

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung)

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. April 2020 (BAnz AT 28.05.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Neratinib wie folgt ergänzt:**

Neratinib

Beschluss vom: 14. Mai 2020

In Kraft getreten am: 14. Mai 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. August 2018):

Nerlynx ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben, zur erweiterten adjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Neratinib gegenüber dem beobachtenden Abwarten:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Studie ExteNET: Neratinib vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarstig, Phase III

Relevante Teilpopulation: Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben (ca. 47 % der Studienpopulation)

Datenschnitt: 07.07.2014

Mortalität

Endpunkt	Neratinib		Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
keine Auswertungen zum relevanten Datenschnitt geplant ^c					

Morbidität

Endpunkt	Neratinib		Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Rezidivrate (Ereignisrate)					
Rezidive (gesamt) ^{d, e}	670	26 (3,9)	664	60 (9,0)	0,43 [0,27; 0,67] < 0,001 AD: 5,1 %
Ereignisse, die in den kombinierten Endpunkt eingehen^f					
Fernmetastasen	670	20 (3,0)	664	38 (5,7)	–
invasiver kontralateraler Brustkrebs	670	1 (0,1)	664	2 (0,3)	–
invasiver ipsilateraler Brustkrebs	670	1 (0,1)	664	2 (0,3)	–

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-98) und dem Addendum (A20-40) sofern nicht anders indiziert.

lokales / regionäres invasives Rezidiv	670	3 (0,4)	664	12 (1,8)	–
duktales Karzinom in situ	670	0 (0)	664	5 (0,8) ^d	–
Tod aus jeglichem Grund	670	1 (0,1)	664	1 (0,2)	–
Sensitivitätsanalysen					
Ersetzung gemäß Risiko der Kontrollgruppe ^g	670	– (5,9)	664	– (10,4)	0,57 [0,37; 0,86]; 0,007 AD: 4,5 %
Ersetzung im Interventionsarm gemäß Risiko der Kontrollgruppe ^h	670	– (5,9)	664	– (9,0)	0,65 [0,42; 0,99]; 0,046 AD: 3,1 %
Ersetzung gemäß doppeltem Risiko der Kontrollgruppe ⁱ	670	– (7,8)	664	– (11,7)	0,67 [0,47; 0,97]; 0,032 AD: 3,9 %

Endpunkt	Neratinib		Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Rezidivfreies Überleben^d					
	670	n. e.	664	n. e.	0,45 [0,28; 0,71] < 0,001 AD: n. b.

Endpunkt	Neratinib			Placebo ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung ^j MW [95 %-KI]	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung ^j MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS ^k	549	k. A.	–2,96 [–3,85; –2,07]	568	k. A.	–2,50 [–3,32; –1,68]	–0,46 [–1,67; 0,75] 0,459

(Fortsetzung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Neratinib			Placebo ^a			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung ^j MW [95 %-KI]	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung ^j MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
FACT-B Gesamtscore^k							
	541	k. A.	-3,74 [-4,69; -2,79]	566	k. A.	-3,09 [-3,97; -2,22]	-0,64 [-1,94; 0,65] 0,329
FACT-B Subskalen (ergänzend dargestellt)							
BCS	541	k. A.	0,45 [0,15; 0,76]	566	k. A.	-0,17 [-0,45; 0,11]	0,62 [0,20; 1,04] 0,004
PWB	k. A.						
SWB	k. A.						
EWB	k. A.						
FWB	k. A.						

Nebenwirkungen

Endpunkt	Neratinib		Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	662	0,1 [k. A.] 649 (98,0)	657	0,8 [0,6; 0,9] 567 (86,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	662	n. e. 45 (6,8)	657	n. e. 36 (5,5)	1,56 [1,00; 2,43] 0,047 AD: n. b.

(Fortsetzung)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	662	8,6 [5,8; n. b.] 327 (49,4)	657	n. e. 76 (11,6)	6,28 [4,92; 8,12] < 0,001 AD: n. b.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	662	n. e. 178 (26,9)	657	n. e. 30 (4,6)	7,00 [4,83; 10,51] < 0,001 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) ^l	662	n. e. 280 (42,3)	657	n. e. 14 (2,1)	27,10 [16,47; 48,66] < 0,001 AD: n. b.
Darunter: Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	662	n. e. 261 (39,4)	657	n. e. 7 (1,1)	49,55 [25,29; 116,28] < 0,001 AD: n. b.
Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	662	n. e. 13 (2,0)	657	n. e. 2 (0,3)	7,51 [2,07; 48,08] 0,002 AD: n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	662	n. e. 20 (3,0)	657	n. e. 10 (1,5)	2,36 [1,13; 5,26] 0,023 AD: n. b.
Muskelspasmen (PT, UE)	662	n. e. 81 (12,2)	657	n. e. 22 (3,3)	4,71 [2,99; 7,73] < 0,001 AD: n. b.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	662	n. e. 19 (2,9)	657	n. e. 8 (1,2)	2,73 [1,24; 6,64] 0,013 AD: n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UE)	662	n. e. 221 (33,4)	657	n. e. 139 (21,2)	2,05 [1,66; 2,54] < 0,001 AD: n. b.
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	662	n. e. 20 (3,0)	657	n. e. 8 (1,2)	3,10 [1,41; 7,49] 0,004 AD: n. b.

(Fortsetzung)

- ^a hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten
- ^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^c Das Gesamtüberleben soll in der Studie erst mit dem 248. Todesfall ausgewertet werden. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu Todesfällen vor. Zum 1. Datenschnitt sind in der Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung, 9 Todesfälle im Neratinib-Arm und 14 Todesfälle im Placeboarm aufgetreten.
- ^d kombinierter Endpunkt bestehend aus den Komponenten: Fernmetastasen, invasiver kontralateraler Brustkrebs, invasiver ipsilateraler Brustkrebs, lokales / regionäres invasives Rezidiv, duktales Karzinom in situ oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem was zuerst auftrat; die Komponenten sind in den darunterliegenden Zeilen des Endpunkts Rezidive als Ereignisraten dargestellt
- ^e In beiden Behandlungsgruppen werden fehlende Werte der Patientinnen, die die Studie abgebrochen haben und für die bis zum Studienabbruch kein Rezidiv dokumentiert wurde, als „kein Ereignis“ gewertet (LOCF-Analyse).
- ^f Keine Berechnung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab. Dargestellt sind nur die Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.
- ^g In beiden Behandlungsgruppen werden fehlende Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe (10,4 %) ersetzt.
- ^h Fehlende Werte im Neratinib-Arm werden gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe (10,4 %) ersetzt. In der Kontrollgruppe werden fehlende Werte auf „kein Ereignis“ gesetzt.
- ⁱ In beiden Behandlungsgruppen werden fehlende Werte gemäß dem doppelten beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe (20,7 %) ersetzt.
- ^j gemittelt über Monate 1–12
- ^k Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
- ^l beinhaltet die PTs Abdominalschmerz, Diarrhö, Erbrechen

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BCS = mammakarzinomspezifische Subskala; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EWB = emotionales Wohlbefinden; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; FWB = funktionales Wohlbefinden; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation carried forward; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; PWB = körperliches Wohlbefinden; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; SWB = soziales und familiäres Wohlbefinden; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	nicht bewertbar
Morbidität	↑↑	Vorteil im Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UEs; Nachteile in einzelnen spezifischen UEs
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 2.330 – 4.560 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nerlynx® (Wirkstoff: Neratinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. April 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Neratinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Neratinib zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterialien für Patienten

Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit der unter Neratinib potenziell auftretenden gastrointestinale Toxizität (Diarrhö).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Neratinib	79.229,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken