

Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom)

Addendum zum Projekt A25-54
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-116

Version: 1.0

Stand: 26.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2094

DOI: 10.60584/A25-116

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom) – Addendum zum Projekt A25-54

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.09.2025

Interne Projektnummer

A25-116

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-116>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom); Addendum zum Projekt A25-54 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-116>.

Schlagwörter

Trastuzumab deruxtecan, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT04494425

Keywords

Trastuzumab deruxtecan, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04494425

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Ivona Djuric
- Petra Kohlepp
- Volker Vervölgyi
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse	15
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	15
2.2.2 Verzerrungspotenzial	19
2.2.3 Ergebnisse.....	21
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	25
2.3 Zusammenfassung.....	26
3 Literatur	28
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	30
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten der Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06.....	41
B.1 Mortalität.....	41
B.2 Morbidität.....	44
B.3 Nebenwirkungen	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	3
Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	7
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	9
Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	12
Tabelle 5: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	14
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	15
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	17
Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	20
Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	22
Tabelle 10: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	26
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	31
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	35
Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	36
Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt 24.03.2025	41
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt 24.03.2025, Subgruppe < 65 Jahre	42
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt 24.03.2025, Subgruppe ≥ 65 Jahre	43
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PGIC (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	44
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	45
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – 2. Datenschnitt 24.03.2025	46
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs – 2. Datenschnitt 24.03.2025	47
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – 2. Datenschnitt 24.03.2025	48
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	49
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ILD / Pneumonitis (UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	50
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	51
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	52
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	53
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	54
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	55
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	56
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	57
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ödem peripher (PT, UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	58

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	59
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	60
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	61
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23
EORTC QLQ-BR45	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 45
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.09.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-54 (Trastuzumab deruxtecan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen [2] unter Berücksichtigung der entsprechenden Angaben im Dossier [3]:

- Auswertung der gesamten Studie DESTINY-Breast06 mit dem 2. Datenschnitt (vom 24.03.2025)

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

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Trastuzumab deruxtecan bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt, wurde eine Teilpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) DESTINY-Breast06 eingeschlossen. Die Studie DESTINY-Breast06 ist eine noch laufende, offene Studie zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel jeweils als Monotherapie.

In Modul 4A seines Dossiers hat der pU Ergebnisse der Gesamtpopulation zum 1. Datenschnitt der Studie DESTINY-Breast06 vom 18.03.2024 dargestellt und für seine Bewertung herangezogen [3]. Von den 3 eingesetzten Chemotherapien stellt nur Paclitaxel eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. Die Nutzenbewertung erfolgte deshalb auf Basis der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die für den Fall der Zuteilung in den Vergleichsarm vor Randomisierung eine Therapie mit Paclitaxel festgelegt wurde (im Folgenden als Paclitaxel-Teilpopulation bezeichnet). Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen der Gesamtpopulation wie auch der Paclitaxel-Teilpopulation zum 2. Datenschnitt der RCT DESTINY-Breast06 vom 24.03.2025 vorgelegt [2]. Dabei handelt es sich um die prädefinierte 2. Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben, die nach 392 Ereignissen in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit HER2-low geplant war.

Auftragsgemäß erfolgt in den folgenden Abschnitten eine Bewertung der Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 24.03.2025 für die Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie DESTINY-BREAST06 findet sich in der Nutzenbewertung zum Auftrag A25-54 [1]. In Tabelle 1 sind die Charakteristika der Intervention und der Vergleichsbehandlung der Studie DESTINY-Breast06 dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DESTINY-Breast06	Trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg KG ^b i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	Capecitabin ^c 1000 oder 1250 mg/m ² KOF oral 2-mal täglich an den Tagen 1–14 eines 21-Tage-Zyklus oder Paclitaxel 80 mg/m ² KOF i. v. wöchentlich an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder nab-Paclitaxel ^d 100 mg/m ² KOF an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus
Dosisanpassung: ▪ Dosisunterbrechung bis 126 Tage ▪ Dosisreduktionen waren wie folgt erlaubt^f: 1. Dosisstufe: 4,4 mg/kg KG 2. Dosisstufe: 3,2 mg/kg KG		▪ Dosisunterbrechung bis 28 Tage^e ▪ Dosisanpassungen gemäß lokaler Zulassung
Vorbehandlung ▪ mindestens eine endokrine Therapie mit oder ohne eine zielgerichtete Therapie in der metastasierten Situation		
Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ Chemotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom^g ▪ Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Studiendosis, mit Ausnahme von intranasalen und inhalativen Kortikosteroiden oder systemischen Kortikosteroiden in Dosen von weniger als 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent ▪ HER2 gerichtete Therapie ▪ Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das ein Exatecan-Derivat enthält, das ein Topoisomerase-I-Inhibitor ist ▪ Beendigung einer Ganzhirnbestrahlung innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Hormontherapie oder Immuntherapie (nicht-antikörperbasiert) innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung; ▪ große Operationen, Antikörper-basierte Krebstherapie, Strahlentherapie einschließlich palliativer stereotaktischer Strahlentherapie des Brustkorbs innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung (palliativer stereotaktischer Strahlentherapie anderer Regionen innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung) ▪ niedermolekulare Wirkstoffe innerhalb von 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten vor Behandlung mit der Studienmedikation, je nachdem, was länger war; (Hydro-) Chloroquin innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung		
Begleitbehandlung ▪ für Trastuzumab deruxtecan Antiemetika wie 5-Hydroxytryptaminrezeptor-Antagonisten, Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten und Steroide ▪ Antikoagulanzen ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur Prophylaxe oder Behandlung		

Tabelle 1: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere antineoplastische Therapie, monoklonale Antikörper gegen HER2, Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, Strahlentherapie (ausgenommen palliative Strahlentherapie nicht-zielgerichteter Läsionen), Immuntherapie oder biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung ▪ Immunsuppressiva (ausgenommen kurze Behandlung mit niedrig oder moderat dosierten Kortikosteroiden bzw. Langzeitbehandlung mit kurz wirksamen Präparaten und zur Behandlung von UEs)	
	a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. b. Bei einer Änderung des Körpergewichts im Rahmen der Behandlung um $\geq \pm 10\%$ des Ausgangsgewichtes im Vergleich zu Studienbeginn wird die Dosis der Patientin bzw. des Patienten auf Basis des aktualisierten Gewichtes neu berechnet. c. gemäß Fachinformation soll die Dosierungshöhe im vorliegenden Anwendungsgebiet 1250 mg/m² KOF 2-mal täglich an den Tagen 1–14 eines 21-Tage-Zyklus betragen. d. gemäß Fachinformation soll die Dosierung im vorliegenden Anwendungsgebiet 260 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus betragen. e. Bei längerer Unterbrechung musste die Wiederaufnahme der Behandlung mit der Studienärztin bzw. dem Studienarzt diskutiert werden. f. Die nachfolgenden Zyklen nach Dosisreduktion aufgrund von Toxizität sollten mit der niedrigeren Dosis fortgeführt werden. Besteht die Toxizität nach 2 Dosisreduktionen fort, sollte die Studienbehandlung abgesetzt werden. g. Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten haben, sind teilnahmeberechtigt, sofern sie ein krankheitsfreies Intervall (definiert als Abschluss der systemischen Chemotherapie bis zur Diagnose einer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung) von mehr als 12 Monaten hatten HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [4]. Die Behandlung mit den verschiedenen Therapieoptionen des Vergleichsarms der Studie wich von den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen ab [5-7]. Zum einen wurden die 3 Wirkstoffe in einer von der Zulassung abweichenden Dosierung verabreicht (siehe Abschnitt „Dosierung von Paclitaxel, Capecitabin und nab-Paclitaxel“). Zum anderen war nur ein Teil der Patientinnen und Patienten der Paclitaxel-Teilpopulation mit Anthrazyklinen vorbehandelt, so wie von der Zulassung verlangt [2]. Für die beiden anderen Therapieoptionen Capecitabin und nab-Paclitaxel ist unklar, inwieweit die Patientinnen und Patienten gemäß Zulassung mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen vorbehandelt waren (siehe Abschnitt „Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen“). Abweichungen ergeben sich auch beim Einsatz der Begleitmedikation mit Antiemetika zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen. Zudem war die obligatorische Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen

(siehe „Anmerkungen zu den Endpunkten in der Studie DESTINY-Breast06“ in der Dossierbewertung zu A25-54 [1]).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Wechsel von Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms auf eine Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan war nicht erlaubt.

Dosierung von Paclitaxel, Capecitabin und nab-Paclitaxel

Laut Fachinformation ist Paclitaxel zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen zugelassen [5]. In der Studie DESTINY-Breast06 wurde Paclitaxel in einer nicht zugelassenen Dosierung von 80 mg/m² KOF einmal wöchentlich verabreicht. Der pU begründet im Studienprotokoll die Wahl der Paclitaxel-Dosierung damit, dass die wöchentliche Gabe im Vergleich zur 3-wöchentlichen Gabe in einer Metaanalyse eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und weniger Nebenwirkungen aufzeigte. Zudem sei laut pU die wöchentliche Gabe von Paclitaxel gängige Praxis im Versorgungsalltag. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung A23-07 (Trastuzumab deruxtecan beim vorbehandelten HER2-low Mammakarzinom) wurde bestätigt, dass die dosisreduzierte, wöchentliche Gabe von Paclitaxel in der Versorgung gängige Praxis ist [8]. Ebenso wird in der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie die wöchentliche Paclitaxel-Gabe empfohlen [9]. Somit wird davon ausgegangen, dass die im Vergleichsarm mit Paclitaxel behandelten Patientinnen und Patienten im Wesentlichen angemessen behandelt wurden. Daher bleibt die von der Zulassung abweichende Paclitaxel-Dosierung ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Der Wirkstoff Capecitabin ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 1250 mg/m² KOF bei 2-mal täglicher Gabe zugelassen. In der Studie DESTINY-Breast06 konnte eine Behandlung mit Capecitabin gemäß ärztlicher Einschätzung in einer der Fachinformation entsprechenden Dosierung von 1250 mg/m² KOF 2-mal täglich oder in einer reduzierten Dosierung von 1000 mg/m² KOF 2-mal täglich durchgeführt werden. Der pU begründet die Dosisreduzierung im Studienprotokoll mit einer Verringerung der Nebenwirkungen und verweist u. a. auf eine Metaanalyse von Nishijima 2016 [10]. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung A23-07 (Trastuzumab deruxtecan beim vorbehandelten HER2-low Mammakarzinom) wurde der Einsatz der reduzierten Dosierung als gängige Praxis in der Versorgung bestätigt [8]. Daher bleibt die von der Zulassung abweichende Dosierung ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Die Therapieoption nab-Paclitaxel ist gemäß Fachinformation mit einer Dosierung von 260 mg/m² KOF alle 3 Wochen zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms

zugelassen [7]. In der Studie DESTINY-Breast06 wurde die Behandlung in einer Dosierung von 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus durchgeführt. Der pU begründet diese Abweichung im Studienprotokoll damit, dass aufgrund besserer Verträglichkeit dieses Dosierungsregime das in der Praxis am häufigsten eingesetzte sei und verweist auf eine Phase 2 Studie in Patientinnen mit zuvor unbehandeltem metastasiertem Mammakarzinom [11,12]. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung A23-07 (Trastuzumab deruxtecan beim vorbehandelten HER2-low Mammakarzinom) wurde bestätigt, dass eine wöchentliche Gabe von Taxanen aufgrund besserer Verträglichkeit und Wirksamkeit in der Versorgung gängige Praxis ist [8]. Daher bleibt das von der Zulassung abweichende Dosierungsschema ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und / oder Taxanen

Insgesamt wurden im Vergleichsarm der Studie DESTINY-Breast06 430 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, um eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter der Auswahl von Capecitabin (N = 257), Paclitaxel (N = 68) und nab-Paclitaxel (N = 105) zu erhalten.

Gemäß den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen setzt die Behandlung mit den verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie DESTINY-Breast06 unterschiedliche Vorbehandlungen voraus. So soll Paclitaxel nur dann angewendet werden, sofern Patientinnen und Patienten nicht auf eine anthrazyklinhaltige Therapie angesprochen haben oder diese nicht für sie infrage kommt [5]. Capecitabin soll angewendet werden, sofern bei den Patientinnen und Patienten eine vorherige Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen versagt hat oder eine weitere anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist [6]. Eine Behandlung mit nab-Paclitaxel setzt einerseits ein Versagen einer Erstlinienbehandlung in der metastasierten Erkrankung voraus, andererseits darf eine standardmäßige anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt sein [7]. Gemäß Studienprotokoll war weder ein fehlendes Ansprechen bzw. eine fehlende Eignung auf eine vorherige anthrazyklinhaltige Therapie noch eine vorherige Behandlung mit Taxanen (für die Capecitabin-Behandlung) eine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. In den vorliegenden Unterlagen liegen Angaben zu vorherigen systemischen antineoplastischen Therapien auf Basis aller Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und separat nur für die Therapieoption Paclitaxel vor. Im Vergleichsarm der Gesamtpopulation wurden insgesamt 206 (48 %) Patientinnen und Patienten mit Anthrazyklinen und 177 (41 %) Patientinnen und Patienten mit Taxanen in einer vorherigen Therapielinie (adjuvante / neoadjuvante Situation) behandelt. Insgesamt waren 28 (41 %) der Patientinnen und Patienten der Paclitaxel-Teilpopulation mit Anthrazyklinen vorbehandelt [2]. Es ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten nicht auf eine anthrazyklinhaltige Therapie angesprochen haben oder diese nicht für sie infrage kam. Des Weiteren ist aus den Studienunterlagen nicht zu entnehmen, ob und inwieweit die Vortherapien eine Rolle bei der Entscheidung für oder gegen eine der 3 Wirkstoffoptionen im Vergleichsarm spielten. Es ist insgesamt unklar, welche Auswirkungen

diese gemäß Fachinformationen erforderlichen aber für die Studienteilnahme fehlenden Voraussetzungen auf die patientenrelevanten Endpunkte haben.

Nachbeobachtung

Tabelle 2 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
DESTINY-Breast06	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt)
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGIS) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)	bis zur 2. Krankheitsprogression (PFS2) ^b , Tod oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt) bis zur 2. Krankheitsprogression (PFS2) ^b , Tod oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45)	bis zur 2. Krankheitsprogression (PFS2) ^b , Tod oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt)
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	40 Tage (+ 7 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation ^c
a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. b. definiert als frühestes Progressionsereignis nach der 1. Folgetherapie c. UEs und SUEs, die in einem kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen, wurden auch dann als UE bzw. SUE erfasst, wenn sie 48 Tage oder später nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PFS: progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 40 (+ 7) Tage erhoben wurden. Ebenso sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, EQ-5D VAS, PGIS und PGIC

systematisch verkürzt, da sie lediglich bis maximal zur 2. Krankheitsprogression erfasst wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, ist es erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Trastuzumab deruxtecan N ^b = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N ^b = 430
DESTINY-Breast06 (2. Datenschnitt vom 24.03.2025)		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (11)	58 (11)
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	> 99 / < 1
Region, n (%)		
Asien	149 (34)	147 (34)
Nordamerika	48 (11)	47 (11)
Europa	227 (52)	213 (50)
Rest der Welt	12 (3)	23 (5)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	154 (35)	151 (35)
kaukasisch	231 (53)	230 (53)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (< 1)	3 (< 1)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (< 1)	0 (0)
andere	7 (2)	12 (3)
fehlend	39 (9)	34 (8)
ECOG-PS, n (%)		
0	252 (58)	257 (60)
1	178 (41)	163 (38)
2	1 (< 1)	1 (< 1)
fehlend ^c	5 (1)	9 (2)
Östrogenrezeptor- / Progesteronrezeptor-Status, n (%)		
ER positiv und PR negativ	167 (38)	181 (42)
ER negativ und PR positiv	3 (< 1)	2 (< 1)
ER positiv und PR positiv	253 (58)	237 (55)
ER negativ und PR negativ	1 (< 1)	0 (0)
ER positiv und PR fehlend	12 (3)	10 (2)
HER2 Expression, n (%)		
IHC 0	1 (< 1)	1 (< 1)
IHC > 0 < 1+	76 (17)	76 (18)
IHC 1+	239 (55)	234 (54)
IHC 2+ / ISH negativ	117 (27)	118 (27)
IHC 2+	3 (< 1)	1 (< 1)
ZNS-Metastasen zu Baseline, n (%)	37 (8)	33 (8)
endokrine Resistenz, n (%)		
primär	128 (29)	140 (33)

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Trastuzumab deruxtecan N ^b = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N ^b = 430
sekundär	308 (71)	288 (67)
fehlend	0 (0)	2 (< 1)
Anzahl der vorherigen endokrinen Monotherapielinien ^d , n (%)		
1	65 (15)	82 (19)
1 und Progress in ≤ 6 Monate nach Beginn einer endokrinen Therapie + CDK4/6-Inhibitor	37 (8)	40 (9)
verbleibende Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen endokrinen Monotherapielinie	28 (6)	42 (10)
≥ 2	370 (85) ^e	346 (80) ^e
Anzahl der vorherigen Therapielinien mit endokriner Therapie in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren, n (%)		
0	48 (11)	44 (10)
1	353 (81)	358 (83)
2	35 (8)	27 (6)
Vorthérapien in der adjuvanten / neoadjuvanten Situation, n (%)		
Hormontherapie	275 (63)	256 (60)
zytotoxische Chemotherapie	228 (52)	234 (54)
Taxane	179 (41)	177 (41)
Anthrazykline	197 (45)	206 (48)
Cyclophosphamide	203 (47)	213 (50)
5-Fluorouracil	79 (18)	73 (17)
Capecitabin	4 (< 1)	2 (< 1)
andere	33 (8)	20 (5)
viszerale Erkrankung, n (%)		
ja	k. A.	k. A.
nein	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%) ^f	399 (92)	407 (98)
Studienabbruch, n (%) ^g	243 (56)	286 (67)

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Trastuzumab deruxtecan N ^b = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N ^b = 430
a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c. Der ECOG-PS zum Zeitpunkt des Screenings wird als die letzte beobachtete Messung vor oder bei der Randomisierung abgeleitet. Bei allen 14 Patienten mit fehlendem ECOG-PS-Status zu Studienbeginn wurde innerhalb von 6 Tagen nach der Randomisierung ein ECOG-PS-Wert von 0 oder 1 festgestellt. d. Anteil bezogen auf Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 vorherigen endokrinen Therapielinien in der metastasierenden Situation e. eigene Berechnung f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben): Krankheitsprogression gemäß RECIST (67 % vs. 74 %), UEs (16 % vs. 10 %), Entscheidung der Patientin oder des Patienten (5 % vs. 8 %). Darüber hinaus haben < 1 % vs. 3 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 1 % vs. Vergleichsarm: 1 %). g. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligung (3 % vs. 10 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 53 % vs. Vergleichsarm: 57 %). BICR: verblindetes, zentrales und unabhängiges Komitee (Blinded independent central Review); CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In-situ-Hybridisierung; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich; ZNS: Zentralnervensystem		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Zum 2. Datenschnitt gab es Unterschiede zwischen den Studienarmen zum Therapie- und Studienabbruch, wobei sich im Vergleichsarm jeweils etwas höhere Abbruchraten zeigten.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 4 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Gesamtpopulation und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 430
DESTINY-Breast06		
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	11,0 [0,4; 49,2]	5,6 [0,1; 47,7]
Mittelwert (SD)	13,8 (10,1)	8,2 (7,7)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	27,6 [0,1; 52,7]	25,0 [0,0; 55,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. b. Die Angaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Trastuzumab deruxtecan: N = 434, Therapie nach ärztlicher Maßgabe: N = 417). c. Die Beobachtungsdauer ist laut pU definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Datum des letzten Kontakts, an dem die Patientin oder der Patient noch am Leben war. k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation war zum 2. Datenschnitt im Interventionsarm fast doppelt so lang als im Vergleichsarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 27,6 Monate und im Vergleichsarm 25 Monate. Keine Angaben zur Beobachtungsdauer liegen für die Endpunkte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen vor. Für letztere ist die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende (zuzüglich 40 [+ 7] Tage) gekoppelt. Der Median beträgt daher grob geschätzt ca. 12,4 bzw. 7 Monate und ist für diese Endpunkte im Vergleich zum Gesamtüberleben systematisch verkürzt.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 5 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 5: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie Art der Folgetherapie (alle Therapielinien) Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 436	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 430
DESTINY-Breast06		
antineoplastische Folgetherapien insgesamt ^b	336 (77,1)	348 (80,9)
CDK4/6-Inhibitoren mit endokriner Therapie	34 (7,8)	44 (10,2)
endokrine Therapie allein	38 (8,7)	38 (8,8)
endokrine Therapie + zielgerichtete Therapie (außer CDK4/6-Inhibitoren)	47 (10,8)	45 (10,5)
endokrine Therapie + mTOR-Inhibitor	27 (6,2)	32 (7,4)
endokrine Therapie + PIK3CA-Inhibitor	9 (2,1)	7 (1,6)
endokrine Therapie + PARP-Inhibitor	2 (0,5)	0 (0)
zielgerichtete Therapie allein	15 (3,4)	24 (5,6)
CDK4/6-Inhibitor	6 (1,4)	10 (2,3)
mTOR-Inhibitor	1 (0,2)	3 (0,7)
PI3K-Inhibitor	1 (0,2)	1 (0,2)
PARP-Inhibitor	5 (1,1)	7 (1,6)
Chemotherapie	281 (64,4)	287 (66,7)
Capecitabin	203 (46,6)	112 (26,0)
Taxan	161 (36,9)	115 (26,7)
Eribulin	67 (15,4)	105 (24,4)
Vinorelbin	42 (9,6)	45 (10,5)
andere	117 (26,8)	155 (36,0)
ADC	50 (11,5)	132 (30,7)
Trastuzumab deruxtecan	15 (3,4)	117 (27,2)
Sacituzumab govitecan	37 (8,5)	24 (5,6)
andere ADC	1 (0,2)	15 (3,5)
Immuntherapie	8 (1,8)	8 (1,9)
Gonadotropin-releasing-Hormon-Analoga	7 (1,6)	4 (0,9)
andere	25 (5,7)	32 (7,4)
a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl.		
b. ohne Strahlentherapie; Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Therapie in Kombination mit Gonadotropin-releasing-Hormon-Analoga sind in der Angabe zu endokriner Therapie enthalten.		
ADC: Antikörper-Wirkstoff Konjugat; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase; PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Nach Abbruch der Studienmedikation haben 77 % (Trastuzumab deruxtecan-Arm) bzw. 81 % (Chemotherapiearm) der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten. Die häufigste Folgetherapie war in beiden Studienarmen eine Chemotherapie.

Den aktuellen Leitlinien lassen sich keine klaren Empfehlungen für die Therapie in späteren Behandlungslinien der vorliegenden Indikation entnehmen [9,13]. Zudem zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Folgetherapien der Interventions- und Vergleichspopulation. Insgesamt haben die oben beschriebenen Aspekte keine Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 6 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrung auf Studienebene).

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DESTINY-Breast06	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DESTINY-Breast06 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben

- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Symptomatik erhoben anhand des EORTC QLQ – Breast Cancer 45 (EORTC QLQ-BR45)
 - Symptomatik erhoben anhand der Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der Patient Global Impression of Change (PGIC)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR45
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Hand-Fuß-Syndrom (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis (UEs)
 - Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGIS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^b)	ILD / Pneumonitis ^c (UEs)	Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^d
DESTINY-Breast06	ja	nein ^e	ja	nein ^e	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl.													
b. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3													
c. operationalisiert als SMQ narrow ILD, ausgewählte Begriffe der SMQ broad ILD, respiratorische Insuffizienz (PT) und akute respiratorische Insuffizienz (PT)													
d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Obstipation (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Alopezie (PT, UEs), Ödem peripher (PT, UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs).													
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt													
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala													

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Detaillierte Ausführungen zu den in der Studie DESTINY-Breast06 eingeschlossenen Endpunkten erhoben mit den Instrumenten European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), EORTC QLQ – Breast Cancer 45 (EORTC QLQ-BR45), visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D, Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Patient Global Impression of Change (PGIC) finden sich in der Nutzenbewertung zum Auftrag A25-54 [1].

Skalen des EORTC QLQ-BR45

Der pU hat in der Studie DESTINY-Breast06 die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität u. a. mit dem Instrument EORTC QLQ-BR45 erhoben. Entsprechend den Angaben im Dossier umfasst dieses Instrument 8 Skalen aus dem EORTC QLQ-BR23 sowie 22 zusätzliche Items. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde vom pU nur das Subset des QLQ-BR23 für die Auswertung herangezogen [3]. Im Rahmen der Stellungnahme legt der pU für den 2. Datenschnitt Ergebnisse zum EORTC QLQ-BR45 vor, in dem die zusätzlichen Skalen „Endocrine Therapy Symptoms“, „Skin Mucosis Symptom“, „Endocrine Sexual Symptoms“ und „Breast satisfaction“ enthalten sind.

EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, EQ-5D-VAS und PGIS nicht verwertbar

Im Rahmen der Stellungnahme zum 2. Datenschnitt der Studie DESTINY-BREAST06 gibt der pU an, dass für die mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, EQ-5D-VAS und PGIS erhobenen Endpunkte weniger als 70 % der Patientinnen und Patienten neben einem Wert zu Studienbeginn auch mindestens einen weiteren Wert im Studienverlauf aufweisen. Aufgrund dieses geringen Anteils sind die vom pU für die Gesamtpopulation vorgelegten Daten nicht sinnvoll interpretierbar. Bereits aus den Angaben aus Modul 4 A des Dossiers zum 1. Datenschnitt ging hervor, dass die Rückläufe der Fragebogen in beiden Studienarmen schon zu Studienbeginn in der Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06 niedrig waren. Aufgrund der im Studienverlauf stark abnehmenden und differenziellen Rücklaufquoten wären die vom pU für die Gesamtpopulation vorgelegten Daten auch zum 1. Datenschnitt nicht sinnvoll interpretierbar gewesen (siehe Nutzenbewertung zum Auftrag A25-54 [1]). So lag zum 1. Datenschnitt die Rücklaufquote zum Zeitpunkt Woche 16 (5. Folgerhebung nach Studienbeginn) im Interventionsarm noch bei etwa 75 % der Patientinnen und Patienten, während im Vergleichsarm die Rücklaufquote nur noch etwa 64 % betrug. Für den 2. Datenschnitt liegen keine Informationen zu den Rückläufen über die Visiten vor.

Mittels PGIC erhobener Gesundheitszustand

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientin bzw. der Patient die Änderung ihres bzw. seines Gesundheitszustands im Vergleich zu vor Beginn der Studienmedikation bewertet. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten („viel besser“, „moderat besser“, „ein wenig besser“, „ungefähr gleich“, „ein wenig schlechter“, „moderat schlechter“, „viel schlechter“). Nachdem der pU in Modul 4 A des Dossiers zum 1. Datenschnitt für die vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen und zur bestätigten Verschlechterung die Ereignisse nur über die Antworten „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ definiert [3], enthalten die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Ereigniszeitanalysen Auswertungen, in denen auch die Antwort „ein wenig schlechter“ als relevante Verschlechterung gewertet wird. Diese Operationalisierung des PGIC ist für die Nutzenbewertung geeignet [2] und wird daher herangezogen.

Anmerkungen zu Endpunkten zu den Nebenwirkungen

ILD / Pneumonitis

Der pU legt im Rahmen der Stellungnahme Analysen zu prädefinierten UEs von besonderem Interesse vor. Für diese Endpunkte liegen jeweils sowohl Auswertungen unabhängig vom Schweregrad als auch zu schwerwiegenden Ereignissen und schweren Ereignissen (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Gemäß Angaben aus den Studienunterlagen wurden die einzelnen Ereignisse durch ein Adjudication Committee als UEs von besonderem Interesse „ILD / pneumonitis“ adjudiziert [14]. Dies erfolgte auf Basis einer präspezifizierten Liste von PTs des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA). Diese PT-Liste bestand aus allen PTs der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) narrow „ILD“, ausgewählten Begriffen der SMQ broad „ILD“ sowie den PTs „respiratorische Insuffizienz“ und „akute respiratorische Insuffizienz“. Ereignisse vom CTCAE-Grad = 1 sind teilweise nicht symptomatisch und deshalb nicht patientenrelevant. Die in der Operationalisierung „ILD / Pneumonitis“ (UEs) vorgelegten Ereignisse enthalten jedoch nur einen geringen Anteil von CTCAE-Grad 1-Ereignissen. Die vom pU vorgelegte Operationalisierung ILD / Pneumonitis (UEs) wird daher als geeignet angesehen und eingeschlossen.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, PGIS)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^b)	ILD / Pneumonitis ^c (UEs)	Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^d
DESTINY-Breast06	N	N	– ^e	H ^{f, g}	– ^e	– ^e	H ^g	H ^g	H ^h	H ^g	H ^g	H ^{g, i}	H ^{g, i}	H ^{g, i}

a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl.

b. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

c. operationalisiert als SMQ narrow ILD, ausgewählte Begriffe der SMQ broad ILD, respiratorische Insuffizienz (PT) und akute respiratorische Insuffizienz (PT)

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Appetit vermindert (PT, UEs), Obstipation (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Alopezie (PT, UEs), Ödem peripher (PT, UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs).

e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt

f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen

h. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

i. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (im Falle nicht schwerwiegender / nicht schwerer UEs)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Dies gilt auch für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels

EQ-5D VAS (zur Begründung siehe Abschnitt „EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45, EQ-5D-VAS und PGIS nicht verwertbar“). Aus diesem Grund entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Für die Ergebnisse der Endpunkte PGIC und der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für diese Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen vor (für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen maßgeblich gesteuert durch die Beendigung der Beobachtung 40 [+ 7] Tage nach Therapieabbruch vorwiegend aufgrund von Krankheitsprogression, siehe Abschnitt 2.1). Für den Endpunkt PGIC und die nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zudem aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch eingestuft. Die Ergebnissicherheit ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trastuzumab deruxtecan mit einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs, die mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation erhalten haben und für die eine endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A und die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
DESTINY-Breast06 (2. Datenschnitt 24.03.2025)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	436	30,5 [28,4; 33,3] 232 (53,2)	430	27,2 [24,7; 29,2] 253 (58,8)	0,79 [0,66; 0,94]; 0,008 ^b
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ- BR45, PGIS)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine geeigneten Daten ^c		
Gesundheitszustand (PGIC - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)	436	24,3 [16,5; n. b.] 158 (36,2)	430	8,9 [7,0; 12,5] 177 (41,2)	0,60 [0,49; 0,751]; < 0,001 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45			keine geeigneten Daten ^c		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	434	0,1 [0,1; 0,1] 429 (98,8)	417	0,3 [0,2; 0,3] 397 (95,2)	–
SUEs	434	n. e. 90 (20,7)	417	n. e. 67 (16,1)	0,97 [0,70; 1,34]; 0,851 ^e
schwere UEs ^f	434	9,0 [5,7; 12,0] 239 (55,1)	417	11,0 [6,2; n. b.] 186 (44,6)	1,05 [0,87; 1,27]; 0,626 ^e
Abbruch wegen UEs	434	n. e. [33,9; n. b.] 71 (16,4)	417	n. e. 41 (9,8)	1,16 [0,79; 1,73]; 0,458 ^e
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	434	k. A. 2 (0,5)	417	k. A. 6 (1,4)	k. A.
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs ^f)	434	n. e. 18 (4,1)	417	n. e. 0 (0)	n. b.; < 0,001 ^g

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
ILD / Pneumonitis (UEs) ^h	434	n. e. 59 (13,6)	417	n. e. 1 (0,2)	37,80 [8,31; 668,37] < 0,001 ⁱ
Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs)	434	n. e. 5 (1,2)	417	n. e. [12,5; n. b.] 146 (35,0)	0,02 [0,01; 0,05] < 0,001 ^e
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs)	434	12,2 [9,9; 15,3] 221 (50,9)	417	n. e. [20,4; n. b.] 109 (26,1)	1,58 [1,26; 1,99]; < 0,001 ^e
Appetit vermindert (PT, UEs)	434	n. e. 114 (26,3)	417	39,4 [n. b.] 51 (12,2)	2,11 [1,53; 2,97]; < 0,001 ^e
Obstipation (PT, UEs)	434	n. e. 139 (32,0)	417	n. e. 62 (14,9)	2,10 [1,56; 2,85]; < 0,001 ^e
Übelkeit (PT, UEs)	434	0,2 [0,1; 0,3] 307 (70,7)	417	n. e. [23,2; n. b.] 128 (30,7)	3,37 [2,75; 4,16]; < 0,001 ^e
Erbrechen (PT, UEs)	434	n. e. 154 (35,5)	417	n. e. 50 (12,0)	3,09 [2,26; 4,30]; < 0,001 ^e
Alopezie (PT, UEs)	434	8,5 [3,7; n. b.] 212 (48,8)	417	n. e. 88 (21,1)	2,51 [1,97; 3,24]; < 0,001 ^e
Ödem peripher (PT, UEs)	434	n. e. 40 (9,2)	417	n. e. [29,5; n. b.] 61 (14,6)	0,46 [0,30; 0,68]; < 0,001 ^e
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^f)	434	n. e. 104 (24,0)	417	n. e. 47 (11,3)	1,89 [1,35; 2,70]; < 0,001 ^e
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^f)	434	n. e. 5 (1,2)	417	n. e. 10 (2,4)	0,32 [0,10; 0,91]; 0,040 ^e
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^f)	434	n. e. 9 (2,1)	417	n. e. 18 (4,3)	0,34 [0,14; 0,75]; 0,009 ^e
Anämie (PT, schwere UEs ^f)	434	n. e. [40,3; n. b.] 43 (9,9)	417	n. e. 18 (4,3)	1,89 [1,10; 3,37]; 0,025 ^e

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. b. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach vorherigem Einsatz von CDK-4/6-Inhibitoren (ja vs. nein) und HER2-IHC-Expression (IHC > 0 und < 1+ vs. IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH-). KI und p-Wert: Profile-Likelihood-Methode basierend auf diesem Cox-Modell. c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt d. Eine Einschätzung durch die Patientinnen und Patienten als „ein wenig schlechter“, „moderat schlechter“ und „viel schlechter“ im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen. e. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert. KI und p-Wert: Profile-Likelihood-Methode basierend auf diesem Cox-Modell. f. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. g. Effekt, Profile-Likelihood-KI und Profile-Likelihood-p-Wert basierend auf einem (unstratifizierten) Cox-Proportional-Hazards-Modell hier laut pU nicht schätzbar. Der hier angegebene p-Wert stammt daher aus einem unstratifizierten Log-Rank-Test. h. operationalisiert als SMQ (narrow) ILD, ausgewählte Begriffe der SMQ broad ILD, respiratorische Insuffizienz (PT) und akute respiratorische Insuffizienz (PT) i. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, vermutlich unstratifiziert. KI und p-Wert: Profile-Likelihood-Methode basierend auf diesem Cox-Modell. CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ISH: In-situ-Hybridisierung; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR45: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 45; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben, für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels PGIC sowie für die Endpunkte Hand-Fuß-Syndrom (UEs), Ödem peripher (UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs) und Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs) jeweils ein statistisch signifikanter

Unterschied zum Vorteil für Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei gibt es für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.2.4).

Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zeigen sich bei den Endpunkten Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs), ILD / Pneumonitis (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs), Appetit vermindert (UEs), Obstipation (UEs), Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Alopezie (UEs), Untersuchungen (schwere UEs) und Anämie (schwere UEs).

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (schwere UEs) liegen keine Angaben zum Hazard Ratio vor. Bei den übrigen erhobenen Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum wird der folgende potenzielle Effektmodifikator betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)

Das genannte Merkmal war präspezifiziert. Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da nur 1 Mann in die Studie DESTINY-Breast06 eingeschlossen wurde. Für die Krankheitsschwere lag kein geeignetes Merkmal vor.

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

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

Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 10: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trastuzumab deruxtecan		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
DESTINY-Breast06						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65 Jahre	302	32,7 [29,9; 36,1] 149 (49,3)	297	27,1 [24,2; 29,2] 178 (59,9)	0,70 [0,56; 0,87]	0,001
≥ 65 Jahre	134	26,4 [21,2; 31,6] 83 (61,9)	133	27,9 [21,9; 36,9] 75 (56,4)	1,03 [0,76; 1,42]	0,835
Gesamt					Interaktion:	0,047
a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. b. Effekt: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unstratifiziert. KI: Profile-Likelihood-Methode basierend auf diesem Cox-Modell. c. Subgruppenspezifische p-Werte: unstratifizierte Log-Rank-Tests. Interaktions-p-Wert: Profile-Likelihood-Methode basierend auf unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

2.3 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen sich in der Studie DESTINY-Breast06 für Trastuzumab deruxtecan gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel für die Gesamtpopulation folgende Ergebnisse:

- statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab deruxtecan:
 - Gesamtüberleben (Alter [< 65 Jahre])
 - Gesundheitszustand (PGIC)

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs)
- Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)
- Hand-Fuß-Syndrom (UEs)
- Ödem peripher (UEs)
- statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab deruxtecan
 - Thrombozytenzahl vermindert (schwere UEs)
 - Untersuchungen (schwere UE)
 - Anämie (schwere UEs)
 - ILD / Pneumonitis (UEs)
 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UEs)
 - Appetit vermindert (UEs)
 - Obstipation (UEs)
 - Übelkeit (UEs)
 - Erbrechen (UEs)
 - Alopezie (UEs)

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.08.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-54>.
2. Daiichi Sankyo Deutschland. Dossierbewertung Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2059: Trastuzumab deruxtecan (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1202/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Daiichi Sankyo Deutschland. Trastuzumab deruxtecan (Enhertu); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 19.08.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1202/#dossier>.
4. Daiichi Sankyo Deutschland. Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2025 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. oncovis. Paclitaxel onkovis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2023 [Zugriff: 28.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. medac. Capecitabin medac 150/500 mg Filmtabletten [online]. 02.2025 [Zugriff: 25.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Bristol Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 12.2024 [Zugriff: 28.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Trastuzumab-Deruxtecan (D-905): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-922/2023-06-05_Wortprotokoll_Trastuzumab-Deruxtecan_D_905.pdf.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2025 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdatei.pdf.
10. Nishijima TF, Suzuki M, Muss HB. A comparison of toxicity profiles between the lower and standard dose capecitabine in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2016; 156(2): 227-236. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3756-5>.

11. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(22): 3611-3619.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.5397>.
12. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. Clin Breast Cancer 2012; 12(5): 313-321.
<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.05.001>.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4; AWMF-Registernummer: 032-045OL [online]. 2021 [Zugriff: 24.09.2025]. URL:
https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
14. Daiichi Sankyo Deutschland. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients whose Disease has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting (DESTINY-Breast06); Study D9670C00001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 434	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 417
DESTINY-Breast06		
Gesamtrate UEs	429 (98,8)	397 (95,2)
Infections and infestations	235 (54,1)	163 (39,1)
Bronchitis	11 (2,5)	6 (1,4)
Cellulitis	2 (0,5)	10 (2,4)
COVID-19	109 (25,1)	55 (13,2)
COVID-19 pneumonia	11 (2,5)	2 (0,5)
Cystitis	12 (2,8)	5 (1,2)
Influenza	14 (3,2)	6 (1,4)
Nasopharyngitis	29 (6,7)	16 (3,8)
Pneumonia	23 (5,3)	10 (2,4)
Sinusitis	12 (2,8)	4 (1,0)
Upper respiratory tract infection	24 (5,5)	11 (2,6)
Urinary tract infection	32 (7,4)	20 (4,8)
Blood and lymphatic system disorders	211 (48,6)	154 (36,9)
Anaemia	168 (38,7)	109 (26,1)
Leukopenia	31 (7,1)	17 (4,1)
Lymphopenia	21 (4,8)	5 (1,2)
Neutropenia	77 (17,7)	63 (15,1)
Thrombocytopenia	29 (6,7)	8 (1,9)
Immune system disorders	9 (2,1)	11 (2,6)
Metabolism and nutrition disorders	201 (46,3)	112 (26,9)
Decreased appetite	114 (26,3)	51 (12,2)
Hypercalcaemia	10 (2,3)	9 (2,2)
Hyperglycaemia	16 (3,7)	7 (1,7)
Hyperuricaemia	6 (1,4)	12 (2,9)
Hypoalbuminaemia	26 (6,0)	13 (3,1)
Hypocalcaemia	18 (4,1)	16 (3,8)
Hypokalaemia	60 (13,8)	18 (4,3)
Hypomagnesaemia	13 (3,0)	9 (2,2)
Hyponatraemia	13 (3,0)	13 (3,1)
Hypophosphataemia	11 (2,5)	10 (2,4)
Psychiatric disorders	54 (12,4)	32 (7,7)
Anxiety	12 (2,8)	2 (0,5)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 434	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 417
Depression	10 (2,3)	5 (1,2)
Insomnia	34 (7,8)	19 (4,6)
Nervous system disorders	174 (40,1)	192 (46,0)
Dizziness	39 (9,0)	27 (6,5)
Dysgeusia	51 (11,8)	24 (5,8)
Headache	76 (17,5)	43 (10,3)
Hypoaesthesia	5 (1,2)	13 (3,1)
Neuropathy peripheral	9 (2,1)	39 (9,4)
Paraesthesia	12 (2,8)	19 (4,6)
Peripheral sensory neuropathy	15 (3,5)	48 (11,5)
Eye disorders	92 (21,2)	59 (14,1)
Cataract	13 (3,0)	1 (0,2)
Dry eye	29 (6,7)	18 (4,3)
Vision blurred	17 (3,9)	8 (1,9)
Ear and labyrinth disorders	19 (4,4)	18 (4,3)
Cardiac disorders	41 (9,4)	27 (6,5)
Vascular disorders	60 (13,8)	52 (12,5)
Deep vein thrombosis	0 (0)	10 (2,4)
Hypertension	28 (6,5)	23 (5,5)
Hypotension	11 (2,5)	4 (1,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	221 (50,9)	109 (26,1)
Cough	75 (17,3)	40 (9,6)
Dyspnoea	30 (6,9)	42 (10,1)
Epistaxis	49 (11,3)	15 (3,6)
Interstitial lung disease	36 (8,3)	2 (0,5)
Nasal congestion	11 (2,5)	4 (1,0)
Oropharyngeal pain	18 (4,1)	8 (1,9)
Pneumonitis	31 (7,1)	0 (0)
Pulmonary embolism	9 (2,1)	10 (2,4)
Rhinorrhoea	13 (3,0)	9 (2,2)
Gastrointestinal disorders	378 (87,1)	258 (61,9)
Abdominal discomfort	12 (2,8)	3 (0,7)
Abdominal distension	23 (5,3)	16 (3,8)
Abdominal pain	46 (10,6)	35 (8,4)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 434	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 417
Abdominal pain upper	35 (8,1)	20 (4,8)
Constipation	139 (32,0)	62 (14,9)
Diarrhoea	152 (35,0)	115 (27,6)
Dry mouth	25 (5,8)	16 (3,8)
Dyspepsia	50 (11,5)	20 (4,8)
Flatulence	10 (2,3)	4 (1,0)
Gastrooesophageal reflux disease	18 (4,1)	7 (1,7)
Haemorrhoids	15 (3,5)	2 (0,5)
Nausea	307 (70,7)	128 (30,7)
Stomatitis	61 (14,1)	38 (9,1)
Vomiting	154 (35,5)	50 (12,0)
Hepatobiliary disorders	26 (6,0)	16 (3,8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	256 (59,0)	280 (67,1)
Alopecia	212 (48,8)	88 (21,1)
Dry skin	22 (5,1)	15 (3,6)
Erythema	7 (1,6)	12 (2,9)
Nail discolouration	2 (0,5)	10 (2,4)
Nail disorder	12 (2,8)	17 (4,1)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	5 (1,2)	146 (35,0)
Pruritus	19 (4,4)	11 (2,6)
Rash	30 (6,9)	34 (8,2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	137 (31,6)	134 (32,1)
Arthralgia	35 (8,1)	45 (10,8)
Back pain	38 (8,8)	37 (8,9)
Bone pain	6 (1,4)	10 (2,4)
Muscle spasms	20 (4,6)	7 (1,7)
Musculoskeletal chest pain	22 (5,1)	13 (3,1)
Musculoskeletal pain	10 (2,3)	4 (1,0)
Myalgia	21 (4,8)	27 (6,5)
Neck pain	10 (2,3)	2 (0,5)
Pain in extremity	30 (6,9)	24 (5,8)
Renal and urinary disorders	33 (7,6)	20 (4,8)
Dysuria	12 (2,8)	5 (1,2)

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 434	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 417
Reproductive system and breast disorders	23 (5,3)	14 (3,4)
General disorders and administration site conditions	280 (64,5)	234 (56,1)
Asthenia	104 (24,0)	72 (17,3)
Chest discomfort	10 (2,3)	7 (1,7)
Fatigue	120 (27,6)	83 (19,9)
Influenza like illness	14 (3,2)	5 (1,2)
Malaise	35 (8,1)	18 (4,3)
Mucosal inflammation	17 (3,9)	15 (3,6)
Oedema peripheral	40 (9,2)	61 (14,6)
Pyrexia	55 (12,7)	33 (7,9)
Investigations	283 (65,2)	152 (36,5)
Alanine aminotransferase increased	95 (21,9)	49 (11,8)
Aspartate aminotransferase increased	118 (27,2)	45 (10,8)
Blood alkaline phosphatase increased	51 (11,8)	18 (4,3)
Blood bilirubin increased	31 (7,1)	20 (4,8)
Blood lactate dehydrogenase increased	18 (4,1)	19 (4,6)
Ejection fraction decreased	39 (9,0)	12 (2,9)
Gamma-glutamyltransferase increased	40 (9,2)	9 (2,2)
Lymphocyte count decreased	29 (6,7)	11 (2,6)
Neutrophil count decreased	100 (23,0)	66 (15,8)
Platelet count decreased	63 (14,5)	15 (3,6)
Weight decreased	34 (7,8)	9 (2,2)
Weight increased	15 (3,5)	11 (2,6)
White blood cell count decreased	79 (18,2)	53 (12,7)
Injury, poisoning and procedural complications	52 (12,0)	39 (9,4)
Fall	11 (2,5)	10 (2,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. c. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Nachreichung im Rahmen der Stellungnahme übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b

Studie SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 434	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 417
DESTINY-Breast06		
Gesamtrate SUEs	90 (20,7)	67 (16,1)
Infections and infestations	30 (6,9)	20 (4,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (4,8)	9 (2,2)
Gastrointestinal disorders	13 (3,0)	11 (2,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. c. MedDRA-Version 27.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus der Nachreichung im Rahmen der Stellungnahme übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 13: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
	N = 434	N = 417
DESTINY-Breast06		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	239 (55,1)	186 (44,6)
Infections and infestations	30 (6,9)	25 (6,0)
Blood and lymphatic system disorders	77 (17,7)	53 (12,7)
Anaemia	43 (9,9)	18 (4,3)
Neutropenia	37 (8,5)	35 (8,4)
Metabolism and nutrition disorders	34 (7,8)	14 (3,4)
Hypokalaemia	20 (4,6)	6 (1,4)
Nervous system disorders	9 (2,1)	18 (4,3)
Vascular disorders	15 (3,5)	14 (3,4)
Hypertension	12 (2,8)	11 (2,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (3,7)	12 (2,9)
Gastrointestinal disorders	32 (7,4)	23 (5,5)
Diarrhoea	10 (2,3)	11 (2,6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0)	36 (8,6)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0)	31 (7,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (1,2)	10 (2,4)
General disorders and administration site conditions	26 (6,0)	14 (3,4)
Asthenia	11 (2,5)	5 (1,2)
Fatigue	10 (2,3)	6 (1,4)
Investigations	104 (24,0)	47 (11,3)
Gamma-glutamyltransferase increased	10 (2,3)	2 (0,5)
Lymphocyte count decreased	11 (2,5)	2 (0,5)
Neutrophil count decreased	61 (14,1)	36 (8,6)
Platelet count decreased	18 (4,1)	0 (0)
White blood cell count decreased	25 (5,8)	20 (4,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl.		
c. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Nachreichung im Rahmen der Stellungnahme übernommen		

Tabelle 13: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 434	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b N = 417
SOC ^c PT ^c		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 434	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 417
DESTINY-Breast06		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	71 (16,4)	41 (9,8)
Infections and infestations	3 (0,7)	0 (0)
Fracture infection	1 (0,2)	0 (0)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonia	1 (0,2)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0,5)	0 (0)
Anaemia	1 (0,2)	0 (0)
Pancytopenia	1 (0,2)	0 (0)
Immune system disorders	0 (0)	2 (0,5)
Anaphylactic shock	0 (0)	1 (0,2)
Hypersensitivity	0 (0)	1 (0,2)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0,7)	0 (0)
Decreased appetite	1 (0,2)	0 (0)
Hypokalaemia	2 (0,5)	0 (0)
Nervous system disorders	2 (0,5)	13 (3,1)
Dysaesthesia	0 (0)	1 (0,2)
Dysgeusia	1 (0,2)	0 (0)
Leukoencephalopathy	1 (0,2)	0 (0)
Neuromuscular toxicity	0 (0)	1 (0,2)
Neuropathy peripheral	0 (0)	3 (0,7)
Peripheral motor neuropathy	0 (0)	1 (0,2)
Peripheral sensory neuropathy	0 (0)	6 (1,4)
Spinal cord compression	0 (0)	1 (0,2)
Cardiac disorders	1 (0,2)	5 (1,2)
Angina pectoris	0 (0)	3 (0,7)
Atrial fibrillation	0 (0)	1 (0,2)
Left ventricular dysfunction	1 (0,2)	0 (0)
Ventricular tachycardia	0 (0)	1 (0,2)
Vascular disorders	0 (0)	1 (0,2)
Lymphoedema	0 (0)	1 (0,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	44 (10,1)	1 (0,2)
Interstitial lung disease	19 (4,4)	0 (0)
Nasal inflammation	0 (0)	1 (0,2)

Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 434	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 417
Pneumonitis	24 (5,5)	0 (0)
Pulmonary embolism	1 (0,2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (0,2)	4 (1,0)
Ascites	1 (0,2)	0 (0)
Colitis	0 (0)	3 (0,7)
Mouth ulceration	0 (0)	1 (0,2)
Hepatobiliary disorders	2 (0,5)	1 (0,2)
Acute hepatic failure	1 (0,2)	0 (0)
Drug-induced liver injury	0 (0)	1 (0,2)
Hepatic cirrhosis	1 (0,2)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0)	6 (1,4)
Nail deformation	0 (0)	1 (0,2)
Nail toxicity	0 (0)	1 (0,2)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0)	1 (0,2)
Paraneoplastic dermatomyositis	0 (0)	1 (0,2)
Rash	0 (0)	1 (0,2)
Skin fissures	0 (0)	1 (0,2)
Renal and urinary disorders	0 (0)	2 (0,5)
Cystitis interstitial	0 (0)	1 (0,2)
Renal colic	0 (0)	1 (0,2)
General disorders and administration site conditions	3 (0,7)	7 (1,7)
Asthenia	1 (0,2)	3 (0,7)
Facial pain	0 (0)	1 (0,2)
Fatigue	0 (0)	2 (0,5)
General physical health deterioration	2 (0,5)	0 (0)
Oedema peripheral	0 (0)	1 (0,2)
Investigations	11 (2,5)	1 (0,2)
Blood bilirubin increased	2 (0,5)	0 (0)
Ejection fraction decreased	2 (0,5)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,2)	0 (0)
Liver function test increased	1 (0,2)	0 (0)
Neutrophil count decreased	1 (0,2)	1 (0,2)
Platelet count decreased	3 (0,7)	0 (0)
Pulse abnormal	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 14: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab deruxtecan vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab deruxtecan N = 434	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a N = 417
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,2)	3 (0,7)
Contusion	0 (0)	1 (0,2)
Femur fracture	0 (0)	1 (0,2)
Infusion related reaction	1 (0,2)	1 (0,2)
a. In der Studie DESTINY-Breast06 standen die Therapien Capecitabin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel zur Auswahl. b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Nachreichung im Rahmen der Stellungnahme übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten der Gesamtpopulation der Studie DESTINY-Breast06

B.1 Mortalität

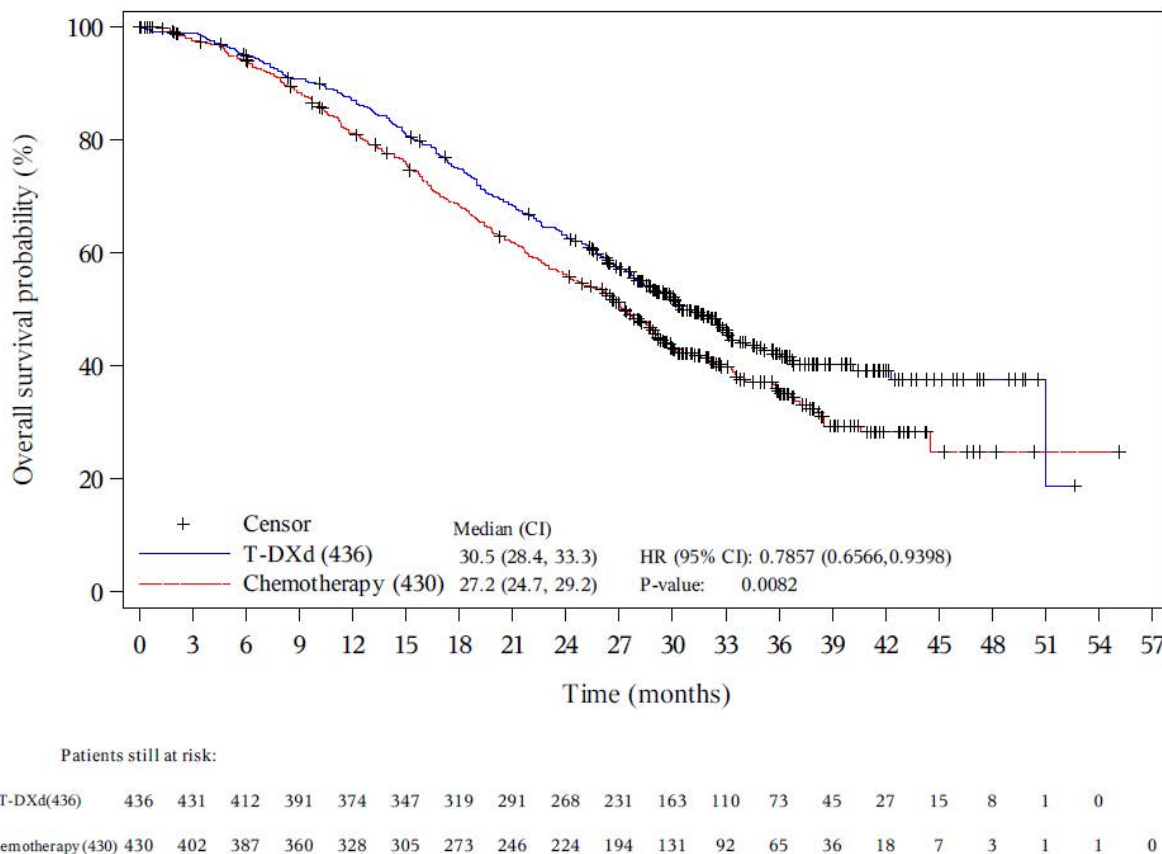


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt
 24.03.2025

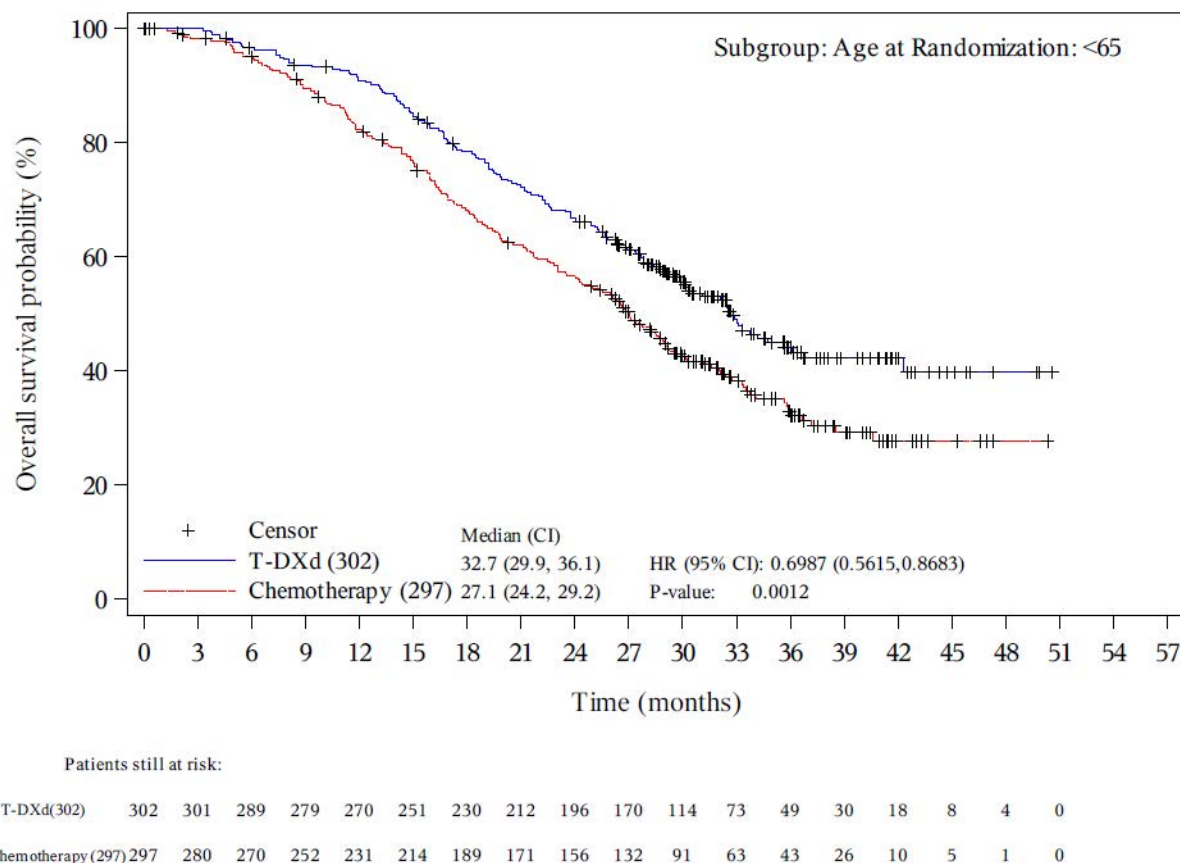


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt
 24.03.2025, Subgruppe < 65 Jahre

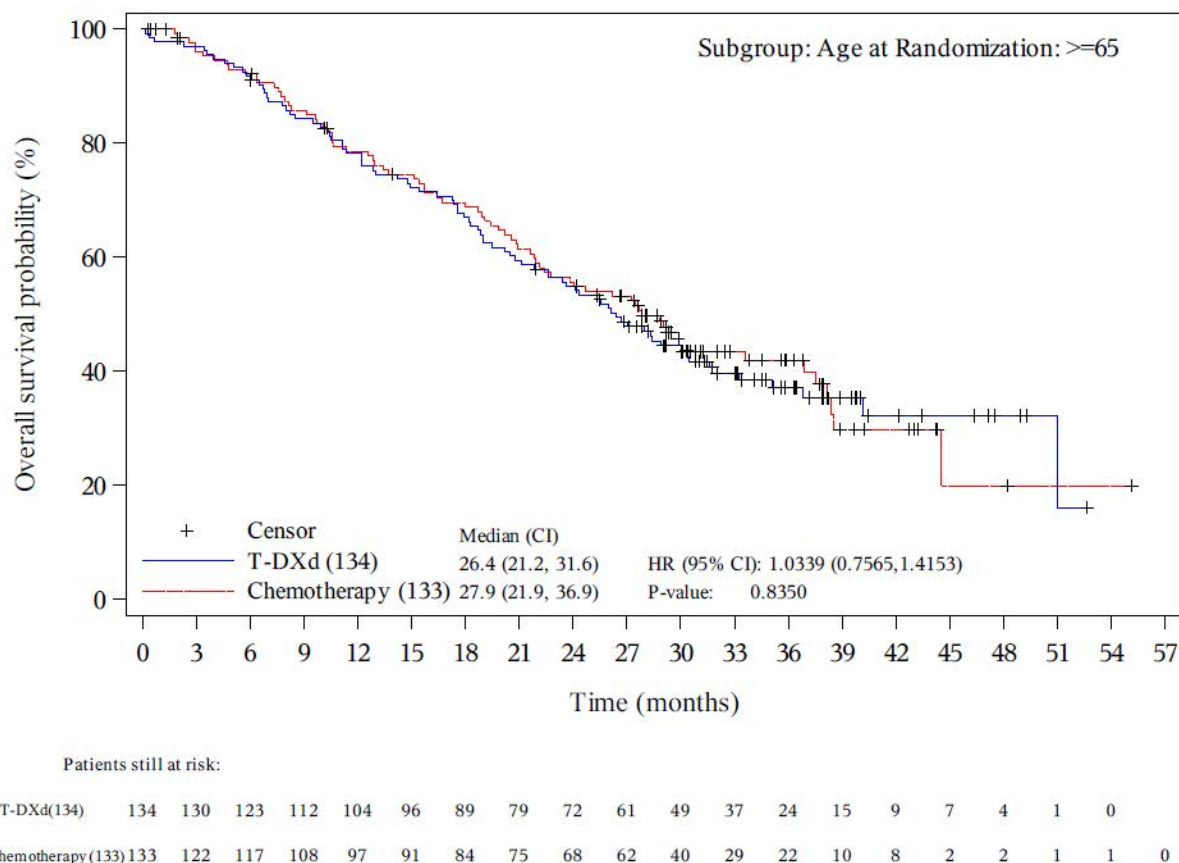
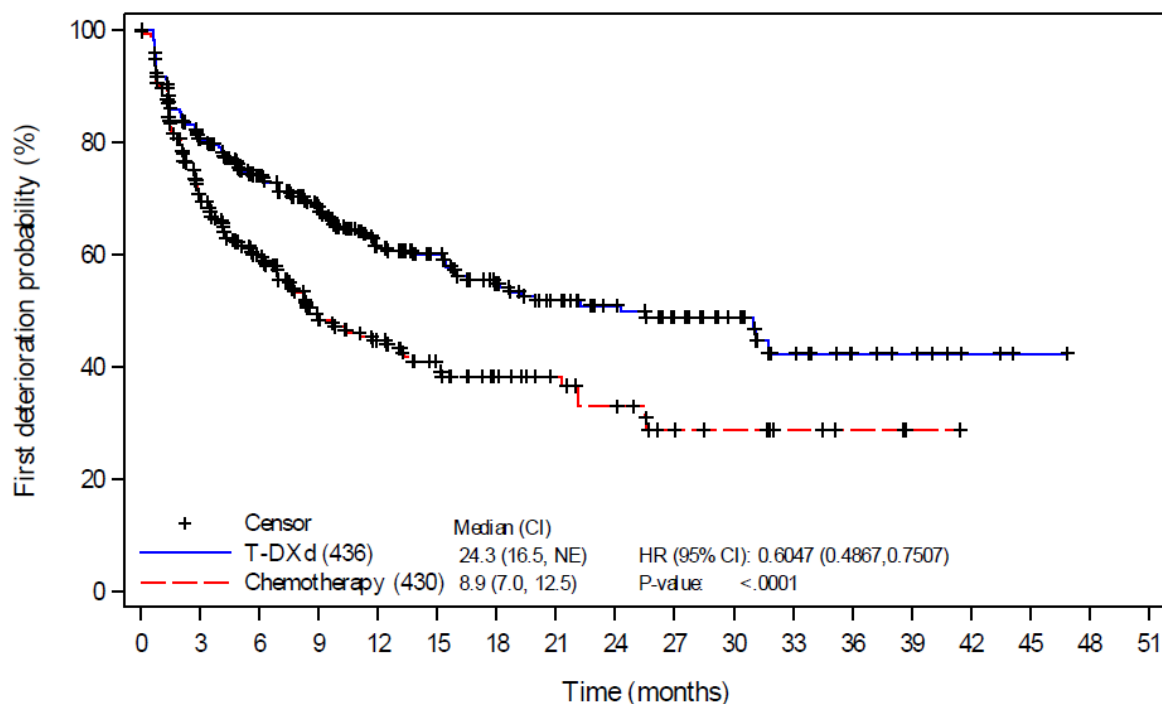


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – 2. Datenschnitt
24.03.2025, Subgruppe ≥ 65 Jahre

B.2 Morbidität



Patients still at risk:

T-DXd(436)	436	307	242	197	136	108	80	63	51	40	29	15	9	7	3	1	0
Chemotherapy(430)	430	213	157	89	66	46	32	23	18	11	9	5	3	1	0		

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PGIC (Zeit bis zur 1. Verschlechterung) – 2. Datenschnitt 24.03.2025

B.3 Nebenwirkungen

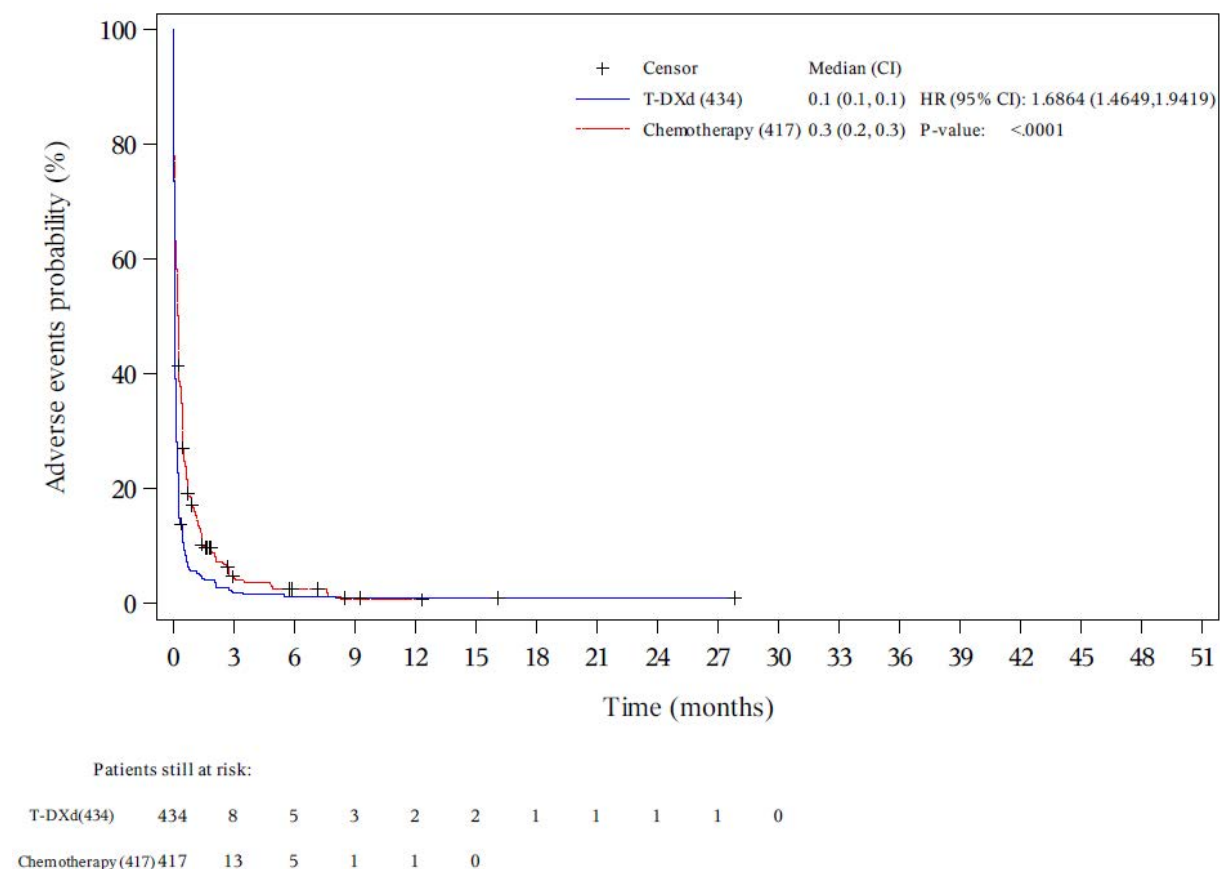
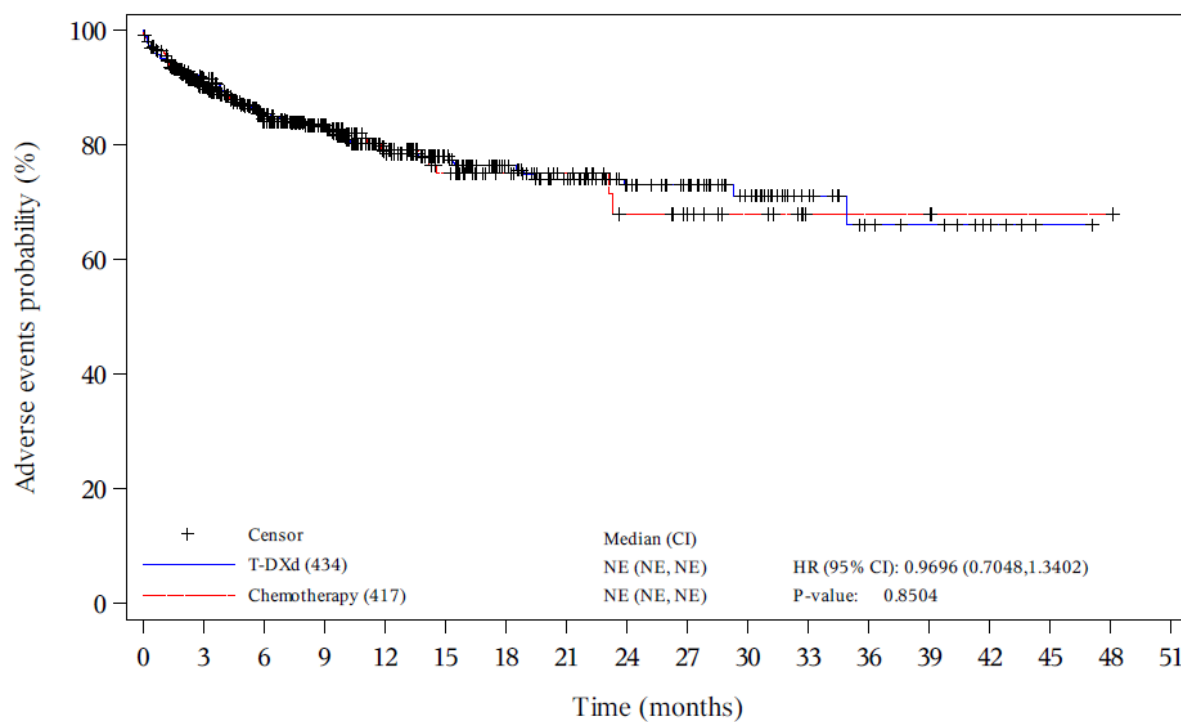


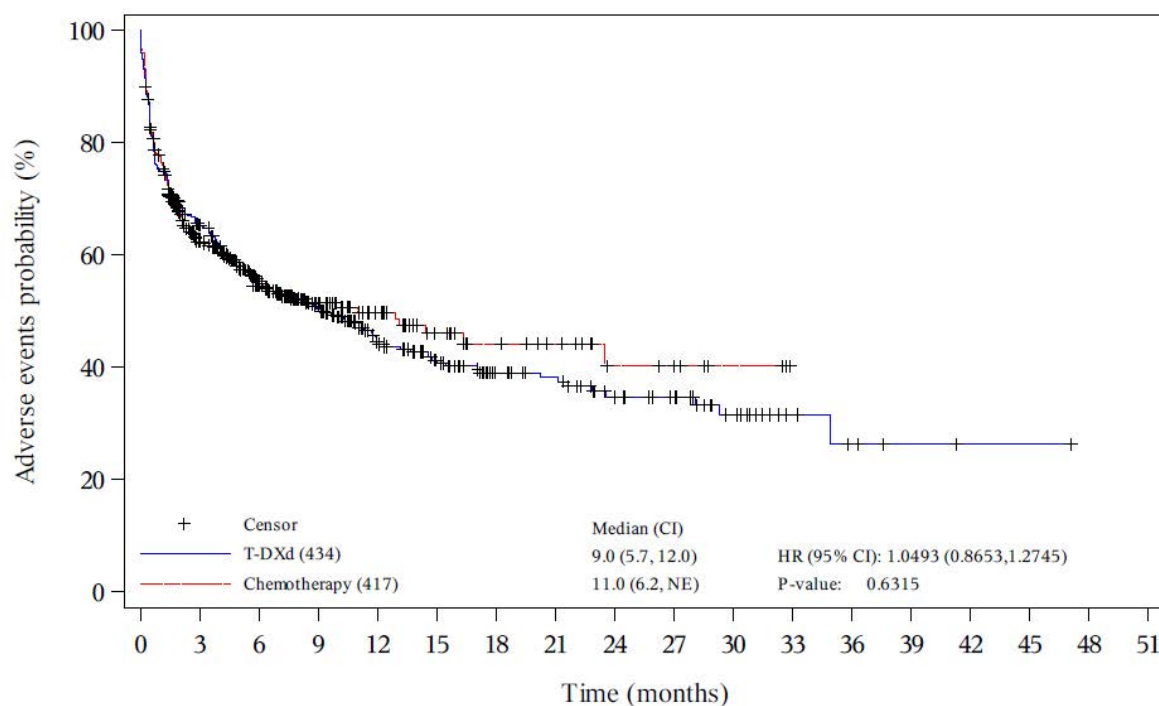
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt) – 2.
 Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	373	308	256	183	145	103	88	67	58	35	19	11	9	5	1	0
Chemotherapy(417)	417	300	202	127	76	52	38	27	18	14	9	3	3	3	1	1	1

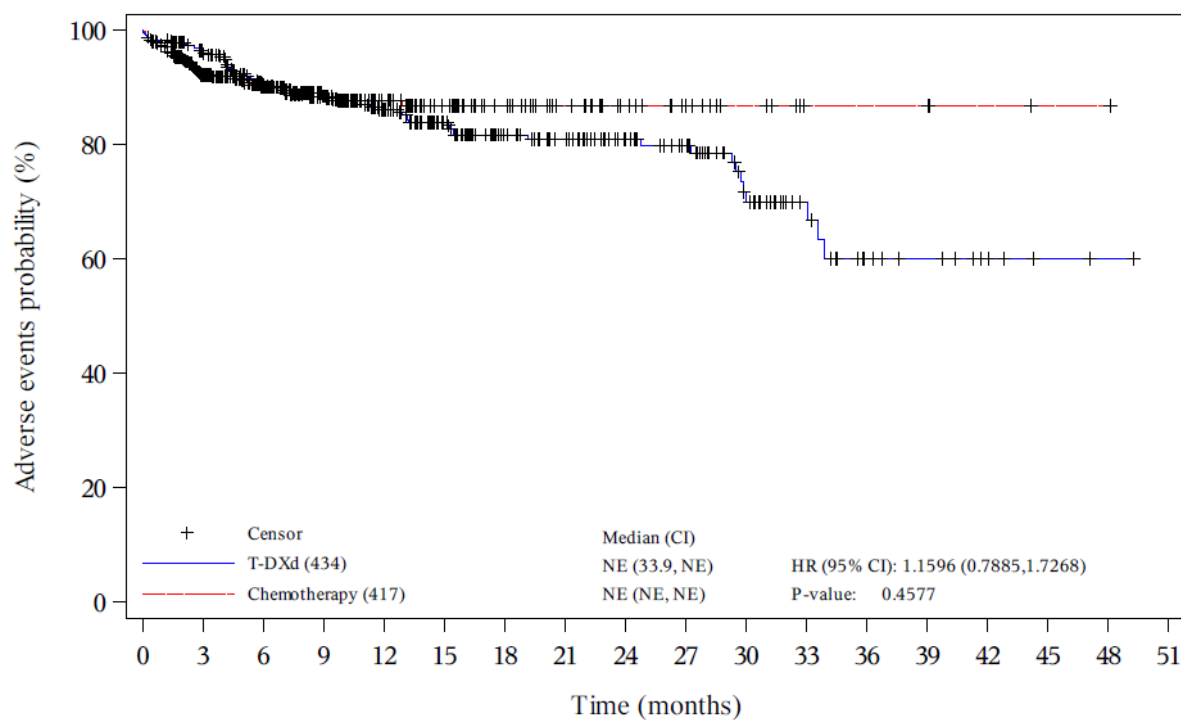
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – 2. Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	264	197	157	104	80	54	48	34	29	16	7	4	2	1	1	0
Chemotherapy(417)	417	204	131	76	47	30	21	16	9	7	3	0					

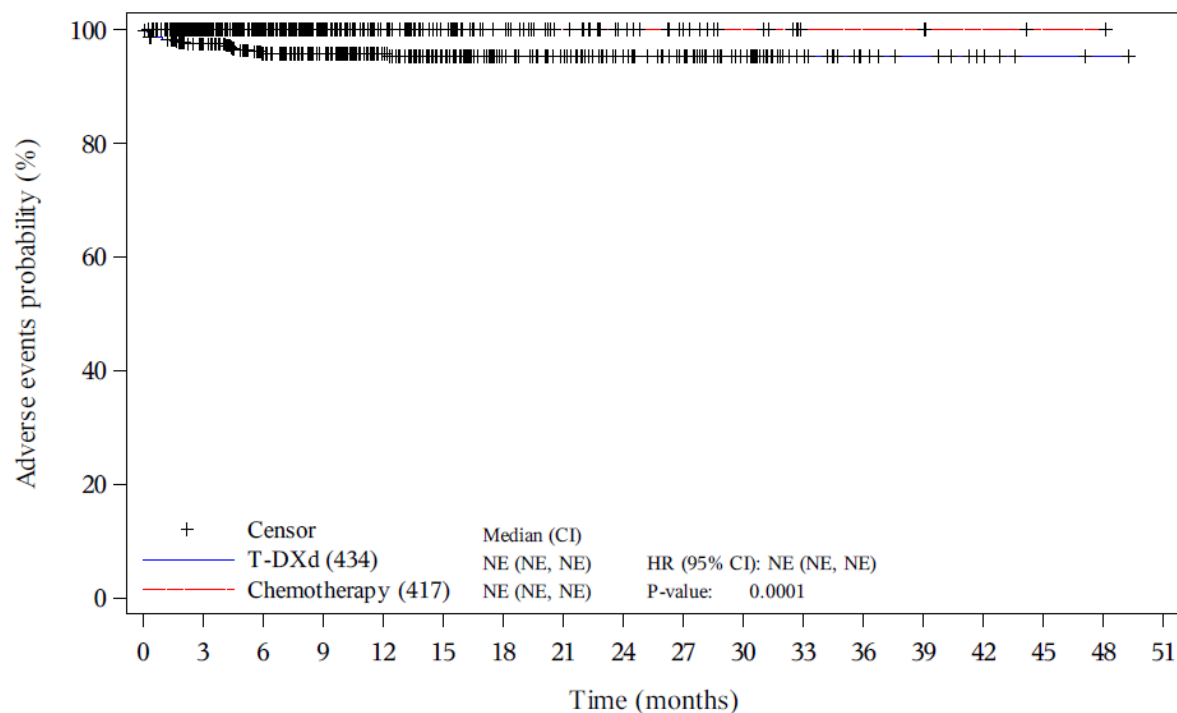
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs – 2. Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	388	326	273	200	157	112	97	77	67	40	22	12	9	5	2	1	0
Chemotherapy (417)	417	304	217	141	94	67	47	34	24	15	9	4	4	4	2	1	1	0

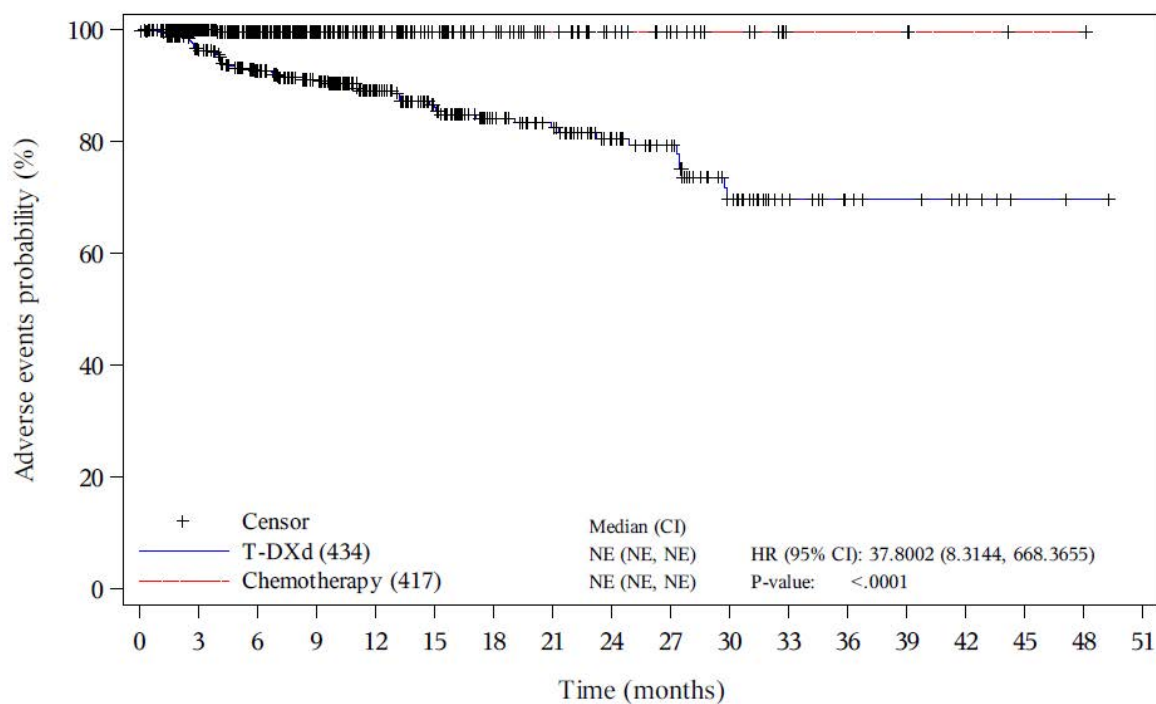
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – 2. Datenschnitt
 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	386	322	268	200	157	112	97	78	67	43	21	12	9	5	2	1	0
Chemotherapy (417)	417	319	229	145	95	68	48	35	25	16	10	4	4	4	2	1	1	0

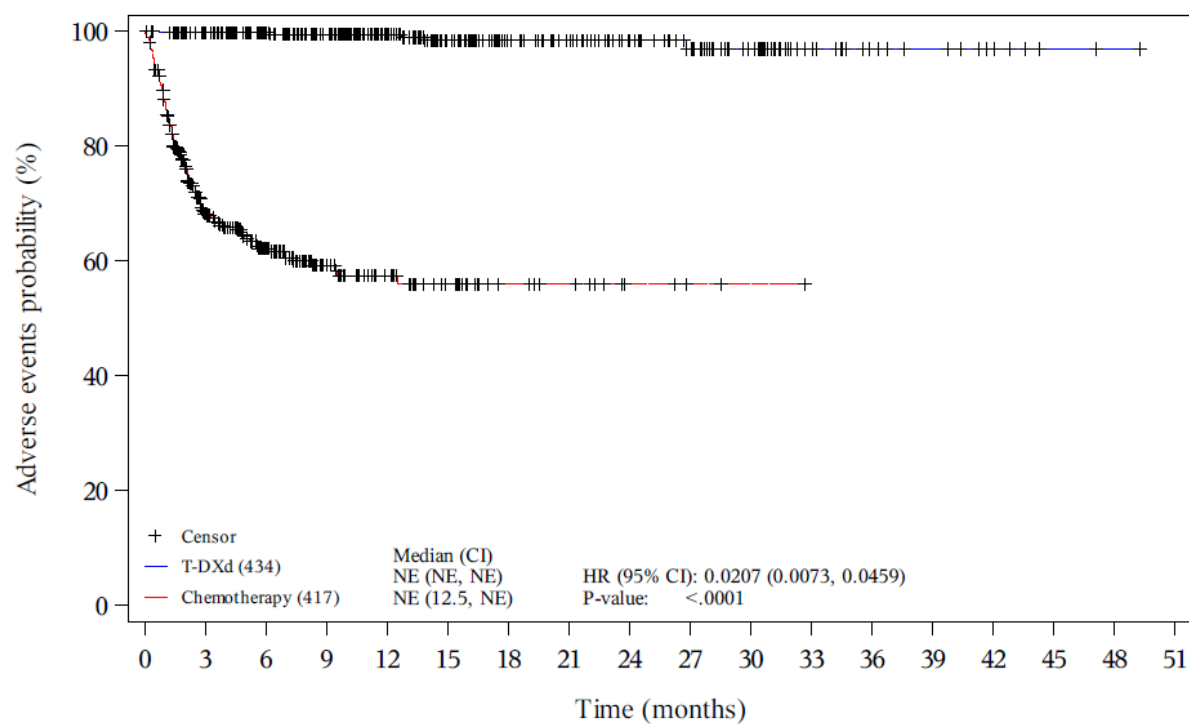
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	385	320	267	194	150	107	92	71	60	34	17	11	9	6	2	1	0
Chemotherapy(417)	417	319	229	145	95	68	48	35	25	16	10	4	4	4	2	1	1	0

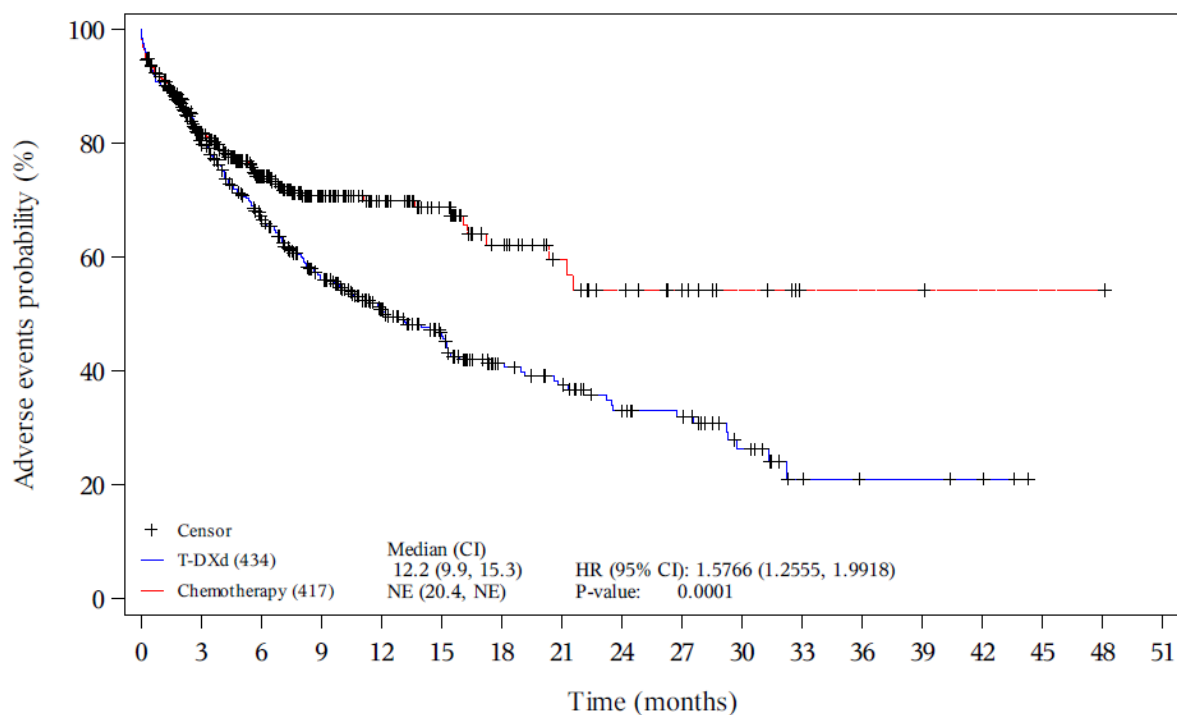
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt ILD / Pneumonitis (UEs) – 2. Datenschnitt
24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	395	332	277	204	157	112	97	78	66	43	21	13	10	6	2	1	0
Chemotherapy (417)	417	205	133	71	42	28	15	11	5	3	1	0						

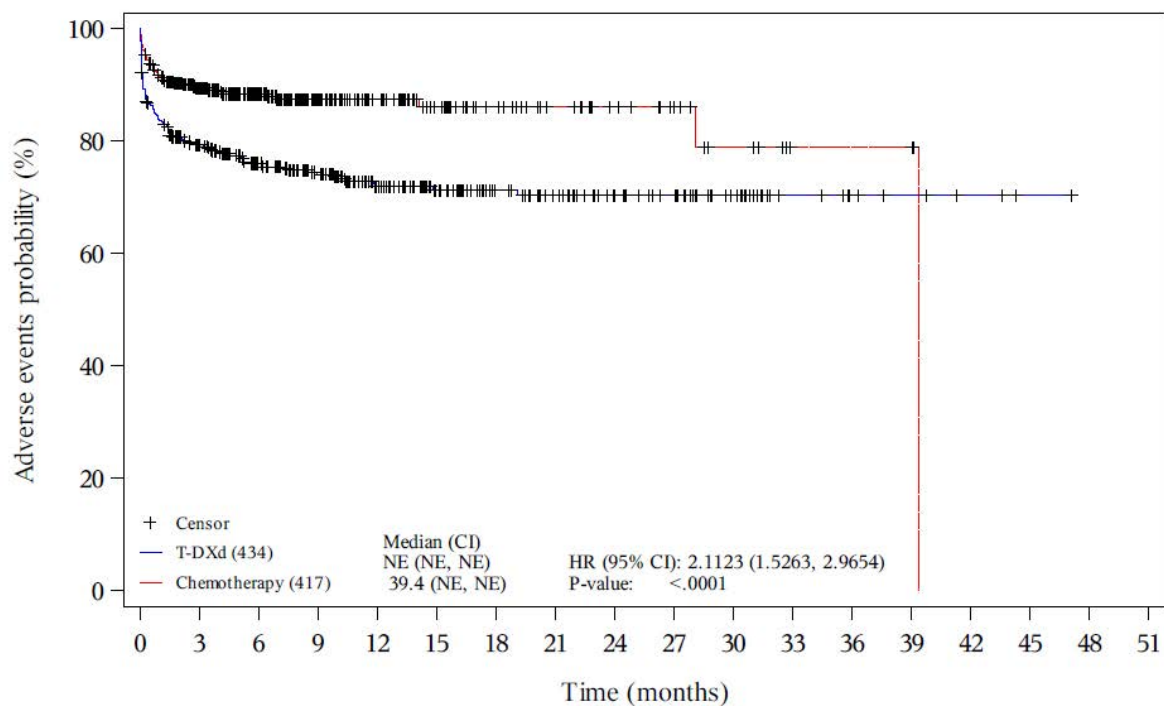
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, UEs) – 2.
Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	325	242	173	121	91	57	48	34	30	16	6	4	4	3	0	
Chemotherapy(417)	417	263	177	109	73	52	32	22	16	11	6	2	2	2	1	1	0

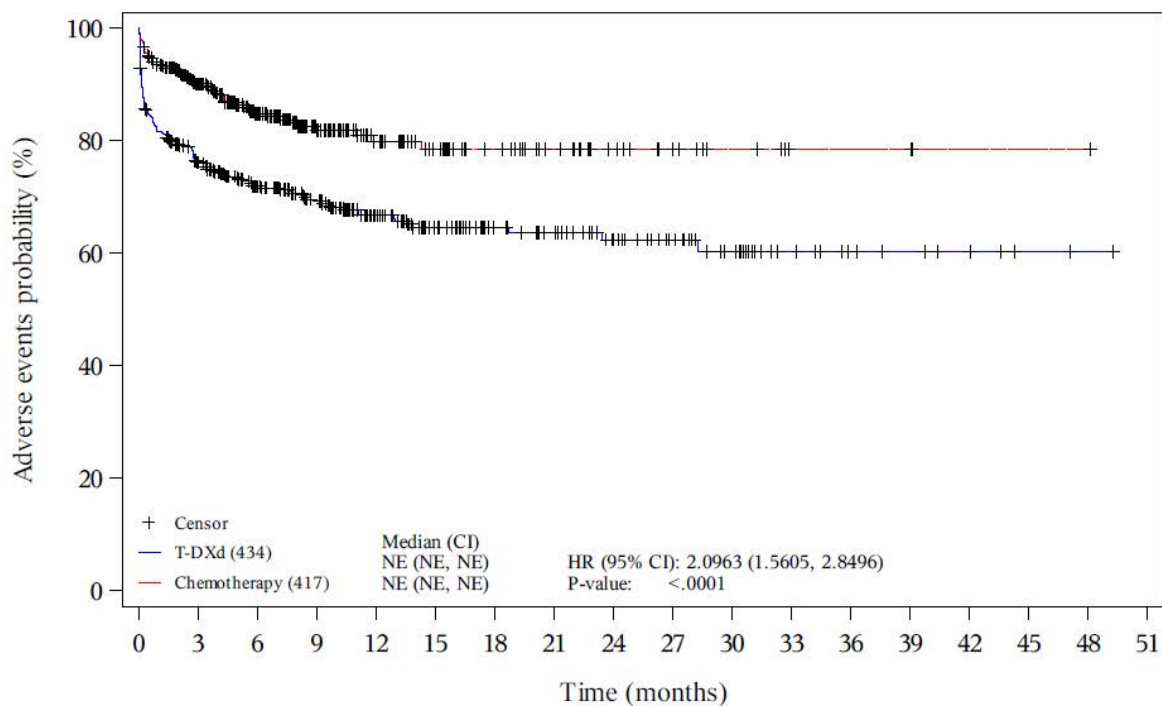
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	313	251	202	148	112	79	66	51	44	26	11	7	5	3	1	0
Chemotherapy(417)	417	287	204	125	82	55	38	28	21	14	8	3	3	3	0		

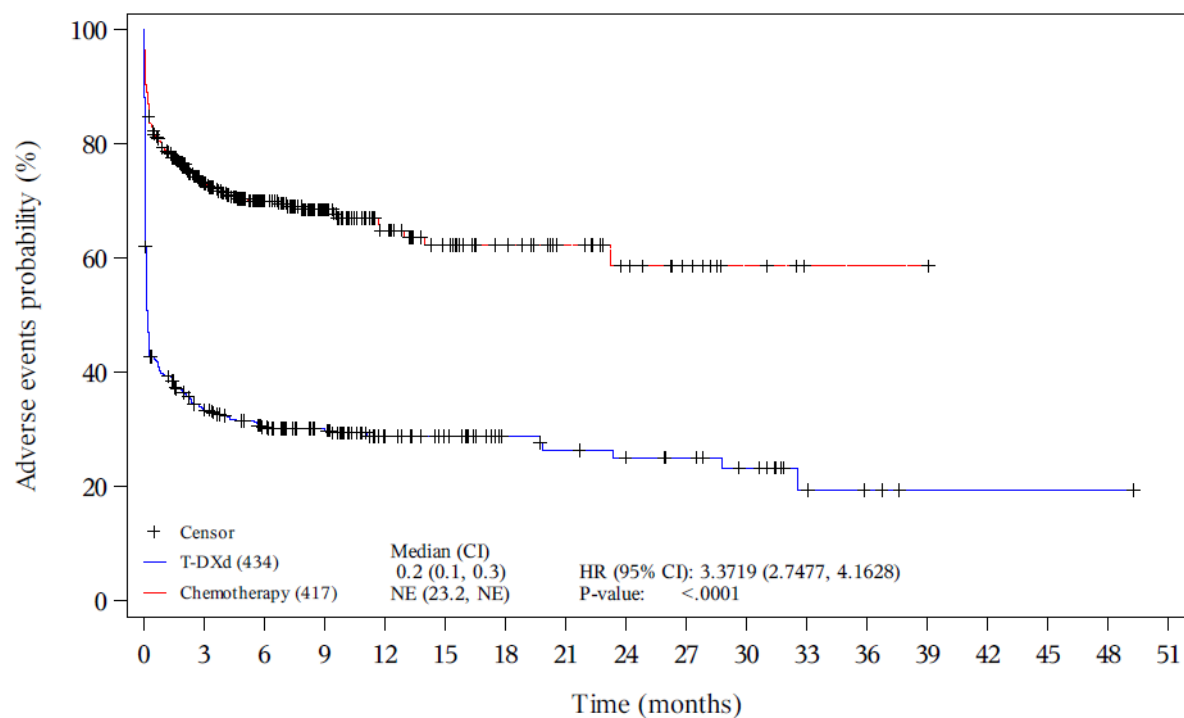
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetit vermindert (PT, UEs) – 2.
Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	306	244	193	134	99	69	61	48	39	26	14	9	7	5	2	1	0
Chemotherapy (417)	417	290	192	117	73	52	36	26	17	11	7	3	3	3	1	1	1	0

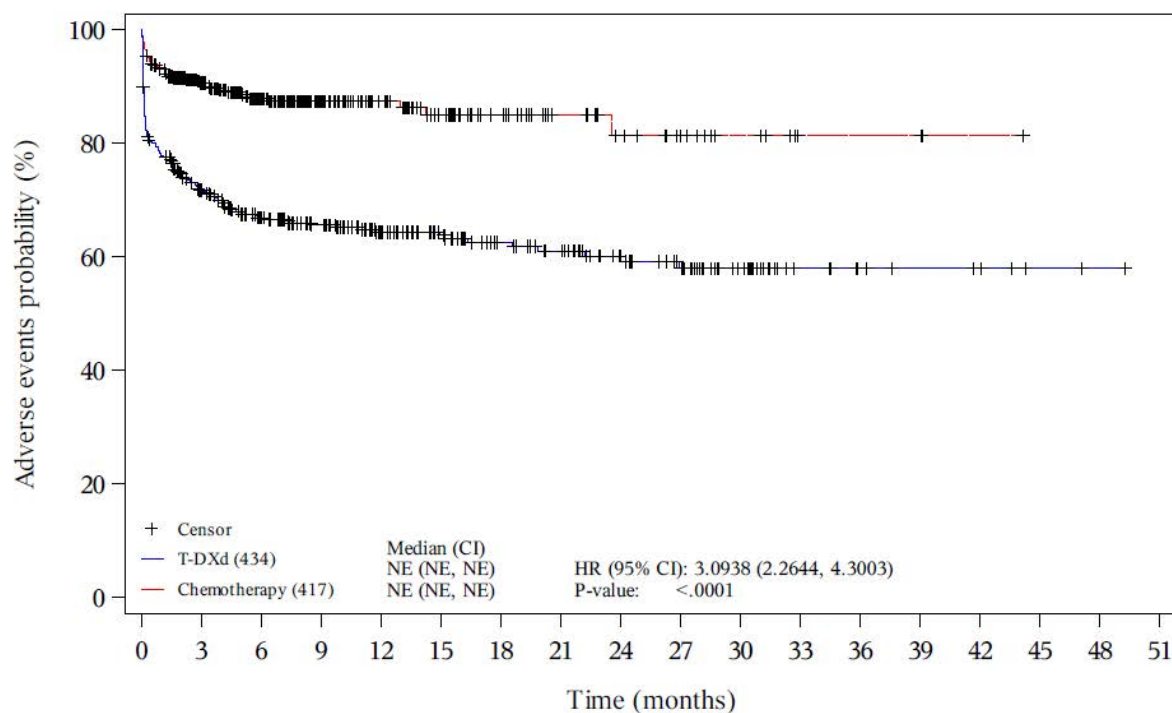
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (PT, UEs) – 2. Datenschnitt
24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	133	104	82	47	38	24	21	18	16	12	5	3	1	1	1	1	0
Chemotherapy (417)	417	237	159	102	59	42	30	22	15	10	4	1	1	1	0			

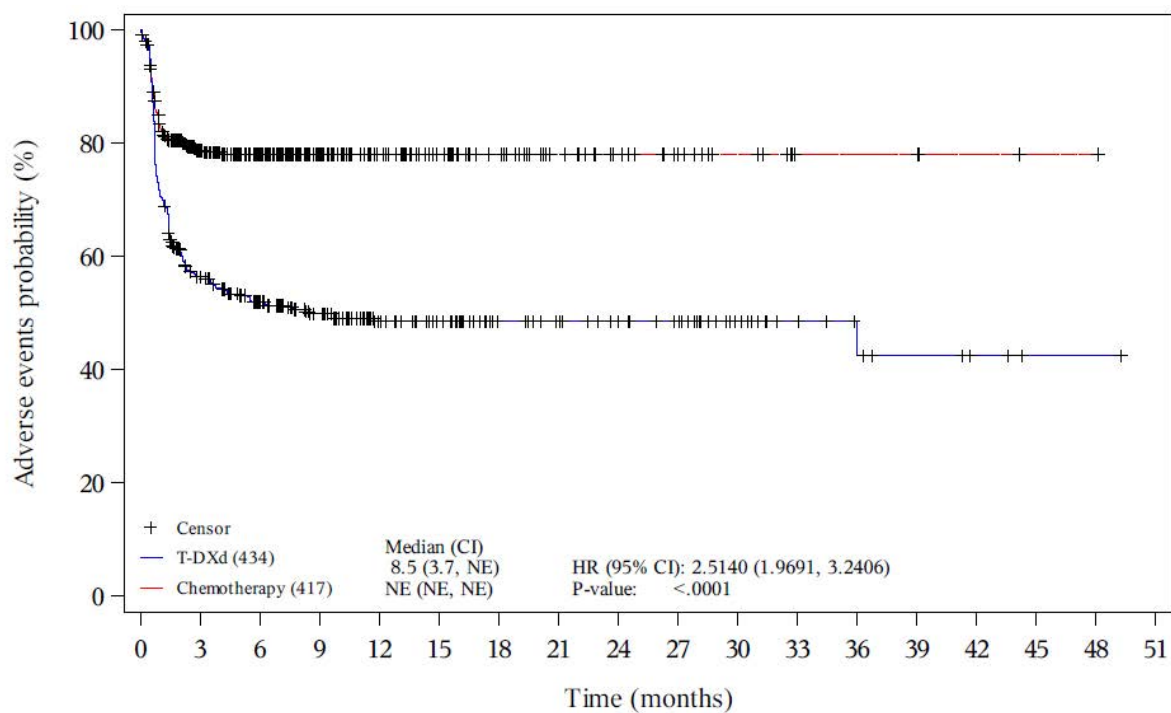
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) – 2. Datenschnitt
 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	283	224	182	137	112	86	76	59	49	30	12	8	6	5	2	1	0
Chemotherapy (417)	417	291	202	130	86	60	41	28	21	13	8	3	3	3	1	0		

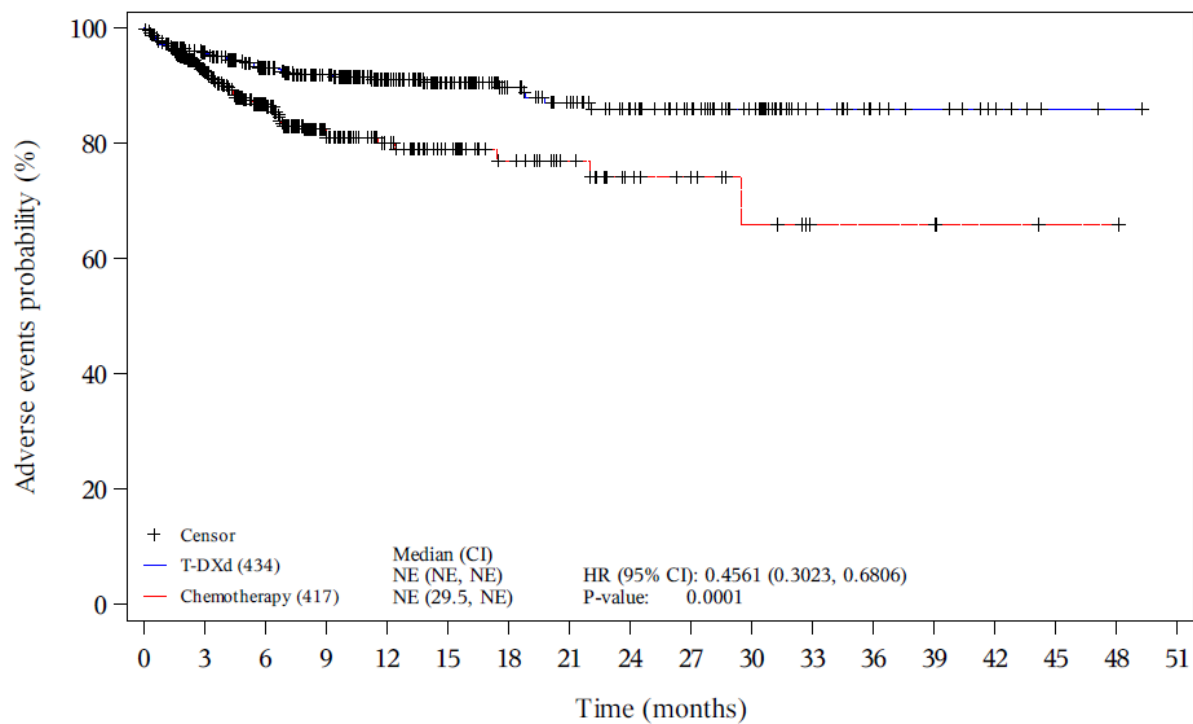
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (PT, UEs) – 2. Datenschnitt
24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	220	167	130	89	73	48	43	37	33	18	11	7	5	3	1	1	0
Chemotherapy (417)	417	249	184	119	83	62	46	33	25	16	10	4	4	4	2	1	1	0

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie (PT, UEs) – 2. Datenschnitt
 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	381	318	263	194	150	105	90	74	63	43	21	13	10	6	2	1	0
Chemotherapy (417)	417	293	202	119	79	55	37	28	18	12	8	4	4	4	2	1	1	0

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ödem peripher (PT, UEs) – 2.
 Datenschnitt 24.03.2025

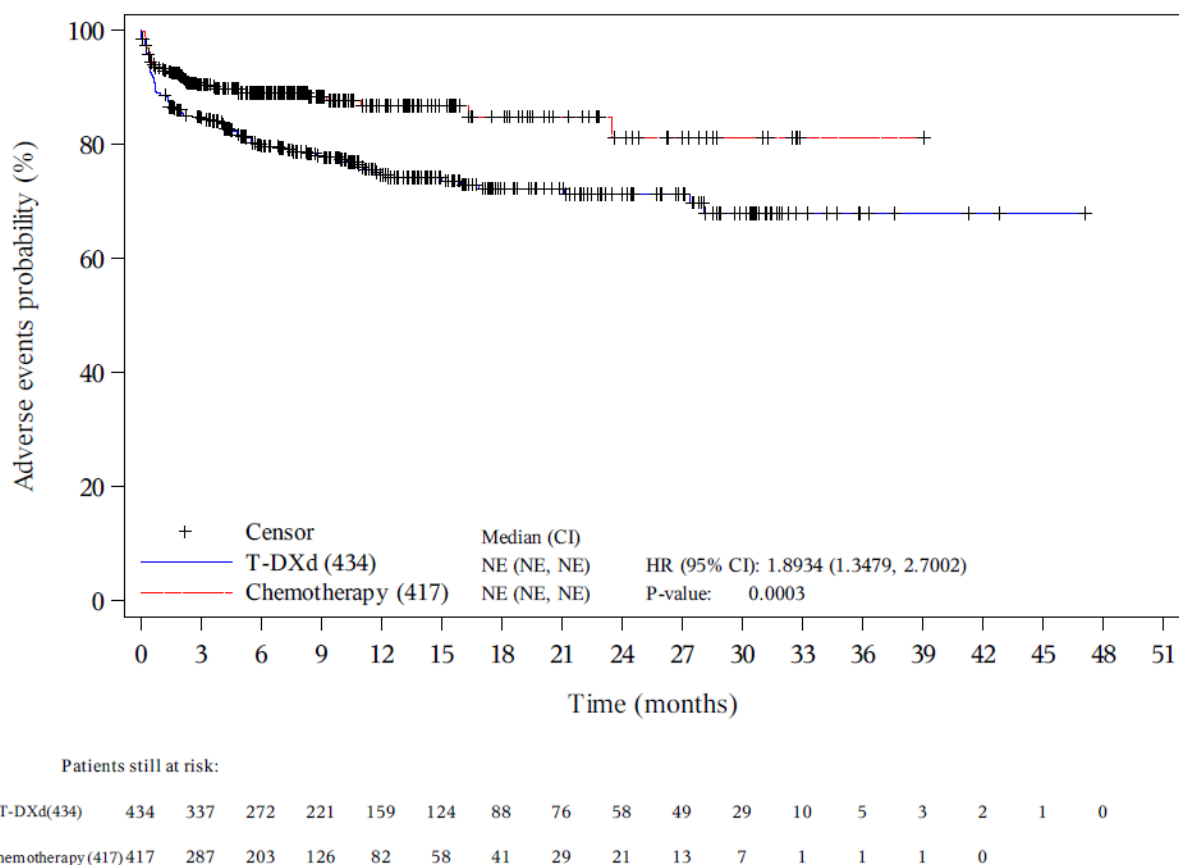
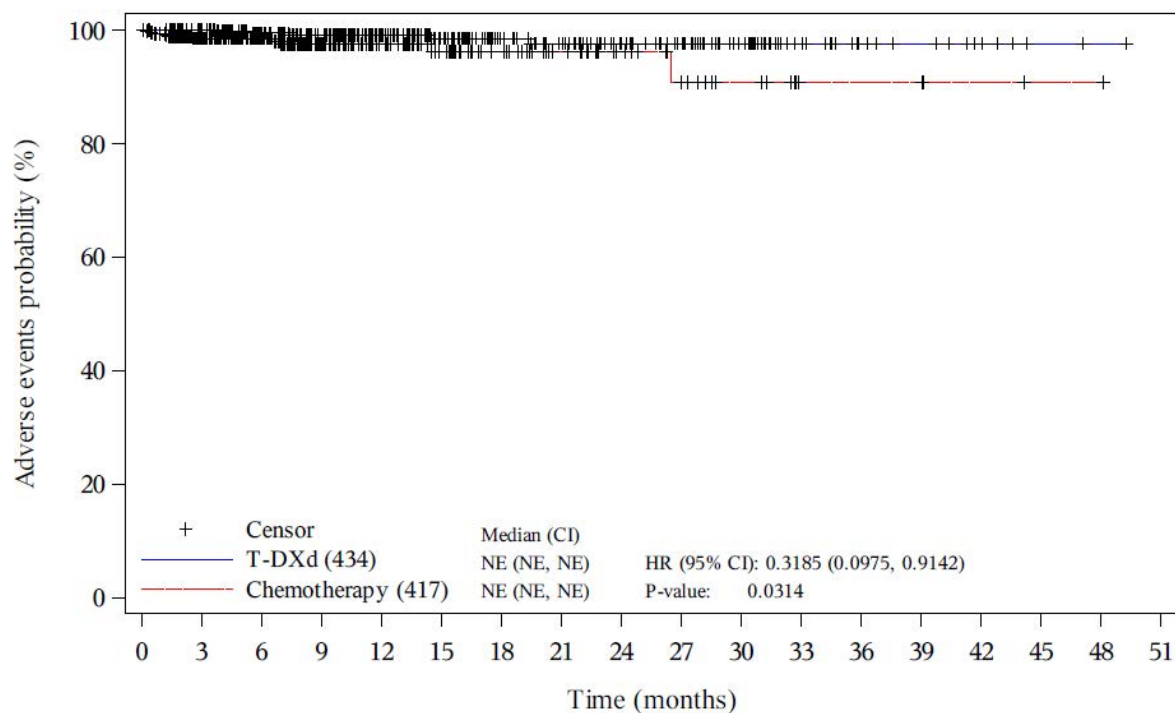


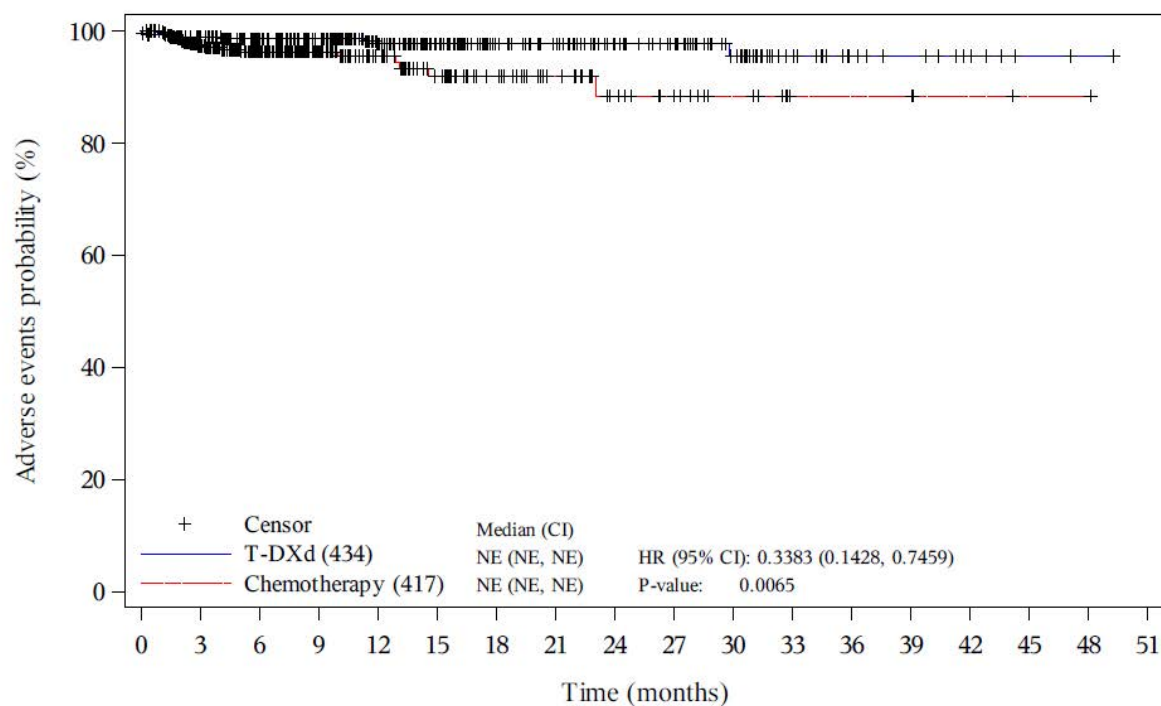
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs) – 2.
 Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	396	331	277	204	158	113	98	78	67	43	22	13	10	6	2	1	0
Chemotherapy (417)	417	316	229	143	93	66	47	34	24	16	10	4	4	4	2	1	1	0

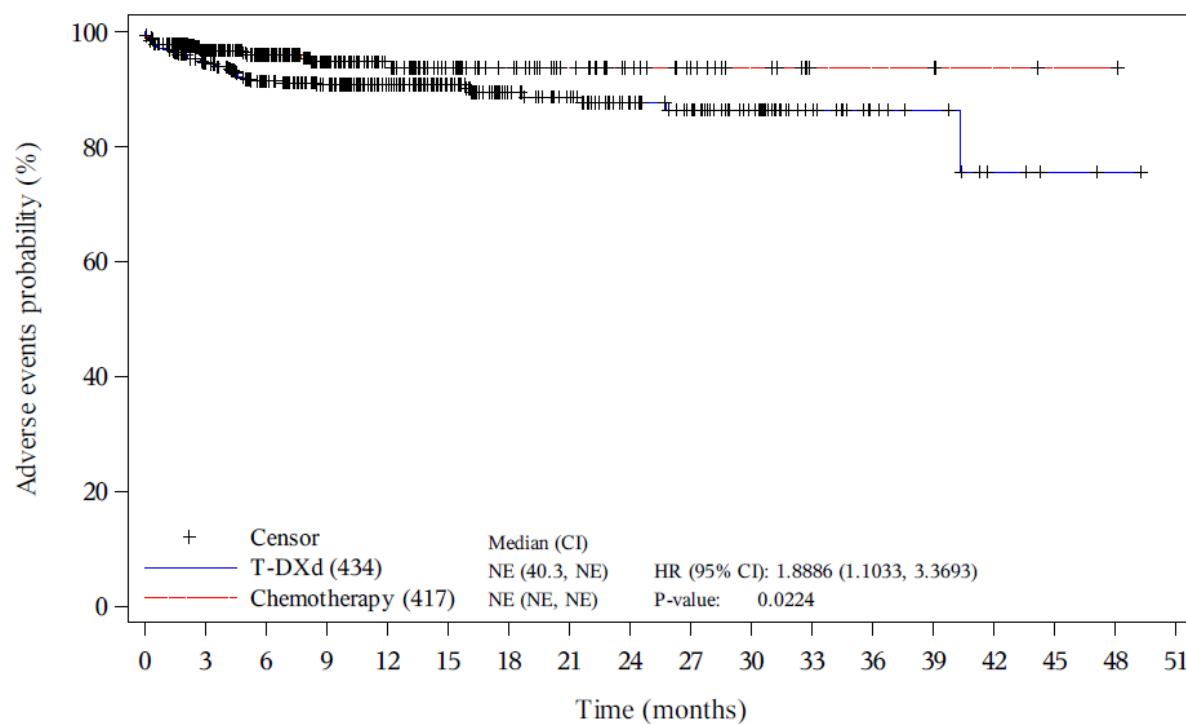
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	392	330	276	203	158	112	98	78	68	43	22	13	10	6	2	1	0
Chemotherapy (417)	417	310	222	140	92	66	47	34	23	16	10	4	4	4	2	1	1	0

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025



Patients still at risk:

T-DXd(434)	434	377	312	260	196	154	109	94	73	63	41	21	12	9	4	2	1	0
Chemotherapy(417)	417	308	221	138	88	62	45	33	23	16	10	4	4	4	2	1	1	0

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) – 2. Datenschnitt 24.03.2025