumor02). Clinicaltrials.gov. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05460273 .	A1 - andere Population
10	NCT04526691	Phase 1b, Multicenter, Open-label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526691 .	A1 - andere Population
11	NCT05866432	Phase II Study of Datopotamab-Deruxtecan (Dato-DXd; DS-1026a) in Triple-negative Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. Clinicaltrials.gov. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025].	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05866432 .	
12	NCT06103864	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) With or Without Durvalumab Compared With Investigator's Choice of Chemotherapy (Paclitaxel, Nab-paclitaxel or Gemcitabine + Carboplatin) in Combination With Pembrolizumab in Patients With PD-L1 Positive Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (TROPION-Breast05). Clinicaltrials.gov. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06103864 .	A1 - andere Population
13	NCT05374512	A Phase 3, Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Patients Who Are Not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy in First-line Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (TROPION Breast02). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05374512 .	A1 - andere Population
14	NCT06244485	A Phase 1b, Multicenter, Open-Label Study of Valemetostat Tosylate in Combination With DXd ADCs in Subjects With Solid Tumors. Clinicaltrials.gov. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06244485 .	A2 - andere Intervention
15	NCT06564844	A Phase III, Randomised, Open-label, Global Study of Adjuvant Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Rilvegostomig or Rilvegostomig Monotherapy Versus Standard of Care, Following Complete Tumour Resection, in Participants With Stage I Adenocarcinoma Non-small Cell Lung Cancer Who Are ctDNA-positive or Have High-risk Pathological Features (TROPION-Lung12). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06564844 .	A1 - andere Population
16	NCT04612751	A Phase 1b, Multicenter, 2-Part, Open-Label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Immunotherapy With or Without Carboplatin in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Tropion-Lung04). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04612751 .	A1 - andere Population
17	NCT06417814	A Phase III, Open-label, Sponsor-blind, Randomized Study of Dato-DXd With or Without Osimertinib Versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Participants With EGFR-mutated Locally Advanced or Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on Prior Osimertinib Treatment (TROPION-Lung15). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06417814.	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
18	NCT05489211	A Phase II, Multicentre, Open-label, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) as Monotherapy and in Combination With Anticancer Agents in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumours. Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05489211.	A1 - andere Population
19	NCT05629585	A Phase 3 Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (DatoDXd) With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in the Breast and/or Axillary Lymph Nodes at Surgical Resection Following Neoadjuvant Systemic Therapy (TROPION-Breast03). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05629585 .	A1 - andere Population
20	NCT05215340	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects With Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS ≥50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung08). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05215340 .	A1 - andere Population
21	NCT06112379	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Neoadjuvant Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) Plus Durvalumab Followed by Adjuvant Durvalumab With or Without Chemotherapy Versus Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab With or Without Chemotherapy for the Treatment of Adult Patients With Previously Untreated Triple-Negative or Hormone Receptor-low/HER2-negative Breast Cancer (D926QC00001; TROPION-Breast04). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06112379 .	A1 - andere Population
22	NCT03742102	A Phase IB/II, 2-stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03742102 .	A1 - andere Population
23	NCT05555732	A Randomized Phase 3 Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With No Prior Therapy for Advanced or Metastatic PD-L1 TPS <50% Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung07). Clinicaltrials.gov. 2025.	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
		[Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05555732 .	
24	NCT06350097	A Phase III, Open-label, Randomised Study of Osimertinib With or Without Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd), as First-line Treatment in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06350097 .	A1 - andere Population
25	NCT06357533	A Phase III, Randomised, Open-label, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Rilvegostomig or Rilvegostomig Monotherapy Versus Pembrolizumab Monotherapy for the First-line Treatment of Participants With Locally-advanced or Metastatic Non-squamous NSCLC With High PD-L1 Expression (TC ≥ 50%) and Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung10). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06357533 .	A1 - andere Population
26	NCT03944772	A Biomarker-directed Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03944772 .	A1 - andere Population
27	NCT06508216	A Phase Ib/II, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Novel Therapeutics in Patients With Early Relapsed Metastatic Triple-negative Breast Cancer. Clinicaltrials.gov. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508216 .	A1 - andere Population
28	NCT05687266	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687266 .	A1 - andere Population
29	NCT05061550	A Phase II, Open-label, Multicentre, Randomised Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients With Resectable, Early-stage (II to IIIB) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST-2). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05061550 .	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
30	NCT04644068	A Modular Phase I/IIa, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies. Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644068 .	A2 - andere Intervention
31	NCT06822543	A Single Arm, Phase 2 Study of Datopotamab Deruxtecan, Carboplatin, and Pembrolizumab for Treatment-naive Brain Metastases From NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06822543 .	A1 - andere Population
32	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). Clinicaltrials.gov. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05417594 .	A2 - andere Intervention
33	NCT01042379	I-SPY Trial (Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging And moLecular Analysis 2). Clinicaltrials.gov. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01042379 .	A1 - andere Population
EU-C	CTR		
34	2022-002680-30	A Phase 3 Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (DatoDXd) With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in the Breast and/or Axillary Lymph Nodes at Surgical Resection Following Neoadjuvant Systemic Therapy (TROPIONBreast03). EUCTR. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002680-30 .	A1 - andere Population
35	2022-003203-14	Phase II Study of daTopotamab-derUXtecan (Dato-DXd; DS-1026a) in triple-negative brEast cancer patients with newly Diagnosed or prOgressing brain metastases. EU-CTR. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003203-14 .	A1 - andere Population
36	2021-002555-10	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects with Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS ≥50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (Tropion-Lung08). EU-CTR. 2022. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter:	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002555-10.	
37	2022-000776-19	A Phase II, Multicentre, Open-label, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumours (TROPION-PanTumor03). EU-CTR. 2022. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000776-19 .	A1 - andere Population
38	2021-004606-21	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). EU-CTR. 2022. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004606-21 .	A1 - andere Population
39	2021-005223-21	A Phase 3, Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Patients who are not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy in First-line Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (TROPION-Breast02). EU-CTR. 2022. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005223-21 .	A1 - andere Population
40	2018-000764-29	A Phase IB/II, 2-Stage, Open-label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab (MEDI4736) + Paclitaxel and Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Novel Oncology Therapies With or Without Paclitaxel for First-line Metastatic Triple Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2018. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000764-29 .	A1 - andere Population
41	2021-003369-37	A Phase II Open-label, Multicentre, Randomised Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients with Resectable, Early-stage (II to IIIA) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST-2). EU-CTR. 2022. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/query=eudract_number:2021-003369-37.	A1 - andere Population
42	2020-004643-80	Phase 3 Randomized Study of DS-1062a Versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer without Actionable Genomic Alterations. EU-CTR. 2021. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004643-80 .	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
43	2020-002774-27	Phase 2, Single-arm, Open-label Study of DS-1062a in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with Actionable Genomic Alterations and Progressed on or After Applicable Targeted Therapy and Platinum-based Chemotherapy (TROPION-Lung05). EU-CTR. 2021. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002774-27 .	A1 - andere Population
44	2018-003974-29	A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. EU-CTR. 2019. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29 .	A1 - andere Population
45	2020-005723-37	Phase 2, Open label Study of DS-1062a, an Anti-TROP-2-Antibody-Drug Conjugate (ADC), in patients with advanced and/or unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), with biomarker analysis to characterize response to therapy. EU-CTR. 2021. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005723-37 .	A1 - andere Population
WH	O-ICTRP		
46	CTRI/2025/02/080 765	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dato-DXd With or Without Osimertinib Compared With Platinum Based Doublet Chemotherapy in Participants With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/02/080765.	A1 - andere Population
47	NCT06822543	A Single Arm, Phase 2 Study of Datopotamab Deruxtecan, Carboplatin, and Pembrolizumab for Treatment-naive Brain Metastases From NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer). WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06822543 .	A1 - andere Population
48	ChiCTR25000958 76	A Phase III, Open-label, Sponsor-blind, Randomized Study of Dato-DXd With or Without Osimertinib Versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Participants With EGFR-mutated Locally Advanced or Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on Prior Osimertinib Treatment (TROPION-Lung15). WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500095876.	A1 - andere Population
49	NCT06686602	A Study Assessing Risk Factors for Oral Mucositis/Stomatitis and Ocular Surface Events in NSCLC and Breast Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter:	A4 - keine patientenrelevanten Endpunkte

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06686602.	
50	NCT06676917	Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with Active Brain Metastases. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06676917 .	A1 - andere Population
51	CTIS2024- 518819-19-00	Phase II Study of daTopotamab-derUXtecan (Dato-DXd; DS-1026a) in triple-negative brEast cancer patients with newly Diagnosed or prOgressing brain metastases. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-518819-19-00 .	A1 - andere Population
52	NCT06617390	A Study of Real-world Treatment Patterns and Outcomes in Chinese Advanced NSCLC Patients Who Previously Received at Least 2 Line Treatments. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06617390 .	A1 - andere Population
53	CTIS2023- 503675-24-00	A Phase III Study of Dato-DXd With or Without Durvalumab Compared With Investigator's Choice of Chemotherapy in Combination With Pembrolizumab in Patients with PD-L1 Positive Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-503675-24-00 .	A1 - andere Population
54	NCT06557967	Study on Prevalence and Impact of Brain Metastases on Survival in Lung Cancer by Line of Treatment. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06557967 .	A1 - andere Population
55	CTIS2023- 505924-71-00	Phase 2, Open label Study of DS-1062a, an Anti-TROP-2-Antibody-Drug Conjugate (ADC), in patients with advanced and/or unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), with biomarker analysis to characterize response to therapy_ICARUS LUNG 01. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505924-71-00 .	A1 - andere Population
56	NCT06564844	A Phase III, Randomised Study of Adjuvant Dato-DXd in Combination With Rilvegostomig or Rilvegostomig Monotherapy Versus Standard of Care, Following Complete Tumour Resection, in Participants With Stage I Adenocarcinoma NSCLC Who Are ctDNA-positive or Have High-risk Pathological Features. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06564 844.	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
57	NCT06533826	TReatment of ADC-Refractory Breast CancEr with Dato-DXd or T-DXd: TRADE DXd. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06533826.	A6 - anderer Publikationstyp
58	CTIS2024- 511646-40-00	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. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511646-40-00 .	A1 - andere Population
59	CTIS2024- 511449-21-00	Phase 2 Study of DS-1062a in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with Actionable Genomic Alterations. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511449-21-00 .	A1 - andere Population
60	CTIS2023- 509865-19-00	DS-1062a Versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509865-19-00 .	A1 - andere Population
61	CTIS2023- 508003-20-00	Phase 1b Study of Dato-DXd in Combination with Pembrolizumab with or without Platinum Chemotherapy in Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508003-20-00 .	A1 - andere Population
62	NCT06417814	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dato-DXd With or Without Osimertinib Compared With Platinum Based Doublet Chemotherapy in Participants With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06417814 .	A1 - andere Population
63	CTIS2023- 505993-14-00	A Study of Dato-DXd in Combination With Durvalumab and Carboplatin for First-line Treatment of Advanced NSCLC Without Actionable Genomic Alterations. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505993-14-00 .	A1 - andere Population
64	CTIS2023- 505552-22-00	A Study of Dato-DXd With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Without Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Therapy.	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
		WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505552-22-00.	
65	CTIS2022- 502856-29-00	Study of AZD5305 as Monotherapy and with Anti-Cancer Agents in Patients with Advanced Solid Malignancies. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502856-29-00.	A2 - andere Intervention
66	CTRI/2024/04/065 629	Study of Dato-DXd With or Without Durvalumab Compared With Investigators Choice of Chemotherapy in Combination With Pembrolizumab as first line therapy for Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Breast Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/04/065629 .	A3 - andere Vergleichstherapie
67	CTIS2023- 509260-25-00	A Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients with Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer, who are not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509260-25-00.	A1 - andere Population
68	NCT06350097	Phase III, Open-label Study of First-line Osimertinib With or Without Datopotamab Deruxtecan for EGFRm Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06350097 .	A1 - andere Population
69	CTIS2023- 505077-32-00	A trial to learn if Dato-DXd with rilvegostomig, or rilvegostomig alone, is safe and works compared with pembrolizumab in people who have advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) with high levels of the PD-L1 protein. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505077-32-00.	A1 - andere Population
70	JPRN- jRCT2061230102	A Phase III Study of Dato-DXd With or Without Durvalumab Compared With Investigator's Choice of Chemotherapy in Combination With Pembrolizumab in Patients with PD-L1 Positive Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (TROPION-Breast05). WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061230102 .	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
71	NCT06279728	Medical Access Program for Datopotamab Deruxtecan in EGFRm NSCLC Patients. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06279728 .	A6 - anderer Publikationstyp
72	JPRN- jRCT2031230614	Study of Valemetostat in Combination with DXd ADCs. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230614 .	A2 - andere Intervention
73	NCT06244485	A Study of Valemetostat Tosylate in Combination With DXd ADCs in Subjects With Solid Tumors. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06244485.	A2 - andere Intervention
74	NCT06176261	DATO-BASE: DATOpotamab-deruxtecan for Breast Cancer Brain MetAstaSEs. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06176 261.	A1 - andere Population
75	NCT06103864	A Phase III Study of Dato-DXd With or Without Durvalumab Compared With Investigator's Choice of Chemotherapy in Combination With Pembrolizumab in Patients With PD-L1 Positive Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06103864 .	A1 - andere Population
76	NCT06112379	A Phase III Randomised Study to Evaluate Dato-DXd and Durvalumab for Neoadjuvant/Adjuvant Treatment of Triple-Negative or Hormone Receptor-low/HER2-negative Breast Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06112379 .	A2 - andere Intervention
77	CTIS2023- 503606-36-00	Choice Of the Most Active Strategies for Short term recurring Triple Negative Breast Cancer A phase Ib/II, open-label, modular, dose-finding and dose-expansion study to explore safety, tolerability, pharmacokinetics, and anti-tumor activity of novel therapeutics in patients with early relapsed metastatic triple-negative breast cancer. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-503606-36-00 .	A1 - andere Population
78	PER-062-22	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
		Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-062-22.	
79	NCT05866432	Phase II Study of Dato-DXd in Triple-negative Breast Cancer Patients With Newly Diagnosed or Progressing Brain Metastases. WHO-ICTRP. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05866432 .	A1 - andere Population
80	CTRI/2023/05/052 218	Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) for first line treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/05/052218 .	A1 - andere Population
81	JPRN- jRCT2031220612	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). WHO-ICTRP. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220612.	A1 - andere Population
82	EUCTR2022- 003203-14-AT	Phase II Study of datopotamab-deruxtecan in triple-negative breast cancer patients with newly Diagnosed or progressing brain metastases. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR202 2-003203-14.	A1 - andere Population
83	EUCTR2022- 002680-30-DE	A Study of Dato-DXd With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer with Residual Disease at the Time of Surgery Following Neoadjuvant Therapy. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR20222-002680-30 .	A1 - andere Population
84	NCT05629585	A Study of Dato-DXd With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Without Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Therapy (TROPION-Breast03). WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05629585 .	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
85	CTRI/2022/10/046 630	A Study of Dato-DXd Versus Investigators Choice Chemotherapy in Patients with Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer, who are not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/10/046630 .	A1 - andere Population
86	NCT05555732	Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in 1L Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung07). WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05555732 .	A1 - andere Population
87	EUCTR2022- 000776-19-FR	Master Protocol of Dato-DXd as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumours. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000776-19 .	A1 - andere Population
88	NCT05489211	Study of Dato-Dxd as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Tumours (TROPION-PanTumor03). WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05489211 .	A1 - andere Population
89	NCT05460273	A Study of Dato-DXd in Chinese Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Triple-negative Breast Cancer and Other Solid Tumors (TROPION-PanTumor02). WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05460273 .	A1 - andere Population
90	NCT05417594	Study of AZD9574 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Participants With Advanced Solid Malignancies. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05417594 .	A2 - andere Intervention
91	ISRCTN24189848	Study of DS-1062a with or without pembrolizumab in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24 189848.	A1 - andere Population
92	EUCTR2021- 005223-21-IT	A Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients with Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer, who are not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy. WHO-ICTRP. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter:	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer Ausgeschlossener Eintrag		Ausschlussgrund
		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR202 1-005223-21.	
93	EUCTR2021- 002555-10-DE	Study of DS-1062a with or without Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer without Actionable Genomic Alterations. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002555-10 .	A1 - andere Population
94	JPRN- jRCT2061210074	Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in the First-line Treatment of Subjects with Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations. WHO-ICTRP. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210074 .	A1 - andere Population
95	EUCTR2020- 005620-12-ES	A Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Inoperable or Metastatic Hormone Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer. WHO-ICTRP. 2022. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005620-12 .	A6 - anderer Publikationstyp
96	NCT05061550	Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Resectable Nonsmall Cell Lung Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05061550 .	A1 - andere Population
97	JPRN- jRCT2071200104	DS-1062a Versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. WHO-ICTRP. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071200104.	A1 - andere Population
98	EUCTR2020- 005723-37-FR	Study to evaluate the efficacy of DS-1062a in patients with advanced lung cancer with analyzes of biomarkers associated with response to treatment. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005723-37 .	A1 - andere Population
99	JPRN- jRCT2041200097	Phase 2 Study of DS-1062a in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with Actionable Genomic Alterations. WHO-ICTRP. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041200097 .	A1 - andere Population
100	NCT04656652	Study of DS-1062a Versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With or Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-LUNG01). WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter:	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04656652.	
101	EUCTR2020- 002774-27-DE	Phase 2 Study of DS-1062a in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with Actionable Genomic Alterations. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-0-002774-27 .	A1 - andere Population
102	NCT04644068	Study of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04644068 .	A2 - andere Intervention
103	NCT04612751	Phase 1b Study of Dato-DXd in Combination With Immunotherapy With or Without Carboplatin in Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04612751 .	A1 - andere Population
104	NCT04526691	Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02). WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526691 .	A1 - andere Population
105	NCT04484142	Study of DS-1062a in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung05). WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484	A1 - andere Population
106	EUCTR2018- 003974-29-SE	Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29 .	A1 - andere Population
107	JPRN- jRCT2080224686	ORCHARD. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224686 .	A1 - andere Population
108	NCT03944772	Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944 772.	A1 - andere Population

Nr.	Registernummer	Ausgeschlossener Eintrag	Ausschlussgrund
109	EUCTR2018- 000764-29-PL	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. WHO-ICTRP. 2025. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000764-29 .	A1 - andere Population
110	EUCTR2018- 000764-29-GB	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. WHO-ICTRP. 2020. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000764-29 .	A1 - andere Population
111	JPRN- jRCT2080223756	Phase 1, first-in-human study of DS-1062a in subjects with advanced solid tumors (TROPION-PanTumor01). WHO-ICTRP. 2023. [Abrufdatum: 27.03.2025]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223756 .	A1 - andere Population
112	NCT01042379	I-SPY TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. WHO-ICTRP. 2024. [Abrufdatum:]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042379 .	A1 - andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 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 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TROPION-Breast01

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation				
Studie	Studienziel					
Fragestellung und Hypothesen Wirksamkeit und Sicherheit von Dato-D erwachsenen Patient*innen mit inoperab		Die Studie TROPION-Breast01 ist eine globale, multizentrisch durchgeführte, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dato-DXd im Vergleich zu einer ICC bei erwachsenen Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs, die eine oder zwei vorherige Chemotherapielinien erhalten haben.				
		Primäre Studienziele				
		Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Dato-DXd im Vergleich zu einer ICC gemessen anhand des PFS, beurteilt durch ein BICR, und des OS.				
		Sekundäre Studienziele				
		Zusätzliche Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Dato-DXd im Vergleich zu einer ICC anhand folgender sekundärer Endpunkte:				
		• ORR				
		• DoR				
		PFS beurteilt durch die Prüfärzt*innen,				
		• DCR				
		 TTD von Schmerzen, physischer Funktion und GHS/QoL anhand des EORTC QLQ-30 				
		• TFST				
		• TSST				
		• PFS2				
		Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dato-DXd im Vergleich zu einer ICC im Rahmen der Erfassung UE				
		Bewertung der Pharmakokinetik und Immunogenität von Dato-DXd				
		Explorative Studienziele				
		 Bewertung der patientenberichteten Sicherheit und Verträglichkeit von Dato-DXd im Vergleich zu einer ICC anhand des PRO-CTCAE, der EORTC IL117 und des PGI-TT 				
		Bewertung der Schwere der allgemeinen Krebssymptome und des allgemeinen Gesundheitszustands anhand des PGI-S und des PGI-C				
		Bewertung der patientenberichteten Symptome, Funktionsweise und gesundheitsbedingte Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30				

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation			
		Vergleich zu ICC au	Vergleich zu ICC auf die Symptome der Brust und Arme anhand des EORTC QLQ-BR45/IL116		
		 Bewertung des patientenberichteten Gesundheitsstatus anhand des I 5D-5L und der VAS Bewertung des Zusammenhangs von TROP2 und anderen Biomark der Wirksamkeit und/oder Sicherheit von Dato-DXd und ICC Bewertung des Zusammenhangs von explorativen Biomarkern in Te Plasma, Vollblut oder Serum, die vor oder während der Behandlung bei Krankheitsprogression gesammelt wurden, mit dem Krankheitss und/oder dem Ansprechen und der Verträglichkeit gegenüber Dato- 			
		Bewertung des Mutationsprofils von ctDNA und dynamischer Veränderungen als Indikator für eine frühe Reaktion und/oder Rückfall bei Dato-DXd sowie Bewertung der molekularen und genomischen Determinanten der Reaktion auf Dato-DXd in Tumor und Blut			
		Untersuchung der Ardie Nutzung von Ger		ung und der Erkrankung auf	
Metho	den				
3	Studiendesign				
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Globale, multizentrisch durchgeführte, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offe Phase III-Studie mit zwei parallelen Armen (Dato-DXd vs. ICC) Zuteilungsverhältnis 1:1.			
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach	Das ursprüngliche Studienprotokoll ist auf den 01.07.2021 datiert. Es erfolgten 3 Anpassungen des Studienprotokolls. Die finale Version 4.0 (Amendment 3) des Studienprotokolls ist auf den 10.10.2022 datiert.			
	Studienbeginn	Begründung der Anpassung			
	(z. B. Ein- /Ausschluss- kriterien), mit Begründung	Amendment 3 (10.10.2022)			
		Alle Stellen (Abschnittsnu beziehen sich auf die aktud Zusammenfassung der Än	elle Version des Studienpr	otokolls, die die in dieser	
		Kleinere Änderungen, wie z. B. eine Aktualisierung der Sprache, die die ursprüngliche Bedeutung nicht veränderte, die Aktualisierung der Versionsnummerierung, Formatierungen, Änderungen der Schriftfarbe, Korrektur von Tippfehlern, Verwendung von Abkürzungen, Verschiebung von Formulierungen innerhalb eines Abschnitts oder einer Tabelle, die Änderung des Stils oder der Groß- und Kleinschreibung, sind nicht in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.			
		Zusammenfassung der P	Protokolländerungen	 	
		Abschnittsnummer und Titel	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung	
		Abschnitt 1.1, Synopse, Anzahl der Patient*innen sowie Statistische Methoden	Die Aktualisierung umfasst die Möglichkeit einer	Wenn es aus regulatorischen Gründen erforderlich ist, kann die Rekrutierung von	

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 4.1, Studiendesign	Festland-China- Kohorte.	Patient*innen in Festland-China über das Ende der globalen Kohorte hinaus fortgesetzt werden.
		Abschnitt 1.2, Schema	Klarstellung, dass der/die Patient*in ein Fortschreiten aufweisen muss und nicht für eine endokrine Therapie geeignet sein darf, entsprechend den bestehenden Einschlusskriterien	Typografische Korrektur
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen Tabelle 1 Abschnitt 8.2.5.1 Echokardiogramm/ MUGA-Scan	Aufhebung der Verpflichtung zur Durchführung eines Echokardiogramms oder MUGA-Scans zur Beurteilung der LVEF beim EOT-Besuch. Aktualisiert Fußnote "i" zur Klarstellung, dass ein Echokradriogramm oder MUGA beim EOT-Besuch durchgeführt werden kann, wenn dies klinisch indiziert ist.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen Tabelle 1 Abschnitt 8.2.4, Tabelle 7	Aufhebung der Verpflichtung zur Durchführung von Gerinnungstests beim Screening	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen Tabelle 1	Zusätzliche optionale bronchoalveoläre Lavage und Lungenbiopsie bei der Diagnose von Verdacht auf ILD/Pneumonitis in SoA aufgenommen	Administrative Klarstellung
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen Tabelle 1	Die aktualisierte Fußnote "a" stellt sicher, dass die Sicherheits- Nachuntersuchung 28 (+7) Tage nach der letzten Studienintervention durchgeführt wird,	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
			unabhängig davon, ob Patient*innen mit einer neuen Krebsbehandlung beginnen.	
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen Tabelle 1	Die aktualisierte Fußnote "q" gibt an, dass vorherige HIV-, HBV- und HCV- Serologie Testergebnisse noch verwendet werden können, wenn sie innerhalb von 120 Tagen vor Aufnahme in die Studie durchgeführt wurden.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen Tabelle 1	Die aktualisierte Fußnote "r" gibt an, dass die Patient*innen gemäß den örtlichen Vorschriften oder einem IRB/EC auf HIV getestet werden müssen.	Administrative Klarstellung
		Abschnitt 5.2, Ausschlusskriterium #5	Der aktualisierte Text klärt die Umstände, unter denen Patient*innen möglicherweise immer noch in Bezug auf Hepatitis B oder C berechtigt sind.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 5.2, Ausschlusskriterium #6	Die aktualisierte Definition für gut kontrollierte HIV- Infektionen wurde klargestellt. Es wird empfohlen, die virale RNA-Last und die CD4±Zellzahl zu überwachen. Patient*innen sollten auf HIV getestet werden, wenn dies gemäß den örtlichen Vorschriften oder einem IRB/EC akzeptabel ist.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 6.5, Begleitende Therapien	Es wurde die Anforderung hinzugefügt, dass alle	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
			während der Studie verabreichten Begleitmedikamente bis zum Ende der Sicherheitsnachbeobachtung sowie für arzneimittelbedingte UESI verabreichten Medikamente im eCRF dokumentiert werden müssen.	
		Abschnitt 6.6, Dosisänderung	Die erlaubte Verzögerung der Dosis wurde klargestellt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 8.2.4, Klinische Labor- Sicherheitsbewer- tungen Abschnitt 8.3.6, Hy's Law E2 Definitionen, E3 Identifikation von potenziellen Hy's Law Fällen	Der Tippfehler in den Kriterien für Hy's Law wurde von "TBL >2 ULN" zu "TBL ≥2 ULN" korrigiert.	Typografische Korrektur
		Abschnitt 8.3.1, Zeitraum und Frequenz der Erfassung von UE- und SUE- Informationen	Die Ereignisse der Keratitis des Grades ≥2 wurde zur Liste der unerwünschten Ereignisse hinzugefügt, die Prüfärzt*innen im eCRF innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme melden müssen.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 8.3.6, Hy's Law	Die Referenz zu Abschnitt 8.3.11 wurde entfernt, da das Hy's Law-Ereignis nicht mehr als UESI betrachtet wird.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 8.3.11, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Es wurde klargestellt, dass alle UESI bis zur Ereignisauflösung, zum Studienende, zur Studienbeendigung, zum Widerruf der Einwilligung oder zum Tod der Patient*innen verfolgt werden muss.	Administrative Klarstellung

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 9.3, Tabelle 9, Analyse-Population	Die Tabelle wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Patient*innen der Festland-China-Kohorte aus der ITT-Population ausgeschlossen werden. Zusätzliche Änderungen klären, dass SAS, OAS und PAS aus Patient*innen der ITT-Population bestehen werden.	Aufgenommen als Teil einer flexiblen Sprache, um bei Bedarf eine Festland-China- Kohorte zu ermöglichen
		Abschnitt 9.4.2.2.9 Pharmakokinetik	Der Substanzname "MAAA-1191a" wurde auf "MAAA-1181a" geändert.	Typografische Korrektur
		Abschnitt 9.7 Festland-China-Kohorte	Aufnahme der Details der Festland-China- Kohorte	Wenn es aus regulatorischen Gründen erforderlich ist, kann die Rekrutierung von Patient*innen in Festland-China über das Ende der globalen Kohorte hinaus fortgesetzt werden.
		Anhang I, Tabelle 19, Unterstützende Arzneimittel/ Therapien	Die Empfehlung für die Verwendung von prophylaktischen Antiemetika wurde klargestellt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Gesamtes Studienprotokoll	Klarstellung, dass "China" sich auf "Festland-China" bezieht.	Anpassung an die China R&D bevorzugte Terminologie
		Amendment 2 (19.04.2022 Zusammenfassung der Pro		
		Abschnittsnummer und Titel	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung
		Abschnitt 1.1, Synopse, Studienpopulation Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium #1	Die Altersanforderung von ≥20 Jahren für die Patient*innen in Japan wurde aufgehoben.	Anpassung an das Erwachsenenalter des Japanischen Zivilgesetzbuches

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 1.1, Synopse, Studienarme und Studiendauer Abschnitt 4.1, Studiendesign Abschnitt 9.4.2.1.5 Subgruppenanalyse	Kanada wurde als Region 1 Land hinzugefügt.	Administrative Klarstellung
		Abschnitt 1.1, Synopse, Nachverfolgung nach Absetzen der Studienintervention	Die EOT-Bewertungen können als Sicherheits- Nachuntersuchung dienen, wenn das Absetzungsdatum mehr als 35 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienintervention liegt.	Administrative Klarstellung
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen, Tabelle 1	Die ePRO-Schulung wurde hinzugefügt und eingerichtet.	Administrative Klarstellung
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen, Tabelle 1	Die Fußnote "d" wurde aktualisiert, sodass Sicherheitsbewertungen nicht wiederholt werden müssen, wenn sie innerhalb von 72 Stunden vor der Dosierung durchgeführt wurden.	Zur Flexibilität in der Verwaltung der Patient*innen, ohne die Sicherheit zu gefährden
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen, Tabelle 1 Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium #14	Die Fußnote "p" wurde aktualisiert, und es wurde klargestellt, dass ein Serum- Schwangerschaftstest bei der Untersuchung negativ sein sollte.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen, Tabelle 1 Abschnitt 6.3.1, Einschreibung und Randomisierung der Patient*innen	Die Fußnote "q" wurde aktualisiert, und Abschnitt 6.3.1 wurde im Einklang mit Ausschlusskriterium #5 gebracht.	Administrative Klarstellung
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen, Tabelle 1 Abschnitt 8.1.1, Bildgebende Tumor Bewertungen	Die Fußnote "x" wurde aktualisiert, und es wurde eine Klarstellung zur Abdomen-Bildgebung hinzugefügt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen	Eine Tabelle 2 wurde hinzugefügt, die die durchzuführenden Bewertungen im Falle eines Verdachts auf ILD/Pneumonitis detailliert beschreibt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 2.2.1, HR- positiver, HER2- negativer, inoperabler/metasta- sierter Brustkrebs	Baseline- Charakteristika/ Faktoren, die relevant für die Zielstudienpopulation wurden hinzugefügt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 2.2.2.1, TROPION- PanTumor01-Studie Abschnitt 2.3.3, Gesamtnutzen: Risiko- Fazit	Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus der DS1062-A-J101- Studie wurden aktualisiert.	Anpassung an die aktuellsten Dato-DXd Prüferinformation
		Abschnitt 2.3.1.1, Dato-DXd, Tabelle 3 Abschnitt 8.3.11, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Die Stomatitis/Oral- Mukositis wurde als identifiziertes Risiko/UESI gekennzeichnet, und "mukosale Entzündungen außerhalb der oralen Mukositis/Stomatitis" wurden als separates identifiziertes Risiko/UESI festgelegt. Anaphylaxie in Bezug auf IRR wurde entfernt.	Anpassung an die aktuellsten Dato-DXd Sicherheitsprofil- Informationen
		Abschnitt 4.3.1, Dato- DXd	Die neuesten verfügbaren Daten wurden aktualisiert.	Anpassung an die aktuellste Dato-DXd Prüferinformation
		Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium #8	Die Kriterien für AST/ALT wurden erweitert, um die ausreichende Funktion von Organen und Knochenmark zu bewerten. INR oder PT sowie PTT oder aPTT wurden entfernt.	Zur Flexibilität beim Einschluss der Patient*innenn, ohne die Sicherheit zu gefährden
		Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium #10	Die Definition der Washout-Periode bei der Immuntherapie wurde hinzugefügt.	Administrative Klarstellung

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium #15 Anhang G1, Weibliche Patientinnen Abschnitt 5.1,	Die HRT wurde in Bezug auf die Empfängnisverhütung bei weiblichen Patientinnen entfernt.	HRT ist kontraindiziert bei HR-positiver Erkrankung
		Einschlusskriterium #15 Anhang G1, Weibliche Patientinnen	die Verhütung wurde auf 3 Monate vor C1D1 aktualisiert.	Klarstellung
		Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium #16	Die weiblichen Partner von männlichen Patienten dürfen zur Empfängnisverhütung HRT verwenden. Männliche Patienten sollten eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.	Nachfolgende Klarstellung der Änderung des Einschlusskriterium #15
		Abschnitt 5.2, Ausschlusskriterium #3	Die Ermessens- entscheidung des/der Studienärzt*in wurde entfernt, und es wurden Beispiele für zugelassene Toxizitäten im Zusammenhang mit vorheriger Krebstherapie hinzugefügt.	Zur funktionstüchtigen Flexibilität, ohne die Sicherheit zu gefährden
		Abschnitt 5.2, Ausschlusskriterium #16	Klarstellung hinzugefügt, dass die gleichzeitige Verwendung von Hormonen zur Behandlung nicht krebsbezogener Erkrankungen erlaubt ist (z. B. Insulin bei Diabetes).	Anpassung an die erlaubten Studienprotokoll- Behandlungen
		Abschnitt 5.2, Ausschlusskriterium #19	Die Ausschlusskriterien wurden entfernt, um die Aufnahme von Patient*innen zu ermöglichen, die chronische systemische Kortikosteroide verwenden.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 5.3, Lebensstil Bedenken	Es wurde empfohlen, vor der Aufnahme die Eizellen zu erhalten, um die Fruchtbarkeit zu bewahren.	Übereinstimmung mit den Standards des Dato-DXd-Programms
		Abschnitt 6.2.1.2, Verwaltung von Dato- DXd	Die vorgeschriebenen Vorbehandlungen wurden klargestellt. Außerdem soll die intravenöse Leitung nach der Infusion gespült werden.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 6.2.1.3, Monitoring von Dato- DXd Verabreichung	Die Überwachung von Dato-DXd wurde aufgenommen.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 6.5, Begleitende Therapien	Informationen wurden hinzugefügt, bezüglich der begleitenden Gabe von Dato-DXd und CYP3A-Inhibitoren und Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, P-gp,	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
			BCRP, und MRP1. Informationen wurden hinzugefügt, bezüglich der gleichzeitigen Gabe von Dato-DXd und Hydroxychloroquin und/oder Chloroquin.	
		Abschnitt 6.6, Dosisänderung	Informationen zu Dosisverzögerungen, Unterbrechungen und Modifikationen wurden hinzugefügt.	Nachfolgende Anpassung an die Änderung des Abschnitts 6.1.1 und zur Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 6.6.1, Dato- DXd Dosisänderung/ Richtlinien der Handhabung von Toxizitäten	Die Leitlinien für TMG wurden aus dem Hauptteil des Studienprotokolls (einschließlich aus Anhang L) entfernt und als Anhang hinzugefügt.	Zur funktionstüchtigen Flexibilität, da das TMG ohne Studienprotokoll- Änderung aktualisiert werden kann
		Abschnitt 6.7, Intervention nach Studienende	Hinzugefügter Text zur Fortsetzung der Open- Label-Behandlung und zu alternativen Versorgungsoptionen,	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms.

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
			falls diese verfügbar werden.	
		Abschnitt 8.1.1, Bildgebende Tumor Bewertungen	Folgendes wurde hinzugefügt: Bei Patient*innen mit dokumentierter Knochenläsion zu Studienbeginn, muss ein Knochenscan höchstens 28 Tage vor der Randomisierung durchgeführt werden.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 8.1.1, Bildgebende Tumor Bewertungen	Es wurde klargestellt, dass CT/MRT bei allen Patient*innen zu Beginn gesammelt werden sollen. Außerdem wurde der Text zur Behandlungsfortsetzung unabhängig von der Unterbrechung der Studienintervention oder dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebs-Therapie entfernt.	Administrative Klarstellung
		Abschnitt 8.1.5.9, Aushändigung elektronischer PRO (ePRO) Fragebögen	Der Zeitpunkt des Onboardings an die ePRO-Applikation wurde hinzugefügt.	Zur Sicherstellung, dass das korrekte C1D1 Datum im ePRO-System registriert wird
		Abschnitt 8.2.2, Vitalzeichen	Die Beurteilung in sitzender Position wurde hinzugefügt.	Zur Flexibilität in der Verwaltung der Patienten, ohne die Sicherheit zu gefährden
		Abschnitt 8.2.3, Elektrokardiogramme	Anpassung der Anforderungen an die Zeitpunkte und die Fähigkeiten der EKG und der EKG- Maschinen	Zur funktionstüchtigen Flexibilität für EKG- Zeitpunkte und Fähigkeiten, ohne die Sicherheit zu gefährden
		Abschnitt 8.2.4, Klinische Labor- Sicherheitsbe- wertungen	Harnstoff und ionisiertes Kalzium wurden zu den Labor-Sicherheitsendpunkten hinzugefügt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms und zur funktionstüchtigen Flexibilität, ohne die Sicherheit zu gefährden
		Abschnitt 8.2.5.3, ILD/Pneumonitis Untersuchung	Die Troponin- Bewertung wurde zu den Untersuchungen	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms, um

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
			von ILD/Pneumonitis hinzugefügt. Es wurde klargestellt, dass Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage Optionen sind. Auch die optionale Lungenbiopsie wurde zu den ILD/Pneumonitis- Untersuchungen hinzugefügt.	Herz-Äthiologie auszuschließen
		Abschnitt 8.2.5.3, ILD/Pneumonitis Untersuchung Abschnitt 8.5.1, Pharmakokinetik	Die Anforderung für eine Blutprobe zur PK im Fall von vermuteten ILD/Pneumonitis wurde entfernt.	Nicht mehr im Studienausmaß
		Abschnitt 8.2.5.5, Augenärztliche Untersuchungen Abschnitt 8.3.11, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Es wurde hinzugefügt, dass Bewertungen von einem/einer Augenärzt*in oder, falls nicht verfügbar, von einem/einer anderen lizenzierten Augenpflegean- bieter*in durchgeführt werden sollen.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 8.2.5.5, Augenärztliche Untersuchungen	Folgendes wurde hinzugefügt: Eine alternative zur Fluoreszein-Färbung, dass Augensymptome berücksichtigt, Untersuchungsergebnisse berichtet und zusätzliche ophthalmologische Behandlungen benutzt werden sollen.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 8.2.5.6, Mundpflegeprotokoll Anhang I2, beschränkte, verbotene und erlaubte begleitende Behandlungen/ Therapien, Tabelle 18	Details zur Benutzung von prophylaktischer Mundspülung und Kryotherapie wurden hinzugefügt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 8.3, Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Die Anforderung wurde hinzugefügt, Toxizitäten der Augenoberflächen des Grads ≥3 zu berichten.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Abschnitt 8.3.1, Abschnitt 8.3.1, Zeitinraum und Frequenz der Erfassung von UE- und SUE- Informationen	Spezifische UE wurden hinzugefügt, die innerhalb von 24 Stunden vom Erhebungspunkt berichtet werden sollen.	Anpassung an die Programmstandards
		Abschnitt 8.3.5, Unerwünschte Ereignisse basierend auf Untersuchungen und Tests	Der ECOG- Performance-Status wurde hinzugefügt und die Augenunter- suchungen werden im klinischen Studienbericht zusammengefasst.	Anpassung an die Programmstandards
		Abschnitt 8.3.11, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Die kombinierten Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin wurden entfernt. Die Maßnahmen für ILD/Pneumonitis-Fälle wurden hinzugefügt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
			Es wurde klargestellt, dass trockene Augen eine identifizierte Gefahr und Keratitis eine potenzielle Gefahr innerhalb der UESI Augenoberflächen- Toxizitäten sind.	
		Abschnitt 8.3.14.1, Mütterliche Belastung	Es wurde hinzugefügt, dass das pharmazeutische Unternehmen über jede weibliche Patientin oder Partnerin eines männlichen Patienten informiert werden muss, die während der Behandlung mit Dato-DXd oder innerhalb der 7 Monate nach dem	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 8.6.3, Andere studienbezogene Biomarker- Untersuchungen	Ursachen für zusätzliche explorativen Untersuchungen wurden hinzugefügt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programm.
		Abschnitt 8.8, Nutzung von Gesundheitsressourcen und Gesundheitsökonomie	Es wurden Endpunkte hinzugefügt, die im HOSPAD eCRF Modul aufgenommen sind.	Anpassung an die Programmstandards
		Anhang A7, Gewährleistung der Datenqualität	Die Aufzeichnung und Aufbewahrung von Dokumenten wurden auf 25 Jahre erhöht.	Anpassung an die Global Retention und Destruction-Standards
		Anhang A7, Gewährleistung der Datenqualität	Es wurden Verantwortungen für medizinische Fehler hinzugefügt.	Anpassung an die Programmstandards
		Anhang I2, Anleitung über potenzielle Wechselwirkungen mit begleitenden Behandlungen	Es wurden Informationen hinzugefügt über die gleichzeitige Behandlung von Dato- DXd und CYP3A- Inhibitoren und Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, P-gp, BCRP und MRP1.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Anhang I2, beschränkte, verbotene und erlaubte begleitende Behandlungen/ Therapien, Tabelle 17	Palliative Radiotherapie wurde hinzugefügt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Anhang I2, beschränkte, verbotene und erlaubte begleitende Behandlungen/ Therapien, Tabelle 18	Andere Studientherapeutika wurden hinzugefügt.	Anpassung an die Standards des Dato- DXd-Programms
		Anhang I2, beschränkte, verbotene und erlaubte begleitende Behandlungen/ Therapien, Tabelle 19	Zusätzliche unterstützende Behandlungen/ Therapien wurden hinzugefügt.	Anpassung an die Programmstandards

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Anhang J, Anweisungen bezüglich COVID-19	Eine Anforderung wurde hinzugefügt, wenn PCR-Tests nicht verfügbar sind.	Anpassung an die Programmstandards
		Anhang K2, Re- Screening der Patient*innen, um Eignung für die Studie erneut zu bestätigen	Der Re-Screening Zeitraum wurde verlängert, um zu ermöglichen, dass Patient*innen im Screening bis zur erneuten Bestätigung der Eignung für die Studie.	Um die Einschreibung von Patient*innen während Phasen der Studienunterbrechung zu ermöglichen, zur Anpassung an die bereits etablierten Studienprozessen.
		Gesamtes Studienprotokoll	Kleinere Änderungen der Sprache, der Tabellen und der Abbildungen des Protokolls und Überarbeitungen und Formatierungs- Korrekturen.	Anpassung an die Projektstandards oder zur Klarstellung.
		Amendment 1 (27.08.202 Zusammenfassung der Pro Abschnittsnummer und Titel		Kurze Begründung
		Titelseite	Die EudraCT-Nummer wurde hinzugefügt.	Hinzufügung der EudraCT-Nummer als sie verfügbar war
		Abschnitt 1.1, Synopsis, Studiendesign Abschnitt 9.2, Bestimmung der Populationsgröße	Aktualisierung der Anzahl an Patient*innen, die eingeschrieben werden sollen von 900 auf 1.000	Aktualisierung der Anzahl an Patient*innen, basierend auf den verfügbaren Daten zu den Rekrutierungs- möglichkeiten Die Anzahl der Patient*innen bleibt unverändert.
		Abschnitt 1.2, Schema	PARP-Inhibitoren wurden als vorherige Chemotherapie entfernt.	Zur Sicherstellung, dass eingeschlossene Patient*innen mindestens eine vorherige Chemotherapie erhalten haben
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen, Tabelle 1	Augenärztliche Untersuchungen:	Zur Vorbeugung von Augenoberflächen- toxizitäten und zur Überwachung und

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 8.2.5.5, Augenärztliche Untersuchungen	Aktualisierte SoA für augenärztliche Untersuchungen, die jede 3 Zyklen seit C1D1 durchgeführt werden (innerhalb von 14 Tagen vor der Tag 1-Visite von jedem Zyklus), zusätzlich zu wie klinisch angezeigt; die Fußnote '1' wurde aktualisiert, um zusätzliche Klarstellungen zu den augenärztlichen Untersuchungen zu geben.	Behandlung dieser Events, falls sie aufkommen
		Abschnitt 1.3, Zeitplan der Bewertungen, Tabelle 1 Abschnitt 8.2.5.6, Mundpflegeprotokoll	Mundpflegeprotokoll: Das Mundpflegeprotokoll wurde zum SOA hinzugefügt; die Fußnote "m" wurde aktualisiert und der Abschnitt 8.2.5.6 erstellt für zusätzliche Details und Richtlinien zur täglichen Mundpflege.	Das Mundpflege- protokoll wurde designed, um das Risiko von oraler Mukositis / Stomatitis zu lindern. Dies wurde im Abschnitt 6.6.1, Tabelle 5 aufgenommen, aber zum SOA verschoben und ein neuer Abschnitt (8.2.5.6) erstellt, um den rechtzeitigen Einsatz dieses Protokolls sicherzustellen.
		Abschnitt 2.3.1.1, Risiko-Beurteilung Dato-DXd Abschnitt 8.3.11, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Augenoberflächentoxizität wurde zu der UESI-Liste hinzugefügt und Linderungen hinzugefügt.	Zur Sicherheit der Patient*innen, da Augenoberflächen- toxizitäten bei manchen Patient*innen festgestellt wurde, die mit Dato-DXd behandelt wurden Dazu assoziiertes Monitoring und Sicherheits- untersuchungen sollen ausgeführt werden.
		Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium #3	PARP-Inhibitoren wurden als vorherige Chemotherapie entfernt.	Um sicherzustellen, dass eingeschlossene Patient*innen mindestens eine vorherige Chemotherapie erhalten haben

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
		Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium #8	Die Maßeinheit des Hemoglobin-Levels wurde korrigiert zu g/dL.	Korrektur einer inkorrekten Maßeinheit der ersten Version des Studienprotokolls
		Abschnitt 5.2, Ausschlusskriterium #9	Zusätzliche Anmerkung wurde zum Ausschlusskriterium #9 hinzugefügt, bezüglich des Ausschlusses von Patient*innen, die ILD/Pneumonitis zum Studienanfang Brust- CT-Screening zeigen.	Um sicherzustellen, dass eingeschlossene Patient*innen keine aktive ILD haben
		Abschnitt 6.2.1.2, Verabreichung von Dato-DXd	Aktualisierung der gesamten kumulativen Zeit vom Start der Verdünnung bis zum Ende der Infusion von Dato-DXd	Anpassung an die aktualisierten Anleitungen
		Abschnitt 6.2.1.2, Verabreichung von Dato-DXd	Die Anleitung bezüglich der Dosis- Änderung, wenn das Körpergewicht der Patient*innen sich während der Studie verändert, wurde hinzugefügt.	Der originalen Sprache fehlen wichtige Informationen für eine korrekte Dosis- Änderung
		Abschnitt 6.6.1, Tabelle 5: Dosis- Änderungen für nicht- hämatologische und hämatologische Toxizitäten in Bezug auf Dato-DXd	Die Schwellenwerte für eine Dosis-Änderung wurden verändert und eine Anleitung für die optimale Gabe von prophylaktischen und unterstützenden Behandlungen hinzugefügt.	Zur Sicherheit der Patient*innen
		Abschnitt 7.1.3, Nachverfolgung des Überlebens	Die Nutzung lokaler Todesregister zur Erfassung von Überlebens- Informationen wurde näher bestimmt.	Zur Klarstellung der Erhebung von Überlebens- Informationen und zur Anpassung an die verwendeten Standards
		Abschnitt 8.2.4, Tabelle 7	Die Liste von akzeptablen Leukozyten- Auszählungen wurde aktualisiert, um Prozente zu beinhalten.	Um Studienstandorten entgegenzukommen, die nur eine Prozentzahl erfassen können, da eine absolute Zahl nicht wichtig ist

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation				
		Abschnitt 9.3, Population für die Analyse	Das OAS wurde hinzugefügt.	Die Analyse der Augenoberflächen- toxizität wurde hinzugefügt und die Sprache klargestellt.		
		Abschnitt 9.4.2.1, Wirksamkeit, Primäre Endpunkte, Tabelle 10	Die "subsequente Anti- Krebs-Therapie" wurde zu den Sensitivitäts- analysen hinzugefügt.	Die Zusätzliche Sensitivitätsanalyse wurde hinzugefügt, um die Robustheit der dualen, primären PFS- Analyse zu sichern.		
		Abschnitt 9.4.2.1.3, PFS-Sensitivitäts- analysen	Die Sprache zur subsequenten Anti- Krebs-Therapie wurde hinzugefügt.	Die Zusätzliche Sensitivitätsanalyse wurde hinzugefügt, um die Robustheit der dualen, primären PFS- Analyse zu sichern.		
		Abschnitt 9.4.2.1.5, Subgruppenanalysen	2 Subgruppen wurden hinzugefügt: vorherige Gabe von Taxanen und/oder Anthrazykline und prespäzifizierte Wahl von Chemotherapie. Es wurde klargestellt, dass ein Forest-Plot der Hazard Ratios des PFS für jedes Level der Subgruppen erstellt wird.	Detailliertere Subgruppenanalysen, um zusätzliche Daten zu erfassen und Klarstellung der Sprache		
		Abschnitt 9.4.2.2.8, Auswertung Klinischer Ergebnisse	Die Analyse-Sprache wurde aktualisiert.	Zur Klarstellung, dass sich klinisch- bedeutende Schwellenwerte auf den gesammelten Daten und nicht auf den aktuellen TTD- Endpunktanalysen basieren		
		Abschnitt 9.6.3, Komitee zur Überprüfung ophthalmologischer Daten	Details zu dem unabhängigen "Komitee zur Überprüfung ophtalmologischer Daten wurden hinzugefügt.	Datenüberprüfung der Patientensicherheit bezüglich augenärztlicher Untersuchungen		
		Anhang I, Tabelle 19, unterstützende Behandlungen/ Therapien	Details über prophylaktische/ unterstützende Stomatitis / orale	Um das Stomatitis- Risiko zur Patientensicherheit zu lindern		

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation		
			Mukositis Wirkstoffe wurden hinzugefügt.	
		Gesamtes Studien- protokoll	Kleinere Änderungen der Sprache, der Tabellen und der Abbildungen des Protokolls	Anpassung an die Projektstandards oder zur Klarstellung
		Gesamtes Studien- protokoll	Kleinere Überarbeitungen und Formatierungs- Korrekturen	Zur Klarstellung
4	Probanden / Patienten			
4a	Ein-/Ausschluss- kriterien der Probanden / Patienten	Die Patient*innen musste Aufnahme in die Studie et 1. Erwachsene mussten 2. Patient*innen mit inche HER2-negativem Brudoder Laborergebnis und/oder PgR-positiv Patient*innen mit zustetzte lokale Testerge 3. Patient*innen mit for Prüfärzt*innen nicht einer oder zwei Linie inoperablen/metastas mussten eine dokume einer Chemotherapie Anmerkung: Sobalde Anwendung durch ein (d. h. Antimetabolit z Therapielinie. Zielges L1-Inhibitoren, PARI Inhibitoren wurden nin Kombination mit einer Therapielinie mit	2. Patient*innen mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs (gemäß ASCO/CAP Richtlinien, anhanlokaler Laborergebnisse), d. h. dokumentiert als HR-positiv (entwede und/oder PgR-positiv [ER oder PgR ≥1 %]) und HER2-negativ. Bei Patient*innen mit zusätzlichen metastasierten Erkrankungen wurde detzte lokale Testergebnis zur Bestätigung der Eignung herangezogen	
		ICC aufgeführten Ch Vinorelbin, Gemcitab	,	
		konnten in dieser Stu	die einen anderen ICC-Wir 1 ohne Verschlechterung	rkstoff erhalten.
		6. Vorliegen mindestens wurde und die nach F	s einer messbaren Läsion, RECIST v1.1. Kriterien zu nes für genaue wiederholer	Studienbeginn durch ein

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation	
		war, eine Länge von ≥10 mm in Lymphknoten, deren kurze Ach	n längsten Durchmesser aufwies (außer se ≥15 mm erreichen musste).
		Anmerkung: Patient*innen mit anicht eingeschlossen.	ausschließlich Knochenmetastasen wurden
		kompression oder Hirnmetastas Behandlung mit Kortikosteroide sich die Patient*innen von der a Strahlentherapie erholt haben. Z und der Aufnahme in die Studie	wischen dem Ende der Strahlentherapie mussten mindestens 2 Wochen vergehen.
		vor der ersten Verabreichung, de	
		innerhalb von einer Woche	ne Erythrozyten- oder Plasmatransfusion vor dem Screening war nicht erlaubt).
			: ≥1.500/mm³ (eine Verabreichung von aulierendem Faktor innerhalb von einer war nicht erlaubt).
		•	00/mm ³ (eine Thrombozytentransfusion vor dem Screening war nicht erlaubt).
		 Gesamtbilirubin: ≤1,5 × UI oder ≤3 × ULN bei Vorlieg (unkonjugierte Hyperbilirul) ALT und AST: ≤3 × ULN to the control of the con	LN, wenn keine Lebermetastasen vorliegen; en eines dokumentiertem Gilbert-Syndroms binämie) oder Lebermetastasen zu Baseline. für AST/ALT; wenn eine Erhöhung auf ühren war, wurde ein Wert von
		 Berechnete Kreatinin-Clear Cockcroft-Gault-Gleichung Körpergewichts). 	rance: ≥30 mL/min, berechnet nach der g (unter Verwendung des tatsächlichen
		Randomisierung gemessen durc	
		10. Vorliegen einer angemessenen V Randomisierung, definiert als:	Wash-Out-Periode vor Beginn der
		Behandlung	Wash-Out-Periode
		Größere Operation	≥3 Wochen
		Strahlentherapie, einschließlich palliativer stereotaktischer Bestrahlung der Brust	≥4 Wochen ≥2 Wochen (für palliative stereotaktische Strahlentherapie in anderen Bereichen)
		Anti-Krebs-Therapie (inklusive	≥3 Wochen
		Hormontherapie)	≥2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten – längerer Zeitraum wurde berücksichtigt (für kleine molekulare zielgerichtete Wirkstoffe).
		Antikörper-basierte Anti-Krebs- Therapie	≥4 Wochen mit Ausnahme von RANKL-Inhibitoren (z. B. Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen).

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation	
		Immuntherapie (nicht auf Antikörpern basierend)	≥2 Wochen oder 5-mal die terminale Eliminationshalbwertszeit T½ des Wirkstoffs – längerer Zeitraum wurde berücksichtigt.
		Chloroquin/Hydroxychloroqui	n ≥14 Tage
		Tumorprobe verfügen (vorz Schnitte). Diese konnte ent (chirurgische Resektion ode metastasierten Läsion (auße stammen (einschließlich, al potenzieller prädiktiver Bic zur Analyse eingereichte ob wie möglich vor der Diagne Erkrankung erfolgen. Insoft Mindestanzahl von 20 frisc	a zum Zeitpunkt des Screenings über eine FFPE- zugsweise Block oder mindestens 20 frische weder aus der primären Krankheitssituation er diagnostische Probe) oder aus einer er Knochen) einer gewebebasierten Analyse ber nicht beschränkt auf IHC-Färbung omarker wie z. B. Tumormutationsanalyse). Die bligatorische FFPE-Tumorprobe sollte so kurz ose einer metastasierten oder inoperablen ern kein adäquater FFPE-Block vorlag oder die hen Schnitten nicht erreicht wurde, konnte ein*e ng des Studienteams dennoch als hen werden.
		Anmerkung: Die Probenent mit den lokalen behördliche	tnahme aus China erfolgte in Übereinstimmung en Genehmigungen.
			on 12 Wochen zum Zeitpunkt des Screenings.
		den örtlichen Vorschriften	itungsmitteln durch Männer und Frauen musste zu Verhütungsmethoden für Teilnehmer*innen rechen (orale Östrogene sind nicht zulässig).
		14. Vorliegen eines negativen S gebärfähigen Alter.	Schwangerschaftstests (Serum) bei Frauen im
		menopausal oder chirurgisch Geburtskontrolle angewend definiert als eine Methode, eine Ausfallrate von wenige korrekter Anwendung aufw hochwirksamen Verhütung Alter, die mit einem nicht swaren, war notwendig. Sie Verhütungsmethode seit mit 7 Monate nach der letzten I hochwirksamen Verhütung Studienprotokolls zu entnel der Studie und für mindeste Studienintervention auf Eiz sterilisierte männliche Partrein Kondom plus Spermizie	ssten seit mindestens einem Jahr post- ch steril sein oder eine hochwirksame Form der det haben (eine hochwirksame Methode ist die bei konsequenter und korrekter Anwendung er als 1 % pro Jahr bei konsequenter und reist). Die Verpflichtung zu einer smethode von Patientinnen im gebärfähigen terilisierten männlichen Partner sexuell aktiv sollten die von ihnen gewählte indestens 3 Monate vor C1D1 bis mindestens Dosis anwenden (eine vollständige Liste der smethoden ist dem Anhang 4G des men). Weibliche Patientinnen mussten während ens 7 Monate nach der letzten Dosis der tellspenden und Stillen verzichten. Nicht mer von Frauen im gebärfähigen Alter mussten d während dieses Zeitraums verwenden ändern, in denen Spermizide nicht zugelassen
		aktiv sein möchten, musste gesamten Studiendauer und nach der letzten Dosis der S oder eine hochwirksame Ve	it einer Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell n vom Zeitpunkt des Screenings während der der Wash-Out-Phase (mindestens 4 Monate Studienintervention) chirurgisch sterilisiert sein erhütungsmethode anwenden, um eine Partnerin zu verhindern. Männliche Patienten

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation
		durften im selben Zeitraum kein Sperma spenden oder einlagern. Der Verzicht auf heterosexuelle Aktivitäten (sexuelle Abstinenz) während der Studiendauer und der Wash-Out-Phase war zulässig, sofern dies dem bevorzugten Lebensstil des Patienten entspricht. Periodische oder gelegentliche Abstinenz, die Rhythmusmethode und der Coitus interruptus gehören jedoch nicht zu den zulässigen Verhütungsmethoden. Partnerinnen männlicher Patienten durften eine Hormonersatztherapie zur Empfängnisverhütung anwenden.
		17. Patient*innen mussten in der Lage sein, eine Einverständniserklärung (gemäß Anhang A des Studienprotokolls) zu unterzeichnen, die die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen des ICF und des Studienprotokolls beinhaltet.
		18. Vorliegen einer schriftlichen, datierten und unterzeichneten Einwilligung zur Nutzung optionaler genetischer Forschungsinformationen vor der Entnahme von Proben für optional genetische Forschung zur Unterstützung der Genomic Initiative.
		Ausschlusskriterien
		Die Patient*innen wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:
		1. Vorliegen jeglicher Hinweise auf Erkrankungen, die nach Beurteilung der Prüfärzt*innen eine Teilnahme an der Studie unmöglich machten oder die die Einhaltung des Protokolls gefährden würden (z. B. schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankungen, unkontrollierter Bluthochdruck, Vorgeschichte einer allogenen Organtransplantation, aktive Blutungsstörungen, laufende oder aktive Infektionen oder signifikante kardiale oder psychologische Zustände).
		2. Vorgeschichte einer anderen primär malignen Erkrankung mit Ausnahme einer malignen Erkrankung, die mit kurativer Absicht behandelt wurde und bei der innerhalb der letzten 3 Jahre vor der ersten Dosis der Studienintervention keine aktive Erkrankung bekannt war und ein geringes potenzielles Rezidivrisiko besteht. Ausnahmen sind Basalzellkarzinome der Haut und Plattenepithelkarzinome der Haut, die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden sowie ausreichend resezierter nichtmelanozytärer Hautkrebs, kurativ behandelte Erkrankung in situ oder andere solide Tumoren, die kurativ behandelt wurden.
		3. Anhaltende Toxizitäten vorheriger Krebstherapien (ausgenommen Alopezie), die sich noch nicht auf CTCAE Version 5.0 Grad ≤1 oder den Ausgangswert verbessert haben.
		Anmerkung: Patient*innen mit chronischen Toxizitäten Grad 2 (definiert als keine Verschlechterung auf Grad >2 innerhalb von mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung und Behandlung mit Standardtherapie) konnten eingeschlossen werden, wenn diese nach Beurteilung der Prüfärzt*innen in Zusammenhang mit einer früheren Krebstherapie standen. Dies umfasst unter anderem (jedoch nicht ausschließlich):
		- Chemotherapie-induzierte Neuropathie
		- Fatigue
		 Residuelle Toxizitäten einer vorherigen immunonkologischen (IO) Behandlung: Grad 1 oder Grad 2 Endokrinopathien, die Folgendes umfassen können:
		 Hypothyreose/Hyperthyreose

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation
		o Typ I-Diabetes
		o Hyperglykämie
		 Nebennierenrinden-Insuffizienz
		o Adrenalitis
		- Hypopigmentation der Haut (Vitiligo).
		4. Vorliegen einer unkontrollierten Infektion, welche eine i.v. Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderte.
		Anmerkung: Patient*innen mit lokalisierten Pilzinfektionen der Haut oder der Nägel wurden eingeschlossen.
		5. Aktive oder unkontrollierte Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Infektion. Patient*innen wurden eingeschlossen, wenn:
		a. diese eine kurative Behandlung für eine Hepatitis-C-Infektion erhalten haben, die klinisch und durch Virusserologie nachgewiesen wurde.
		b. diese eine Hepatitis-B-Impfung erhalten haben sowie eine Anti-HB-Positivität und keine klinischen Anzeichen einer Hepatitis aufwiesen.
		 c. diese HbsAg- und anti-Hbc+ positiv waren (d. h., die HBV nach einer Infektion erfolgreich bekämpft haben) und die untenstehenden Bedingungen i-iii erfüllten.
		 d. diese HbsAg+ positiv waren, eine chronische HBV-Infektion (seit mehr als 6 Monaten) hatten und die untenstehenden Bedingungen i-iii erfüllten.
		Bedingungen:
		i. HBV-DNA-Viruslast <2000 IU/mL.
		 ii. Normale Transaminasewerte oder, falls Lebermetastasen vorliegen, abnormale Transaminasen mit einem Ergebnis von AST/ALT <3 × ULN, die nicht auf eine HBV-Infektion zurückzuführen sind.
		iii. Beginn oder Aufrechterhaltung einer antiviralen Behandlung, falls dies gemäß Prüfärzt*innen klinisch indiziert war.
		6. Vorliegen einer unkontrollierten HIV-Infektion: Eine kontrollierbare HIV-Infektion ist wie folgt definiert: nicht nachweisbare virale RNA, CD4+ >350 Zellen/mm³, keine Vorgeschichte von AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen in den letzten 12 Monaten, stabile antiretrovirale Medikation seit mindestens 4 Wochen. Wenn eine HIV-Infektion die oben genannten Kriterien erfüllt, sollten die virale RNA-Last und die CD4+ Zellzahl gemäß den lokalen Standards (z. B. alle 3 Monate) überwacht werden. Patient*innen müssen vor der Randomisierung auf HIV getestet werden, sofern dies gemäß lokalen Anforderungen oder des IRB/IEC akzeptiert wird.
		7. Vorliegen einer unkontrollierten oder signifikanten Herzkrankheit, inklusive Myokardinfarkt oder unkontrollierte/unstabile Angina pectoris innerhalb von 6 Monaten vor C1D1, Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse II bis IV), unkontrollierte oder signifikante Herzrhythmusstörungen sowie unkontrollierter Bluthochdruck (Ruheblutdruck >180 mmHg systolisch oder >110 mmHg diastolisch).
		8. Vorliegen mindestens eines der folgenden Bedingungen, die durch die Prüfärzt*innen beurteilt wurden:
		- Ein mittleres Ruhe-QTcF-Intervall von >470 ms, ermittelt aus dreifachen EKGs bei der Untersuchung.

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation	
		 Vorgeschichte von QT-Verlängerung in Verbindung mit anderen Medikamenten, die eine Einstellung der Gabe der Medikation erforderte, oder aktuelle Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern und Torsades de Pointes verursachen können. 	
		 Kongenitales Long-QT-Syndrom, familiäre Vorgeschichte des Long- QT-Syndroms oder ungeklärter plötzlicher Tod bei erstgradigen Verwandten unter 40 Jahren. 	
		 Vorgeschichte einer (nicht-infektiösen) ILD/Pneumonitis, welche eine Steroidgabe erforderte, Vorliegen einer bestehenden ILD/Pneumonitis oder ein über ein bildgebendes Verfahren nicht auszuschließender bestehender Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis. 	
		Anmerkung: Patient*innen mit ILD/Pneumonitis im Baseline-Screening durch CT wurden nicht eingeschlossen.	
		10. Lungenspezifische, interkurrente, klinisch signifikante Erkrankungen einschließlich, aber nicht beschränkt auf, jegliche zugrundeliegende Lungenerkrankung (z. B. Lungenembolie innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung in die Studie, schweres Asthma, schwere COPD, restriktive Lungenerkrankungen, Pleuraerguss usw.) oder jegliche Autoimmun-, Bindegewebs- oder Entzündungserkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose usw.), oder vorherige vollständige Pneumektomie.	
		11. Klinisch signifikante Hornhauterkrankung.	
		12. Leptomeningeale Karzinomatose.	
		13. Bekannte aktive Tuberkuloseinfektion (Vorliegen einer klinischen Bewertung, die eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und radiologische Befunde sowie Tuberkulosetests gemäß den örtlichen Richtlinien umfassen).	
		14. Vorherige Therapie mit:	
		a. Jede Behandlung, einschließlich eines ADC mit einem chemotherapeutischen Wirkstoff zur gezielten Hemmung der Topoisomerase I	
		b. TROP2-gezielte Therapie	
		c. Vorherige Behandlung mit gleichem ICC	
		Anmerkung: Patient*innen mit Eignung für eine andere ICC-Therapie, die sie zuvor nicht erhalten hatten, wurden eingeschlossen.	
		15. Jegliche gleichzeitige Krebstherapie mit Ausnahme von Bisphosphonaten und Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen.	
		16. Gleichzeitige Anwendung systemischer Hormonersatztherapie (z. B. Östrogen). Die gleichzeitige Anwendung von Hormonen zur Behandlung nicht krebsbezogener Erkrankungen (z. B. Insulin bei Diabetes) wurde akzeptiert.	
		17. Komplexere chirurgische Eingriffe (mit Ausnahme der Setzung von Gefäßzugängen) oder signifikante traumatische Verletzungen innerhalb von 3 Wochen nach der ersten Dosis der Studienintervention oder ein erwarteter Bedarf an einer komplexeren Operation während der Studie.	
		18. Empfang eines attenuierten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der Erstverabreichung der Studienbehandlung.	
		19. Vorherige Behandlung in der aktuellen Studie.	
		20. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, bei der eine	
		Studienintervention oder ein Prüfpräparat in den letzten 4 Wochen vor der	

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation	
		Dato-DXd- oder zugewiesenen Be klinische Studie.	verabreicht wurde; Randomisierung in eine vorherige Trastuzumab-Deruxtecan-Studie, unabhängig von der ehandlung oder gleichzeitige Aufnahme in eine andere Ausgenommen sind beobachtende (nicht-interventionelle) oder die Nachbeobachtungszeit interventioneller Studien.
			t bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Dato-DXd lilfsstoffe des Produkts (einschließlich, aber nicht olysorbat 80).
		22. Bekannte Vorgeschichte schwerer Überempfindlichkeiten gegenübe anderen monoklonalen Antikörpern.	
			er Planung und/oder Durchführung der Studie es pharmazeutischen Unternehmens und am Studienort
		oblag den Prüfär Studienverfahren wird. 25. Nur für weiblich	ichtlich der Nicht-Eignung von Patient*innen an der Studie zt*innen, wenn die Patient*innen voraussichtlich die a. Beschränkungen und Anforderungen nicht einhalten er Patientinnen: Derzeit schwanger (bestätigt durch einen gegenscheftstast) ader stillen de der Plenvens einer
		Schwangerschaft	ngerschaftstest) oder stillend oder Planung einer
4b	Studienorgani- sation und Ort der Studiendurch- führung	Diese Studie wurde an 166 Studienzentren in folgenden Ländern durchgeführt: Argentinien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich.	
5	Interventionen	Intervention Dato-D	Xd
	Präzise Angaben zu den geplanten		Tabelle sind Angaben zu Formulierung, Dosierung und er Studienmedikation Dato-DXd beschrieben:
	Interventionen jeder Gruppe und	Wirkstoff	Dato-DXd
	zur Administration etc.	Formulierung	Dato-DXd wird als steriles, lyophilisiertes Pulver mit einem Inhalt von 100 mg Dato-DXd in einem Glas-Vial (Lyo-DP) bereitgestellt. Jedes Glas-Vial sollte mit Wasser zur Injektion rekonstituiert und weiter mit einer 5 % Dextrose Injektion verdünnt werden.
		Dosierung und Dauer	Dosierung: Eine i.v. Infusion mit 6,0 mg/kg am Tag 1 eines 21-Tagezyklus.
			Vor jeder Dosis von Dato-DXd ist eine Prämedikation erforderlich, die Antihistaminika und Paracetamol, mit oder ohne Glukokortikoide umfasst.
			Dauer: bis eine nach RECIST 1.1 definierte radiologische Progression eintritt (wie vom Prüfarzt festgelegt) oder bis ein anderer Grund für die Beendigung der Studienbehandlung vorliegt (siehe Abschnitt 7.1 des Studienprotokolls).
		Anwendungsdauer de	TCC Tabellen sind Angaben zur Dosierung und Er Vergleichsmedikationen Capecitabin, Gemcitabin, Vinorelbin beschrieben:

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninform	nation
		Wirkstoff	Capecitabin
		Dosierung und Dauer	Dosierung: orale Tablette mit 1000 oder 1250 mg/m ² an den Tagen 1 bis 14 eines 21-Tagezyklus
			Dauer: bis eine nach RECIST 1.1 definierte radiologische Progression eintritt (wie vom Prüfarzt festgelegt) oder bis ein anderer Grund für die Beendigung der Studienbehandlung vorliegt (siehe Abschnitt 7.1 des Studienprotokolls).
		Wirkstoff	Gemcitabin
		Dosierung und Dauer	Dosierung: i.v. Injektion mit 1000 mg/m ² an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tagezyklus.
			Dauer: bis eine nach RECIST 1.1 definierte radiologische Progression eintritt (wie vom Prüfarzt festgelegt) oder bis ein anderer Grund für die Beendigung der Studienbehandlung vorliegt (siehe Abschnitt 7.1 des Studienprotokolls).
		Wirkstoff	Eribulin Mesylat
		Dosierung und Dauer	Dosierung: i.v. Injektion mit 1,4 mg/m ² an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tagezyklus.
			Dauer: bis eine nach RECIST 1.1 definierte radiologische Progression eintritt (wie vom Prüfarzt festgelegt) oder bis ein anderer Grund für die Beendigung der Studienbehandlung vorliegt (siehe Abschnitt 7.1 des Studienprotokolls).
		Wirkstoff	Vinorelbin
		Dosierung und Dauer	Dosierung: i.v. Injektion mit 25 mg/m ² an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tagezyklus.
			Dauer: bis eine nach RECIST 1.1 definierte radiologische Progression eintritt (wie vom Prüfarzt festgelegt) oder bis ein anderer Grund für die Beendigung der Studienbehandlung vorliegt (siehe Abschnitt 7.1 des Studienprotokolls).
6	Zielkriterien		
6a	Klar definierte	Primäre End	punkte
	primäre und sekundäre		urteilt gemäß BICR, basierend auf RECIST Version 1.1)
	Zielkriterien, Erhebungs-		
	zeitpunkte, ggf. alle zur	Sekundäre E	•
	Optimierung der		rksamkeitsendpunkte
	Ergebnisqualität	• ORR	
	verwendeten	DoR PES (be)	urteilt durch die Prüfärzt*innen)
	Erhebungs-	`	eurteilt durch die Prüfärzt*innen)
	methoden (z. B. Mehrfachbeo-	• DCR	eartent daten die Fruidizi milen,
	bachtungen,	• EORTC	QLQ-C30: TTD in Schmerzen, physische Funktion oder
	Training der Prüfer) und ggf.	GHS/Qc	oL .
	Angaben zur	• TFST	
	Validierung von	• TSST	

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation	
	Erhebungs- instrumenten	Bewertung von PK-Parametern: Plasma Konzentrationen von Dato-DXd, Anti-TROP2-Antikörper und MAAA-1181a	
		Immunogenität: ADA-Präsenz	
		Explorative Endpunkte	
		• PRO-CTCAE	
		EORTC IL117	
		• PGI-TT	
		• PGI-S	
		• PGI-C	
		EORTC QLQ-C30	
		EORTC QLQ-BR45/IL116	
		• EQ-5D-5L	
		Biomarker	
		Nutzung von Gesundheitsressourcen	
		Sicherheitsendpunkte	
		 Sicherheit und Verträglichkeit anhand von unerwünschten Ereignissen (CTCAE Version 5.0) 	
		• ECOG-PS	
		Ergebnisse von Vitalparameter- und Körpergewicht-Messungen und physischer Untersuchungen	
		Klinische Standard-Laborparameter (Hämatologie, Serum Chemie und Urinuntersuchung)	
		EKG-Parameter, Ergebnisse im Echokardiogramm / aus MUGA und augenärztliche Untersuchungen	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	An den im Protokoll festgelegten statistischen Analysen wurden keine Änderungen vorgenommen.	
7	Fallzahl		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde die Rekrutierung von ca. 1.000 Patient*innen geplant, um eine Anzahl von etwa 700 Patient*innen zu erreichen, die im Rahmen der Randomisierung zufällig einer der Studieninterventionen zugewiesen werden.	
		Die Fallzahlkalkulation wurde auf die Beurteilung der beiden primären Endpunkte OS und PFS ausgerichtet. Die Studie wird als erfolgreich beurteilt, wenn die Analyseergebnisse des PFS und/oder des OS statistisch signifikant sind.	
		Für die primäre, finale Analyse des PFS waren etwa 419 PFS-Ereignisse nach BICR-Bewertung geplant. 419 PFS-Ereignisse nach BICR-Bewertung aus der ITT-Population über die Behandlungsgruppen Dato-DXd und ICC repräsentieren einem Reifegrad der Daten von 60 %. Unter der Annahme, dass das wahre PFS-HR 0,55 für Dato-DXd im Vergleich zu ICC beträgt, wird die Studie eine Wahrscheinlichkeit von mehr als 99 % haben, statistische Signifikanz auf dem 1,0 %-Niveau zu demonstrieren (unter Verwendung eines zweiseitigen Tests). Dies setzt voraus, dass die medianen PFS-Zeiten bei	
		exponentieller Verteilung 4,7 Monate für ICC und 8,5 Monate für Dato-DXd	

Item ^a	Charakteris-	Studieninformation
	tikum	
		betragen. Der kleinste Behandlungsunterschied, der bei der endgültigen Analyse statistisch signifikant sein könnte, ist ein Hazard-Verhältnis von 0,775.
		Die endgültige Analyse des OS wird durchgeführt, wenn ungefähr 444 OS-Ereignisse in den Behandlungsgruppen Dato-DXd und ICC aufgetreten sind. Dies entspricht einem Reifegrad der Daten von 63%. Unter der Annahme, dass das wahre OS-HR 0,75 für Dato-DXd im Vergleich zu ICC beträgt, wird die Studie eine Wahrscheinlichkeit von 85 % haben, statistische Signifikanz auf dem 5,0 %-Niveau zu demonstrieren (unter Verwendung eines zweiseitigen Tests). Die Berechnungen gehen von medianen OS-Zeiten von 19,0 Monaten und 25,3 Monaten für ICC bzw. Dato-DXd aus, wenn die Überlebenszeiten exponentiell verteilt sind. Die Studie kann die Patient*innen für OS über die geplante endgültige Analyse hinaus weiter beobachten, um genauere Schätzungen der Behandlungseffekte für das Überleben zu gewinnen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für das PFS war keine Interimsanalyse geplant. Die primäre Analyse des PFS gemäß BICR wird durchgeführt, sobald ca. 419 PFS-Ereignisse vorliegen. Die erste OS-Interimsanalyse wird bei der primären Analyse des PFS durchgeführt. Eine weitere OS-Interimsanalyse wird durchgeführt, sobald ca. 355 OS-Ereignisse vorliegen. Die finale OS-Analyse wird durchgeführt, sobald ca. 444 OS-Ereignisse vorliegen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Alle Patient*innen werden der Studienintervention mit Hilfe eines IRT zugewiesen. In der Studie wurden insgesamt 732 Patient*innen im Verhältnis 1:1 auf den Dato-DXd-Arm oder den ICC-Arm randomisiert. Patient*innen, die zuvor 2 Chemotherapie-Linien im inoperablen/metastatischen Status erhalten haben, wurden auf 50 % begrenzt. Patient*innen, die zuvor keine CDK4/6-Inhibitor-Therapie erhalten haben, wurden auf 49 % begrenzt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrando- misierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgt anhand der folgenden prognostischen und/oder prädiktiven Faktoren: • Anzahl der vorherigen Chemotherapie-Linien (1/2) • Geografische Region (Region 1 [USA, Kanada, Europa]/Region 2 [Rest der Welt])
		Vorherige Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (ja/nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungs- folge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Die Randomisierung erfolgte über ein IRT. Das System wies den Patient*innen eine eindeutige Randomisierungsnummer und eine Dosisgruppe zu. Es handelt sich um eine offene Studie. Dementsprechend sind sowohl Patient*innen als auch Behandler*innen über die Gruppenzuteilung informiert. Es war kein Crossover zwischen den Behandlungsarmen der Studie erlaubt.
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung	

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation
	bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungs- liste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte über ein IRT.
11	Verblindung	
111	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?	Dies ist eine offene Studie bei der weder die Patienten*innen noch diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, noch diejenigen, die die Endpunkte beurteilten, verblindet waren. Die Endpunkte PFS, ORR, DoR und DCR wurden zusätzlich zur Bestimmung durch die Prüfärzt*innen durch ein BICR bewertet. Für diese Endpunkte sind daher trotz des offenen Studiendesigns auch Ergebnisse aus einer verblindeten Endpunkterhebung verfügbar.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse-Sets Full Analysis Set: Das FAS schließt alle in die Studie randomisierten Patient*innen ein. Das FAS ist das primäre Analyse-Set für alle Wirksamkeitsanalysen. Entsprechend des ITT-Prinzips wurden die Patient*innen jeweils gemäß der bei Randomisierung zugewiesenen Behandlungen analysiert. Safety Analysis Set: Das SAS schließt alle randomisierten Patient*innen ein, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Patient*innen wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation
		zusammengefasst. Die Analyse erfolgt gemäß der erhaltenen Behandlung, d. h. entsprechend des randomisierten Studienmedikaments, sofern die Patient*innen mindestens eine Dosis des randomisierten Studienmedikaments erhalten hat.
		Pharmacokinetic Analysis Set: Das PAS beinhaltet alle Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Dato-DXd bekommen haben, für die es mindestens eine meldepflichtige post-dosierende PK-Konzentration gab. Patienten, die gegen das Protokoll verstoßen oder davon abgewichen sind, auf eine Weise, die die PK-Analysen signifikant beeinflussen würde, wurden nicht in den PK-Analyse-Set aufgenommen.
		Ophthalmologic Analysis Set: Das OAS beinhaltet etwa die ersten 100 randomisierten Patient*innen (ungefähr 50 pro Arm, Dato-DXd und ICC), die mindestens 2 Behandlungsbewertungen pro Patient*in hatten. Für nachfolgende DCO wurde das OAS erweitert, um alle Patient*innen einzuschließen, die eine grundlegende augenärztliche Untersuchung und mindestens 2 Behandlungsbewertungen pro Patient*in haben.
		ADA evaluable Set: Das ADA besteht aus Patient*innen der Sicherheitsauswertungen, die mindestens eine Dosis von Dato-DXd erhalten haben und zu irgendeinem Zeitpunkt ein nicht fehlendes ADA Dato-DXd Ergebnis aufweisen.
		Analyse der primären Endpunkte
		Die primären Endpunkte sind PFS (BICR) und OS im FAS.
		PFS: Die Analyse wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards- Modell durchgeführt. Berechnet wurde dies unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests, der für die Stratifikationsfaktoren angepasst wurde. Kaplan-Meier-Schätzer, Kaplan-Meier-Kurven und die mediane Ereigniszeiten mit 95 %-KI werden für beide Behandlungsarme dargestellt.
		OS: Die Analyse wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell durchgeführt. Berechnet wurde dies unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests, der für die Stratifikationsfaktoren angepasst wurde. Kaplan-Meier-Schätzer, Kaplan-Meier-Kurven und die mediane Ereigniszeiten mit 95 %-KI werden für beide Behandlungsarme dargestellt.
		Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte
		Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassen ORR, DoR, DCR, TFST, TSST und die TTD sowie EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR45/IL 116 im FAS.
		Die DoR und TTD werden analog zu PFS und OS ausgewertet. Die ORR und DCR werden in beiden Behandlungsarmen mit 95 %-KI (berechnet nach Clopper-Pearson-Methode) dargestellt.
		Die Veränderung der einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45/IL 116 und EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline und die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung werden betrachtet.
		Die Sicherheitsanalysen werden deskriptiv und in tabellarischer Form mittels angemessener zusammenfassender Statistik nach Behandlungsarm für das SAS dargestellt.
12b	Weitere	Subgruppenanalysen (durchgeführt für PFS nach BICR und OS):
	Analysen, wie z. B.	Anzahl der vorherigen Chemotherapie-Linien (1/2)
	Z. B. Subgruppenana- lysen und	Geografische Region (Region 1 [USA, Kanada, Europa]/ Region 2 [Rest der Welt])

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	 Vorherige Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (ja/nein) Vorherige Anwendung von Taxanen und/oder Anthrazyklinen (nur Taxane, nur Anthrazykline, sowohl Taxane als auch Anthrazykline, weder Taxane noch Anthrazykline) Alter bei der Randomisierung (<65/≥65 Jahre) Abstammung (asiatisch/andere) Vorab ausgewählte Chemotherapieoption (Capecitabin, Gemcitabin, Eribulinmesilat oder Vinorelbin) Hirnmetastasen (ja/nein) Geschlecht (männlich/weiblich) HER2-Status (IHC 0/IHC 1+ und [IHC 2, wenn FISH-]) ECOG-PS (0/1) Dauer der vorherigen Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors (≤12 Monate / >12 Monate) Früher Rückfall (Ja/Nein) Dauer der vorherigen Anwendung einer endokrinen Therapie im
Result	ate	metastasierten Stadium (<6 Monate / ≥6 Monate)
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulich- ung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungs- gruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 732 Patient*innen im Verhältnis 1:1 auf den Dato-DXd-Arm oder den ICC-Arm randomisiert. a) Randomisierte Patient*innen (FAS): Dato-DXd: N = 365 ICC: N = 367 b) Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (SAS): Dato-DXd: N = 360 ICC: N = 351 c) Die Wirksamkeitsanalyse wurde anhand des FAS durchgeführt. Dato-DXd: N = 365 ICC: N = 367
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Siehe Flow-Chart der Studie TROPION-Breast01

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

Item ^a	Charakteris- tikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screeningzeitraum Screening bis zu 28 Tage vor dem ersten Tag des ersten Zyklus der Intervention Interventionszeitraum Alle Studienbehandlungen sind bis zur radiologischen Progression gemäß RECIST 1.1 (Feststellung durch die Prüfärzt*innen) oder bis zum Vorliegen eines anderen Grundes zum Abbruch der Studienintervention (siehe Abschnitt 7.1 des Studienprotokolls) durchzuführen. Eine Weiterführung der Behandlung mit demselben Studienmedikament nach Progression kann nach vorheriger Absprache mit dem Studienarzt im Einzelfall gestattet werden. Ein Wechsel zwischen den Studienbehandlungsarmen ist nicht zulässig.
		Nachbeobachtungszeitraum nach der Intervention Alle Patient*innen, die die Studienintervention abbrechen, werden 28 (+7) Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienintervention zur Sicherheitsbewertung nachuntersucht. Nach objektiver Progression wird der Progressionsstatus der Patient*innen alle 3 Monate (±14 Tage) gemäß lokaler klinischer Standardpraxis erfasst, um das PFS2 zu beurteilen. Der Überlebensstatus der Patient*innen wird bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Ende der Studie nachuntersucht.
		Der Beginn der Studie war am 18.10.2021. Nachfolgende Auswertungszeitpunkte liegen vor: 1. Datenschnitt:17.07.2023 (Finale PFS-Analyse, 1. OS-Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 29.04.2024 (2. OS- Interimsanalyse) Finaler Datenschnitt: 24.07.2024 (Finale OS-Analyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend mit einem geplanten Studienende im August 2025.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ADA: Anti-Arzneimittel-Antikörper; ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; ALT: Alanin-Aminotransferase; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; ASCO: American Society of Clinical Oncology; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; BICR: Zentrales, verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee; CAP: College of American Pathologists; CD: Cluster of Differentiation; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ctDNA: Zirkulierende Tumor-DNA; CYP: Cytochrom; Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EC: Ethikkomission; eCFR: Elektronisches Fallberichtsformular; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Peformance Status; EKG: Elektrokardiogramm, EOT: Behandlungsende; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ePRO: Elektronischer Patientenberichteter Endpunkt; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimension 5-Level; ER: Estrogenrezeptor; Eudra-CT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; FAS: Full Analysis Set; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FFPE: Formalinfixiert,

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

Item ^a	Charakteris-	Studieninformation
	tikum	

paraffineingebettet; GHS: Globaler Gesundheitszustand; HB: Hepathitis B; HBc: Hepathitis B-Kernantigen; HBsAG: Hepathitis B-Oberflächenantigen; HBV: Hepathitis B-Virus; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HOSPAD: Hospitalization and Outpatient Services Database; HR: Hazard Ratio; HR: Hormonrezeptor; HRT: Hormonersatztherapie; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; ICF: Aufklärungsund Einwilligungsformular; IEC: Unabhängige Ethikkommission; IHC: Immunhistochemie; IL: Item Library; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung: INR: International Normalized Ratio; IRB: Institutionelles Review Board: IRR: Infusionsbedingte Reaktion; IRT: Interaktives Antwortsystem; ISH: In-situ-Hybridisierung; ITT: Intention to treat; i.v.: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MATE: Multidrug and Toxin Extrusion; MRP: Multidrug Resistance-associated Protein; MRT: Magnetresonanztomographie; mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin; MUGA: Multigated Acquisition Scan; NCI: National Cancer Institute; OAS: Ophthalmologic Analysis Set; OATP: Organischer Anionentransporter; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PARP: Poly(ADP-ribose) polymerase; PAS: Pharmacokinetic Analysis Set; PD: Programmed Death; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; PGI-S: Patient's Global Impression of Severity: PGI-TT: Patientenberichtete Wahrnehmung der Verträglichkeit der Behandlung; P-gp: P-Glykoprotein; PgR: Progesteronrezeptor; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PT: Prothrombinzeit; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität; QTcF: QT-Intervall korrigiert nach Fridericia-Formel; RANKL: Rezeptoraktivatoren des nukleären Faktors Kappa-B-Liganden; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure; R&D: Forschung und Entwicklung; SAS: Safety Analysis Set; SoA: Zeitplan der Aktivitäten; TBL: Totales Bilirubin; TMG: Management von Toxizitäten; TROP2: Trophoblasten-Zelloberflächen-Antigen 2; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; TFST: Zeit bis zur ersten Verschlechterung; TSST: Zeit bis zur zweiten Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ULN: Oberer Normwert; VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

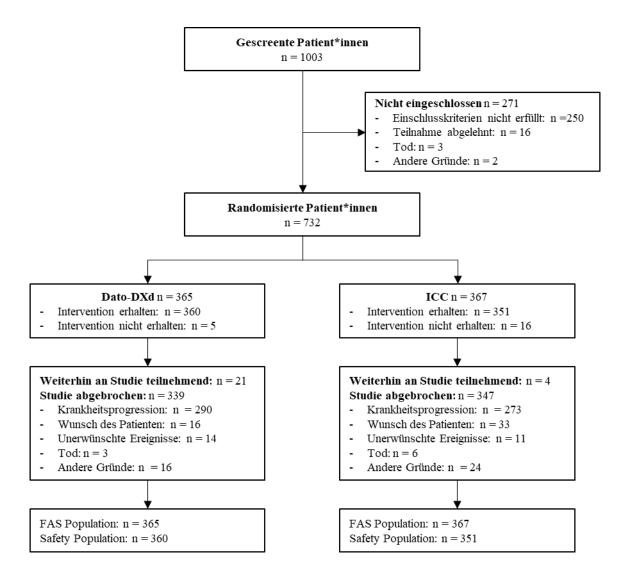


Abbildung 4-29: Flow Chart des Patientenflusses in der Studie TROPION-Breast01, finaler Datenschnitt vom 24.07.2024

Abkürzungen: Dato-DXd: Datopotamab deruxtecan; FAS: Full Analysis Set; ICC: Chemotherapie nach Wahl der Ärzt*innen; n: Anzahl der Patient*innen

Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter "Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

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

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TROPION-Lung01

Studie: TROPION-Breast01 (NCT05104866)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Klinischer Studienbericht	В
Statistischer Analyseplan	С

Einstu	ıfung als ra	ndomisierte Studi	ie
⊠ ja	à Bewertun	g der Punkte 1 und	1 2 für randomisierte Studien
☐ Nei	in à Bewerti	ung der Punkte 1 u	and 2 für nicht randomisierte Studien
	Angal	ben zum Kriterium	ı:
1. <u>fü</u>	ir randomis	sierte Studien: Ad	läquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angal	TT 1. 1	
		ben zum Kriterium	; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
		ben zum Kriterium	ı; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
<u>fü</u>			en: Zeitliche Parallelität der Gruppen
<u>fü</u>			
<u>fü</u>	ir nicht ran	domisierte Studie	en: Zeitliche Parallelität der Gruppen
<u>fü</u>	ir nicht ran	domisierte Studie	en: Zeitliche Parallelität der Gruppen
2.	ir nicht rand ir nicht rand ja Angal	domisierte Studie unklar ben zum Kriterium	en: Zeitliche Parallelität der Gruppen
2.	ir nicht rand ir nicht rand ja Angal	domisierte Studie unklar ben zum Kriterium	en: Zeitliche Parallelität der Gruppen nein r; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dato-DXd und ICC sowie aufgrund der potenziell großen Unterschiede im Toxizitätsprofil zwischen Dato-DXd und ICC nicht möglich. (A, B, C)

	ognosti	sch relevanten F	<u>en:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigu Faktoren
] ja	unklar	nein nein
_	Angab	en zum Kriteriun	n; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Verbli	ndung v	von Patienten un	nd behandelnden Personen
Patien	t:		
] ja	unklar	⊠ nein
Ang	aben zu	m Kriterium; <u>obl</u>	ligate Begründung für die Einstufung:
	Es	handelt sich um	eine offene Studie. (A, B, C)
		•4 1 1	11.1.D
	_		ndelnde Personen:
] ja	unklar	⊠ nein
Ang	aben zu	m Kriterium; <u>obl</u>	ligate Begründung für die Einstufung:
	Es	handelt sich um	eine offene Studie. (A, B, C)
Ergeb	nisunab	hängige Bericht	terstattung aller relevanten Endpunkte
_	nisunab] ja	hängige Bericht □ unklar	terstattung aller relevanten Endpunkte
\boxtimes] ja	unklar	
\boxtimes] ja	unklar	nein
\boxtimes] ja	unklar	nein
An	j a gaben zu	unklar um Kriterium; fal	nein
An Keine	j a gaben zu	unklar um Kriterium; fal	nein Ils unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
An Keine] ja gaben zu sonstige	unklar um Kriterium; fal en (endpunktübe	nein Ils unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
An Keine] ja gaben zu sonstige	unklar um Kriterium; fal en (endpunktübe	nein lls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
An Keine An	ja gaben zu sonstige ja gaben zu	unklar um Kriterium; fal en (endpunktübe nein um Kriterium; fal	nein Ils unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können Ils nein, obligate Begründung für die Einstufung:
An Keine An An sstufung	gaben zu sonstige ja gaben zu g des Ve	unklar um Kriterium; fal	nein Ils unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können Ils nein, obligate Begründung für die Einstufung: zials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und dem Fehlen sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte als niedrig bewertet. (A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

dpun	kt: Mortalität – Gesamtüberleben
1.	Verblindung der Endpunkterheber
	☐ ja ☐ unklar ☑ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, C)
2	Adianata Umastanna das ITT Dringina
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:
ran	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für indomisierte Studien durchzuführen):
I	Begründung für die Einstufung:
_	Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar, welcher eindeutig bestimmbar ist. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflus könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als nied bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben (BICR) 1. Verblindung der Endpunkterheber ⊠ ja unklar nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Auswertung des PFS (BICR) erfolgte durch eine unabhängige Bewertung und ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung oder der Krankheitsschwere der Patient*innen und wurde anhand fester Kriterien gemäß RECIST 1.1 von nicht an der Behandlung beteiligten Gutachtern durchgeführt. (A, B, C) 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ⊠ ja unklar 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 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: Der Endpunkt PFS wurde durch ein BICR erhoben und mittels RECIST 1.1 anhand klar definierter Kriterien bestimmt. Dies limitiert eine mögliche Verzerrung aufgrund potenzieller subjektiver Einflüsse auf die Bewertung der Krankheitsprogression. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf

Basis des mFAS A, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS (BICR)

als niedrig bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben (Prüfärzt*in) 1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja unklar **nein** Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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 Bestimmung des PFS (Prüfärzt*in) erfolgte mittels RECIST 1.1 anhand klar definierter Kriterien und limitiert somit eine mögliche Verzerrung aufgrund potenzieller subjektiver Einflüsse auf die Bewertung der Krankheitsprogression. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS (Prüfärzt*in) als niedrig bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben unter der Folgetherapie 1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja unklar mein | Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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

Die Bestimmung des PFS2 erfolgte mittels RECIST Version 1.1 anhand klar definierter Kriterien und limitiert somit eine mögliche Verzerrung aufgrund potenzieller subjektiver Einflüsse auf die Bewertung der Krankheitsprogression. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, 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 PFS2 als niedrig bewertet. (A, B, C)

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Morbidität – Objektive Ansprechrate (BICR)

1.	Verblindung der Endpunkterheber
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Auswertung des ORR (BICR) erfolgte als unabhängige Bewertung und ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung oder der Krankheitsschwere der Patient*innen und wurde anhand fester Kriterien gemäß RECIST 1.1 von nicht an der Behandlung beteiligten Gutachtern durchgeführt. (A, B, C)
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	instufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für Indomisierte Studien durchzuführen):
	⊠ niedrig □ hoch
	Begründung für die Einstufung:
<u>-</u>	Der Endpunkt ORR wurde durch ein BICR erhoben und mittels RECIST 1.1 anhand klar definierter Kriterien bestimmt. Dies limitiert eine mögliche Verzerrung aufgrund potenzieller subjektiver Einflüsse auf die Bewertung der Krankheitsprogression.)Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, 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 ORR (BICR) als niedrig bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Objektive Ansprechrate (Prüfärzt*in) 1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja unklar mein | Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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 Bestimmung der ORR (Prüfärzt*in) erfolgte mittels RECIST 1.1 anhand klar definierter Kriterien und limitiert somit eine mögliche Verzerrung aufgrund potenzieller subjektiver Einflüsse auf die Bewertung. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, 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 ORR (Prüfärzt*in) als niedrig bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – Dauer des Ansprechens (BICR)

1.	Verblindung der Endpunkterheber	
	⊠ ja □ unklar □ nein	
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:	
	Die Auswertung der DoR (BICR) erfolgte als unabhängige Bewertung und ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung oder der Krankheitsschwere der Patient*innen und wurde anhand fester Kriterien gemäß RECIST 1.1 von nicht an der Behandlung beteiligten Gutachtern durchgeführt. (A, B, 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:	
		_
	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ndomisierte Studien durchzuführen):	
	⊠ niedrig □ hoch	
	Begründung für die Einstufung:	
_	Der Endpunkt DoR wurde durch ein BICR erhoben und mittels RECIST 1.1 anhand klar definierter Kriterien bestimmt. Dies limitiert eine mögliche Verzerrung aufgrund potenzieller subjektiver Einflüsse auf die Bewertung Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, 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 DoR (BICR) als niedrig bewertet. (A, B, C)	

Endpunkt: Morbidität – Krankheitskontrollrate (BICR)

1.	Verblindung der En	dpunkterhe	eber
		unklar	□ nein
	Angaben zum Krit	erium; oblig	gate Begründung für die Einstufung:
	der Behar anhand fe	ndlungszuwe ester Kriterie	DCR (BICR) erfolgte als unabhängige Bewertung und ohne Kenntnis eisung oder der Krankheitsschwere der Patient*innen und wurde n gemäß RECIST 1.1 von nicht an der Behandlung beteiligten hrt. (A, B, C)
2.	Adäquate Umsetzur	ıg des ITT-l	Prinzips
	⊠ ja □	unklar	nein nein
	Angaben zum Kr	terium; falls	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunabhängi	ge Berichter	rstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja □	unklar	nein nein
	Angaben zum Kr	terium; falls	s unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.		-	ifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	_ v	nein	
	Angaben zum Kr	terium; falls	s nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	instufung des Verzerr andomisierte Studien		ials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ren):
	⊠ niedrig	☐ hoc	ch
	Begründung für die E	instufung:	
_	Kriterien bestimm Einflüsse auf die I das ITT-Prinzip ac Berichterstattung	t. Dies limiti Bewertung. I däquat umge oder sonstige	rch ein BICR erhoben und mittels RECIST 1.1 anhand klar definierter iert eine mögliche Verzerrung aufgrund potenzieller subjektiver Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, weswegen setzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte er Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. gspotenzial für den Endpunkt DCR (BICR) als niedrig bewertet. (A, B,

Endpunkt: Morbidität – Zeit bis zur Folgetherapie 1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja unklar mein | Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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 Zeit bis zum Beginn einer Folgetherapie stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar, welcher eindeutig bestimmbar ist. Die Auswertung der Endpunkte TSFT und TSST erfolgte auf dem mFAS A, 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 TFST und TSST als niedrig bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen 1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja unklar mein | Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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 Noch Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, 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 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: EORTC QLQ-BR45/IL116 - Symptomskalen

1.	1. Verblindung der Endpunkterheber	
	□ ja □ unklar □ nein	
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründur	g für die Einstufung:
	Es handelt sich um eine offene Stud	ie. (A, B, C)
2.	2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	
	⊠ ja □ unklar □ nein	
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder n	ein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
3.	3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dies	es Endpunkts alleine
	⊠ ja □ unklar □ nein	
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder n	ein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspo	kte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja □ nein	
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate	Begründung für die Einstufung:
	Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergel randomisierte Studien durchzuführen):	onisse des Endpunkts (ausschließlich für
	☐ niedrig	
	Begründung für die Einstufung:	
_	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es lie Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für	Q-BR45/IL116 erfolgte auf dem mFAS A, weswegen das gen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. den Endpunkt EORTC QLQ-BR45/IL116 -

Endpunkt: QLQ IL117 1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja unklar mein | Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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): Noch □ niedrig Begründung für die Einstufung: Die Auswertung des Endpunkts QLQ IL117 erfolgte auf dem mSAS A, welches alle Patient*innen des mFAS A umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt QLQ IL117 aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Morbidität – EQ-5D VAS 1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja unklar **nein** Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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): Noch □ niedrig Begründung für die Einstufung: Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: Patient's Global Impression 1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja unklar mein | Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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): Noch □ niedrig Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, 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 aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen

als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus

1.	Verblindung der Endpunkterheber	
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein	
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:	
	Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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:	_
		_
	instufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für Indomisierte Studien durchzuführen):	
	☐ niedrig ☐ hoch	
	Begründung für die Einstufung:	
_	Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mFAS A, 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 EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitszustand aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen als hoch bewertet. (A, B, C)	

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse 1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja unklar **nein** Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, C) 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ⊠ ja unklar unklar nein nein Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ⊠ ja unklar 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 Noch Begründung für die Einstufung: Die Bestimmung der unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand MedDRA Version 26.0 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 5.0. Demnach erfolgte die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥3) oder schwerwiegende UE (SUE). Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mSAS A, welches alle Patient*innen des mFAS A umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse

aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen als hoch bewertet. (A, B, C)

Endpu	okt: PRO-CTCAE	
1.	Verblindung der Endpunkterheber	
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein	
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:	
	Es handelt sich um eine offene Studie. (A, B, 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:	
		_
	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ndomisierte Studien durchzuführen):	
	□ niedrig □ hoch	
	Begründung für die Einstufung:	
_	Die Bestimmung der PRO-CTCAE erfolgte entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 5.0. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf dem mSAS A, welches alle Patient*innen des mFAS A umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PRO-CTCAE aufgrund der fehlenden Verblindung der Patient*innen als hoch bewertet. (A, B, C)	

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

Peruen (A. enapankiaoergreijena, B. enapankispezijisch).
Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie
☐ ja à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, <u>oder</u> 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. à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien
Angaben zum Kriterium:
1. <u>für randomisierte Studien:</u>
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, <u>obligate</u> 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. f 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. **ia:** 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.

Dossie	er zur Nutzenbewertung – Modul 4 A Stand: 23.05.2025
Medizi	nischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
	hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
	Begründung für die Einstufung:
_	
B Verz	errungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
möglich eingesc	genden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß her Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat hätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z.B. Endpunkte zu inschten Ereignissen).
Endpu	nkt:
1.	Verblindung der Endpunkterheber
	Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der
	Behandlung verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z.B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.
	☐ ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
	unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
	nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
_	Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist ("full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.
	 ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu: Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

I	□ unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und .ost-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:
I	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
I	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:
1	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	. B.
	 relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen unplausible Angaben
	Anwendung inadäquater statistischer Verfahren
	□ ja
[□ ja □ nein

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.

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A	Stand: 23.05.2025
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeut	tsamem Zusatznutzen
☐ 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:	