

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung)

Vom 14. Mai 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Neratinib (Nerlynx®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Neratinib ist der 1. Dezember 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. November 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Neratinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG

vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Neratinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Neratinib (Nerlynx®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Laut Zulassungsstatus stehen für die Behandlung des Hormonrezeptor-positiven und HER2-überexprimierten/amplifizierten Mammakarzinoms im Frühstadium die Wirkstoffe Tamoxifen, Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Leuprorelin, Goserelin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Pertuzumab, Trastuzumab und Vincristin zur Verfügung.

Die Zulassung von Trastuzumab umfasst die Anwendung in Kombination mit Docetaxel und Carboplatin zur adjuvanten Chemotherapie. In anderen Konstellationen ist Carboplatin im Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung nicht zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Es liegt folgender Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Pertuzumab: Beschluss vom 20. Dezember 2018 (befristet bis 2. Januar 2022)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde der Wirkstoff Pertuzumab in der adjuvanten Behandlung bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Trastuzumab + Chemotherapie (Beschluss vom 20. Dezember 2018). Der Beschluss wurde insbesondere aufgrund noch ausstehender Daten zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven zum 2. Januar 2022 befristet.

Für die erweiterte adjuvante Therapie nach Abschluss einer Therapie auf Trastuzumab-Basis bestehen aktuell keine Therapieempfehlungen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie für Neratinib in Frage kommen. Für die vorliegende Therapiesituation laut zugelassenem Anwendungsgebiet wurde daher das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Eine adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie oder endokrine Therapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt. Da die Patienten einen positiven Hormonrezeptorstatus haben, wird davon ausgegangen, dass sie zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Neratinib wie folgt bewertet:

Für Neratinib zur erweiterten adjuvanten 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, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung von Neratinib liegen Ergebnisse der pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie ExTeNET zugrunde. Es handelt sich um eine noch laufende,

internationale, multizentrische Studie, die in 39 Ländern und 476 Studienzentren durchgeführt wurde.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit HER2-überexprimiertem/amplifiziertem, vollständig reseziertem, histologisch bestätigtem Brustkrebs im Frühstadium, die zuvor eine (neo)adjuvante Chemotherapie wie auch eine Behandlung mit Trastuzumab erhalten hatten. In der Studie sollten die Patientinnen ein Tumorstadium von I–IIIc gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 2840 Patientinnen eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 in den Neratinib-Arm (N = 1420) oder Placebo-Arm (N = 1420) randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Hormonrezeptorstatus (positiv / negativ), dem Nodalstatus (0 / 1–3 / ≥ 4) und der Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (gleichzeitig mit Chemotherapie / sequenziell zur Chemotherapie).

Basierend auf dem in der Studie durchgeführten Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich bis zum ersten Datenschnitt als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Die Patientinnen wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein medianes Alter von 51 Jahren auf und befanden sich zum Zeitpunkt der Randomisierung schätzungsweise im zweiten Jahr nach der Primärbehandlung.

Die Studienteilnehmerinnen wurden über ein Jahr oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder eines anderen Abbruchkriteriums (Entscheidung der Patientin, unerwünschte Ereignisse [UEs], Protokollverletzung oder Tod) mit Neratinib bzw. Placebo behandelt.

Gemäß dem ursprünglichen Studienprotokoll sollten Patientinnen bis zu fünf Jahre nachbeobachtet werden. Im Rahmen von Protokolländerungen wurde im Verlauf der Studie die Nachbeobachtungszeit von fünf auf zwei Jahre nach Randomisierung verkürzt und die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgebrochen. Mit einer weiteren späteren Protokolländerung wurde die Nachbeobachtung für den Endpunkt Rezidive wieder auf fünf Jahre nach Randomisierung sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben, bis die letzte eingeschlossene Patientin verstorben ist, verlängert. Aufgrund dem Abbruch und der Wiederaufnahme der Nachbeobachtung mussten die Patientinnen der Studienteilnahme erneut zustimmen. Ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen hat der erneuten Teilnahme nicht zugestimmt. Weiterhin erfolgte die Erhebung dieser Endpunkte aus Patientenakten und nicht mehr innerhalb eines Untersuchungsschemas im Rahmen der Studie.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Ergebnisse für die Teilpopulation der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Behandlung bis zur Randomisierung vor. Dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Neratinib entsprechend wird für die Bewertung die Ergebnisse der Teilpopulation der Hormonrezeptor-positive Patientinnen, deren Trastuzumab-Behandlung seit weniger als ein Jahr abgeschlossen ist, herangezogen.

Für die Studie liegen insgesamt drei Datenschnitte vor. Für die Nutzenbewertung wird der erste Datenschnitt vom 7. Juli 2014 herangezogen. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte primäre Analyse zum Zwei-Jahres-Zeitraum nach Randomisierung. Spätere Datenschnitte sind nicht verwertbar, da nach Abbruch und Wiederaufnahme der Nachbeobachtung zum einen die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr gewährleistet ist und zum anderen die zweckmäßige Vergleichstherapie als nicht umgesetzt angesehen werden kann. Regelmäßige Untersuchungen waren innerhalb der Studie nicht mehr vorgesehen. Zudem lagen bei einem hohen Anteil der Patientinnen die Untersuchungsintervalle deutlich höher als in Leitlinien empfohlen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist in der Studie ExteNET definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Gemäß Studienprotokoll soll das Gesamtüberleben in der Studie erst mit dem 248. Todesfall ausgewertet werden. Da diese Anzahl zum relevanten Datenschnitt und darüber hinaus zu keinem anderen Datenschnitt erreicht wurde, liegen keine Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben für die relevante Teilpopulation vor.

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts sind in der Teilpopulation der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen (ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung) neun Todesfälle im Interventionsarm und 14 Todesfälle im Vergleichsarm aufgetreten.

Morbidität

Rezidive

Die Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der erweiterten adjuvanten Behandlung des Brustkrebses nach vollständiger Resektion, (neo)adjuvanter Chemotherapie sowie Trastuzumab-Behandlung mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben, umfasst folgende Einzelkomponenten:

- duktales Karzinom in situ
- invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust
- invasives kontralaterales Mammakarzinom
- lokales / regionäres invasives Rezidiv
- Fernmetastasen (inkl. Tod wegen Mammakarzinom)
- Tod aus jeglichem Grund

Der Endpunkt Rezidive operationalisiert als Rezidivrate beschreibt den Anteil an Patientinnen mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In den Endpunkt Rezidive operationalisiert als Rezidivfreies Überleben wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). Die mediane Beobachtungszeit zum herangezogenen Datenschnitt beträgt 24 Monate. Unter Berücksichtigung der vorherigen Behandlung mit Trastuzumab sowie der Zeit zwischen der Trastuzumab-Behandlung und Randomisierung befanden sich die Patientinnen zum Zeitpunkt der Analyse schätzungsweise im vierten Jahr nach Primärbehandlung.

Rezidivrate (Ereignisrate)

Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo (Relatives Risiko [RR]: 0,43 [95 %-KI: 0,27; 0,67]; $p < 0,001$). Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts traten bei 3,9 % der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 9,0 % der Patientinnen im Placebo-Arm ein Rezidiv ein.

Fehlende Werte (im Interventionsarm 19,1 %; im Kontrollarm 12,8 %) wurden dabei mittels einer Last-Observation-carried-forward(LOCF)-Analyse ersetzt. Dabei wurde für Patientinnen, bei denen am Ende ihrer Beobachtungszeit noch kein Rezidiv eingetreten ist, angenommen,

dass zum Zeitpunkt der Analyse auch kein Rezidiv eingetreten wäre. Um die Robustheit des Effektes im Hinblick auf die fehlenden Werte abzuschätzen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalysen mit einem konservativen Ansatz, bei denen u. a. im Interventionsarm fehlende Werte gemäß dem Risiko für ein Rezidiv in der Kontrollgruppe ersetzt wurden, bestätigen den vorliegenden positiven Effekt von Neratinib im Vergleich zu Placebo.

Rezidivfreies Überleben (Ereigniszeitanalyse)

Hinsichtlich des Rezidivfreien Überlebens zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio [HR]: 0,45 [95 %-KI: 0,28; 0,71]; $p < 0,001$). Im Neratinib-Arm wie auch im Placebo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf den Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben, ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Neratinib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ExteNET anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Mittelwertdifferenz gegenüber dem Ausgangswert basierend auf einer Analyse mit gemischten Modellen mit Messwiederholungen (MMRM) vor. Es zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-B² erfasst. Der FACT-B-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G³) sowie einer brustkrebspezifischen Subskala (BCS⁴) zusammen. Der FACT-G-Fragebogen besteht wiederum aus den vier Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), emotionales Wohlbefinden (EWB), funktionales Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB). Für die Subskalen des FACT-B-Fragebogens liegen für die relevante Teilpopulation nur Ergebnisse zum BCS vor. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-B Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-B werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Fragebogen Auswertungen der Mittelwertdifferenz gegenüber dem Ausgangswert basierend auf einer MMRM-Analyse vor. Es zeigt sich im Gesamtscore des FACT-B für die mittlere Veränderung zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

UEs gesamt

Bis zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts traten im Neratinib-Arm bei 98,0 % der Patientinnen und im Kontroll-Arm bei 86,3 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

² Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast

³ Functional Assessment of Cancer Therapy – General

⁴ Breast Cancer Subscale

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo. Sowohl im Interventions- als auch im Kontroll-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bezüglich der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) treten unter der Behandlung mit Neratinib im Median nach 8,6 Monaten auf. Im Kontroll-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo. Sowohl im Interventions- als auch im Kontroll-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Spezifische UEs

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Neratinib im Vergleich zu Placebo bezüglich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), darunter Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3); Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Untersuchungen (jeweils SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UE) sowie Muskelspasmen (PT, UE).

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich für Neratinib gegenüber dem beobachtenden Abwarten ein moderater Nachteil durch die Zunahme von schwerwiegenden UEs sowie deutliche Nachteile durch eine Zunahme von schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UEs, wodurch sich insgesamt ein deutlicher Nachteil ergibt. Im Detail zeigen sich ebenfalls ausschließlich negative Effekte im Bereich der spezifischen UEs. Bei den Nachteilen in der Kategorie Nebenwirkungen traten insbesondere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (u.a. Diarrhö) auf.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib zur erweiterten adjuvanten 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, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Grundlage der Bewertung bildet die Studie ExteNET, in der Neratinib mit Placebo verglichen wird. Basierend auf der in der Studie durchgeführten Nachsorgestrategie stellt der Vergleich mit Placebo eine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ dar. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs und deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist, entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Neratinib, relevant.

Eine Auswertung zu dem Endpunkt Gesamtüberleben war zum herangezogenen Datenschnitt nicht geplant, weshalb auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Beurteilung der Auswirkungen der erweiterten adjuvanten Behandlung mit Neratinib auf das Gesamtüberleben möglich ist.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich hinsichtlich der in der Studie aufgetretenen Rezidive der Erkrankung auf Basis des Endpunktes Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben, ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Neratinib im Vergleich

zum beobachtenden Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Hinsichtlich des Gesundheitszustands, gemessen anhand der EQ-5D VAS, wie auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des FACT-B-Fragebogens, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile durch eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie deutliche Nachteile durch eine Zunahme an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen ebenfalls ausschließlich Nachteile. Bei den Nachteilen in der Kategorie Nebenwirkungen traten insbesondere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (u.a. Diarrhö) auf.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen einem deutlichen Vorteil in Bezug auf die Vermeidung von Rezidiven deutliche Nachteile hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Daten zum Gesamtüberleben liegen nicht vor.

Die Nachteile in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht gänzlich infrage.

Im Ergebnis wird für Neratinib zur erweiterten adjuvanten 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, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie ExteNET, in der Neratinib mit Placebo verglichen wird.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die vorliegenden Ergebnisse zu den Rezidiven basieren vor dem Hintergrund des herangezogenen Datenschnitts auf relativ geringen Ereigniszahlen und sind daher in ihrer Aussagekraft limitiert.

Somit weist die vorliegende Datengrundlage Unsicherheiten auf, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Nerlynx[®] mit dem Wirkstoff Neratinib.

Neratinib 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde das beobachtende Abwarten vom G-BA bestimmt.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie ExteNET vor, in der Neratinib mit Placebo verglichen wird. Basierend auf der in der Studie durchgeführten Nachsorgestrategie stellt der

Vergleich mit Placebo eine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ dar. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs und deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist, entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Neratinib, aus dem ersten Datenschnitt vom 7. Juli 2014 relevant.

Neratinib zeigt im Vergleich zum beobachtenden Abwarten einen deutlichen, klinisch relevanten Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Dem Vorteil in Bezug auf die Vermeidung der Rezidive stehen Nachteile durch eine Zunahme an schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie deutliche Nachteile durch eine Zunahme an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

Es verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Rezidiven aufgrund der geringen Ereigniszahlen.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Neratinib gegenüber dem beobachtenden Abwarten festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei der vorgelegten Spanne zur Anzahl der Patienten um eine Unterschätzung handelt. Dies resultiert zum einen daraus, dass die angegebene untere Grenze keine prävalenten Erwachsenen berücksichtigt. Des Weiteren werden weder für die untere noch für die obere Grenze Erwachsene berücksichtigt, die in früheren Jahren erkrankt sind und beispielsweise infolge eines Rezidivs eine (erneute) Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie vor weniger als einem Jahr abgeschlossen haben. Zum anderen sind ausschließlich Erwachsene mit Brustkrebs in den Stadien II und III berücksichtigt. Patienten, die einen Brustkrebs im Stadium I aufweisen, sind damit nicht abgebildet. Außerdem besteht eine Unsicherheit für den Anteilswert von 10,1% für Patienten mit Hormonrezeptor- und HER2-Positivität.

Insgesamt sind die Patientenzahlen mit deutlichen Unsicherheiten behaftet. Dabei liegt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation näher an der oberen als an der unteren Grenze.

2.3 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).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2020).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die maximale Therapiedauer von einem Jahr (365 Tage) angenommen. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neratinib	kontinuierlich für 1 Jahr, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Neratinib	240 mg	240 mg	6 x 40 mg	365	2.190 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Neratinib	180 FTA	6.462,13 €	1,77 €	365,78 €	6.094,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. August 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Neratinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Neratinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. April 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. April 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. April 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. April 2020 29. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken