Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Neratinib

Vom 14. Mai 2020

Inhalt

Tra	agende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
Ве	wertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2	Nutzenbewertung	31
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	31
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.2.4	Therapiekosten	31
Do	kumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	39
5.1	Stellungnahme Pierre Fabre Pharma GmbH	39
5.2	Stellungnahme Roche Pharma AG	86
	1. 2. 3. 4. 5. 6. 6.1 Bee 1. 2.2 2.2.1 2.2.2 2.2.3 2.2.4 Do 1. 2. 3. 4. 5. 5.1	1. Rechtsgrundlage 2. Eckpunkte der Entscheidung 3. Bürokratiekosten 4. Verfahrensablauf 5. Beschluss 6. Anhang 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger Bewertungsverfahren 1. Bewertungsgrundlagen. 2. Bewertungsentscheidung 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2.2 Nutzenbewertung 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 2.2.4 Therapiekosten Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 2. Ablauf der mündlichen Anhörung 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen. 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 5.1 Stellungnahme Pierre Fabre Pharma GmbH

	5.3	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V	98
	5.4	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	103
	5.5	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH	107
	5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	114
	5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	121
D.	Ar	ılagen	136
	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	136
	2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	149

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Methoden 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:

<u>Erwachsene</u> Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2überexprimiertem/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 nichtmedikamentöse 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 / \geq 4) und der Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (gleichzeitig mit Chemotherapie / sequenziell zur Chemotherapie).

Basierend auf dem in der Studie durchgeführtem Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich bis zum ersten Datenschnitt als hinreichende Annährung 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 Hormonrezeptorpositiven 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

gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-B² erfasst. Der FACT-B-Fragebogen setzt sich tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G³) sowie brustkrebsspezifischen 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 Interventionsals 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 Ereignisses (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 Interventionsals 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 Nachteile 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 f
 ür Ärzte
- Informationsmaterialien f
 ür 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	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr					
Zu bewertendes Arzr	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/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke					
Zu bewertendes A	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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte				
Zu bewertendes Arzneimittel	Zu bewertendes Arzneimittel								
Neratinib	180 FTA	6.462,13 €	1,77 €	365,78 €	6.094,58 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Beobachtendes Abwarten nicht bezifferbar									
Abkürzungen: FTA = Filmtab	letten								

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



5. Beschluss

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 15.06.2020 B2

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, HER2überexprimiertem/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 Endpunkten⁵:

Studie ExteNET: Neratinib vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig, 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	o Placebo ^a		Intervention vs. Kontrolle			
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)		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 (Ere	ignisra	ate)			
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 k	combinierten Endpunkt e	ingehe	en ^f	
Fernmetas- tasen	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)	-

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-98) und dem Addendum (A20-40) sofern nicht anders indiziert.

lokales / regio- näres invasives Rezidiv	670	3 (0,4)	664	12 (1,8)	-
duktales Kar- zinom in situ	670	0 (0)	664	5 (0,8) ^d	1
Tod aus jeg- lichem Grund 1 (0,1)		1 (0,1)	664	1 (0,2)	-
Sensitivitätsanaly	ysen				
Ersetzung gemäß Risiko der Kontroll- gruppe ^g	670	- (5,9)	664	- (10,4)	0,57 [0,37; 0,86]; 0,007 AD: 4,5 %
Ersetzung im Interventions- arm gemäß Risiko der Kontrollgruppe ^h	670	- (5,9)	664	- (9,0)	0,65 [0,42; 0,99]; 0,046 AD: 3,1 %
Ersetzung gemäß doppel- tem 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 Ration [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Rezidivfreies Üb	erleb	en ^d			
	670 n. e.		664	n. e.	0,45 [0,28; 0,71] < 0,001 AD: n. b.

Endpunkt	Neratin		nib		Placeb	Intervention vs. Kontrolle		
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung ⁱ MW [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung ⁱ MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert	
Gesundheitszus	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	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt		Neratin	ib				Intervention vs. Kontrolle	
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung ^j MW [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung ⁱ MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert	
FACT-B Gesamt	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 Subska	len (er	gänzend d	argestellt)					
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] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b			
Unerwünschte Er	Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)							
	662	0,1 [k. A.]	657	0,8 [0,6; 0,9]	-			
		649 (98,0)		567 (86,3)				
Schwerwiegende	unerw	rünschte Ereignisse (SUE)					
	662	n. e. <i>45 (6,8)</i>	657	n. e. 36 (5,5)	1,56 [1,00; 2,43] 0,047 AD: n. b.			

Schwere unerwü	nschte	e Ereignisse (CTCAE	-Grad ≥ 3	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.
Therapieabbrüch	e aufg	rund von unerwünsc	hten Ere	eignissen	·
	662	n. e. 178 (26,9)	657	n. e. <i>30 (4,6)</i>	7,00 [4,83; 10,51] < 0,001 AD: n. b.
Spezifische uner	wünsc	hte Ereignisse			
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts (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 Ernäh- rungsstörungen (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 Nerven- systems (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 Unterhaut- zellgewebes (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.
Untersu- chungen (SOC, CTCAE- Grad ≥ 3)	662	n. e. 20 (3,0)	657	n. e. <i>8 (1,2)</i>	3,10 [1,41; 7,49] 0,004 AD: n. b.

- ^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.
- In beiden Behandlungsgruppen werden fehlende Werte gemäß dem doppelten beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe (20,7 %) ersetzt.
- 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.
- 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	$\uparrow \uparrow$	Vorteil im Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	\leftrightarrow	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

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
- Ø : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n.b.: nicht bewertbar

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):

 $\underline{\text{https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_de.pdf}$

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 f
 ür Ärzte
- Informationsmaterialien f
 ür 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 15. Juni 2020 BAnz AT 15.06.2020 B2 Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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

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, zweiarmig, 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: 7. Juli 2014

Mortalität

		Neratinib		Placebo ^a	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b

Gesamtüberleben

keine Auswertungen zum relevanten Datenschnitt geplant^c

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite

Veröffentlicht am Montag, 15. Juni 2020 BAnz AT 15.06.2020 B2 Seite 2 von 6

Morbidität

Morbidität								
		Neratinil	b		Placebo	a	Intervention vs. Kontrolle	
Endpunkt	N	Patientinnen mit N Ereignis n (%)		N	Patientinnen mit V 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 kombinierte	n Endp	unkt einge	ehen ^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)	-	
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	- (1	1,7)	0,67 [0,47; 0,97]; 0,032 AD: 3,9 %	
	Neratinib			Placebo	a	Intervention vs. Kontrolle		
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ration [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.	
		Neratinil	b	Placebo ^a		a	Intervention vs. Kontrolle	
Endpunkt	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ⁱ MW [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ⁱ 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	

Veröffentlicht am Montag, 15. Juni 2020 BAnz AT 15.06.2020 B2 Seite 3 von 6

	Neratinib			Placebo	a	Intervention	
Endpunkt	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ⁱ MW [95 %-KI]	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ⁱ MW [95 %-KI]	vs. Kontrolle MD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqua	lität						
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 da	rgestel	lt)					
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							
		Neratinit	b		Placebo	a	Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	bis zum in Mo [95 9 Patientii	ne Zeit Ereignis onaten %-KI] nnen mit is n (%)	N	bis zum in Mo [95 9 Patientii	ne Zeit Ereignis vnaten %-KI] nnen mit is n (%)	Hazard Ratio [95 %-Kl] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt	(ergän	zend darge	estellt)				
	662 0,1 [k. A.] 649 (98,0)		657	0,8 [0,6; 0,9] 567 (86,3)		-	
Schwerwiegende unerwünschte E	reignis	se (SUE)					
	662	ı	e. (6,8)	657	ı	e. (5,5)	1,56 [1,00; 2,43] 0,047 AD: n. b.
Schwere unerwünschte Ereignisse	(CTC	AE-Grad ≥	3)				
	662	8,6 [5,8; n. b.] <i>327 (49,4)</i>		657	n. e. 76 (11,6)		6,28 [4,92; 8,12] < 0,001 AD: n. b.
Therapieabbrüche aufgrund von u	nerwür	nschten Er	eignissen				
	662	ı	e. (26,9)	657		e. (4,6)	7,00 [4,83; 10,51] < 0,001 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereigni	sse						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) ^I	662		e. (42,3)	657		e. (2,1)	27,10 [16,47; 48,66] < 0,001 AD: n. b.

Veröffentlicht am Montag, 15. Juni 2020 BAnz AT 15.06.2020 B2 Seite 4 von 6

		Neratinib		Placebo ^a	Intervention vs. Kontrolle	
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^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 Ernährungs- störungen (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 Nerven- systems (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.	

- a hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- 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 bis 12
- k Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
- I beinhaltet die PTs Abdominalschmerz, Diarrhö, Erbrechen



Veröffentlicht am Montag, 15. Juni 2020 BAnz AT 15.06.2020 B2 Seite 5 von 6

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	11	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UEs; Nachteile in einzelnen spezifischen UEs		

Erläuterungen:

- 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit 1: 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
- e: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar
- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - ca. 2 330 bis 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 (St	tand Lauer-Taxe: 15. April 2020)					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



Veröffentlicht am Montag, 15. Juni 2020 BAnz AT 15.06.2020 B2 Seite 6 von 6

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. November 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Neratinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 23. April 2020 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Neratinib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, adjuvante Therapie) - Gemeinsan



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Neratinib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, adjuvante Therapie)

Steckbrief

- Wirkstoff: Neratinib
- Handelsname: Nerlynx®
- Therapeutisches Gebiet: Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: Pierre Fabre Pharma

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.12.2019
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 02.03.2020
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2020
- Beschlussfassung: Mitte Mai 2020
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-506)

Modul 1

(PDF 758.67 kB)

Modul 2

(PDF 813.59 kB)

Modul 3

(PDF 1.33 MB)

Modul 4

(PDF 6.06 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1017.72 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Neratinib (Nerlynx®)

Nerlynx ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumabbasierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Neratinib:

· beobachtendes Abwarten

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/510/

02.03.2020 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Neratinib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, adjuvante Therapie) - Gemeinsan Stand der Information: August 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (Verf0) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verf0 des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.03.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 815.95 kB)

Stellungnahmen

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/510/

02.03.2020 - Seite 2 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Neratinib (Mammakarzinom, HR+, HER2-, adjuvante Therapie) - Gemeinsan

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2020
- Mündliche Anhörung: 06.04.2020
 Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2020 per E-Mail an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs.

3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.03.2020 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile Stellungnahme - Neratinib - 2019-12-01-D-506). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.04.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/510/

02.03.2020 - Seite 3 von 3

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.04.2020 um 11.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Neratinib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pierre Fabre Pharma GmbH	23.03.2020
Roche Pharma AG	12.03.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	17.03.2020
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	23.03.2020
Pfizer Pharma GmbH	23.03.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.03.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.03.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation,	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6		
Name			19	19	19			
Pierre Fabre Phari	Pierre Fabre Pharma GmbH							
Rosé, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja		
Genovese, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		
Lorenz, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		
Neckermann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	n Nein		Nein		
Roche Pharma AG								
El Rabadi, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		
Hell, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		
Bundesverband de	er Pharmazeı	utischen Indu	ıstrie e. V.					
Voltzenlugel, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja		
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		
Daiichi Sankyo De	utschland Gr	mbH	T		T			
Bilgeri, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja		
Menzler, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		
Pfizer Pharma Gm	bH		T		T			
Kullack, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		
Genet, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		
Verband forschend	Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.							
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie								
Wörmann, Hr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein		

Prof. Dr.						
Tesch, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

Datum	23.03.2020
Stellungnahme zu	Neratinib (Nerlynx®)
Stellungnahme von	Pierre Fabre Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neratinib (Nerlynx®) ist ein oral verfügbarer, potenter und irreversibler pan-HER-Tyrosin-Kinase-Inhibitor. Neratinib verhindert die Signaltransduktion des mitogenen Wachstumsfaktors durch kovalente Bindung mit hoher Affinität an der intrazellulären ATP-Bindungsstelle der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren HER1 (EGFR), HER2 und HER4 bzw. deren aktiven Heterodimeren mit HER3. Dadurch wird eine nachhaltige Hemmung der von diesen Rezeptoren abhängigen wachstumsfördernden Signalwege bei Mammakarzinom mit HER2-Überexpression/Amplifikation oder HER2-Mutation erreicht (1, 2). Aufgrund der Bindung von Neratinib an die intrazelluläre Domäne der ERBB-Rezeptoren wird angenommen, dass eine Resistenz gegenüber Therapien, die gegen extrazelluläre HER-Domänen gerichtet sind (z. B. Trastuzumab), durchbrochen werden kann, da solche resistenten Rezeptoren weiterhin sensitiv gegenüber Neratinib sind (3-5).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierungen zu den spezifischen Aspekten verwiesen.
Neratinib ist indiziert für die extendierte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben (6).	
Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien erhalten Patienten als adjuvante Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms eine Trastuzumab-basierte Therapie, eingebettet in ein Chemotherapie-Regime (7-12). Trotz signifikanter Verbesserung der klinischen Ergebnisse bei diesen Patienten durch die Einführung der zielgerichteten anti-HER2-Therapie werden bei längerem Follow-up häufig Rezidive beobachtet (bis zu 31% nach zehn Jahren). Diese sind meist peripher und somit nicht mehr kurativ behandelbar (13-19). Insbesondere Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem Status	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
haben auch über die ersten fünf Jahre nach Behandlungsbeginn hinaus ein konstant bestehendes Rezidivrisiko (20-23).	
Bislang gab es im Bereich der HER-gerichteten Therapien für diese Patienten nach Abschluss der Trastuzumab-basierten adjuvanten Behandlung keine weitere Therapieoption zur Reduktion des Rezidivrisikos. Mit Neratinib ist nun ein Wirkstoff für eine neue Therapielinie (die extendierte Adjuvanz) verfügbar, der das Rezidivrisiko nach einer Trastuzumab-basierten adjuvanten Therapie weiter senkt und somit eine nur palliativ behandelbare Fernmetastasierung, inkl. des damit verbundenen limitierten Gesamtüberlebens (Median 40-57 Monate) und Lebensqualität-limitierender Folgetherapien – wie palliative Chemotherapien – zu vermeiden vermag (7, 24-27).	
Im Rahmen der Analysen zur Nutzenbewertung zeigte sich für die Therapie mit Neratinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) beobachtendes Abwarten ein statistisch signifikanter Vorteil bezogen auf das Auftreten von Rezidiven (inkl. Tod) (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29; 0,69]; p=0,0002), was einer Risikoreduktion für diesen Endpunkt um 55% entspricht (28). In diesem Zusammenhang ist zu betonen, dass die extendierte adjuvante Therapie mit Neratinib gegenüber der zVT das Risiko bezogen auf das Auftreten von Fernmetastasen oder des Todes um 48% reduziert (HR [95%-KI]: 0,52 [0,31; 0,85]; p=0,0097).	
Entsprechend wird die extendierte Adjuvanz mit Neratinib im o. g. Anwendungsgebiet in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (7-9, 11).	
Im Folgenden nimmt Pierre Fabre Stellung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Neratinib gemäß § 35a SGB V vom 27.02.2020 durch das IQWiG und adressiert die folgenden Themenkomplexe:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Relevante Population für die Nutzenbewertung	
2. Endpunkt Rezidive	
3. Sicherheitsprofil	
4. Beurteilung des Zusatznutzens	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5, Z.13ff	1. Relevante Population für die Nutzenbewertung Kritikpunkt des IQWIG: "In die Studie ExteNET wurden sowohl hormonrezeptorpositive als auch -negative Patientinnen eingeschlossen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 2 Jahren abgeschlossen war. Die vom pU vorgelegten Auswertungen umfassen die Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung. Zugelassen ist Neratinib allerdings ausschließlich bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist."	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.
	Stellungnahme Pierre Fabre: Wie durch das IQWiG korrekt angegeben, wurde für das vorliegende Nutzendossier die HR-positive Teilpopulation der Studie ExteNET herangezogen (N=1631). Die Teilpopulation derjenigen Patientinnen, die die Neratinib-Therapie ein Jahr oder später nach Abschluss der Trastuzumab-Therapie begonnen haben, stellen – wie im Nutzendossier angegeben (28) – 18,2% dieser Population dar, wobei diese Patientinnen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	über beide Arme der Studie ExteNET gleichverteilt sind (Neratinib-Arm: 17,9%; Placebo-Arm: 18,5%). Des Weiteren ist aufgrund des – wie unten unter Punkt 2 beschrieben – weitgehend konstanten Rezidivrisikos bei HR-positiven, HER2-positiven Patientinnen kein relevanter Unterschied zwischen einem Start <1 Jahr und einem Start ≥1 Jahr nach der letzten Dosis Trastuzumab zu erwarten. Entsprechend wurde die für das Nutzendossier herangezogene Population nicht weiter bezüglich des Therapiestartzeitpunkts eingeschränkt, mit dem Ziel die Aussagekraft der durchgeführten Analysen inkl. Subgruppenanalysen geringstmöglich zu kompromittieren.	
	Die Frage der Populationsdefinition war auch Gegenstand des Beratungsgesprächs nach § 8 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschluss (G-BA) zur vorliegenden Nutzenbewertung vom 12. September 2019 (29). Der G-BA verwies im Zusammenhang mit dieser Diskussion auf das IQWiG-Methodenpapier, wonach eine für die Nutzenbewertung heranziehbare Population zu mindestens 80% der Zielpopulation der jeweiligen Fragestellung entsprechen muss (30). Dies ist im vorliegenden Fall gegeben.	
	Vorgeschlagene Änderung: Durchführung der Nutzenbewertung auf Basis der Teilpopulation der HR-positiven Patientinnen der Studie	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden. ExteNET ohne weitere Einschränkungen.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.25, Z.4ff S.45,	2. Endpunkt Rezidive Kritikpunkte des IQWiG: "Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten wird als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist bei den Ergebnissen zum Endpunkt Rezidive ein unklarer Anteil mittels Last Observation carried forward (LOCF)-Verfahren ersetzter Werte." Pierre Fabre "zieht, um die Rezidive zu beurteilen, eine	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
Z.21ff	Ereigniszeitanalyse heran und vergibt für die entsprechenden Ergebnisse ein niedriges Verzerrungspotenzial. Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Anteil an Patientinnen mit einem Rezidiv betrachtet und das relative Risiko (RR) herangezogen []. Für die Ergebnisse aus dieser Auswertung ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Grund dafür ist der unklare Anteil ersetzter Werte."	verstorben ist, verlängert. Aufgrund des Abbruchs 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. []
S.43, Z.9ff	"Die Studienunterlagen zeigen, dass zum 2. Datenschnitt 41,9% der Patientinnen der Gesamtpopulation, bei denen Informationen zur körperlichen Untersuchung vorlagen (N=1811), ein durchschnittliches Intervall zwischen den [] Untersuchungen von über 12 Monaten hatten. Dieses ist zum	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
S.42,	einen deutlich höher als das halbjährliche Untersuchungsintervall, welches in aktuellen Leitlinien für diesen Zeitraum empfohlen wird [], zum anderen ergeben sich patientenindividuell erhebliche Unterschiede (Interquartilsabstand 17,3 Monate). Folglich wird für die späteren Datenschnitte die [zVT] als nicht umgesetzt angesehen."	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.
Z.28ff	"[Für die Verlängerung der Nachbeobachtung für Rezidive] musste eine erneute Einwilligungserklärung eingeholt werden, welcher zum 2. Datenschnitt [] etwa 69% und zum 3. Datenschnitt [] etwa 75% der Patientinnen der Gesamtpopulation zustimmten []. Folglich kann zum 2. und 3. Datenschnitt eine fehlende Strukturgleichheit zwischen dem Neratinib-Arm und dem Placebo-Arm nicht ausgeschlossen werden."	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
	Stellungnahme Pierre Fabre: Einführende Erläuterungen zur Risikosituation im vorliegenden Anwendungsgebiet	der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und
	Obwohl sich in Studien signifikante Verbesserungen der klinischen Ergebnisse bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium nach einer adjuvanten Trastuzumab-basierten Behandlung in Kombination mit einer Chemotherapie zeigten, werden bei längerem Follow-Up	Rezidivfreies Überleben, umfasst folgende Einzelkomponenten: – duktales Karzinom in situ – invasives ipsilaterales Rezidiv der Brust – invasives kontralaterales Mammakarzinom

Stellung	nehmer: Pierr	e Fabre Ph	narma Gr	mbH			
Seite, Zeile	Stellungnahr Änderung	ne mit	Begründ	lung sov	vie vor	geschlagene	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						
						u 31% nach	 lokales / regionäres invasives Rezidiv
		•				ahl der Fälle inkl. eines	 Fernmetastasen (inkl. Tod wegen Mammakarzinom)
	beträchtliche	n Anteils a	ın ZNS-N	1etastasie	rungen u	ınd somit um	 Tod aus jeglichem Grund
	nicht mehr kurativ behandelbare Situationen (siehe Tabelle 1). Tabelle 1: Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten (inkl. Tod) und absolute Häufigkeiten eines peripheren Rezidivs/ von Hirnmetastasen im adjuvanten und post-neoadjuvanten Setting					Tod) und zidivs/ von coadjuvanten	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
	Studie [Quelle]	Rezio Wahrsche	inlichkeit	Rezio Wahrschei	inlichkeit	Häufigkeit peripheres	herangezogenen Datenschnitt beträgt 24 Monate. Unter Berücksichtigung der vorherigen Behandlung mit Trastuzumab sowie der
	Setting; Therapie	nach 3 J	HR-	nach 10	Jahren ^a HR-	Rezidiv/ Hirn-	Zeit zwischen der Trastuzumab-Behandlung und Randomisierung
	·	Patienten	positiv	Patienten	positiv	metastase n	befanden sich die Patientinnen zum Zeitpunkt der Analyse schätzungsweise im vierten Jahr nach Primärbehandlung.
	Gepoolte Analyse ^b					11,9%/	Rezidivrate (Ereignisrate)
	(15, 16) adjuvant; Trastuzumab	12,0%	n.b.	26,3%	n.b.	3,1% nach 8,4 Jahren ^c	Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo (Relatives Risiko [RR]: 0,43 [95 %-Kl: 0.27: 0.67]; p < 0.001). Zum Zeitpunkt des herangezogenen

(n=2028)

[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

Fehlende Werte (im Interventionsarm 19,1 %; im Kontrollarm 12,8 %) wurden dabei mittels einer Last-Observation-carried-forward(LOCF)-

9,0 % der Patientinnen im Placebo-Arm ein Rezidiv ein.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				vie vor	geschlagene	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					
	HERA (13, 14) adjuvant; Trastuzumab (1 Jahr) (n=1552/ 1702)	13,3%	10,4%	31%	28%	17,9%/ 2,6% nach 11 Jahren ^d	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
	APHINITY (17, 19) adjuvant; Pertuzumab+ Trastuzumab	5,9%	5,2%	n.b.	n.b.	5,9%/ 2,0% nach 6,2 Jahren ^e	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)
	(n=2400) KATHERINE (18) post- neoadjuvant, keine pCR; Trastuzumab-	11,7%	9,3%	n.b.	n.b.	10,5%/ 5,9% nach 3,5 Jahren ^f	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.
	Emtansin (n=742) a: Berechnet mit b: Studien NSAE c-f: Mediane Fol	BP B-31 und N	ICCTG N983	31			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.
	41,1 Monaten) HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; n.b.: Nicht berichtet; pCR: Pathologische Komplettremission			ntet; pCR:	Pathologische	[] Die vorliegenden Ergebnisse zu den Rezidiven basieren vor dem	
	Zusätzlich so	cheint die	HR-posi	tive Subg	jruppe ii	nnerhalb der	Hintergrund des herangezogenen Datenschnitts auf relativ geringen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HER2-positiven Tumoren ein sehr spezifisches Risikoprofil aufzuweisen. Während in der <u>HR-negativen</u> , <u>HER2-positiven</u> Situation das Risiko eines Rezidivs insbesondere innerhalb der ersten fünf Jahre hoch ist und danach konstant abnimmt, ist das Risiko für ein Rezidiv in der <u>HR-positiven</u> , <u>HER2-positiven</u> Subgruppe initial niedriger, bleibt jedoch konstant auch über die ersten fünf Jahre hinaus bestehen (siehe Abbildung 1) (20-23).	
	##R: 0.05	
	Abbildung 1: Jährliche Hazards und zeitabhängige Hazard Ratios für ein Rezidiv in HER2-positiven Patienten nach HR-Status	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a) Jährliche Hazards für Rezidiv in HER2-positiven, Placebo-therapierten Patienten aus der TEACH-Studie nach HR-Status (95% KI für 2-Jahres-Intervalle) b) Hazard Ratio für Rezidiv in HER2-positiven, Placebo-therapierten Patienten aus der TEACH-Studie, Vergleich HR-positiv vs. HR-negativ Quelle (22)	
	Die HR-positive, HER2-positive Subgruppe scheint zudem schlechter auf eine neo-adjuvante Therapie anzusprechen (31). Zusätzlich erscheint der Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission nach einer neo-adjuvanten Therapie und einem längeren Gesamtüberleben nach aktueller Datenlage weniger stark ausgeprägt als bei der HR-negativen, HER2-positiven Subgruppe (32).	
	Daher besteht gerade in der HR-positiven/HER2-positiven Situation ein medizinischer Bedarf das Rezidivrisiko nach einer Trastuzumab-basierten adjuvanten Therapie weiter zu senken und eine nur palliativ behandelbare Fernmetastasierung, inkl. des damit verbundenen limitierten Gesamtüberlebens (Median 40-57 Monate) und Lebensqualität-limitierender Folgetherapien – wie palliative Chemotherapien – zu vermeiden (7, 24-27).	
	Eine weiterführende HER-gerichtete Therapie, um diesem Rezidivrisiko entgegenzuwirken, war bisher nicht verfügbar und so konnte das weitere Management in Bezug auf dieses	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risiko bislang lediglich mittels "beobachtendem Abwarten" erfolgen. Die extendierte Adjuvanz mit dem pan-HER-Inhibitor Neratinib schließt diese therapeutische Lücke durch die weitere Reduktion des Rezidivrisikos.	
	Stellungnahme zur Auswertungsmethode des Endpunkts Rezidive	
	Bei der Betrachtung des Rezidivrisikos ist neben dem absoluten und relativen Risiko selbst auch die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs entscheidend. Im Gegensatz zur reinen Ereignisrate, welche die absolute Reduktion des Rezidivrisikos untersucht, wird bei der Ereigniszeitanalyse eine Verlängerung des krankheitsfreien Zeitraums und somit das Hinauszögern des Rückfalls untersucht. Eine Verlängerung des Zeitraums in dem der Patient als gesund eingestuft wird, ist patientenrelevant. Die Nichtberücksichtigung von Vorteilen hinsichtlich der Verzögerung eines Rezidivs durch das IQWiG ist auch insofern nicht nachvollziehbar, als dass das IQWiG durchaus die Wichtigkeit regelmäßiger Nachuntersuchungen in fest vorgegebenen Zeitabständen betont und die zVT bei zu großen Zeitabständen zwischen den Nachuntersuchungen als nicht adäquat umgesetzt ansieht. Letztendlich hat auch der G-BA im Verfahren zu Pertuzumab die Ereigniszeitanalyse als relevant eingestuft (33).	
	Stellungnahme zur Eignung der späteren Datenschnitte als	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unterstützende Analysen Das IQWiG merkt in Bezug auf die nutzenbewertungsrelevante Studie ExteNET korrekt an, dass aufgrund des Abbruchs der Nachbeobachtung im Zuge von Amendment 9 und der späteren Wiederaufnahme der Nachbeobachtung mit Amendment 13 die Datenerhebung nur noch aus den Patientenakten heraus erfolgte und innerhalb der Studie somit keine regelmäßigen Untersuchungen mehr vorgesehen waren. 84,0% der im Dossier betrachteten Population stammen aus Europa oder Nordamerika (28) und somit aus Regionen, in denen klare Leitlinien zur Nachbeobachtung in der vorliegenden Situation existieren (10, 12). Es ist daher regelhaft zu erwarten, dass Patienten, die die Nachverfolgung im Rahmen einer Studie beendet bzw. unterbrochen hatten, leitlinienkonform im Rahmen der weiteren Routine nachverfolgt wurden.	
	Zusätzlich stellt das IQWiG, aufgrund des hohen Anteils nicht rekonsentierter Patientinnen, die Strukturgleichheit der Populationen aus beiden Studienarmen für die späteren Datenschnitte in Frage. In diesem Zusammenhang werden im Anhang dieser Stellungnahme die Baseline-Charakteristika der rekonsentierten HR-positiven Patientinnen beider Arme vorgelegt (siehe Anhang, Tabelle 7). Die Baseline-Charakteristika der rekonsentierten, HR-positiven Patientinnen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen innerhalb dieser Gruppe als auch mit denen der ursprünglich randomisierten HR-positiven Population (28) vergleichbar.	
	Auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) der rekonsentierten HR-positiven Patientinnen sind im Einklang mit den Ergebnissen auf Basis der Population aller HR-positiven Patientinnen. So zeigen sich weder in den Gesamtraten UE noch in den vom IQWiG als nutzenbewertungsrelevant eingestuften UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT nennenswerten Unterschiede bei den Ereignisraten zwischen den beiden Populationen (siehe Anhang, Tabelle 8).	
	Auf Basis der Vergleichbarkeit der rekonsentierten HR- positiven Patientinnen mit allen HR-positiven Patientinnen der Studie hinsichtlich Baseline-Charakteristika und Nebenwirkungsprofil können die Ergebnisse der späteren Datenschnitte als unterstützende Evidenz, welche die Aussagen auf Basis des primären Datenschnitts durchweg bestätigen und die Persistenz des Vorteils hinsichtlich der Wirksamkeit zeigen, angesehen werden.	
	Aufgrund des deutlichen Effekts in Bezug auf den Endpunkt Rezidive sowie der Konsistenz der Effekte über die Zeit (siehe Tabelle 2) ist auf Basis der vorgelegten Daten ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für diesen Endpunkt	

Seite,	Ştellungnahme mit	Begründ	ung sowie	e vorgeschlagene	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Änderung				(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen benannt und im Anha				
	abzuleiten.				
	Tabelle 2: Ergebi (Ereigniszeitanalysen			lpunkt Rezidive sier (28)	
	EvtoNET	Neratinib	Placebo	Behandlungs- unterschied	
	ExteNET	n/N (%)	n/N (%)	HR _{strat} [95%-KI]; p-Wert ^a	
	Primärer Datenschnitt (07.07.2014; 2·	Jahres-Analy	yse	
	Rezidive	29/816 (3,6)	68/815 (8,3)	0,45 [0,29; 0,69]; 0,0002	
	- DDFS	24/816 (2,9)	49/815 (6,0)	0,52 [0,32; 0,84]; 0,0084	
	Datenschnitt 01.03.2017	7; 5-Jahres-A	nalyse		
	Rezidive	60/816 (7,4)	106/815 (13,0)	0,57 [0,41; 0,78]; 0,0005	
	- DDFS	49/816 (6,0)	84/815 (10,3)	0,60 [0,42; 0,85]; 0,0037	
	Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) sind im Fettdruck dargestellt. a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test; stratifiziert nach Nodal-Status und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie. DDFS: Fernmetastasen-freies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall Stellungnahme zu der potenziellen Verzerrung in den vom IQWiG verwendeten Analysen bezüglich des relativen Rezidivrisikos				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die im Dossier dargestellten Inzidenzanalysen bestätigen den erheblichen Zusatznutzen der Therapie mit Neratinib im erweiterten adjuvanten Setting (28). Einen erheblichen Zusatznutzen erkennt auch das IQWiG an, beurteilt diesen jedoch aufgrund des unklaren Anteils an mittels LOCF ersetzten Werte lediglich als Anhaltspunkt.	
	Zur Stärkung der Ergebnissicherheit hat Pierre Fabre nachfolgend verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wurden für Patientinnen, die die Studie vor dem primären Datenschnitt am 07.07.2014 (Part A: Studienphase von Randomisierung bis zwei Jahre nach Randomisierung) abgebrochen haben und für die in dieser Zeit kein Rezidiv dokumentiert wurde (Neratinib: 165 Patientinnen; Placebo: 116 Patientinnen), unterschiedliche Annahmen zum Rezidivrisiko getroffen. Außerdem wurde der Data Set Re-Sizing Ansatz, wie in Higgins et al. beschrieben (34), verwendet, um der Unsicherheit bei der Ersetzung der fehlenden Werte Rechnung zu tragen. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen dargestellt. Tabelle 3: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Rezidive (Inzidenz-basierte Auswertung)	
	ExteNET Neratini Placebo Behandlungs- unterschieda	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Änderung Falls Literatursteller benannt und im Anh	n zitiert		müssen diese eindeutig eigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert	
	Rezidive (wie im Dossie 07.07.2014 (28))	r zur Nutz	enbewertu	ng dargestellt; Datenschnitt	
	Rezidive	29/816 (3,6) (8,3) (68/815 (8,3) (68/815 (8,3) (0,44 [0,29; 0,68]; 0,0002 -0,05 [-0,07; -0,03]; <0,0001			
		ntersuchur	ng verschi	edener Ersetzungsstrategien	
	Ersetzungsstrategie 1: Neratinib: Placebo-Risiko (8,3%) Placebo: Placebo-Risiko (8,3%)	-/816 (5,2)	-/815 (9,5)	0,54 [0,37; 0,81]; 0,0028 0,52 [0,34; 0,80]; 0,0027 -0,04 [-0,07; -0,02]; 0,002	
	Ersetzungsstrategie 2: Neratinib: Placebo-Risiko (8,3%) Placebo: Non-Responder (0%) ^b	-/816 (5,2)	-/815 (8,3)	0,63 [0,42; 0,95]; 0,0268 0,61 [0,39; 0,94]; 0,0263 -0,03 [-0,06; 0,00]; 0,0237	
	Ersetzungsstrategie 3: Neratinib: Doppeltes Placebo-Risiko (16,6%) Placebo: Doppeltes Placebo-Risiko (16,6%)	-/816 (6,9)	-/815 (10,7)	0,64 [0,45; 0,92]; 0,0149 0,62 [0,42; 0,91]; 0,0145 -0,04 [-0,07; -0,01]; 0,0129	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) sind im Fettdruck dargestellt. a: Korrektur der Varianz gemäß des Data Set Re-Sizing Ansatzes (34). b: Für Patientinnen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben und für die bis zum Studienabbruch kein Ereignis dokumentiert wurde, wird angenommen, dass bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis eintrat. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die bereits im Dossier dargestellten Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sowie der Inzidenzanalyse auf Basis der tatsächlich beobachteten Ereignisse (LOCF). Bei jeder angewandten Ersetzungsstrategie zeigt sich ein deutlich statistisch signifikanter Vorteil von Neratinib im Vergleich zur zVT. Der Vorteil von Neratinib hinsichtlich des Endpunkts Rezidive ist somit robust.	
	Auch für die vom IQWiG betrachtete Population wurden o. g. Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung verschiedener Ersetzungsstrategien für Patientinnen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben und für die bis zum Studienabbruch kein Rezidiv dokumentiert wurde (Neratinib: 128 Patientinnen; Placebo: 85 Patientinnen), durchgeführt (siehe Anhang, Tabelle 9). Sowohl in der Inzidenzanalyse auf Basis der tatsächlich beobachteten Ereignisse (LOCF) sowie über alle Sensitivitätsanalysen hinweg zeigen sich deutlich signifikante Ergebnisse zugunsten von Neratinib. Dies unterstreicht	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	nochmals die Robustheit der vorgelegten Daten. Der erhebliche Zusatznutzen von Neratinib gegenüber der zVT hinsichtlich dem Endpunkt Rezidive ist somit mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises abzuleiten.	
	Weitere bewertungsrelevante Aspekte aus Sicht von Pierre Fabre	
	Der Zusatznutzen einer Neratinib-Therapie in der extendierten Adjuvanz spiegelt sich auch in der Betrachtung der Folgetherapien wider. Es wird nicht nur die Zeit bis zur Folgetherapie verlängert (Datenschnitt 07.07.2014: HR _{strat} [95%KI]: 0,53 [0,33; 0,83]; p=0,0059) (28), vielmehr wird durch die Vermeidung eines Rezidivs auch das Risiko für die Notwendigkeit der Initiierung einer Folgetherapie gesenkt (Datenschnitt 07.07.2014: RR [95%KI]: 0,52 [0,33; 0,82]; p=0,0052) (28).	
	Fazit	
	In der Gesamtschau ist, angesichts der Robustheit des beobachteten Vorteils von Neratinib bezüglich des Endpunkts Rezidive und der Konsistenz des Ergebnisses über die Zeit, die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises gerechtfertigt.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Anerkennung eines erheblichen Zusatznutzens von Neratinib	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden. mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises für den Endpunkt Rezidive.	
S.37, Z.8ff	3. Sicherheitsprofil Kritikpunkt des IQWiG: "Dem Vorteil beim Endpunkt Rezidive stehen gravierende Nachteile bei Nebenwirkungen während der Behandlungsphase gegenüber. Maßgeblich bei den negativen Effekten ist in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der Hinweis auf einen Schaden mit einem erheblichen Ausmaß."	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.
	Stellungnahme Pierre Fabre: In der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ExteNET wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Neratinib im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten – operationalisiert als Placebo – untersucht (28). Folglich gilt zu berücksichtigen, dass hier die Verträglichkeit eines aktiven, hoch-wirksamen onkologischen Wirkstoffes mit einer Placebo-Behandlung verglichen wird, die keinen aktiven Wirkstoff enthält und somit auch keine Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen auslösen kann. Generell handelt es sich bei dem im Rahmen der	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung beschriebenen Nebenwirkungsprofil von Neratinib um klassentypische und somit vorhersehbare Nebenwirkungen der TK-Inhibition von Rezeptoren der HER-Familie (siehe Tabelle 4 bis Tabelle 6, (6, 28, 35-38)), die für in der gynäkologischen Onkologie erfahrene Ärzte somit nicht ungewöhnlich und entsprechend gut managebar sind. Im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen, die in der Therapie des frühen Brustkrebs Anwendung finden, konnten für Neratinib weder kumulative noch irreversible Toxizitäten beobachtet werden (36, 39-44).	
	Das Verträglichkeitsprofil von Neratinib im Bereich der schweren UE und SUE sowie generell im Bereich der gastrointestinalen UE ist maßgeblich beeinflusst durch die Nebenwirkung Diarrhoe und damit potenziell einhergehender UE wie beispielsweise Abdominalschmerz und Schmerzen im Oberbauch (siehe Tabelle 4 bis Tabelle 6).	
	Tabelle 4: Neratinib-Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu Placebo bei HR-positiven Patientinnen (28): Inzidenz der UE jeglichen Grades nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥10% der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten sind	

eite, eile	Stellungnahme mit Begründung Änderung	g sowie	vorgeschlage
	Falls Literaturstellen zitiert werde benannt und im Anhang im Volltext		
	ExteNET	Neratinib N=807	Placebo N=808
	Gesamtrate in %		
	Jegliche UE	97,8	87,2
	UE nach SOC in %		
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	94,9	54,7
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	45,2	39,0
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	34,0	21,4
	Erkrankungen des Nervensystems	33,6	30,8
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33,3	27,0
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	29,9	36,6
	Untersuchungen	22,2	19,9
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19,7	9,9
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17,3	16,0
	Psychiatrische Erkrankungen	8,3	14,4
	Gefäßerkrankungen	7,7	14,1
	UE nach PT in %		
	Diarrhoe	94,4	35,3
	Übelkeit	43,9	21,2
	Fatigue	28,1	20,0

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung Änderung	sowie	vorgeschlage	ene	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werder benannt und im Anhang im Volltext	•		utig	
	Erbrechen	26,6	7,4		
	Abdominalschmerz	23,8	9,5		
	Kopfschmerz	19,7	19,4		
	Schmerz Oberbauch	15,1	6,3		
	Hautausschlag	14,3	6,6		
	Appetit vermindert	12,1	2,5		
	Muskelspasmen	12,1	3,5	1	
	Arthralgie	6,9	13,4		
	Tabelle 5: Neratinib-Verträglichkei Placebo bei HR-positiven Patien schweren UE nach SOC und PT – Patientinnen in mindestens aufgetreten sind	tinnen (28 Ereignisse, einem E): Inzidenz (die bei ≥1% (Behandlungsa	der der	
	ExteNET	Neratinib N=807	Placebo N=808		
	Gesamtrate in %				
	Schwere UE	49,2	13,0		
	Schwere UE nach SOC in %				
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	42,1	3,0		
	Untersuchungen	3,2	1,4		
	Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort	3,1	0,7		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung Änderung	sowie	vorgeschlage	ene Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werder benannt und im Anhang im Volltext			utig
	Erkrankungen des Nervensystems	3,0	1,7	
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2,7	1,6	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,7	1,7	
	Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,5	1,2	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,2	1,7	
	Schwere UE nach PT in %			
	Diarrhoe	39,4	1,6	
	Erbrechen	3,2	0,6	
	Abdominalschmerz	1,9	0,1	
	Fatigue	1,9	0,5	
	Übelkeit	1,6	0,2	
	Alaninaminotransferase erhöht	1,5	0,2	
	SOC und PT bei denen Grad 4 Ereignisse markiert. Grad 5 Ereignisse wurden im Neratinib-Arr myeloische Leukämie) und im Placebo-Arm bei PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class	m bei einer I keiner Patientii	Patientin (Akute n beobachtet.	
	Tabelle 6: Neratinib-Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu Placebo bei HR-positiven Patientinnen (28): Inzidenz der SUE nach SOC und PT – Ereignisse, die bei ≥1% der Patientinnen			UE
	in mindestens einem Behandlungsa			
	ExteNET	Neratinib	Placebo	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung Änderung Falls Literaturstellen zitiert werder benannt und im Anhang im Volltext	n, müssen	diese eindeut	(wird vom G-BA ausgefüllt)
		N=807	N=808	
	Gesamtrate in %			
	Jegliches SUE	6,9	5,8	
	SUE nach SOC in %			
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2,2	0,5	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,4	1,4	
	SUE nach PT in %			
	Diarrhoe	1,5	0,0	
	PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis In der Studie ExteNET trat der PT Diarrhoe (jeglicher Grad) sowohl im Neratinib-Arm (94,4%) als auch im Placebo-Arm (35,3%) auf (28). Im Neratinib-Arm zeigte sich, dass die Diarrhoe relativ schnell nach Beginn der Therapie auftritt (Median 2 Tage); im Median traten im Therapieverlauf je Patient sieben Episoden auf, die im Median jeweils 4 Tage andauerten.			n e tt e
	Schwere Diarrhoe (ausschließlich C beobachtet) wurde bei HR-positive ExteNET mit einer Häufigkeit von 3 von 1,6% im Placebo-Arm bericht zeigte sich, dass schwere Diarrho	n Patientir 9,4% im Ne tet (28). Ir	nnen der Studi eratinib-Arm un n Neratinib-Arı	e d n

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Therapie auftritt (Median 8 Tage); im Median trat im Therapieverlauf je Patientin eine Episode auf, die im Median 2 Tage andauerte. Eine schwerwiegende Diarrhoe trat unter Neratinib nur in seltenen Fällen (1,5%) auf.	
	Zu berücksichtigen ist dabei, dass in der Studie ExteNET keinerlei systematische antidiarrhoische Prophylaxe vorgeschrieben war und die Patientinnen somit erst bei Auftreten von Symptomen mit Antidiarrhoika behandelt wurden (39). Entsprechend ist die Häufigkeit und Stärke der aufgetretenen Diarrhoe in der Studie ExteNET nicht mit der heutigen Versorgungsrealität gleichzusetzen. Der Umgang mit TKI-induzierter Diarrhoe ist mittlerweile etabliert. Für Neratinib ist ein entsprechendes Risk-Management-Programm mit klaren Prophylaxe- und Therapieempfehlungen bezüglich des Einsatzes von Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) aufgelegt worden (45). Mit der Multi-Kohorten-Phase-II-Studie CONTROL (extendierte Adjuvanz mit Neratinib bei Patientinnen mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom (46, 47)) wurde eine klinische Prüfung zur weiteren Optimierung der Diarrhoe-Prophylaxe unter Neratinib aufgelegt. In dieser Studie zeigt sich, dass durch eine adäquate Diarrhoe-Prophylaxe und ein entsprechendes Management der Diarrhoe – so wie es auch im Risk-Management-Plan und der Fachinformation vorgeschrieben ist (6, 45) – sowohl die Häufigkeit des Auftretens von Diarrhoe wie auch	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Dauer und Schwere deutlich reduziert werden kann.	
	Bei der CONTROL-Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, nicht-randomisierte, sequenzielle Phase-Il-Studie (46, 47). Die Patienten wurden in eine der folgenden Kohorten eingeschlossen, die unterschiedliche Diarrhoe-Präventionsstrategien untersucht haben (Kohorte 5 und 6 sind derzeit noch laufend): 1. Prophylaxe ausschließlich mit Loperamid	
	2. Prophylaxe mit Loperamid + Budesonid	
	Prophylaxe mit Loperamid + Colestipol Prophylaxe mit Colestipol (*) Lorgerapid hei Redorf	
	 Prophylaxe mit Colestipol (+ Loperamid bei Bedarf) Neratinib-Eskalation #1 	
	Neratinib-Eskalation #1 Neratinib (Tag 1-7: 120 mg/Tag; Tag 8-14: 160 mg/Tag; Tag 15-364: 240 mg/Tag) + Loperamid bei Bedarf	
	6. Neratinib-Eskalation #2	
	Neratinib (Tag 1-14: 160 mg/Tag, Tag 15-28: 200 mg/Tag, Tag 29-364: 240 mg/Tag) + Loperamid bei Bedarf	
	Die Einschlusskriterien sind mit denen der Studie ExteNET vergleichbar: Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom im Stadium I-IIIc, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abgeschlossen haben bzw. die Trastuzumab-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abbrechen mussten. Primärer Endpunkt ist die Häufigkeit von Diarrhoe mit Schweregrad ≥3. Vorläufige Ergebnisse dieser Therapieoptimierungsstudie wurden zuletzt auf dem SABCS Kongress 2019 vorgestellt (46).	
	Tabelle 10 (siehe Anhang) gibt einen Überblick zu den Ergebnissen inkl. einer indirekten Gegenüberstellung zu den nutzenbewertungsrelevanten Daten der Studie ExteNET:	
	 Alle Diarrhoe-Präventionsstrategien reduzierten den Anteil der Patienten mit Diarrhoe vom Schweregrad 3 im indirekten Vergleich zur Studie ExteNET; je nach Kohorte trat in der CONTROL-Studie bei 15 bis 34% der Patienten Diarrhoe vom Grad 3 auf; eine Grad 4 Diarrhoe wurde nicht beobachtet. 	
	 Über alle Kohorten hinweg rangierte in der CONTROL- Studie die mediane kumulierte Dauer der Diarrhoe vom Schweregrad 3 zwischen 2,0 und 3,5 Tagen, verglichen mit 5,0 Tagen in der Studie ExteNET. 	
	 Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Diarrhoe abgebrochen haben, rangierte zwischen 3 und 20%, und war damit in fast allen Kohorten niedriger als in der Studie ExteNET (17%). 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Eine Diarrhoe mit Schweregrad 3 trat außerdem - vergleichbar mit dem Zeitpunkt des Auftretens in der Studie ExteNET - in der CONTROL-Studie meistens innerhalb der ersten 1-2 Monate nach Beginn der Neratinib-Therapie auf (über alle Kohorten hinweg) (36).	
	Aus der Nutzenbewertung des IQWiG geht nicht eindeutig hervor, welche UE-Kategorien in die Ableitung des Ausmaßes einfließen. Dabei scheinen sowohl die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥3) als auch schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥3) und weitere spezifische UE mit CTCAE-Grad ≥3 (u.a. PT Fatigue und SOC Erkrankungen des Nervensystems) berücksichtigt zu werden. Dies entspricht einer Doppelwertung, da gerade die beobachteten Unterschiede in den spezifischen UE zu dem Unterschied in der Gesamtrate führen können. Des Weiteren werden unter den Ergebnissen der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥3) auch die des PT Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥3) aufgeführt und es wird scheinbar zusammengefasst eine Ableitung des Ausmaßes vorgenommen. Hierbei ist nicht klar, ob in die Bewertung das Ergebnis der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder der PT Diarrhoe einfließen.	
	Nicht nachvollziehbar ist zudem die Aussage des IQWiG, dass trotz eines hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	aufgrund der großen beobachteten Effekte bei den schweren/ schwerwiegenden UE und den gastrointestinalen Ereignissen von der Wahrscheinlichkeitskategorie "Hinweis" ausgegangen wird, während das Institut bei einem ebenso großen beobachten Effekt beim Endpunkt Rezidive lediglich die Kategorie "Anhaltspunkt" vergibt.	
	Aus Gründen der Vollständigkeit sei zudem darauf hingewiesen, dass folgende Aspekte der UE-Auswertungen, die zugunsten von Neratinib gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten ausfielen, im IQWiG-Bericht gänzlich unerwähnt bleiben (28):	
	PT Arthralgie (UE)HR [95%-KI]: 0,61 [0,44; 0,84], p=0,0028	
	- PT Hitzewallung (UE) HR [95%-KI]: 0,38 [0,23; 0,62], p<0,0001	
	- PT Lymphödem (UE) HR [95%-KI]: 0,41 [0,16; 0,93], p=0,0370	
	- SOC Psychiatrische Erkrankungen (UE) HR [95%-KI]: 0,67 [0,49; 0,90], p=0,0077	
	Entgegen der Aussage des IQWiG leitet Pierre Fabre daher keinen geringeren Nutzen für Neratinib auf Basis der Gesamtrate schwerer UE und zusätzlicher SOC und PT ab.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zwar bestehen bei den Verträglichkeitsendpunkten einige statistisch signifikante Nachteile für Neratinib gegenüber der nicht-aktiven Vergleichstherapie, in der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen werden die einzelnen statistisch signifikanten Unterschiede bei den Sicherheitsparametern (negative sowie positive) jedoch für den Endpunkt unterwünschte Ereignisse zusammengefasst. Aufgrund der geschilderten Vor- als auch Nachteile bei den UE, des maßgeblichen Einflusses der Hauptnebenwirkung Diarrhoe und unter Berücksichtigung des vorhersehbaren und gut managebaren Sicherheitsprofils ohne Hinweis auf kumulative oder irreversible Toxizitäten wird für UE in der Gesamtschau (Gesamtraten der UE, UE von besonderem Interesse und häufige UE nach SOC und PT) von einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes ausgegangen.	
	Vorgeschlagene Änderung: Einstufung der Ergebnisse zu UE als Hinweis auf einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes; dies unter Berücksichtigung des maßgeblichen Einflusses der Hautnebenwirkung Diarrhoe, der Reversibilität der beobachteten Nebenwirkungen, sowie der möglichen Prophylaxe und guten Behandelbarkeit der beobachteten UE und unter Würdigung der positiven Effekte.	

Kritikpunkt des IQWiG: "In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte für Neratinib. Der positive Effekt und mehrere negative Effekte für Neratinib. Der positive Effekt besteht aus einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Endpunkt Rezidive. Der Zusatznutzen beim Endpunkt Rezidive basiert auf einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren ab Randomisierung. Dem Vorteil beim Endpunkt Rezidive stehen gravierende Nachteile bei Nebenwirkungen während der Behandlungsphase gegenüber. Maßgeblich bei den negativen Effekten ist in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der Hinweis auf einen Schaden mit einem erheblichen Ausmaß. Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem / amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren	Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ist, ein Zusatznutzen von Neratinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten nicht belegt." durch eine Zunahme an schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Seine deutliche Nachteile durch eine Zunahme an schwerer unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrücher		Kritikpunkt des IQWiG: "In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte für Neratinib. Der positive Effekt besteht aus einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Endpunkt Rezidive. Der Zusatznutzen beim Endpunkt Rezidive basiert auf einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren ab Randomisierung. Dem Vorteil beim Endpunkt Rezidive stehen gravierende Nachteile bei Nebenwirkungen während der Behandlungsphase gegenüber. Maßgeblich bei den negativen Effekten ist in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen beim Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts der Hinweis auf einen Schaden mit einem erheblichen Ausmaß. Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem / amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist, ein Zusatznutzen von Neratinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten nicht belegt."	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Der Einschätzung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens stimmt Pierre Fabre nicht zu. Im Besonderen liegt aus Sicht von Pierre Fabre kein Schaden beträchtlichen oder erheblichen Ausmaßes hinsichtlich bestimmter UE vor. Vielmehr muss das Sicherheitsprofil von Neratinib im Vergleich zu Placebo in der Gesamtschau und unbedingt unter Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit betrachtet werden, denn das Auftreten von nicht-kumulativen und reversiblen Nebenwirkungen steht einer deutlichen Verbesserung bei der Vermeidung von Rezidiven, also dem Wiederauftreten einer potenziell tödlich verlaufenden Krankheit gegenüber. Mit Neratinib steht Patienten mit HR-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom in einem	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.
	frühen Stadium, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist, erstmals eine weiterführende, HER-gerichtete Therapie zur Reduktion des Rezidivrisikos zur Verfügung. Die im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die bereits im Dossier dargestellten Ergebnisse: Die Therapie mit Neratinib vermag das Risiko eines Rezidivs sowie die Zeit bis zum Auftreten eines solchen Ereignisses deutlich zu reduzieren, dies gilt sowohl für den Endpunkt Rezidive insgesamt als insbesondere auch für den Endpunkt Fernmetastasen-freies	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Überleben (siehe Tabelle 2). Der statistisch signifikante Vorteil gegenüber der zVT führt zu einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die extendierte Adjuvanz mit Neratinib hinsichtlich des Endpunkts Rezidive. Der statistisch signifikante Unterschied in der Zeit bis zur Folgetherapie zugunsten von Neratinib unterstreicht diesen Vorteil.	
	Diesem Vorteil in der Wirksamkeit stehen Nachteile bei den UE gegenüber. Wie schon zuvor ausgeführt, muss hier aber berücksichtigt werden, dass es sich um den Vergleich eines aktiven, hoch-wirksamen onkologischen Wirkstoffes mit einer Placebo-Behandlung handelt. Im Behandlungsarm sind somit mehr UE als im Vergleichsarm zu erwarten. Aufgrund der zuvor detailliert geschilderten Vor- und Nachteile bei den UE, des maßgeblichen Einflusses der Hauptnebenwirkung Diarrhoe und unter Berücksichtigung des vorhersehbaren und gut managebaren Sicherheitsprofils ohne kumulative oder irreversible Toxizitäten wird für UE in der Gesamtschau (Gesamtraten der UE, UE von besonderem Interesse und häufige UE nach SOC und PT) von einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes ausgegangen.	
	In der Gesamtschau ist Pierre Fabre der Ansicht, dass für die Therapie mit Neratinib in der extendierten Adjuvanz, nach Abwägung der deutlichen Vorteile in der Wirksamkeit mit den Einschränkungen in der Verträglichkeit, ein Hinweis auf einen	

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT abzuleiten ist.		
Vorgeschlagene Änderung:		
	Anerkennung eines insgesamt beträchtlichen Zusatznutzens von Neratinib mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises.	

Literaturverzeichnis

- 1. Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, Baxter M, Floyd MB, Golas J, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. Cancer Res. 2004;64(11):3958-65.
- 2. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature. 2018;554(7691):189-94.
- 3. Canonici A, Gijsen M, Mullooly M, Bennett R, Bouguern N, Pedersen K, et al. Neratinib overcomes trastuzumab resistance in HER2 amplified breast cancer. Oncotarget. 2013;4(10):1592-605.
- 4. Luque-Cabal M, Garcia-Teijido P, Fernandez-Perez Y, Sanchez-Lorenzo L, Palacio-Vazquez I. Mechanisms Behind the Resistance to Trastuzumab in HER2-Amplified Breast Cancer and Strategies to Overcome It. Clin Med Insights Oncol. 2016;10(Suppl 1):21-30.
- 5. Mosesson Y, Yarden Y. Oncogenic growth factor receptors: implications for signal transduction therapy. Semin Cancer Biol. 2004;14(4):262-70.
- 6. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Nerlynx® 40 mg Filmtabletten (Neratinib). Stand Februar 2020.
- 7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien. 2020. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2011_Adjuvante%20zytostatische%20und%20zielgerichtete%20Therapien.pdf. [Zugriff am: 18.03.2020]
- 8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019(30):1194-220.
- 9. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2018;36(23):2433-43.
- 10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, Februar 2020 AWMF Registernummer 032-045OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/. [Zugriff am: 18.03.2020]
- 11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 3.2020). 2020. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. [Zugriff am: 18.03.2020]
- 12. Wörmann B, Aebi, S., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., et al,. Onkopedia Leitlinie Mammakarzinom der Frau. 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html. [Zugriff am: 18.03.2020]
- 13. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017;389(10075):1195-205.

- 14. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2013;382(9897):1021-8.
- 15. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, Jr., et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol. 2011;29(25):3366-73.
- 16. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol. 2014;32(33):3744-52.
- 17. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, De Azambuja E, Clark E, Ewer M. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with oper-able HER2-positive early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2019: Abstract #GS1-03 und Präsentation. 2019.
- 18. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(7):617-28.
- 19. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377(2):122-31.
- 20. Lambertini M, Campbell C, Gelber RD, Viale G, McCullough A, Hilbers F, et al. Dissecting the effect of hormone receptor status in patients with HER2-positive early breast cancer: exploratory analysis from the ALTTO (BIG 2-06) randomized clinical trial. Breast Cancer Res Treat. 2019;177(1):103-14.
- 21. Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge Jr. GW, Geyer Jr. CE, Martino S, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Final Planned Joint Analysis of Overall Survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2012: S5-5 und Präsentation. 2012.
- 22. Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B, Boyle F, et al. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. Breast Cancer Res. 2015;17:56.
- 23. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Marcom PK, Moy B, Rugo HS, et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. Breast Cancer Res. 2012;14(5):R129.
- 24. Adamowicz K, Jassem J, Katz A, Saad ED. Assessment of quality of life in advanced breast cancer. An overview of randomized phase III trials. Cancer Treat Rev. 2012;38(5):554-8.
- 25. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. J Clin Oncol. 2018;36(8):741-8.

- 26. Ribeiro JT, Macedo LT, Curigliano G, Fumagalli L, Locatelli M, Dalton M, et al. Cytotoxic drugs for patients with breast cancer in the era of targeted treatment: back to the future? Ann Oncol. 2012;23(3):547-55.
- 27. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015;372(8):724-34.
- 28. Pierre Fabre Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Neratinib (Nerlynx®) Modul 4A. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3445/2019-11-28 Modul4A Neratinib.pdf. [Zugriff am: 18.03.2020]
- 29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV-Beratungsanforderung 2019-B-163. 2019.
- 30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07. 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. [Zugriff am: 18.03.2020]
- 31. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(1):115-26.
- 32. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-72.
- 33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII Pertuzumab D-363 TrG.pdf. [Zugriff am: 18.03.2020]
- 34. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials. 2008;5(3):225-39.
- 35. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Afatinib (Giotrif®). November 2019.
- 36. European Medicines Agency (EMA). Assesment Report Nerlynx (EPAR) Procedure No. EMEA/H/C/004030/0000. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nerlynx-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 18.03.2020]
- 37. Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, Lipp HP. Tyrosine kinase inhibitors a review on pharmacology, metabolism and side effects. Curr Drug Metab. 2009;10(5):470-81.
- 38. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tyverb[®] 250 mg Filmtabletten (Lapatinib). Stand September 2019.
- 39. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1688-700.

- 40. Mortimer J, Di Palma J, Schmid K, Ye Y, Jahanzeb M. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: analyses from the randomized phase III ExteNET trial. Breast Cancer Res. 2019;21(1):32.
- 41. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. Breast Care (Basel). 2014;9(4):239-45.
- 42. Hansen RN, Ramsey SD, Lalla D, Masaquel A, Kamath T, Brammer M, et al. Identification and cost of adverse events in metastatic breast cancer in taxane and capecitabine based regimens. Springerplus. 2014;3:259.
- 43. Issa DE, Gelderblom H, Lugtenburg PJ, van Herk-Sukel MP, Houweling LM, De La Orden M, et al. Healthcare utilisation in patients with breast cancer or non-Hodgkin lymphoma who experienced febrile neutropenia in the Netherlands: a retrospective matched control study using the PHARMO database. Eur J Cancer Care (Engl). 2015;24(2):232-41.
- 44. Xu ZQ, Zhang Y, Li N, Liu PJ, Gao L, Gao X, et al. Efficacy and safety of lapatinib and trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2017;7(3):e013053.
- 45. Pierre Fabre Pharma GmbH. Neratinib (Nerlynx®) Schulungsmaterial für Arzte und Patienten zum Diarrhoe-Management. Version 1/2019 Oktober 2019. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Wirkstoff/functions/N_node.html;jsessionid=F13FDC0CBA55DE49D9EA1CE94EE53C7D.2_cid319. [Zugriff am: 18.03.2020]
- 46. Chan A, Hurvitz SA, Marx G, Ruiz-Borrego M, Hunt D, McCulloch L, et al. Effect of prophylaxis on neratinib-associated diarrhea and tolerability in patients with HER2+ early-stage breast cancer: Phase II CONTROL trial. J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):548.
- 47. ClinicalTrials.gov. NCT02400476 Title: An Open-Label Study to Characterize the Incidence and Severity of Diarrhea in Patients With Early-Stage HER2+ Breast Cancer Treated With Neratinib and Loperamide. 2020. Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400476?cond=NCT02400476&draw=2&rank =1. [Zugriff am: 18.03.2020]

48. Pierre Fabre Pharma GmbH. Zusatzanalysen zur Studie ExteNET. 2020.

Anhang: Weitere Ergebnisse zur Nutzenbewertung von Neratinib

Tabelle 7: Charakterisierung der rekonsentierten HR-positiven Patientinnen

ExteNET	Neratinib N=555	Placebo N=573
Alter (Jahre)	11-555	11-010
MW (SD)	50,25 (9,59)	51,71 (10,11)
Median	50,00	52,00
Min; Max	25,0; 83,0	24,0; 78,0
Alter, n (%)	I	L
<65 Jahre	512 (92,3)	505 (88,1)
≥65 Jahre	43 (7,7)	68 (11,9)
Region, n (%)	<u> </u>	
Europa	283 (51,0)	302 (52,7)
Nordamerika	174 (31,4)	171 (29,8)
Rest der Welt	98 (17,7)	100 (17,5)
Ethnie, n (%)		
Kaukasisch/weiß	472 (85,0)	485 (84,6)
Asiatisch	65 (11,7)	64 (11,2)
Schwarz/afroamerikanisch	6 (1,1)	13 (2,3)
Andere	12 (2,2)	11 (1,9)
T-Stadium, n (%)		
T1	182 (32,8)	188 (32,8)
T2	225 (40,5)	220 (38,4)
≥T3	52 (9,4)	51 (8,9)
Unbekannt	96 (17,3)	114 (19,9)
Nodal-Status, n (%)		
0 positive Lymphknoten	106 (19,1)	141 (24,6)
1-3 positive Lymphknoten	294 (53,0)	268 (46,8)
≥4 positive Lymphknoten	155 (27,9)	164 (28,6)
Krankheitsstadium, n (%)		
Stadium I	55 (9,9)	71 (12,4)
Stadium II	245 (44,1)	227 (39,6)
Stadium III	164 (29,5)	164 (28,6)
Unbekannt	91 (16,4)	111 (19,4)

ExteNET	Neratinib N=555	Placebo N=573				
Menopausenstatus, n (%)						
prämenopausal	300 (54,1)	287 (50,1)				
postmenopausal	255 (45,9)	286 (49,9)				
ECOG-PS, n (%)						
0	524 (94,4)	528 (92,1)				
1	30 (5,4)	44 (7,7)				
Unbekannt	1 (0,2)	1 (0,2)				
Histologischer Differenzierungsgrad, n	(%)	_				
Undifferenziert	3 (0,5)	9 (1,6)				
Schlecht differenziert	229 (41,3)	253 (44,2)				
Mäßig differenziert	216 (38,9)	199 (34,7)				
Gut differenziert	36 (6,5)	25 (4,4)				
Unbekannt	71 (12,8)	87 (15,2)				
Primärer Zelltyp, n (%)						
Duktal	512 (92,3)	535 (93,4)				
Lobulär	27 (4,9)	25 (4,4)				
Tubulär/Kribriform	4 (0,7)	6 (1,0)				
Muzinös	3 (0,5)	3 (0,5)				
Medullär	3 (0,5)	2 (0,3)				
Unbekannt	6 (1,1)	2 (0,3)				
Zeit zwischen Diagnose und Randomisio	erung (Monate)					
Patientinnen mit auswertbaren Angaben	554	573				
MW (SD)	23,73 (7,74)	23,28 (7,12)				
Median	21,67	22,14				
Min; Max	9,5; 71,3	9,8; 67,0				
Art der Verabreichung der vorangegang	enen Trastuzumab-Therapie	e, n (%)				
Gleichzeitig mit der Chemotherapie	338 (60,9)	357 (62,3)				
Sequenziell zu der Chemotherapie	217 (39,1)	216 (37,7)				
Art der vorangegangenen Chemotherapie, n (%)						
Anthrazyklin plus Taxan	386 (69,5)	386 (67,4)				
Taxan alleine	111 (20,0)	123 (21,5)				
Anthrazyklin alleine	58 (10,5)	62 (10,8)				
Anthrazyklin- und Taxan-frei	0 (0,0)	2 (0,3)				

ExteNET	Neratinib N=555	Placebo N=573				
Vorangegangene Radiotherapie, n (%)						
Ja	444 (80,0)	473 (82,5)				
Nein	111 (20,0)	100 (17,5)				
Vorangegangene Operation, n (%)						
Mastektomie	360 (64,9)	364 (63,5)				
Brusterhaltende Operation	194 (35,0)	209 (36,5)				
Vorangegangene endokrine Therapie, n	(%)					
Ja	524 (94,4)	548 (95,6)				
Nein	31 (5,6)	25 (4,4)				
Vorangegangene neoadjuvante Therapie	e ^a , n (%)					
Ja	133 (24,0)	147 (25,7)				
Nein	422 (76,0)	426 (74,3)				
Zeit zwischen der letzten Trastuzumab-T	herapie und Randomisierun	g (Monate)				
MW (SD)	6,57 (6,19)	6,50 (6,02)				
Median	4,40	4,37				
Min; Max	0,4; 30,9	0,3; 24,2				
Zeit zwischen der letzten Trastuzumab-T	herapie und Randomisierun	g, n (%)				
<1 Jahr	463 (83,4)	475 (82,9)				
≥1 Jahr	92 (16,6)	98 (17,1)				
Dauer der vorangegangenen adjuvanten	Trastuzumab-Therapie (Mon	ate)				
Patientinnen mit auswertbaren Angaben	551	572				
MW (SD)	10,98 (2,91)	10,87 (2,52)				
Median	11,33	11,42				
Min; Max	1,5; 46,9	1,4; 23,4				
Dauer der vorangegangenen adjuvanten	Trastuzumab-Therapie, n (%	b)				
Patientinnen mit auswertbaren Angaben	551	572				
≤1 Jahr	446 (80,4)	469 (81,8)				
>1 Jahr	105 (18,9)	103 (18,0)				

Die Angaben in dieser Tabelle beziehen sich – soweit nicht explizit anders angegeben – auf die im Tabellenkopf angegebene Anzahl der Patientinnen (N).

ECOG-PS: Eastern Co-operative of Oncology Group Performance Status; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

a: Patientinnen, die eine vorangegangene neoadjuvante Therapie erhalten hatten, konnten nur dann eingeschlossen werden, wenn nach Abschluss der Neoadjuvanz ein invasiver Residualtumor im Bereich der Brust und/oder der Axilla vorlag, Patientinnen, die unter der Neoadjuvanz eine pathologische Komplettremission im Bereich der Brust und Axilla erreichten oder bei denen lediglich ein duktales in-situ Karzinom im Bereich der Brust bei gleichzeitiger pathologischer Komplettremission im Bereich der Axilla vorlag, waren ausgeschlossen.

Tabelle 8: Vergleich relevanter Verträglichkeitsendpunkte (Rekonsentierte HR-positive Patientinnen versus alle HR-positiven Patientinnen)

ExteNET	Rekonsentierte HR-positive Patientinnen		HR-positive	Patientinnen	
	Neratinib	Placebo	Neratinib	Placebo	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Gesamtraten UE					
Jegliche UE	544/553	503/572	789/807	704/808	
	(98,4)	(87,9)	(97,8)	(87,1)	
SUE	38/553	32/572	56/807	47/808	
	(6,9)	(5,6)	(6,9)	(5,8)	
Schwere UE	281/553	72/572	397/807	105/808	
	(50,8)	(12,6)	(49,2)	(13,0)	
Zum Therapieabbruch führende	124/553	25/572	221/807	37/808	
UE	(22,4)	(4,4)	(27,4)	(4,6)	
Ausgewählte UE nach SOC und P	T ^a				
PT Muskelspasmen	82/553	19/572	98/807	28/808	
	(14,8)	(3,3)	(12,1)	(3,5)	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	194/553	125/572	274/807	173/808	
	(35,1)	(21,9)	(34,0)	(21,4)	
Ausgewählte schwere UE nach SC	OC und PT ^a				
SOC Erkrankungen des	243/553	16/572	340/807	24/808	
Gastrointestinaltrakts	(43,9)	(2,8)	(42,1)	(3,0)	
Darunter PT Diarrhoe	227/553	10/572	318/807	13/808	
	(41,0)	(1,7)	(39,4)	(1,6)	
PT Fatigue	11/553	4/572	15/807	4/808	
	(2,0)	(0,7)	(1,9)	(0,5)	
SOC Stoffwechsel- und	15/553	8/572	22/807	13/808	
Ernährungsstörungen	(2,7)	(1,4)	(2,7)	(1,6)	
SOC Erkrankungen des	16/553	10/572	24/807	14/808	
Nervensystems	(2,9)	(1,7)	(3,0)	(1,7)	
SOC Untersuchungen	20/553	8/572	26/807	11/808	
	(3,6)	(1,4)	(3,2)	(1,4)	

a: Es werden sämtliche Ereignisse dargestellt, die durch das IQWiG als nutzenbewertungsrelevant eingestuft wurden.

PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 9: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Rezidive (Inzidenz-basierte Auswertung) für die Subpopulation der HR-positiven Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist

ExteNET	Neratinib	Placebo	Behandlungsunterschied ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
Rezidive (Datenschnitt 07.07.2014	ļ)		
Rezidive	26/670 (3,9)	60/664 (9,0)	0,44 [0,28; 0,70]; 0,0004 0,42 [0,26; 0,68]; 0,0004 -0,05 [0,08; -0,02]; 0,0001
Sensitivitätsanalyse: Untersuchu	ng verschieden	er Ersetzungsst	rategien
Ersetzungsstrategie 1: Neratinib: Placebo-Risiko (9,0%) Placebo: Placebo-Risiko (9,0%)	-/670 (5,6)	-/664 (10,2)	0,54 [0,36; 0,83]; 0,0047 0,52 [0,33; 0,81]; 0,0045 -0,05 [-0,08; -0,02]; 0,0035
Ersetzungsstrategie 2: Neratinib: Placebo-Risiko (9,0%) Placebo: Non-Responder (0%) ^b	-/670 (5,6)	-/664 (9,0)	0,62 [0,40; 0,95]; 0,0288 0,59 [0,37; 0,95]; 0,0282 -0,03 [-0,06; 0,00]; 0,0254
Ersetzungsstrategie 3: Neratinib: Doppeltes Placebo-Risiko (18,0%) Placebo: Doppeltes Placebo-Risiko (18,0%)	-/670 (7,3)	-/664 (11,3)	0,65 [0,45; 0,94]; 0,0230 0,62 [0,41; 0,93]; 0,0225 -0,04 [-0,07; -0,01]; 0,0204

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) sind im Fettdruck dargestellt.

a: Korrektur der Varianz gemäß des Data Set Re-Sizing Ansatzes (34).

b: Für Patientinnen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben und für die bis zum Studienabbruch kein Ereignis dokumentiert wurde, wird angenommen, dass bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis eintrat.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 10: Indirekte Gegenüberstellung der Diarrhoe-Charakteristika (CONTROL vs. HR-positive Patientinnen der Studie ExteNET)

		CONTROL Phase-II-Studie (46)				
Diarrhoe-Prophylaxe	Loperamid	Loperamid + Budesonid	Loperamid + Colestipol	Colestipol + Loperamid bei Bedarf	Neratinib- Eskalation + Loperamid bei Bedarf ^a	keine
Fallzahl	N=137	N=64	N=136	N=104	N=60	N=807 ^b
Dauer der Therapie mit Nerati	nib (Monate)					
Median	11,6	12,0	11,9	12,0	10,0	11,5
Min; Max	0,1; 13,1	0,2; 13,2	0; 14,4	0,1; 12,5	0,2; 12,4	0,0; 13,3
Inzidenz der Diarrhoe (höchst	er Grad) (% Patienter	1)				
Jeglicher Grad	80	86	83	95	97	94
Grad 1	24	25	28	32	40	24
Grad 2	25	33	35	30	42	31
Grad 3	31	28	21	34	15	39
Grad 4	0	0	0	0	0	0
Mediane Anzahl der Episoden	n ^c eines UE mit dem F	T Diarrhoe je Pa	tient			
Jeglicher Grad	2	11	5	18	19	7
Grad ≥2	2	3	2	4	4	3
Grad 3	1	1	1	1	2	1
Mediane kumulative Dauer ^d je	eder Episode eines U	E mit dem PT Dia	rrhoe je Patient	(Tage)		
Grad ≥2	5,0	6,0	4,0	9,0	6,0	10,0
Grad 3	3,0	2,5	3,5	3,0	2,0	5,0
Maßnahmen (% Patienten)						
Therapieunterbrechung	15	19	17	15	12	32
Dosisreduktion	7	3	7	9	3	25
Therapieabbruch	20	11	4	8	3	17
Hospitalisierung	2	0	0	0	0	1

⁸⁴

Diarrhoe-Prophylaxe	CONTROL Phase-II-Studie (46)	ExteNET (HR-positive Patientinnen) (28, 48)		
c: Episode = ein UE (auf Basis des betreffenden Start-/Stopp-Datums).				
d: Summe der Dauer aller Episoden des betreffenden Grades.				
UE: Unerwünschtes Ereignis				

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	12.03.2020
Stellungnahme zu	Neratinib / Nerlynx®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht zutreffend	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelle	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	,
	Diese Stellungnahme adressiert zwei Punkte aus dem IQWiG- Bericht zur Nutzenbewertung von Neratinib:	
	1. Nicht-Berücksichtigung des Endpunkts "Rezidive" ausgewertet in Form einer Time-to-event-Analyse	
	2. Definition eines Anteils von > 10% nicht in die Auswertung eingegangener Patienten als verzerrender Aspekt für patientenberichtete Ergebnisse	
S. 29	Anmerkung:	Rezidive
Tabell e 16;	1. Nicht-Berücksichtigung des Endpunkts "Rezidive" ausgewertet in Form einer Time-to-event-Analyse	Die Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der erweiterten adjuvanten Behandlung des Brustkrebses nach vollständiger Resektion, (neo)adjuvanter Chemotherapie
S. 34 Tabell	Das IQWiG stützt sich in seiner Bewertung der Morbidität auf den sogenannten Endpunkt "Rezidive" operationalisiert als Ereignisrate.	sowie Trastuzumab-Behandlung mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen
e 18;	In dem im Dossier dargestellten Endpunkt "Rezidive" werden	verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den
S. 45, Abs. 5,	duktale In-Situ-Karzinome, invasive ipsilaterale Rezidive der Brust, invasive kontralaterale Mammakarzinome, lokale/regionäre invasive Rezidive, Fernmetastasen, und Tod jeglicher Ursache	kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.
Zeile 1-5;	berücksichtigt und mittels einer Time-to-event (TTE)-Analyse ausgewertet. (1)	Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben, umfasst folgende Einzelkomponenten:
,	Das IQWiG akzeptiert die vom pU vorgenommene	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 47, Abs. 4, Zeile 1-8; S. 49, Abs. 3	Operationalisierung des Endpunkts "Rezidive" in Form einer Timeto-event-Analyse, die dem wissenschaftlich anerkannten und etablierten Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) entspricht, nicht als bewertungsrelevant und stellt diese lediglich ergänzend dar. Das Vorgehen des IQWIGs widerspricht für Roche dem allgemeinen medizinischen Konsens und dem üblichen Vorgehen in der onkologischen Praxis.	 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
	1.1 Zeit bis zum Auftretens eines Rezidivs ist patientenrelevant Time-to-event-Endpunkte stellen die Standardendpunkte zur Beurteilung adjuvanter Therapien dar. (2, 3) Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod. (4) Der im Dossier dargestellte Endpunkt "Rezidive" entspricht dem Endpunkt DFS und umfasst das Auftreten eines Ereignisses und dessen zeitliche Dimension. Beide Komponenten sind für die Patienten relevant. In der Begründung des IQWiG für die Nichtberücksichtigung des Endpunkts "Rezidive" in Form einer Time-to-event-Analyse, heißt	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)
	Endpunkts "Rezidive" in Form einer Time-to-event-Analyse, heißt es, es sei unklar, welche Bedeutung eine geringfügige Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs für den	Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo

Stellurigi	Stellungnenmer: Roche Pharma AG		
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung	
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		
	Krankheitsverlauf habe.	(Relatives Risiko [RR]: 0,43 [95 %-KI: 0,27; 0,67]; p < 0,001). Zum	
	Für Patienten ist es durchaus relevant, wann sie ein Rezidiv erleiden. Das Auftreten von Rezidiven führt zu weiteren belastenden therapeutischen Maßnahmen wie z.B. Operationen,	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.	
	Radiotherapien und weiteren systemischen Therapien wie Chemotherapien. Je früher Rezidive eintreten, desto kürzer ist die Zeit ohne Beeinträchtigung. Je früher z.B. Lokalrezidive behandelt werden, umso besser ist ihre Prognose. (5) Je früher ein Rezidiv auftritt, desto höher ist auch das Risiko für den Patienten an Brustkrebs zu versterben. (6) Das gilt bereits für das lokoregionäre Rezidiv und umso mehr für Fernrezidive. 70 % aller Rezidive sind Fernrezidive. (7) Je früher ein Fernrezidiv auftritt, desto früher ändert sich die Lebensperspektive der Patienten, denn sie befinden sich unumkehrbar im palliativen Therapiesetting und werden auch umso früher an ihrer Brustkrebserkrankung versterben. Bei einem frühen Rezidiv wurden zudem ein schnellerer Übergang in das metastasierte Stadium und ein früherer Tod dokumentiert. (8, 9)	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.	
	Inwiefern man vor diesem Hintergrund eine Verschiebung der Diagnose eines Rezidivs um z.B. 6 Monate oder 1 Jahr als geringfügig bezeichnen kann, muss kritisch hinterfragt werden. 1.2 Stellenwert des Endpunkts DFS	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.	
	In Situationen, in denen eine Heilung das Therapieziel darstellt,	Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf den Endpunkt Rezidive,	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	empfiehlt die EMA explizit DFS zur Beurteilung des Effekts einer Intervention. (4) DFS und die Auswertung mittels Time-to-event-Analyse ist daher bei einem Großteil adjuvanter klinischer Studien ein gebräuchlicher und allgemein akzeptierter Endpunkt. (10–17)	operationalisiert als Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben, ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Neratinib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.
	Auch für medizinische Experten und Fachgesellschaften ist DFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien herangezogen wird. Signifikante DFS-Verbesserungen sind Grundlage für Empfehlungen von Wirkstoffen zur adjuvanten Therapie von frühem Brustkrebs in den Leitlinien. (5, 18–20)	
	Deshalb ist aus medizinischer Sicht der Endpunkt DFS, ausgewertet in Form einer Time-to-event-Analyse, der adäquate Endpunkt zur Beurteilung des Vorteils der adjuvanten Therapie.	
	1.3 Methodische Sicht auf den TTE-Endpunkt DFS	
	Das IQWiG begründet die Ablehnung der vom pU vorgelegten Time-to-event-Analyse damit, dass ausgeschlossen werden soll, dass "bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Eintreten eines Rezidivs abgeleitet" werde. Hier müssen aus Sicht von Roche zwei Dinge unterschieden werden: a. In klinischen Studien ist es häufig gerade das Ziel von Time-to-event (TTE)- Analysen bei ereignisgetriebenen Endpunkten	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachzuweisen, dass ein Ereignis zeitlich verzögert eintritt. b. Der Hauptgrund für die Anwendung von Techniken der Time-to- event-Analyse ist die Berücksichtigung von zensierten Daten. Statistische Standardverfahren wie z.B. einfache Raten (Binomialschätzer) sind durch Nichtberücksichtigung von Zensierungen verzerrt. Umgekehrt ist es so, dass z.B. der Kaplan-Meier Schätzer (unter Ausschluss konkurrierender Risiken) eine Approximation der unzensierten, aber aufgrund der Zensierung nicht beobachtbaren Ereignisraten darstellt. In dieser Hinsicht stellen Techniken der Time-to-event-Analyse eine Re-parametrisierung von Ereignisraten dar, die eine unverzerrte Schätzung basierend auf zensierten Daten ermöglicht. Fazit:	
	Aus Sicht von Roche ist der vom pU in Form einer Ereigniszeitanalyse dargestellte Endpunkt Rezidive, der dem anerkannten und etablierten Endpunkt DFS entspricht, medizinisch korrekt operationalisiert. Die zur Effektschätzung verwendeten Time-to-event-Analysen sind korrekt und bei ereignisgetriebenen Morbiditätsendpunkten üblich.	
	Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Roche sollte anstelle des vom IQWiG definierten Endpunkts "Rezidive", ausgewertet als Rate, vorrangig der	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ereignisgetriebene Endpunkt "Rezidive", ausgewertet in Form einer Time-to-event-Analyse (entspricht DFS), zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Auf Ereignisebene beinhalten der vom pU sowie der vom IQWiG verwendete Endpunkt "Rezidive" die identischen Einzelereignisse.	
Seite 25, Tabelle 14 Seite 46, Abs. 2, Zeile 9+10	2. Definition eines Anteils von > 10% nicht in die Auswertung eingegangener Patienten als verzerrender Aspekt für patientenberichtete Ergebnisse Das IQWiG führt als verzerrenden Aspekt für die patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B Gesamtscore) einen hohen Anteil von über 10 % nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen an.	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
	Aus Sicht von Roche ist ein Grenzwert von 10% für nicht in die	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-B ⁶ erfasst. Der

⁶ Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auswertung eingegangene Patienten und die konsekutive Anwendung dieses Merkmals als verzerrender Aspekt weder allgemein bekannt und diskutiert noch etabliert. Vorgeschlagene Änderung: Keine Berücksichtigung des Anteils von > 10 % nicht in die Auswertung eingegangener Patienten bei der Bestimmung des Verzerrungspotentials für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B Gesamtscore)	tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G ⁷) sowie einer brustkrebsspezifischen Subskala (BCS ⁸) 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.

Functional Assessment of Cancer Therapy – General
 Breast Cancer Subscale

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		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.

Literaturverzeichnis

- 1. Pierre Fabre Pharma GmbHNutzendossier Neratinib Modul 4a; 2019.
- 2. Gourgou-Bourgade, S., Cameron, D., Poortmans, P., Asselain, B., Azria, D. et alO'Neil, B. H., Scott AJ, Ma WW, Cohen SJ, Leichman L, Aisner DL et al.Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)A phase II/III randomized study to compare the efficacy and safety of rigosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with previously untreated metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol 2015; 26(12):2505.
- 3. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. J Clin Oncol 2007; 25(15):2127–32.
- 4. European Medicines Agency (EMA)Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017.
- 5. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.3 -Februar 2020: AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL 2020.
- 6. Melvin JC, Purushotham AD, Garmo H, Pinder SE, Fentiman IS, Gillett C et al. Progression of breast cancer following locoregional ipsilateral recurrence: Importance of interval time. Br J Cancer 2016; 114(1):88–95.
- 7. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, Azambuja E de et al.11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. The Lancet 2017; 389(10075):1195–205.
- 8. Chairat R932-8_SG72.inddRecurrence and Death from Breast Cancer after Complete Treatments: An Experience from Hospitals in Northern Thailand 2014.
- 9. Rondeau, V., Mathoulin-Pélissier, S., Tanneau, L., Sasco, A. J., Macgrogan, G. et al. Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death. BMC Cancer 2010; (10):697.
- NCT00005970_National Cancer, I., Cancer, Leukemia Group, B., Eastern Cooperative Oncology, G., Canadian Cancer Trials, G. et al. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin Hydrochloride, Cyclophosphamide, and Pacltaxel With or Without Trastuzumab in Treating Women With HER2-Positive Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06/2019. ClinicalTrials 2019.
- 11. NCT00004067_Nsabp Foundation Inc., National Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin and Cyclophosphamide Plus Paclitaxel With or Without Trastuzumab in Treating Women With Node-Positive Breast Cancer That Overexpresses HER2 [online] Stand: 01/2019. ClinicalTrials 2019.
- NCT00021255_Sanofi, Cancer International Research, G. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Trastuzumab in Treating Women With Breast Cancer [online]. Stand: 11/2016. ClinicalTrials 2016.
- NCT00045032_Hoffmann-La, R., Breast International, G., European Organisation for, R., Treatment of Cancer, E., Group, N. C. T. et al. ClinicalTrials.gov: Herceptin (Trastuzumab) in Treating Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 04/2017. ClinicalTrials 2017.
- 14. NCT00553410_ International Breast Cancer Study, G., Breast International, G. ClinicalTrials.gov: Letrozole in Preventing Cancer in Postmenopausal Women Who

- Have Received 4-6 Years of Hormone Therapy for Hormone Receptor-Positive, Lymph Node-Positive, Early-Stage Breast Cancer [online]. Stand: 06/2019. ClinicalTrials 2019.
- 15. NCT00412022_National Cancer Institute, N., University of Campania "Luigi, V. ClinicalTrials.gov: HOBOE: A Phase 3 Study of Adjuvant Triptorelin and Tamoxifen, Letrozole, or Letrozole and Zoledronic Acid in Premenopausal Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 07/2017. ClinicalTrials 2017.
- 16. NCT00004205_International Breast Cancer Study, G., Unicancer, Danish Breast Cancer Cooperative, G. ClinicalTrials.gov: Letrozole or Tamoxifen in Treating Postmenopausal Women With Breast Cancer [online]. Stand: 12/2017. ClinicalTrials 2017.
- 17. NCT00286117_ AstraZeneca, Institute of Cancer Research, U. K. ClinicalTrials.gov: ITA Clinical Study Comparing ARIMIDEX™ With NOLVADEX™ in Women With Breast Cancer Treated With NOLVADEX for at Least 2 Years [online]. Stand: 05/2009. ClinicalTrials 2009.
- 18. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 02.03.2020; 2020.
- 19. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al.Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30(10):1674.
- 20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 01.2018. 2018.

5.3 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	17. März 2020
Stellungnahme zu	Neratinib/Nerlynx®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Relevante Population für die Nutzenbewertung
Das IQWiG kritisiert, dass die vom pharmazeutischen

Das IQWiG kritisiert, dass die vom pharmazeutischen

Das IQWiG kritisiert, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen die Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie umfassen, obwohl das Label von Neratinib hormonrezeptorpositive Patientinnen umfasst, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist.

Der Einbezug der Patientinnen, die die Neratinib-Therapie ≥ 1 Jahr nach Abschluss der Trastuzumab-Therapie gestartet haben, wirkt sich eher zuungunsten des pU aus. Der Anteil dieser Patienten liegt bei 18,9% der Zielgruppe. Nach gängiger Vorgehensweise des G-BA werden bis zu 20% als tolerabel angesehen.

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.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau analysiert das IQWiG einen positiven Effekt und mehrere negative Effekte für Neratinib. Der positive Effekt besteht aus einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Endpunkt Rezidive. Weitere positive Effekte wie z.B. unter dem Punkt Psychiatrische Erkrankungen, die annähernd unter der Gabe von Neratinib halbiert werden, sind nicht erwähnt.

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

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei den negativen Effekten insbesondere bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts muss berücksichtigt werden, dass in der Zulassungsstudie ExteNET keine Diarrhö-Prophylaxe vorgesehen war. Das Problem ist vom pU im Dossier adressiert und wird in einer weiteren Studie, der CONTROL Studie, untersucht. In der Fachinformation zu Neratinib ist eine prophylaktische Durchfallbehandlung mit Loperamid zum Therapiestart empfohlen. Die negativen Effekte, die in der Gesamtschau zu einer Abwertung des Zusatznutzens führen, zeigen sich in der Therapierealität als durchaus beherrschbar an und sollten vor dem Hintergrund einer deutlichen Reduktion der Rezidive nicht überbewertet werden.	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	23.03.2020
Stellungnahme zu	Neratinib/Nerlynx® (2019-12-01-D-506, Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit HR positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben." Da für diese Therapiesituation kein Standard of Care existiert, hat der G-BA beobachtendes Abwarten als Vergleichstherapie empfohlen. Generell ist in diesem Krankheitssetting davon auszugehen, dass eine wirksame medikamentöse Therapie eine höhere Rate von Nebenwirkungen zeigen wird, als ein Placebo bzw. beobachtendes Abwarten. Vor diesem Hintergrund konnte die signifikante Verhinderung von Rezidiven durch Neratinib nicht	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.
Allein das Fehlen einer Vergleichssubstanz für den AMNOG Prozess unterstreicht den medical need in dieser Indikation und den Bedarf nach einer medikamentösen Therapie.	In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Neratinib gegenüber dem beobachtenden Abwarten festgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:	
	Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	23. März. 2020
Stellungnahme zu	Neratinib (Mammakarzinom)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

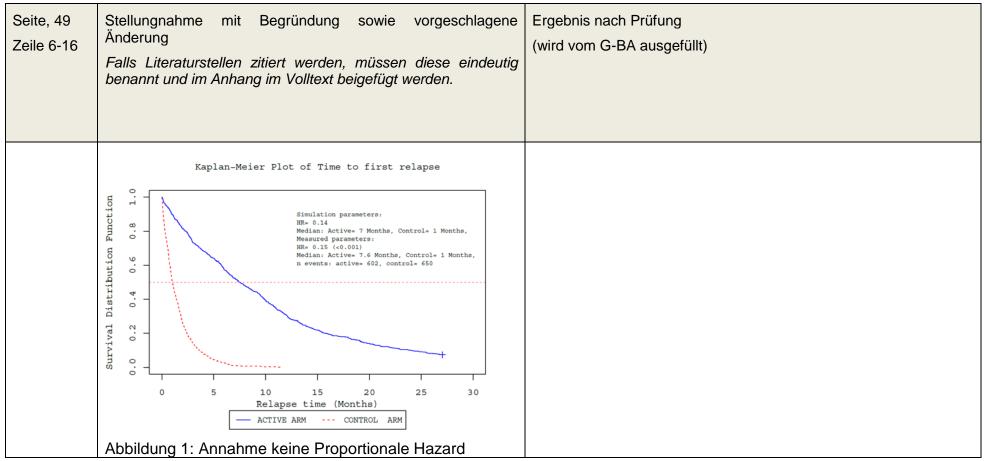
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

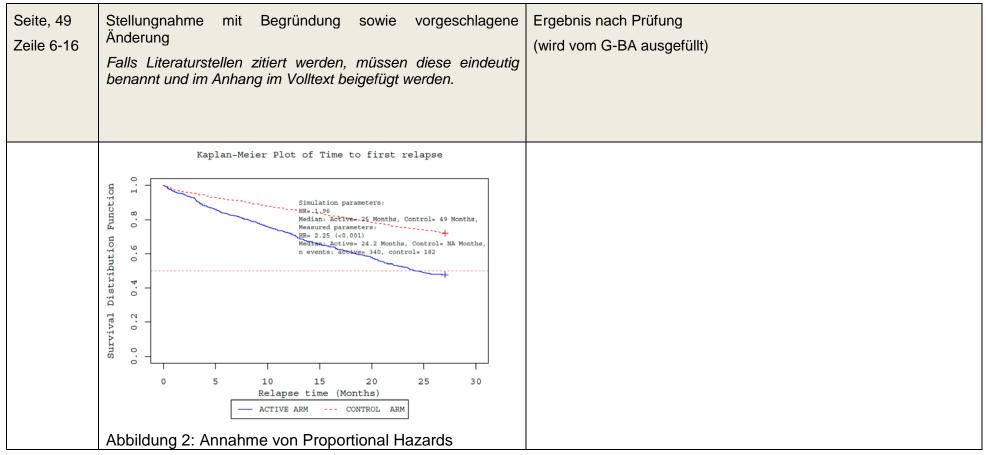
Seite, 49 Zeile 6-16	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49	Anmerkung: In seiner Bewertung des Endpunktes "Rezidive" stuft das IQWiG die Ereigniszeitanalyse nicht als primäre Analyse ein, sondern das Relative Risiko. Als Begründung für dieses Vorgehen nennt das IQWiG die Möglichkeit bei ähnlichen Ereignisanteilen einen Vorteil zu berechnen Aufgrund von unterschiedlichen Zeitspannen, welche durch Zeitverschiebungen zwischen Zeitpunkt des Ereignisses und Zeitpunkt der Diagnose zustande kommen. Wenn die Zeitspannen zwischen den Gruppen unterschiedlich sind, könnte das zum einen durch einen kürzeren Abbruch (Tod, UE, usw.) in der Studie erfolgen, bevor das gewünschte Event eintritt. Dadurch, dass das Relative Risiko frühere Zensierungen nicht berücksichtigt, könnte das zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Außerdem, wenn die zeitliche Dimension und die Mediane Zeit bis zum Ereignis zwischen den Gruppen sich nicht unterscheidet, dann ist Hazard Ratio und Relatives Risiko gleich.	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)

Stollungnohmer: Dfizer Pharma CmhH

Stellungnehi	mer: Pfizer Pharma GmbH				
Seite, 49 Zeile 6-16	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)			
	Wenn die Zeitspanne zwischen den Gruppen unterschiedlich ist, können gleiche Ereignisanteile nur auftreten, wenn erstens jeder Patient ein Event hatte in beiden Gruppen. In diesen sehr unwahrscheinlichen Fall wäre RR=1 und HR≠1. Aufgrund der niedrigen Rate von Rezidiven aber in diesen Fall äußerst unwahrscheinlich (siehe Abbildung 1). Zweitens kann dies nur vorkommen, wenn die Proportional Hazard Annahme nicht erfüllt ist. Wenn sich die Hazard sich zwischen den Gruppen unterscheiden, Proportional Hazard Annahme hält und nicht erwartet werden kann, dass alle Patienten ein Event hatten bis	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)			
	Ende der Beobachtungszeit dann kann die Situation mit RR=1 und HR≠1 nicht auftreten, weil das Verhältnis zwischen den Hazards in beide Gruppen zu jeden Zeitpunkt gleich bleibt. Dies führt dazu, dass die Anzahl Events zwischen den Armen kann, zu keinem Zeitpunkt	Unterschied zum Vorteil von Neratinib im Vergleich zu PI (Relatives Risiko [RR]: 0,43 [95 %-KI: 0,27; 0,67]; p < 0,001) Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts traten bei 3,9 Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 9,0 % der Patientinn			
	nach Start der Studie (siehe Abbildung 2), nicht gleich sein. Wenn, wie vom IQWiG befürchtet, die Diagnose der Rezidive erst bei einige Patienten etwas später als den tatsächlichen Eintritt des Rezidiv auftritt, würde die	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			

Seite, 49 Zeile 6-16	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verschiebung bestimmt in beiden randomisierten Armen gleichmäßig zufällig verteilt sein, und vom daher in der Analyse keine große Rolle spielen. Vorgeschlagene Änderung: Die Ereigniszeitanalyse sollte als primäre Analyse für den Endpunkt "Rezidive" anerkannt werden.	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.





5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.03.2020			
Stellungnahme zu	Neratinib (Nerlynx®)			
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.			
	Hausvogteiplatz 13			
	10117 Berlin			
	Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner			

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgamaina Anmarkung	Ergobnic nach Brüfung
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund	
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. März 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Neratinib (Nerlynx®) von Pierre Fabre Pharma veröffentlicht.	
Der Tyrosinkinase-Hemmer Neratinib ist zugelassen 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 Trastuzumabbasierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest.	
Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Das Ergebnis folgt einer Abwägung des Instituts aus Vorteilen bei Rezidiven, die als erheblich eingestuft wurden sowie Nachteilen bei schweren und nicht schweren Nebenwirkungen.	
Endpunkt "Krankheitsfreies Überleben" (DFS) ist unmittelbar patientenrelevant	Rezidive Die Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im
Kritisch festzustellen ist, dass das IQWiG die positiven Effekte im Endpunkt DFS in seiner Bewertung nicht eingeschlossen hat. Das IQWiG begründet zunächst, dass Rezidive patientenrelevante Ereignisse sind, da das Auftreten das Scheitern des	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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung

Heilungsversuchs durch den kurativen Therapieansatz bedeutet. Betrachtung zeitadjustierten des Endpunktes "Krankheitsfreies Überleben" sei es jedoch möglich, dass ein Therapie allein aufgrund (möglicherweise der "geringfügiger") unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs bestünde. Laut IQWiG sei es dabei unklar, welche Bedeutung die Verschiebung eines Rezidivs habe. Aus diesem Grund stuft das IQWiG nur den Endpunkt "Rezidive" als grundsätzlich geeignet ein und lehnt DFS ab.

Das Vorgehen des IQWiG ist nach Auffassung des vfa insgesamt nicht sachgerecht. Der Endpunkt DFS ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Alle Komponenten des kombinierten Endpunkts DFS sind patientenrelevant, welches auch der Einschätzung des IQWiG entspricht. Aus Sicht des vfa ist für den Fall, dass Ereignisse als patientenrelevant eingestuft werden, auch zwingend die Zeit bis zu den entsprechenden Ereignissen als patientenrelevant anzusehen. Eine nachfolgende Bewertung der klinischen Relevanz möglicher Unterschiede bleibt davon unberührt. Nach Auffassung des vfa resultiert die Ablehnung des Endpunkts durch das IQWiG aus einer höchst fragwürdigen Vermengung Bewertungen der Patientenrelevanz und klinischer Relevanz des Endpunkts und ist deshalb nicht sachgerecht. Zugleich ist es bei der Analyse onkologischer Studien in der Nutzenbewertung seit Jahren ein etablierter Standard, die Ergebnisse als zeitadjustierte Analysen zu berichten und zu akzeptieren. Es ist somit nicht sachgerecht,

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnenmer: vra – Verband forschender Arzhelmittelhersteller e.V.	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dass das IQWiG die relevanten Informationen aus der zeitadjustierten Analyse beim DFS ausgeschlossen hat. Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass zeitadjustierte Analysen zu ereignisgetriebenen Endpunkten wie RFS oder DFS vom G-BA in mehreren Verfahren als unimittelbar patientenrelevant eingestuft und der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden (z.B. operationalisiert als Krankheitsfreies Überleben, DFS; Beschluss zu Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlung vom 18.02.2016 sowie in der adjuvanten Behandlung vom 29.12.2018). Die zeitadjustierten Analysen mit RFS bzw. DFS ermöglichen (im Gegensatz zu den Rezidivraten) laut G-BA auch eine Berücksichtigung der Zeitpunkte der Rezidivereignisse und der Todesfälle. Der Ausschluss der Daten zum Endpunkt DFS steht somit im Widerspruch zur bestehenden und langjährigen Verfahrenspraxis des G-BA. Die Relevanz der Endpunkte des DFS lässt auch zudem auch durch die Erkenntnisse aus den Stellungnahmeverfahren und den darin vorgebrachten Voten der medizinischen Fachgesellschaften ableiten. Insgesamt ist festzustellen, dass der Ausschluss des Endpunktes DFS nicht sachgerecht ist. Die Ergebnisse dieses Endpunktes sollten vom G-BA in seiner Bewertung eingeschlossen werden.	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.
Gesamtabwägung des IQWiG nicht sachgerecht Die vom IQWiG vorgenommene Gesamtabwägung der Studien-	Neratinib zeigt im Vergleich zum beobachtenden Abwarten einen deutlichen, klinisch relevanten Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven.

 $Stellungnehmer: vfa-Verband \ for schender \ Arzneimittelher steller \ e.V.$

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
effekte ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Wie oben bereits aufgeführt wird der unmittelbar patientenrelevante Endpunkt "Krankheitsfreies Überleben" (DFS) in der Gesamtabwägung nicht berücksichtigt. Der Ausschluss des Therapievorteils für diesen patientenrelevanten Endpunkt allein stellt die Gesamtabwägung des IQWiG grundsätzlich in Frage. Die Abwägung des IQWiG deutet zudem darauf hin, dass die Vermeidung von Rezidiven vom IQWiG offensichtlich als gleichrangig wie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen eingeschätzt wird. Diese Einschätzung des IQWIG ist deutlich zu hinterfragen, da Rezidive einen gescheiterten Heilungsversuch bedeuten, und die Vermeidung von Rezidiven eine herausragende Bedeutung in der Behandlung von Patientinnen mit kurativem Ansatz darstellt.	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					
	Anmerkung:					
	Vorgeschlagene Änderung:					
	Anmerkung:					
	Vorgeschlagene Änderung:					

Literatur:

Datum	23. März 2020
Stellungnahme zu	Neratinib
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Neratinib (Nerlynx®) ist das zweite Verfahren zur adjuvanten Therapie des HER-2 positiven (HER2+) Mammakarzinoms. Neratinib ist zugelassen zur adjuvanten Therapie bei Patienten mit HER2+/Hormonrezeptor-positivem (HR+) Mammakarzinom nach Abschluss der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG							zusammenfassenden des Stellungnehmers ntnis genommen.		
	G-BA	1	mazeutischer ternehmer		IQWiG				
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit				
keine	beobachtendes Verhalten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt					
Die zweckrBasis der kontrollierte	Insere Anmerkungen sind: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und den Leitlinien. Basis der frühen Nutzenbewertung ist ExteNET, eine große, internationale, multizentrische, Placebokontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Neratinib versus Placebobei Patientinnen mit reseziertem HER2+ Mammakarzinom nach Abschluss der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab. Neratinib wurde oral								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
über 1 Jahr gegeben.	
 Bei Hormonrezeptor-positiven (HR+) Patientinnen führt die additive Therapie mit Neratinib zu einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos und zur Verlängerung des invasiven, krankheitsfreien Überlebens. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit kann noch nicht ausgewertet werden. 	
Bei fast allen Patientinnen trat Diarrhoe auf, bei 40% im CTCAE Grad 3. Für Management und Prophylaxe wurde ärztliches Schulungsmaterial entwickelt.	
• Die Daten zur Lebensqualität der Patientinnen zeigen wenige Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.	
 Der Vorschlag des IQWiG zu einer Saldierung "krankheitsfreies Überleben" versus "Diarrhoe" ist nicht patientengerecht. Die Abwägung von Nutzen (Heilung) versus Schaden (Nebenwirkungen) erfolgt patientenindividuell und priorisiert. Weitere Analysen präspezifizierter Subgruppen können zusätzliche Entscheidungskriterien liefern. 	
• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 (Skala A (hoch) – C (niedrig)) erhält Pertuzumab bei HR+ positiven Patientinnen den Grad A .	
Nach der Zulassung von Pertuzumab für die HER2+, HR- Patienten steht mit Neratinib jetzt auch für die HER2+, HR+ Patienten eine Ergänzung der adjuvanten Therapie zur weiteren Senkung der Rezidivrate zur Verfügung.	
2. Einleitung Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktale Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1], in der Schweiz	

Allgemeine Anmerkung									ach Prüfung G-BA ausgefüllt)	
bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].										
Diese Patiente mit einer Tyro wirksame Arz extrazellulären Therapie. Weg	Stand des Wissens Die Ausführungen de Stellungnehmers werden zur Kenntnigener Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, gezielt virksame Arzneimittel beim HER2 positiven Mammakarzinom. Es bindet an die Unterdomäne IV des xtrazellulären Anteils von HER2. Trastuzumab ist wirksam in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie - Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen ingesetzt werden.								des ur Kenntnis	
Die adjuvante duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab führt gegenüber Trastuzumab bei Patienten mit HER2 positivem, nodal positivem Mammakarzinom zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit [5]. In der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Pertuzumab die Festlegung "geringer Zusatznutzen".										
Neratinib ist ein oraler, irreversibler Pan-HER-Inhibitor. Durch die kovalente Bindung an HER1, HER2 und HER4 hemmt er die Autophosphorylierung der Rezeptoren und verhindert die Auslösung der MAPK- und PI3K/Akt/mTOR-Signalkaskaden.Die Wirksamkeit von Neratinib war zuerst bei Patienten mit HER2-positiven, metastasierten Karzinomen gezeigt worden [6]. Eine Zulassung in dieser Indikation liegt nicht vor. Ziel der weiteren Entwicklung von Neratinib war die Verbesserung der Heilungsrate durch additiven Einsatz in der adjuvanten Therapie, siehe Tabelle 2.										
Tabelle 2: Adj	Tabelle 2: Adjuvante Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom									
Erstautor /	Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N¹	KFÜ ² (HR³)	ÜLZ⁴ (HR³)			

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung
								(wird vom G-BA ausgefüllt)
Romond, 2005	N9831 /	LK+/LK-	Chemotherapie	Chemotherapie +	3.351	75,8 vs 85,8 ⁶	88,7 vs 92,9	
Perez, 2011 [7]	NSABP B-31			Trastuzumab		0,527	0,61	
						p < 0,001	p < 0,001	
Piccart, 2005	HERA	LK+/LK-	Chemotherapie	Chemotherapie +	3.401	72,2 vs 78,6	87,7vs 89,3	
Smith, 2007				Trastuzumab		0,76	0,85	
Gianni, 2011 [8]						p < 0,0001	n. s. ⁸	
Viani, 2007	Metaanalyse	LK+/LK-	Chemotherapie	Chemotherapie + Trastuzumab	9.117	0,53	0,52	
[9]						p < 0,00001	p = 0,0001	
Slamon, 2011 [10]	BCIRG 006	LK+/LK-	Chemotherapie	Chemotherapie + Trastuzumab	2.147	75 vs 84	87 vs 92	
[.0]				- Tradiazamas		0,64	0,63	
						p < 0,001	p < 0,001	
Von Minckwitz,	APHINITY	LK+	Chemotherapie +	•	3.005	90,2 vs 92,0 ⁹		
2017 [5]			Trastuzumab	Trastuzumab + Pertuzumab		0,77		
						p = 0,02	n.s.	
Martin, 2017	ExteNET	Stadium 2-	Chemotherapie	Chemotherapie +	2.840	87,7 vs 90,2		
[11]		3c		Trastuzumab		0,73		
		alle				p = 0,0083		
		HR+	Chemotherapie	Chemotherapie +	1.631	9,0 vs 3,9 ¹⁰	4,0 vs 3,3 ¹¹	

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
				Trastuzumab		0,43		
	p < 0,001							
¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Rate in %; ³ ÜL – Gesamtüberleben, Rate in %; ⁴ LK – Lymphknoten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s nicht signifikant; ⁹ % nach 3 Jahren; ¹⁰ Rezidive, in %; ¹¹ Todesfälle, in %;								
_	Aufgrund dieser Studiendaten wurde Neratinib von der FDA im Juli 2017, von der EMA im September 2018 zugelassen. Die Markteinführung in Deutschland erfolgte im Dezember 2019.							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Studien Basis der frühen Nutzenbewertung ist ExteNET, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei 2.840 Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Gruppe der HR+, zulassungskonformen Studienteilnehmer umfasst 1.631 Patientinnen. Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11]. Primärer Datenschnitt war der 7. 7. 2014. Auf Nachfrage von EMA und FDA wurde ein weiterer Datenschnitt am 15. 4. 2016 durchgeführt. Ein Update der primären Analyse und der Interimanalyse wurde am 1. 3. 2017 durchgeführt. Der finale Datenschnitt ist nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant.	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. [] 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein beobachtendes Verhalten festgelegt. Diese Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4]. Die adjuvante endokrine Therapie wird fortgesetzt.	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

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	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,
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext

Seite, Zeile	Stellungnahme	mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturs beigefügt werde	tellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext en.	
			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.
	4. 3. P	Patienten-relevante Endpunkte	Eine Auswertung zu dem Endpunkt
	4. 3. 1.	Gesamtüberlebenszeit	Gesamtüberleben war zum herangezogenen Datenschnitt nicht
	eines Mammakaı	ge Gesamtüberlebenszeit sind die wichtigsten Endpunkte für Patientinnen mit Erstdiagnose rzinoms. Eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit ist nach dem 248. Todesfall geplant. es letzten Datenschnitts für das Dossier waren 60 Patientinnen verstorben.	geplant, weshalb auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Beurteilung der Auswirkungen der erweiterten adjuvanten Behandlung mit Neratinib auf das Gesamtüberleben möglich ist.

_		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben Das invasive, krankheitsfreie Überleben (iDFS) war primärer Endpunkt von ExteNET. Es wird durch Neratinib signifikant verbessert (HR 0,73). Die Subgruppenanalyse zeigt, dass der Unterschied nur bei HR+ Patientinnen (HR 0,60), nicht bei den HR+ Patientinnen auftritt (HR 0,95; Interaktionstest p=0,063). Daraufhin wurde die EU-Zulassung auf die HR+ Patienten beschränkt. Die Subgruppenanalysen zeigen auch, dass der Unterschied im krankheitsfreien Überleben nur bei den Patientinnen mit ≥4 positiven LK signifikant ist (HR 0,67; Interaktionstest p=0,844). Der negative Interaktionstest begründet, warum die EMA keine Einschränkung der Zulassung auf Patienten mit N+ vorgenommen hat. 	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.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität wurden mittels validierter Fragebögen erhoben. In FACT-B zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Neratinib bei der Mammakarzinom-spezifischen Subskala BCS. Im FACT-G Gesamtscore zeigte sich ein Unterschied zuungusten von Neratinib.	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 im Neratinib-Arm viel höher als im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhoe (40%), Erbrechen (3%), Übelkeit (2%), abdominelle Schmerzen (2%) und Fatigue (2%). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 4 lag <1%. Für das Management der Diarrhoe wird Loperamid eingesetzt. Hierfür wurde ein differenziertes Management-Schema ausgearbeitet.	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.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Bei Anwendung der institutseigenen Methodik ergeben sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Endpunkt "Rezidiv", und ein Hinweis auf einen erheblichen Schaden bei den schweren Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt. Daraus wird der Vorschlag "Zusatznutzen nicht belegt" saldiert.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

	,	·
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.	
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pertuzumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor. ESMO-MCBS v1.1 für Pertuzumab adjuvant:	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	 Ausmaß des Zusatznutzens Mit Neraparib nähern wir uns beim frühen Mammakarzinom dem Ziel der Heilung für die meisten Patienten. In der Gruppe von Patienten mit HER2+ Mammakarzinom müssen wir jetzt differenzieren: nodal positiv: Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab keine PCR nach neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab + Pertuzumab: TDM1 	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- HR+: konsekutive Gabe von Trastuzumab und Neratinib. Die Entscheidung über die Intensität der adjuvanten Therapie ist individuell. Abgewogen wird Nutzen versus Schaden. Dies erfordert ein umfassendes Arzt-Patient-Gespräch. Bei Neratinib muss der Nutzen ein weiterer Senkung des Rezidivrisikos durch eine additive Therapie mit Neratinib abgewogen werden durch die Nebenwirkungen, vor allem durch die Diarrhoe. Der Nachweis eines stärkeren Effektes bei Patienten mit ≥4 positiven Lymphknoten kann in der Beratung helfen. Die Intensitiät der Angst vor einem Rezidiv ist subjektiv. Ein Vorgehen wie in der IQWiG Methodik mit Saldierung von Rezidiv versus Diarrhoe ist nicht mehr zeitgemäß und kann vielleicht als Rezidiv der paternalistischen Medizin bezeichnet werden. In der modernen Onkologie werden solche Bewertungen von Patienten getroffen.	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.

Literaturverzeichnis

- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/
- 2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201.
 http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
- 4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html
- Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al.: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 377:122-131, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1703643
- 6. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY et al.: Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. J Clin Oncol 28:1301-1307, 2010. DOI:
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al.: Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 29:3366-2273, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0868
- Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al.: Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 12:236-244, 2011. DOI: : 10.1016/S1470-2045(11)70033-X
- 9. <u>Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al.:</u> Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. <u>BMC Cancer 7:153, 2007.</u> DOI:10.1186/1471-2407-7-153
- Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.: Adjuvant trastuzumab in Her2-positive breast cancer. N Engl J Med 365:1273-1283, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
- 11. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B et al.: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9
- Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
- 13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Neratinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 6. April 2020 von 11.13 Uhr bis 11.53 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Mündliche Anhörung



Angemeldete Teilnehmer der Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:

Frau Dr. Bilgeri Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmer der Firma Pfizer Pharma GmbH:

Frau Dr. Genet Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmer der Firma Pierre Fabre Pharma GmbH:

Herr Genovese

Herr Lorenz

Herr Dr. Neckermann

Herr Dr. Rosé

Angemeldete Teilnehmer der Firma Roche Pharma AG:

Frau El Rabadi Frau Dr. Hell

Angemeldete Teilnehmer des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):

Herr Voltzenlugel Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Tesch Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel zu unserer zweiten Anhörung am heutigen Tage, Stellungnahmeverfahren Neratinib zur erweiterten adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER-positivem und HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2020, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pierre Fabre Pharma, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Roche Pharma, Pfizer Pharma, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wie im normalen Verfahren die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Pierre Fabre müssten Herr Genovese, Herr Lorenz, Herr Dr. Neckermann und Herr Dr. Rosé da sein, jawohl. Es müssten für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie wieder da sein: Herr Prof. Wörmann und Herr Prof. Tesch, jawohl, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Voltzenlugel und Herr Dr. Wilken, auch da, für den vfa Herr Dr. Rasch, jawohl, für Daiichi Sankyo Frau Dr. Bilgeri, jawohl, dann Herr Dr. Menzler, ja, für Pfizer Frau Dr. Genet und Herr Kullack, ja, für Roche Frau El Rabadi und Frau Dr. Hell, jawohl. Es müssten alle aufgerufen sein. Ist von den Externen noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Es meldet sich keiner.

Ich würde darum bitten, dass der pharmazeutische Unternehmer zunächst aus seiner Sicht zu dieser Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2020 Stellung nimmt. Dann treten wir in die übliche Frage- und Antwortrunde ein. Wer möchte das für Pierre Fabre machen? – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz (Pierre Fabre Pharma): Das würde ich machen. Wir teilen es ein wenig. Ich sage zuerst etwas über das Team und übergebe dann an Herrn Dr. Neckermann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Machen Sie das.

Herr Lorenz (Pierre Fabre Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank, dass Sie die Anhörung zum Wirkstoff Neratinib unter den gegebenen Umständen ermöglicht haben. Wenn Sie erlauben, machen wir heute die Einführung im Team. Ich möchte das Team kurz vorstellen und übergebe dann an unseren Business Unit Director, Herrn Dr. Neckermann. Außer Herrn Dr. Neckermann ist heute Herr Dr. Rosé, unser Medical Director, mit online. Wir haben noch Herrn Genovese. Er ist Market Access Manager in meinem Team. Kurz zu mir: Ich heiße Michael Lorenz und leite das Market Access Team. – Ich übergebe nun an Herrn Dr. Neckermann. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Neckermann, bitte.

Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre Pharma): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte. Herr Vorsitzender, wie eben schon von Ihnen erwähnt, geht es heute um Neratinib, einen zielgerichteten pan-HER-Inhibitor. Neratinib ist für die erweiterte und extendierte adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2- und Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zugelassen. Es gilt für Patienten, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie

abgeschlossen haben. In meiner Einleitung würde ich gern auf drei Punkte eingehen: Das erste sind die wichtigsten Ergebnisse der Zulassungsstudie, die daraus resultierenden Maßnahmen für das Diarrhoe-Management als zweiten Punkt und zum Ende das Fazit, das uns zur Einstufung des Zusatznutzens führte.

HER2-, Hormonrezeptor-positive Patientinnen stellen eine prognostisch schlechte Patientenpopulation mit einem hohen Risiko für Rezidive dar. Trotz bereits guter Therapiemöglichkeiten des frühen Mammakarzinoms – das ist unbestritten – hat diese Patientinnengruppe weiterhin ein hohes Risiko, Metastasen in lebenswichtigen Organen wie Lunge und Leber, aber auch in Knochen zu entwickeln. Ziel weiterer Therapien muss es daher sein, vor allem dieses Metastasierungsrisiko weiter zu minimieren.

Basis der Zulassung von Neratinib ist die ExteNET-Studie. In dieser Studie konnte für die zulassungsrelevante Gruppe der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie vor nicht mehr als einem Jahr abgeschlossen war, eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden. Aber was bedeutet dies konkret für die Patientinnen? Das bedeutet für die Patientinnen, dass wir für die Hälfte der Patientinnen, die nach zwei Jahren ein Rezidiv entwickeln würden, durch eine Behandlung mit Neratinib einen Rückfall verhindern können. Dieser erhebliche Effekt zeigt sich auch nach fünf Jahren Nachbeobachtung immerhin noch für ein Drittel der Patientinnen.

Wie sah das Nebenwirkungsprofil aus? Das Nebenwirkungsprofil von Neratinib zeigte die bekannten Klasseneffekte von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren mit insgesamt niedriger Ausprägung der schweren Nebenwirkungen. Einzig die Grad-3-Diarrhoerate fiel mit 39 % besonders auf. Aber gerade dieser Wert ist dadurch zu erklären, dass in der ExteNET-Studie eine Diarrhoe-Prophylaxe noch nicht vorgesehen war. Dieser Problematik wurde nach Auswertung der Studie mit der sogenannten CONTROL-Studie begegnet. In dieser Studie erhielten Patientinnen systematisch prophylaktische Maßnahmen gegen die Diarrhoe. Dadurch konnte auf der einen Seite die Rate der Grad-3-Diarrhoen um bis zu 20 % gesenkt werden. Aber was für Patientinnen dabei vor allem im Vordergrund steht, ist die kumulative Dauer der Diarrhoe. Diese konnte über alle Schweregrade von 59 auf 14 Tage reduziert werden. Das heißt, im gesamten Therapiezeitraum von einem Jahr ist die Diarrhoe auf zwei Wochen begrenzt, wobei hier, wie schon gesagt, milde Ausprägungen eingeschlossen sind. Diese Prophylaxe fand deshalb auch Einzug in die Fachinformationen und wird heute im klinischen Alltag so umgesetzt.

Zusätzlich ermöglicht ein adäquates Therapiemanagement, zum Beispiel durch Dosisreduktion der oralen Therapie, eine aufgetretene Diarrhoe schnell zu behandeln. Die Diarrhoe ist unter Berücksichtigung dieser Daten heutzutage handhabbar, reversibel und – ich denke, das ist auch wichtig – führt zu keinen Dauerschäden für die Patientinnen.

Sehr geehrte Damen und Herren! Lassen Sie uns hier nochmals betonen, dass wir uns mit einer Neratinib-Therapie bei Patientinnen in der Situation des frühen Mammakarzinoms befinden. Gerade deshalb ist die Balance aus Wirksamkeit, Verträglichkeit so wichtig, da wir mit Neratinib für eine bedeutende Anzahl von Patientinnen verhindern können, dass sie Fernmetastasen entwickeln und damit in eine metastasierte, unheilbare Krankheitssituation überführt werden und letztendlich an der Erkrankung versterben. In Expertenkreisen besteht Konsens, dass heutzutage keine Patientin an Brustkrebs stirbt, wenn sie nicht Fernmetastasen entwickelt.

Zusammenfassend können wir feststellen: HER2- und Hormonrezeptor-positive Patientinnen mit Brustkrebs profitieren von einer Therapie mit Neratinib. Das Risiko, Metastasen in lebenswichtigen Organen oder Knochen zu entwickeln, wird halbiert und damit auch das Risiko, vorzeitig zu versterben. Das Sicherheitsprofil von Neratinib entspricht dem der bekannten Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und ist gut beherrschbar. In der Gesamtschau überwiegt der Nutzen für Patientinnen, weshalb wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Neratinib ableiten. – Wir freuen uns darauf, diese Punkte mit Ihnen zu diskutieren. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Neckermann. Ich knüpfe an das an, was Sie gerade gesagt haben. Wir wissen alle, dass es im Zulassungsverfahren der EMA eine relativ gespaltene Meinung hinsichtlich der Zulassung gab. Elf CHMP-Mitglieder haben sich gegen die Zulassung ausgesprochen, weil sie die erheblichen gastrointestinalen Problemstellungen gegenüber der nur moderat absoluten Differenz bei den Rezidiven gesehen haben. Sie, Herr Dr. Neckermann, haben gerade ausgeführt, dass es zwischenzeitlich eine Prophylaxe hinsichtlich der Grad-3-Diarrhoen gebe, dass es Maßnahmen gebe, mit denen die Grad-3-Diarrhoen reduziert würden und die kumulative Dauer der Diarrhoen begrenzt werden könnte. Das ist seit der Zulassung natürlich eine Weiterentwicklung. Deshalb meine Frage an die Kliniker, Herrn Tesch und Herrn Wörmann: Wie schätzen Sie das Verhältnis von Nutzen und Schaden von Neratinib ein, insbesondere mit Blick auf die gastrointestinale Toxizität unter Würdigung dessen, was Herr Neckermann bezogen auf das Management dieser Nebenwirkungsprofile ausgeführt hat? – Wer möchte das machen? Herr Tesch?

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ja, gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Prof. Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Vielen Dank für die Möglichkeit. Wir haben an der ExteNET-Studie teilgenommen und Patientinnen in die Studie eingebracht und behandelt. Wir kennen das Problem der Diarrhoen mittlerweile sehr gut, weil eine ganze Reihe von anderen Substanzen damit behaftet ist, insbesondere die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren. Diese Nebenwirkung ist relevant. Eine Grad-3-Diarrhoe heißt bis zu sieben flüssige Stühle pro Tag. Aber wir können mit diesen Nebenwirkungen umgehen. Wir können entsprechende Prophylaxen durchführen und auch, wie in der CONTROL-Studie dargestellt worden ist, Nebenwirkungsmanagement muss ein intensives erfolgen. Dieses intensive Nebenwirkungsmanagement beinhaltet die Aufklärung der Patienten, engmaschige Kontrolle, Prophylaxe mit Medikamenten wie Loperamid in ausreichender Dosierung, Substitution von Flüssigkeit, Ernährungsberatung, eventuell Anpassung der Dosis. Wir glauben und haben auch gesehen, dass diese Nebenwirkung gut beherrscht werden kann, von Patienten toleriert wird und dass das eigentlich kein Grund ist, diese Therapie vorzuenthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tesch. – Herr Dr. Rosé, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben sich nicht gemeldet. – Herr Wörmann, bitte, noch zu den Nebenwirkungen und zu dem Verhältnis.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der erste Punkt ist, dass wir uns hier insgesamt auf einem erfreulich sehr hohen Niveau bewegen. Wir wären extrem dankbar, wenn wir über Heilungsraten bei anderen Krankheiten wie beim Mammakarzinom sprechen dürften. Trotzdem lernen wir von der adjuvanten Therapie bei der Chemotherapie, dass die größte Angst der Frauen vor dem Rezidiv und vor den Metastasen besteht, selbst Unterschiede von zwei oder 3 % die Frauen nicht davon abbringen, einer Chemotherapie zuzustimmen, auch wenn das manchmal absolut in diesem Bereich liegt. Der wichtige Punkt für uns ist der, den Hans Tesch genannt hat. Das Entscheidende ist am Anfang das Gespräch mit der Patientin, und die Patientin muss abwägen, wie groß ihre Ängste sind. Vor allem bei den jüngeren ist es eindeutig, dass es die Vermeidung des Rezidivs ist. Bei Älteren mag das eventuell anders ausfallen. Aber die Saldierung findet nicht auf einer Eins-zu-eins-Ebene statt, sondern ist eine konsekutive. Die Patientinnen entscheiden zuerst, was die höchste Priorität ist. Das ist bei der großen Mehrzahl die Vermeidung des Rezidivs. Dann das Management der Nebenwirkungen: Da ist der von Hans Tesch erwähnte Plan inzwischen absolut Standard. Er ist festgeschrieben und Teil der Fachinformation. Die ESMO hat in ihrer Bewertung von Neratinib den Grad A gegeben. Das ist die höchste Bewertung. Das reflektiert den klinischen Gewinn bei der Heilungsrate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. Es hat bei der Protokolländerung vom Oktober 2011 der Studie ExteNET eine Veränderung gegeben. Damals wurde die Rekrutierung neuer Patienten gestoppt und die Nachbeobachtungszeit für die Endpunkte Rezidive und Gesamtüberleben verkürzt. Können Sie uns sagen, was die Ratio für diese Protokolländerung war, die uns ein wenig ratlos hier im Raume sitzen lässt?

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Wenn ich das beantworten darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Rosé.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Die Substanz ist in der Vergangenheit durch mehrere Hände gegangen. Zunächst wurde sie von Wyeth entwickelt. Dann wurde Wyeth von Pfizer gekauft. Schlussendlich hatte PUMA die Substanz übernommen. Der Grund, warum Pfizer damals die Verkürzung der Beobachtungszeit nicht vorgenommen hat, war innerhalb Pfizers eine strategische Überlegung zwischen verschiedenen Produkten, die zu der Zeit in der Entwicklung waren. Deshalb hat Pfizer damals gesagt, sie möchten ihre Investition in diesem Bereich reduzieren und die Studie etwas trunkiert. PUMA hat letztendlich die Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren gesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosé. – Ich habe Frau Biester vom IQWiG, dann Frau Müller von der KBV und Herrn Marx vom GKV-SV. Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Ich habe einen Punkt und eine Frage zu den Diarrhoen und dann noch eine Frage zu der Beobachtungszeit, die Herr Hecken gerade angesprochen hat. Zu den Diarrhoen: Das würde ich gern ein wenig einordnen. Der pU hat in seiner Stellungnahme diese CONTROL-Studie genannt, die nach der Zulassung aufgelegt wurde. Die ist nicht randomisiert. Das birgt erst einmal einige Schwächen. Deshalb muss man schauen, wie valide diese Daten sind. Allerdings finde ich 20 %, wenn das so ist, immer noch viel. Vor allen Dingen aus diesem Congress Abstract, das der pU der Stellungnahme beigelegt hat, geht hervor, dass immer noch über 30 % wegen Diarrhoen abgebrochen haben. Kann der pU das noch einmal einordnen?

Die zweite Frage zu den Diarrhoen ist, dass in der Studie ExteNET auch mit dem Amendment 7 eingeführt wurde, dass den Frauen Loperamid zur Verfügung stehen sollte. Wir wissen aber aus dem EPAR, dass das fast 92 % aus der Gesamtpopulation genommen haben, und für die Teilpopulation weder die, die der pU betrachtet, noch die, die das IQWiG betrachtet hat, stehen diese Daten zur Verfügung. Aber bei 92 % vermute ich, dass fast alle Frauen das genommen haben. Die Frage ist, ob das in diesem Zweijahreszeitraum war. Wie viele Frauen haben in diesem Zweijahreszeitraum Loperamid bekommen? – Das wäre die Frage dazu. Die zweite Frage zu der Heilungsrate stelle ich vielleicht nachher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Rosé.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Es ist so, dass die CONTROL-Studie mehrere Kohorten untersucht. Sie ist nicht randomisiert. Das ist korrekt. Es ist allerdings eine sehr große Studie. Sie wird zum Schluss letztendlich 600 Patientinnen beinhaltet haben, auch in einem Setting, das der ExteNET-Studie eins zu eins vergleichbar ist. Es ist so, dass weiter an der Optimierung des Diarrhoe-Managements geforscht wird. Loperamid ist die eine Möglichkeit. Es gibt aber durchaus die Möglichkeit der Dosiseskalation. Das sind zwei Kohorten, die derzeit laufen. Es wird damit nicht auf 20 %, sondern um 20 % im Grad-3 reduziert. Das heißt, die Kohorte mit der Eskalation hat beispielsweise derzeit die niedrigsten Grad-3-Raten, die nur noch bei 15 % liegen. Wir nehmen an, dass das die optimalste Variante ist, zu eskalieren und letztendlich die Diarrhoe-Prophylaxe mit Loperamid durchzuführen.

Zu Ihrer zweiten Frage in Bezug auf die Loperamid-Therapie bzw. Prophylaxe in der ExteNET: Es war keine strikte Prophylaxe von Beginn an vorgeschrieben. Es war richtig, dass man im Verlauf den Patientinnen Loperamid mit an die Hand gegeben hat. Aber es war keine strikte Prophylaxe, wie es heute beschrieben ist, dass ab dem ersten Tag der Therapie in den ersten zwei Wochen dreimal täglich Loperamid eingenommen wird. Das wurde letztendlich nach Rücksprache zum Teil reaktiv eingesetzt und dann möglicherweise sekundär-prophylaktisch, aber nie primär-prophylaktisch. Deshalb ist die ExteNET-Studie an dieser Stelle mit der Versorgungsrealität heute sicherlich nicht vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosé. – Frau Biester.

Frau Biester: Vielleicht eine Frage an die Kliniker, wie man Loperamid auch als Sekundärprophylaxe einsetzen würde. Ich vermute einmal, da das kein überraschendes unerwünschtes Ereignis ist, würde man da frühzeitig hineingehen. Da wartet man wahrscheinlich nicht eine Woche ab, bis man den Frauen Loperamid geben würde, sodass ich das Argument nicht wirklich zielführend finde.

Der andere Punkt: Wenn Sie sagen, das würde man heute nicht mehr so machen, finde ich, stellt das schon fast die Übertragbarkeit Ihrer Studie infrage. Das ist auch ein schwieriges Argument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Tesch. Bitte.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Zur der Zeit, als die ExteNET-Studie initiiert wurde, gab es in der Tat ein weniger striktes Nebenwirkungsmanagement, als das heute der Fall ist. Wir haben daraus gelernt, vor allem Grad-3-Toxitäten gar nicht erst entstehen zu lassen und die Patientin frühzeitig auf die entsprechenden Maßnahmen, die ich vorhin dargestellt habe,

hinzuweisen. Aber das ist immer ein Thema Compliance, ein Thema bei oralen Therapien. Patienten neigen dazu, es trotz Aufklärung vielleicht nicht ernst genug zu nehmen. Manchmal wird die Supportivtherapie etwas vernachlässigt. Deshalb ist es entscheidend und wichtig, bei solchen Nebenwirkungen frühzeitig und primärprophylaktische Maßnahmen durchzuführen. Die Zeit war damals noch nicht reif dafür, heute macht man das. Man hat daraus gelernt. Darunter sehen wir zumindest kaum Therapieabbrüche, bei TKIs im Allgemeinen, bei Neratinib im Besonderen. Primärprophylaxe ist wichtig und eine ausreichende Dosierung. Auch das wurde sekundärprophylaktisch nicht häufig gemacht. Patienten haben einfach unterdosiert. Heute ist es notwendig, bis zu acht Kapseln Loperamid zu nehmen, um ausreichende Wirksamkeit gegen die Durchfälle zu bekommen. Das ist aus Angst oder Unwissenheit häufig von den Patienten nicht eingenommen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tesch. – Herr Rosé, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Ich möchte zu dem Punkt, den Herr Neckermann im Eingangsstatement nannte, kurz ergänzen. Wir hatten in der ExteNET-Studie kumulativ gesehen, 59 Tage Diarrhoe, und in der Loperamid-Kohorte in der CONTROL-Studie waren es nur noch 14 Tage. Daran sieht man eindeutig, dass es ein anderes Management gab und dass es anders handhabbar ist und adäquat gemanagt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Ich habe dazu keine weiteren Fragen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, dann Herr Marx.

Frau Dr. Müller: Ich wollte einen weiteren Punkt ansprechen, wenn wir mit der Diarrhoe durch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die "negative Doppelbewertung des IQWiG" von einmal der Zeit bis zum Auftreten von schweren UEs wie CTCAE größer Grad 3 insgesamt und zusätzlich von spezifischen schweren UEs. Ich wollte fragen: Könnten Sie vor dem Hintergrund erläutern, da es sich in beiden Fällen um Time-to-Event-Auswertungen der schweren UEs gehandelt hat, ist es so, dass bei den spezifischen UEs die Zeit bis zum ersten Ereignis der jeweiligen Kategorie erfasst wird, bei den schweren UEs insgesamt aber die Zeit bis zum überhaupt Auftreten des ersten Ereignisses. Beispielsweise wenn zuerst, was scheinbar früh auftritt, ein gastrointestinales Ereignis auftritt, wird eine später auftretende Fatigue nicht mehr erfasst. Würden Sie sagen, es handelt sich hier um eine teilweise Doppelerfassung, weitgehende Doppelerfassung? Wie würden Sie das interpretieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rosé.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Vielen Dank. Die Diarrhoe und die damit zusammenhängenden Ereignisse wie Oberbauchbeschwerden, durchaus auch Übelkeit und Erbrechen, Dinge, die durch die Diarrhoe mit beeinflusst sind, sind die Leittoxizität der Substanz. Wir gehen davon aus, dass das Toxizitätsbild zu großen Teilen durch dieses Event dominiert wird. Das wäre dazu unsere Stellungnahme, dass wir davon ausgehen, dass die Diarrhoe diese Kategorien beeinflusst hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das war nicht ganz die Frage, die ich gestellt habe. Das ist klar, und da sind sich alle einig, dass Diarrhoe im Nebenwirkungsprofil die Leittoxizität ist. Es ging mehr um diese Doppelerfassungsfrage, die Sie angesprochen hatten, dass ein schweres UE einmal in der Gesamtkategorie gewertet wird und dann noch einmal beim spezifischen UE als weiterer Nachteil. So hatte ich das verstanden. Da wollte ich fragen, ob das aus Ihrer Sicht eine vollständige oder eine teilweise Doppelerfassung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosé.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Die Diarrhoe ist ein Ereignis, das in der Regel sehr früh eintritt. Für alle Grade ist es letztendlich nach zwei Tagen der Fall und für die Grad-3 nach acht Tagen. Daran sieht man, denke ich, dass die Diarrhoe sicherlich das federführende Ereignis ist, das diese Kategorien beeinflusst hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller

Frau Dr. Müller: Ich lasse das erst einmal. Es ging in eine andere Richtung. Darf ich noch eine Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Müller: Das ist eine ganz andere, dieses Mal an die DGHO: In dieser Studie wurden keine Männer untersucht. Wie sehen Sie den Stellenwert bei HER2-positiven, HRpositiven Patienten von männlichen Brustkrebspatienten? Stellen die Männer aus Ihrer Sicht hier eine relevante Subgruppe dar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tesch, bitte.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich sehe das eher nicht so, obwohl wir uns wünschen würden, dass Männer nicht ausgeschlossen werden. Aber der Anteil der Männer beim Mammakarzinom ist circa 1 %, 2 %. HER2-positive sehe ich extrem selten. Daher, glaube ich, ist das einerseits verständlich. Aber der Wunsch wäre, dass Männer in Zukunft nicht mehr ausgeschlossen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Ergänzung dazu: Fast alle Mammakarzinome beim Mann sind Hormonrezeptor-positiv und sehr selten HER2-negativ. Das macht es problematisch. Sie haben vielleicht trotzdem bei unserer Stellungnahme gemerkt, wir haben dort getrennt zwischen Patient, wenn wir generisch über die Indikation reden, und Patientin, wenn wir über die Studie geredet haben. Wir gehen im Moment davon aus, dass wir einen Evidenztransfer machen, wenn wir einen Patienten haben, der HER2-positiv und Hormonrezeptor-positiv ist – mit entsprechenden Risikokonstellationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Ich würde gern in Erfahrung bringen, wie Sie die Aussagekraft der Daten einschätzen, da wir nur einen zweijährigen Datenschnitt zur Verfügung haben und wir 3,9 % bzw. 9 % Rezidive sehen. Wie schätzen

Sie diese Daten im Vergleich dazu ein, dass wir im Anwendungsgebiet teilweise Fünfjahresbeobachtungsdaten haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte, dann Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Frage ist: Da die Daten vom Unterschied her sehr überzeugend sind und der Unterschied signifikant ist, glauben wir, dass es zum jetzigen Zeitpunkt richtig ist, dass uns die Substanz zur Verfügung steht. Ich glaube aber auch, dass wir unbedingt eine spätere Auswertung brauchen. Dann sollte geschaut werden, ob das jetzt festgeschriebene Management so umgesetzt wird, wie wir uns das vorstellen, wie wir es in den Praxen erleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. - Herr Tesch, bitte.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Dem kann ich mich nur anschließen. Die Beobachtungszeit ist relevant und zeigt signifikant positive Ergebnisse. Es ist wichtig, Langzeitbeobachtung über fünf, zehn Jahre zu haben, die wir derzeit aus der Studie noch nicht ablesen können. Aber derzeit ist es wichtig, aus der relativ kurzen Beobachtungszeit diese positiven Ergebnisse zu bekommen und den Patienten zu vermitteln, dass die Zulassung da ist. Für die Patientinnen bedeutet das, bereits Shots zu dem frühen Zeitpunkt zu geben, wobei die meisten Ereignisse in den ersten zwei bis drei Jahren stattfinden, dass wir hiermit einen wichtigen Beitrag zur Senkung der Rezidivrate leisten können. Zum späteren Zeitpunkt kommt es vor allem darauf an, Gesamtüberlebensdaten zu bekommen. Aber da die Ereignisse noch zu wenige sind, kann das erst nach etlichen Jahren passieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Frau Biester und Frau Müller.

Frau Biester: Ich hatte eigentlich die Frage, die Herr Marx gerade gestellt hat. Vielleicht ergänzend die Nachfrage an die Kliniker: Was wäre ein Mindestbeobachtungszeitraum, der aussagekräftige Daten zu diesen Endpunkten wie zum Beispiel Rezidive geben würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir schauen bei dem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom auf viele Jahre. Das heißt, nach fünf und nach zehn Jahren schauen wir uns Datenschnitte an. So sind die großen Metaanalysen angelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Sehen Sie das genauso, Herr Tesch?

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ja. Das HER2-positive Mammakarzinom ist noch aggressiver als das Hormonrezeptor-positive. Wir haben diese Subgruppe der triple-positiven. Aber wir sehen auch da schon nach zwei, drei Jahren meistens bei den Studien, wie auch beim Pertuzumab, positive Ergebnisse. Das heißt, zwei bis drei Jahre sind belastbar, fünf Jahre sind besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Biester.

Frau Biester: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Daran würde ich anknüpfen. Wir haben das Problem – Herr Prof. Hecken, Sie haben es schon angesprochen – der zahlreichen Amendments, die zu einem Abbruch der Erhebung bzw. der Nachbeobachtung und erneuten Wiederaufnahme geführt haben. Im Prinzip liegt ein Fünfjahresdatenschnitt vor, wenn auch nicht für overall survival bisher

auswertbar. Der pU hat Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die sich mit der Frage beschäftigen, ob man spätere Daten verwenden kann, allerdings erneut in der Population aller Hormonrezeptor-positiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit dem Abschluss der Trastuzumab-Therapie. Das IQWiG dagegen hat die zulassungskonforme Subgruppenanalyse einer Trastuzumab-Therapie vorgenommen, die weniger als ein Jahr zurückliegt. Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer dazu ausführen, warum sie diese etwas weitere Population in dem Fall gewählt haben. Davon ist abhängig, ob man sich eventuelle Sensitivitätsanalysen ansehen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön – Herr Rosé, bitte.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Wir haben die Population sämtlicher Hormonrezeptor-positiven Patienten einbezogen, um die Robustheit der Daten auch für die Subgruppenanalysen zu gewährleisten, weil wir davon ausgehen, dass das Risiko, wie vorher seitens der Kliniker geschildet, beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom über die Dauer weiterhin hoch ist. Das ist etwas anders als bei den Hormonrezeptor-negativen Patientinnen.

Ich möchte gern kurz korrigieren: Wir haben nicht nur Daten oder Sensitivitätsanalysen zu der Population unseres Nutzendossiers eingereicht, sondern auch die Population der Patientinnen des IQWiG betrachtet, die Neratinib innerhalb eines Jahres begonnen haben. Dort haben wir auch die Rezidivrate betrachtet. In dieser Gruppe lag, ohne dass man Sensitivitätsanalysen und Ersetzungen vorgenommen hat, das relative Risiko bei 0,44; das heißt, eins zu eins konsistent mit den Daten der Gesamtpopulation, die wir eingereicht hatten. Die Ersetzungsstrategien, die wir vorgenommen haben, unterstützen die Analyse und zeigen die Robustheit der Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosé. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Okay, dann habe ich das jetzt verstanden. Sie haben die größere Population gewählt, um eine robustere Datengrundlage zu haben und sehen aufgrund des Anteils, nehme ich an, der Patienten, deren Trastuzumab-Therapie schon länger zurücklag, hier kein Risiko einer Effektmodifikation, die die Ergebnisse unsicher macht.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Das war Teil der Subgruppenanalysen. Das hat dort keine Effektmodifikation ergeben. Korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Okay, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Biester,

Frau Biester: Wir hatten bei uns in der Überprüfung geprüft, ob das ein Powerproblem sein könnte. Wir sehen das nicht so. Ich finde, das Vorgehen widerspricht ein wenig dem inhaltlichen Vorgehen in der Studie, weil der pU im Amendment 3 selber eine Anpassung der Populationsrekrutierung vorgenommen hat und dort nur noch solche Frauen eingeschlossen wurden, deren Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr her ist. Kann der pU dazu noch etwas sagen? Ich finde, das passt nicht zusammen.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Sehr gerne. Es ging damals um die Gesamtpopulation. Damals waren Hormonrezeptor-negative Patientinnen ebenfalls in der Population beinhaltet. Wenn man sich die beiden Populationen Hormonrezeptor-negativ und

Hormonrezeptor-positiv der HER2-positiven Patientinnen anschaut, ist es so, dass sich das Risiko der Rezidive, gerade bei den Hormonrezeptor-negativen, in einer asymptotischen Kurve zeigt. Das Risiko ist nach vier bis fünf Jahren relativ gering, während hingegen das Risiko der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen nahezu linear verläuft, bis über zehn Jahre und weiter. Insofern sind es zwei unterschiedliche Risikoprofile. Damit haben wir es als gerechtfertigt angesehen, diese Population weiter in die Betrachtung einzubeziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte jemand von den Klinikern noch etwas dazu sagen? – Herr Tesch? – Ja. Bitte.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Man hat auch aus den letzten zehn Jahren gelernt, dass die beiden Populationen biologisch und klinisch unterschiedlich sind. Das triple-positive und das Hormonrezeptor-negative HER2-positive Mammakarzinom sind anders genetisch, biologisch, klinisch, und werden in Zukunft separat in Studien untersucht. Man muss sich von vornherein diese Daten vergegenwärtigen und sagen, die neuen Konzepte haben andere Prioritäten bzw. nehmen andere zu diesen Themen Stellung. Es werden vermutlich deshalb für die beiden Populationen in Zukunft andere Standards gesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tesch. – Frau Biester.

Frau Biester: Die Antwort von Herrn Rosé bezog sich nicht auf meine Frage. Mein Punkt bezog sich darauf, wie lange die Trastuzumab-Therapie her ist und nicht auf den Rezeptorstatus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosé.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Das ist letztendlich miteinander verbunden. Es geht darum, dass Sie die Frage gestellt haben, warum für die Gesamtpopulation eine Einschränkung vorgenommen wurde. Diese Einschränkung wurde damals vorgenommen, weil das Gesamtrisiko der Population dominiert durch die Hormonrezeptor-negativen Patientinnen im ersten Jahr natürlich hoch ist. Deshalb hat man damals gesagt – das waren nach meiner Erinnerung die Daten der HERA-Studie –, dass man dort die Population eingeschränkt hat. Das Wissen über die Hormonrezeptor-positive/negative Situation wurde damals erst entwickelt. Insofern hat man dann mit der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund der Subgruppenanalysen darüber diskutiert, welche Population für Neratinib die geeignete Population ist. Auf dieser Einschränkung beruhend mit den Hormonrezeptor-positiven haben wir unsere Dossierbeschreibung vorgenommen. Wir sehen ein kontinuierlich hohes Risiko für die Patientinnen, die Hormonrezeptor-positiv sind. Aufgrund dessen haben wir die Population bezüglich der Zeit nicht eingeschränkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosé. – Frau Biester.

Frau Biester: Keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer hat weitere Fragen? – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe nur eine kurze Frage. Die Hormonrezeptor-positiven Patienten haben eine adjuvante, endokrine Therapie bekommen. Ich habe darüber keine Angaben gefunden. Können Sie uns kurz Auskunft darüber geben, welche adjuvanten endokrinen Therapien eingesetzt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosé.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Sehr gerne. Das ist normaler Standard entsprechend der Leitlinien. Etwa 95 % sämtlicher Hormonrezeptor-positiven Patienten hatten eine begleitende antihormonelle Therapie. Das ist die übliche Vorgehensweise, wie sie in den Leitlinien steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine Fragen mehr. Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit, aus seiner Sicht die letzte Dreiviertelstunde zusammenzufassen. Wer macht das? – Bitte schön.

Herr Lorenz (Pierre Fabre Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrtes Auditorium! Vielen Dank für die rege Beteiligung an der Diskussion. Neratinib halbiert nahezu das Risiko von Patientinnen mit HER2-positivem, Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, ein Rezidiv zu bekommen und damit den Übergang in eine meist palliative Situation. Die Therapie ist leider nicht nebenwirkungsfrei. Hervorstechend ist die Nebenwirkung Diarrhoe. Dabei muss man aber auch sagen, dass hier die Messung gegen Placebo gelaufen ist und daher vielleicht die hohen Raten zu erklären sind. Die Diarrhoen sind aber, wie die CONTROL-Studie zeigt, sehr gut beherrschbar, reversibel und zeitlich limitiert. Ich bin sicher, dass Sie beide Aspekte in der Gesamtschau entsprechend ihrer Ausbreitung würdigen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Lorenz, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was wir ergänzend diskutiert haben, selbstverständlich zusätzlich zur Dossierbewertung in unsere Endbeurteilung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die im Laufe des Tages nicht noch einmal zugeschaltet werden, einen schönen Resttag. Danke schön. Damit endet diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:53 Uhr

2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-163 Neratinib

Stand: August 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Neratinib

zur erweiterten adjuvanten Behandlung von HR positivem und HER-2 positivem Brustkrebs im Frühstadium

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet". Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für: - Hormonrezeptor-negative Mammakarzinome - fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinome
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen: - Strahlentherapie - Radiomenolyse - Ovarektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Pertuzumab: Beschluss vom 19.05.2016 (01.10.2013) - Pertuzumab: Beschluss vom 18.02.2016 - Pertuzumab (adjuvant): Beschluss vom 20.12.2018
	Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in Kraft getreten am 20. März 2019: - Protonentherapie beim Mammakarzinom
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet		
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet de (Toyt aus Eachinformation)		
Zu bewertendes /	Arzneimittel:		
Neratinib L01XE45 Nerlynx®	Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Nerlynx [®] ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/ amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist.		
Antiestrogene:			
Tamoxifen L02BA01 z.B. Nolvadex®	 Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms Metastasierendes Mammakarzinom 		
Aromatase-Inhib	pitoren (nicht-steroidal):		
Anastrozol L02BG03 z.B. Arimidex [®]	 Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben. 		
Letrozol L02BG04 z.B. Femara [®]	 Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist. 		

Aromatase-Inhibit	oren (steroidal):
Exemestan L02BG06 z.B. Aromasin [®]	 adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Gonadotropin-Rel	easing-Hormon-Analoga:
Leuprorelin L02AE02 z.B. Enantone- Gyn [®]	 Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. []
Goserelin L02AE03 Zoladex-Gyn [®]	 Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. []
Zytotoxische Che	motherapien:
Cyclophosphamid L01AA01 z.B. Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: • Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie • Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02 z.B. Taxotere®	Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: Operablem, nodal positiven Brustkrebs Operablem, nodal negativem Brustkrebs
Doxorubicin L01DB01 z.B. Adrimedac®	Mammakarzinom []
Epirubicin L01DB03 z.B. Riboepi [®]	Mammakarzinom []
Fluorouracil L01BC02 z.B. Benda-5 FU®	 Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms

Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat- GRY [®]	 Mammakarzinome: in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. [] 	
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®	soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom	
HER2-gerichtete	Therapien	
Trastuzumab L01XC03 Herceptin [®]	Brustkrebs im Frühstadium Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: • nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend). • nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel. • in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin. • in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser.	
Pertuzumab L01XC13 Perjeta [®]	 Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur: neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko 	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-163 (Neratinib)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 12. August 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	
2 Systematische Recherche	
3 Ergebnisse	
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews/	6
3.3 Systematische Reviews	6
3.4 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

ASCO American Society of Clinical Oncology

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GIN Guidelines International Network

GoR Grade of Recommendations

HER2 Human epidermal growth factor receptor 2

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI Konfidenzintervall

LL Leitlinie

LoE Level of Evidence

NCCN National Comprehensive Cancer Network

NICE National Institute for Health and Care Excellence

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TRIP Turn Research into Practice Database

WHO World Health Organization

1 Indikation

Weitere adjuvante Behandlung von Patienten mit Hormonrezeptor-positiven und HER2-positiven Brustkrebs im Frühstadium nach adjuvanter Behandlung mit Trastuzumab und/oder Chemotherapie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 09.11.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 25.07.2019. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1951 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. Insgesamt ergab dies 6 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung).

Anwendungsgebiet

In Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2016 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel – Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) vom 18.02.2016

Anwendungsgebiet

In Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews/

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews oder Systematischen Reviews für die vorliegende Indikation identifiziert.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [4].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.1

Fragestellung

Langversion 4.1 – September 2018; AWMF-Registernummer: 032-045OL

Die Ziele der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und den ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die 3. Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- LL-Adaptation; Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

 Für die 17 Schlüsselfragen zu den Themen, die nicht durch die Adaptation bestehender LL aktualisiert werden konnten, wurden zw. 06.4.2016 und 02.11.2016 systematische Primärliteraturrecherchen durchgeführt

LoE

Nach Oxford 2009

<u>GoR</u>

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
Α	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
В	Empfehlung	sollte/ sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Empfehlungen

Die LL enthält keine für das vorliegende AWG spezifischen Empfehlungen.

4.7. Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

4.7.3. Adjuvante Chemotherapie

4.55.	Evidenzbasierte Empfehlungen		
	Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie		
Empfehlungsgrad B	 a.) Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki67 hoch) Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk mul- 		
Level of Evidence	tigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall) Quellen: [180, 363, 751-754]		
	Starker Konsens		
Empfehlungsgrad	b.) Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.		
Level of Evidence	Quellen: [753, 755-759]		
	Starker Konsens		

4.56.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Verabreichung der Zytostatika
Empfehlungsgrad B	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence	Quellen: [760-762] [763-765]
	Starker Konsens

4.57.	Evidenzbasierte Empfehlung		
	Anthrazyklin/Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie		
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.		
	Starker Konsens		
Empfehlungsgrad O	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (< 3 befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.		
	Konsens		
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18–24 Wochen dauern.		
	Konsens		
Level of Evidence	Quellen: [751, 761, 766-774]		

Die durch Daten des Oxford Overviews (EBCTCG) nachgewiesenen positiven Effekte einer adjuvanten Chemotherapie auf die Rezidiv- und Sterberisiken sind am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren ausgeprägt. Ein Nutzen ist auch für postmenopausale Frauen gegeben [753].

Die Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie mit Taxanen wird durch aktuelle Studienergebnisse untermauert. Vor allem Frauen mit Lymphknotenbefall bzw. mit nodal-negativen Karzinomen und zusätzlichen Risikokriterien (z. B. G2/3, ER- und PgR-negativ, pT > 2 cm, Alter < 35 Jahre [775]) profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie [752, 763, 766-769, 771, 775-778].

Mehrere effektive Regime stehen zur Verfügung. Gegen einen adäquaten Anthrazylin-Standard wurden getestet: FEC $x \to Doc x \ 3$ (PACS-01), $3 \times FEC \to 8 \times Pac$ weekly sowie DocAC ("TAC", BCIRG 006) [771, 775, 778, 779]. $6 \times DocAC$ und $4 \times AC \to 4 \times Doc$ sind äquieffektiv, unterscheiden sich aber in ihrem Nebenwirkungsspektrum.

In der Sequenz nach 4 x AC sind 4 x Docetaxel alle 3 Wochen (100 mg/m2) und 12 x Paclitaxel wöchentlich (80 mg/m2) als gleichwertig anzusehen [752, 780]. Die Sequenz 4 Zyklen AC – 4 x Paclitaxel q21 ("Henderson-like") ist 6 x CEF unterlegen (MA-21 [781]).

Die Zweifachkombination 4 x DocC (TC) ist hinsichtlich DFS und OS dem alten Standard 4 x AC überlegen und vermeidet anthrazyklinassoziierte Toxizitäten [613, 782].

Generell scheint die Gabe einer längeren adjuvanten Chemotherapie vorteilhaft, wie der Vergleich von 4 Zyklen vs. 8 Zyklen gezeigt hat [759, 769]. Mehrere Studien zeigen, dass 6 Zyklen TC für bestimmte Patientengruppen genauso wirksam sind wie eine Anthrazyklin-taxanhaltige Sequenztherapie. Ob diese aktuellen Wirksamkeitsdaten für 6 Zyklen

TC auch für 4 Zyklen TC zutreffen, kann derzeit anhand der vorliegenden Da-tenlage nicht entschieden werden. Eine entsprechende Verkürzung der Zyklenzahl sollte daher nur bei nicht tolerablen Toxizitäten erfolgen.

In der dänischen DBCG-07-READ Studie bei TOPO2A-normalem frühen Mammakarzinom zeigte sich kein Unterschied bei DFS und OS für 6x TC vs. 3x EC – 3x DOC [773]. Die WSG-PlanB-Studie zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen 6x TC und 4x EC – 4x Docetaxel beim HER2-negativen frühen Mammakarzinom [774]. Die gepoolte Analyse von 3 US-Studien (ABC Trials) konnte formal die non-inferiority zwischen 6x TC und einer anthrazyklin-taxanhaltigen Sequenztherapie nicht bestätigen (iDFS HR 1.202; 95% KI 0,97-1,49 bei einem vordefinierten Grenzwert von 1,18). Der absolute Unterscheid zwischen beiden Armen war jedoch gering (Differenz 4-Jahres iDFS 2,5%) und Subgruppenanalysen zeigten, dass der größte Nutzen zugunsten der einer anthrazyklin-taxanhaltigen Sequenztherapie bei einem hohen klinischen Risiko (z.B. > 3 befallene Lymphknoten) zu finden war [772].

Der Stellenwert von neuen Substanzen in der adjuvanten Therapie (z. B. Gemcitabine, Capecitabine) als vierte Substanz zusätzlich zu Anthrazyklinen, Taxanen und Cyclophosphamid kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Während die Hinzunahme von Gemcitabine nicht mit einem Vorteil verbunden ist [783], lassen einige Daten für Capecitabine einen Trend hinsichtlich einer weiteren Verbesserung von DFS bzw. OS erkennen [784, 785]. Diese Verbesserung war jedoch mit einer erhöhten Toxizität verbunden [784, 785]. In der FinXX-Studie war die Verbesserung von DFS und OS nach 5 Jahren im Gesamtkollektiv nicht mehr signifikant, nur noch bei Risikopatientinnen (trip-le-negativ, > 3 LK), Cave:

In neueren Studien konnte eine höhere Wirksamkeit der dosisdichten (q2w) [761, 765] bzw. der dosisintensivierten dosisdichten Chemotherapie [764, 787] im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie (q3w) gezeigt werden. Insbesondere für Patientinnen mit hohem Risiko (≥ 4 befallene LK) ist die dosisintensivierte dosisdichte Chemotherapie (ETC) ein Standardregime. Patientinnen mit niedrigen oder moderaten Rezidivrisiko hingegen profitieren nicht von einer dosisdichten Therapie im Vergleich zu einer Standardchemotherapie [788, 789].

Myeloablative Hochdosis-Chemotherapien haben derzeit keinen Stellenwert in unselektierten Hochrisikokollektiven: Sie zeigen verglichen mit konventioneller Chemotherapie ein besseres ereignisfreies Überleben, das Gesamtüberleben bleibt jedoch unbeeinflusst [790, 791]. Therapieassoziierte Sterblichkeit und Nebenwirkungen sind signifikant erhöht [791, 792].

4.7.5. Antikörpertherapie

4.63.	Evidenz- /konsensbasierte Empfehlungen	
	Indikationen für eine Antikörpertherapie	
Empfehlungsgrad	a.) Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 1 cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Anthrazyklin gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erhalten. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.	
Level of Evidence	Leitlinienadaptation: [29, 180]	
1b	De-novo-Recherche: [809]	
	Starker Konsens	
Empfehlungsgrad B	b.) Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sollte vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.	
Level of Evidence	ce Quelle: [810]	
2a		
	Starker Konsens	
EK	c.) Wenn die Indikation für eine Chemotherapie bei HER2+-Tumoren = 5 mm vorliegt, sollte zusätzlich Trastuzumab gegeben werden.</th	
	TCH (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) kann über 6 Zyklen alle 3 Wochen adjuvant ebenfalls empfohlen werden. Die Kardiotoxizität ist geringer als nach Anthrazyklinen.	
	Konsens	

[...] Fünf Studien haben unabhängig voneinander gezeigt, dass durch die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab in Sequenz oder Kombination mit einer Standard-Chemotherapie die Rezidivrate bei HER2-überexprimierenden Tumoren konsistent um relativ 45% bis 50% und die Mortalität um ca. 30% gesenkt werden [810, 817-830] [831].

In einer Metaanalyse mit einer Nachbeobachtungszeit von 2,9 bis 5,5 Jahren (Medianwerte der untersuchten Studien) konnte gezeigt werden, dass die simultane Therapie (Trastuzumab simultan zur Taxan-Phase des eingesetzten adjuvanten Chemothera-pieschemas) der sequenziellen Therapie mit Trastuzumab nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie wahrscheinlich überlegen ist: für DFS HRsim = 0.62 vs. HRseg = 0.74, für OS signifikanter Benefit nur bei simultaner Applikation mit einer HRsim = 0,68 [809, 810].

Mehrere retrospektive Fallserien zeigen, dass auch bei Patientinnen mit kleinen Tumoren (Durchmesser < 1 cm) mit HER2-Überexpression ein vergleichsweise erhöhtes Rezidivrisiko besteht (im Vergleich zu Patientinnen mit HÉR2negativen Tumoren). Aus Fallserien und aus den vorhandenen Studien kann geschlossen werden, dass auch diese Patientinnen von einer Trastuzumab-Therapie profitieren können.

Auch bei Patientinnen mit kleinen Tumoren (Durchmesser < 1 cm) und pN0 sollte eine Chemotherapie und damit Trastuzumab nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Diskussion mit der Patientin erwogen werden, wenn das Metastasierungsrisiko in den ersten 10 Jahren über 10% liegt. Zu berücksichtigen sind bei der Abschätzung des Basisrisikos insbesondere ein negativer Hormonrezeptorstatus, ein hohes Grading sowie das Vorliegen einer Lymphoder Hämangiosis carcinomatosa [809, 830, 832-840].

Die adiuvante Behandlung mit Trastuzumab ist bei Patientinnen mit nodal-positiven Tumoren und nodal-negativen Tumoren ≥ 1 cm Durchmesser mit HER2-Überexpression grundsätzlich indiziert. Die Dauer der Therapie beträgt ein Jahr. Die Infusionen können in wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Intervallen durchgeführt werden. Zur Dauer der Therapie wurden zusätzliche Studien durchgeführt. Der Zweijahresarm der Hera-Studie ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Einjahresarm [841]. Die Phare-Studie verglich ein halbes Jahr mit einem Jahr Trastuzumab und es konnte nicht gezeigt werden, dass die kürzere Dauer nicht unterlegen ist. Damit bleibt ein Jahr Trastuzumabtherapie der Standard [842, 843].

Weitere Voraussetzung für eine adjuvante Trastuzumab-Behandlung ist eine adäquate Herzfunktion. Auch ein Monitoring der linksventrikulären Auswurffraktion während der Therapie ist obligat, da Trastuzumab insbesondere nach Anthrazyklinen bis zu 4,1% klinisch relevante Herzinsuffizienzen (NYHA III/IV) hervorrufen kann [823, 844]. In der retrospektiven Analyse scheint dies vor allem ältere Patientinnen (> 50 Jahre) mit kardialen Vorerkrankungen zu betreffen. Die 3-Jahres-Analyse der amerikanischen Studien ergab keine erhöhte Spätkardiotoxizität, sie lag nach 3 Jahren bei 2,5%. Die Langzeit-ergebnisse der NSABP /NCCTG, der Hera-Studie sowie der BCIRG-Studie ergaben, dass nach 18 Monaten keine zusätzlichen Trastuzumab-bedingten Kardiotoxizitäten mehr vorkommen [829-831, 843].

In der Cochrane-Analyse von Moia et al. (2012) werden die absoluten Vorteile und Risiken wie folgt zusammengefasst: Die Mortalität wird durch Trastuzumab um 30% relativ gesenkt und das kardiale Risiko ist fünfmal höher verglichen mit der Chemotherapie alleine. Wenn man 1.000 Patientinnen mit Chemotherapie ohne Trastuzumab behandelt, überleben 900 und 5 haben eine Kardiotoxizität.

Wenn man 1.000 Patientinnen mit Chemotherapie und Trastuzumab behandelt, überleben 933 (also 33 mehr als ohne Trastuzumab), 740 überleben ohne Krankheitsrückfall (95 mehr als im Arm ohne Trastuzumab) und 26 würden kardiotoxische Nebenwirkungen haben (also 21 mehr als ohne Trastuzumab). Diese Cochrane-Publikation bezieht sich auf die Analyse aus 2010. In der Zwischenzeit liegen von den genannten Studien die Langzeitdaten vor. Es traten keine zusätzlichen Kardiotoxizitäten auf.

Referenzen aus Leitlinie

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014].

180. NZGG. Management of Early Breast Cancer - Evidence-based Best Practice Guideline. New Zealand Guidelines

Group 2009 01.09.2016].
236. Collins, L.C., et al., Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from

753. Peto, R., et al., Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet, 2012. 379(9814): p. 432-44.

754. Reviews., E., Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Review., 2003.

755. Budman, D.R., et al., Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. J Natl Cancer Inst, 1998. 90(16): p. 1205-11.

756. Fisher, B., et al., Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol, 1997. 15(5): p. 1858-69.

757. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol, 2001. 19(3):

758. Fumoleau, P., et al., Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. J Clin Oncol, 2003. 21(2): p. 298-305.

759. Swain, S.M., et al., Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. N Engl J Med, 2010. 362(22): p. 2053-65.

760. Bonadonna, G., M. Zambetti, and P. Valagussa, Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. Jama, 1995. 273(7): p. 542-7.

- 761. Citron, M.L., et al., Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol, 2003. 21(8): p. 1431-9.
- 762. Eiermann, W., et al., Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. J Clin Oncol, 2011. 29(29): p. 3877-84.
- 763. Francis, P., et al., Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(2): p. 121-33.
- 764. Moebus, V., et al., Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. J Clin Oncol, 2010. 28(17): p. 2874-80.
- 765. Del Mastro, L., et al., Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet, 2015. 385(9980): p. 1863-72.
- 766. Bria, E., et al., Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. Cancer, 2006. 106(11): p. 2337-44.
- 767. Clavarezza, M., L. Del Mastro, and M. Venturini, Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. Ann Oncol, 2006. 17 Suppl 7: p. vii22-6.
- 768. Estevez, L.G., et al., Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. Cancer Treat Rev. 2007. 33(5): p. 474-83.
- 769. Henderson, I.C., et al., Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol, 2003. 21(6): p. 976-83.
- 770. Mamounas, E.P., et al., Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol, 2005. 23(16): p. 3686-96.
- 771. Roche, H., et al., Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol, 2006. 24(36): p. 5664-71.
- 772. Blum, J.L., et al., Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol, 2017: p. Jco2016714147.
- 773. Ejlertsen, B., et al., Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. J Clin Oncol, 2017: p. Jco2017723494.
- 774. Harbeck, N., et al., Prospective WSG phase III PlanB trial: Final analysis of adjuvant 4xEC→ 4x doc vs. 6x docetaxel/cyclophosphamide in patients with high clinical risk and intermediate-to-high genomic risk HER2-negative, early breast cancer. 2017, American Society of Clinical Oncology.
- 775. Martin, M., et al., Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. N Engl J Med, 2010. 363(23): p. 2200-10.
- 776. Bedard, P.L., A. Di Leo, and M.J. Piccart-Gebhart, Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. Nat Rev Clin Oncol, 2010. 7(1): p. 22-36.
- 777. Mamounas, E.P. Evaluating the use of paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in patients with breast cancer and positive axillary node. in Proceedings from the NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer. 2000.
- 778. Martin, M., et al., Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med, 2005. 352(22): p. 2302-13.
- 779. Martín, M., et al., Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, 2008. 100(11): p. 805-814.
- 780. Sparano, J.Á., et al., Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med, 2008. 358(16): p. 1663-71.
- 781. Burnell, M., et al., Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 77-82.
- 782. Jones, S., et al., Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol, 2009. 27(8): p. 1177-83.
- 783. Poole, C., et al., tAnGo: a randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early-stage breast cancer (EBC). Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(15_suppl): p. 506-506.
- 784. Joensuu, H., et al., Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2009. 10(12): p. 1145-51.
- 785. O'Shaughnessy, J., et al., Abstract S4-2: First Efficacy Results of a Randomized, Open-Label, Phase III Study of Adjuvant Doxorubicin Plus Cyclophosphamide, Followed by Docetaxel with or without Capecitabine, in High-Risk Early Breast Cancer. 2010, AACR.
- 786. Joensuu, H., et al., Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. J Clin Oncol, 2012. 30(1): p. 11-8.
- 787. Foukakis, T., et al., Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. Jama, 2016. 316(18): p. 1888-1896.
- 788. Śwain, S.M., et al., Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. J Clin Oncol, 2013. 31(26): p. 3197-204.
- 789. Cameron, D., et al., Abstract S3-3: The UK TACT2 Trial: comparison of standard vs accelerated epirubicin in patients requiring chemotherapy for early breast cancer (EBC)(CRUK/05/019). 2012, AACR.
- 790. Berry, D.A., et al., High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. J Clin Oncol, 2011. 29(24): p. 3214-23.
- 791. Farquhar, C.M., et al., High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: systematic review and metaanalysis. Cancer Treat Rev, 2007. 33(4): p. 325-37.

- 792. Farquhar, C., et al., High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. Cd003142.
- 809. Moja, L., et al., Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2012(4): p. Cd006243.
- 810. Petrelli, F. and S. Barni, Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. Medical Oncology, 2012. 29(2): p. 503-510.
- 817. Dahabreh, I.J., et al., Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncologist, 2008. 13(6): p. 620-30.
- 818. Gianni, L., et al., Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2011. 12(3): p. 236-44.
- 819. Joensuu, H., et al., Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med, 2006. 354(8): p. 809-20.
- 820. Madarnas, Y., et al., Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev, 2008. 34(6): p. 539-57.
- 821. Perez, E.A., et al., Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol, 2011. 29(25): p. 3366-73.
- 822. Piccarí-Gebhart, M.J., et al., Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med, 2005. 353(16): p. 1659-72.
- 823. Romond, E.H., et al., Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med, 2005. 353(16): p. 1673-84.
- 824. Slamon, D.J., E.H. Romond, and E.A. Perez, Advances in adjuvant therapy for breast cancer. Clin Adv Hematol Oncol, 2006. 4(3 Suppl 7): p. suppl 1, 4-9; discussion suppl 10; quiz 2 p following suppl 10.
- 825. Smith, I., et al., 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet, 2007. 369(9555): p. 29-36.
- 826. Spielmann, M., et al., Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol, 2009. 27(36): p. 6129-34.
- 827. Viani, G.A., et al., Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer, 2007. 7: p. 153.
- 828. Yin, W., et al., Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. PLoS One, 2011. 6(6): p. e21030.
- 829. Fehrenbacher, L., et al., Distant invasive breast cancer recurrence risk in human epidermal growth factor receptor 2-positive T1a and T1b node-negative localized breast cancer diagnosed from 2000 to 2006: a cohort from an integrated health care delivery system. J Clin Oncol, 2014. 32(20): p. 2151-8.
- 830. Gonzalez-Angulo, A.M., et al., High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol, 2009. 27(34): p. 5700-6.
- 831. Park, Y.H., et al., A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (≤ 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? Breast cancer research and treatment, 2010. 119(3): p. 653-661.
- 832. Banerjee, S. and I.E. Smith, Management of small HER2-positive breast cancers. Lancet Oncol, 2010. 11(12): p. 1193-9.
- 833. Curigliano, G., et al., Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(34): p. 5693-9.
- 834. Horio, A., et al., High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, nodenegative breast cancers. International journal of clinical oncology, 2012. 17(2): p. 131-136.
- 835. Kelly, C.M., et al., Coping with uncertainty: T1a,bN0M0 HER2-positive breast cancer, do we have a treatment threshold? Ann Oncol, 2011. 22(11): p. 2387-93.
- 836. McArthur, H.L., et al., Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. Cancer, 2011. 117(24): p. 5461-8.
- 837. Rodrigues, M.J., et al., Trastuzumab treatment in t1ab, node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast carcinomas. J Clin Oncol, 2010. 28(28): p. e541-2.
- 838. Theriault, R.L., et al., Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. Clin Breast Cancer, 2011. 11(5): p. 325-31.
- 839. Untch, M., et al., Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Ann Oncol, 2008. 19(6): p. 1090-6.
- 840. Zhou, Q., et al., For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures. PLoS One, 2014. 9(1): p. e83646.
- 841. Cameron, D., et al., 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet, 2017. 389(10075): p. 1195-1205.
- 842. Pivot, X., et al., Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. Eur J Cancer, 2015. 51(13): p. 1660-6.
- 843. Dang, C.T., et al., Cardiac Surveillance Guidelines for Trastuzumab-Containing Therapy in Early-Stage Breast Cancer: Getting to the Heart of the Matter. J Clin Oncol, 2016. 34(10): p. 1030-3

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [6].

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment

Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing early and locally advanced breast cancer. It aims to help healthcare professionals offer the right treatments to people, taking into account the person's individual preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitlinien-Update; neue Empfehlungen gekennzeichnet
- · Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- For full details of the evidence and the guideline committee's discussions, see the evidence reviews. Information about how the guideline was developed, including details of the committee: https://www.nice.org.uk/guidance/NG101/history

Recherche/Suchzeitraum:

 Unterschiedlich für verschiedene Leitlinienabschnitte (z.B. adjuvante Chemotherapie: September 2017)

LoE/ GoR:

GRADE-Methodik

Sonstige methodische Hinweise

• Es existieren umfassende SRs zu einzelnen Teilen der Leitlinie, die hier nicht dargestellt werden, und die unter der o.g. Internetadresse abrufbar sind.

Empfehlungen

Die LL enthält keine für das vorliegende AWG spezifischen Empfehlungen.

1.8 Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

- 1.8.1 For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated, offer a regimen that contains both a taxane and an anthracycline. [2018]
- 1.8.2 Discuss with people the benefits and risks of adding a taxane to anthracycline-containing regimens. Topics to discuss include those in table 4 and:
- the benefits of reduced cardiac toxicity and reduced nausea
- the risks of additional side effects, including neuropathy, neutropenia and hypersensitivity

- the different side effects and dosing frequencies of different docetaxel and paclitaxel regimens, and the additional clinic visits that may be needed
- that absolute benefit is proportional to absolute risk of recurrence. [2018]

Table 4 Benefits and risks of adding a taxane to anthracycline-containing regimens and comparison of different taxane regimens

	Effect of adding a taxane to an anthracycline containing regimen	
	3-weekly docetaxel	Weekly or fortnightly paclitaxel
Effect on survival NOTE: The benefit for an individual person will depend on the risk of their cancer returning. For people with low risk of recurrence, the benefits may not outweigh the risks or side effects. Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise.	Some evidence for improved outcomes including reducing the risk of breast cancer returning and increasing the chance of surviving.	
Benefits	Smaller doses of anthracyclines can be used, which can reduce the risk of side effects such as nausea and vomiting. Smaller cumulative doses of individual drugs may reduce long-term side effects, for example, cardiac toxicity and risk of second malignancies.	

Biological therapy

- 1.8.4 Offer adjuvant trastuzumab for people with T1c and above HER2-positive invasive breast cancer, given at 3-week intervals for 1 year in combination with surgery, chemotherapy and radiotherapy as appropriate. [2009, amended 2018]
- 1.8.5 Consider adjuvant trastuzumab for people with T1a/T1b HER2-positive invasive breast cancer, taking into account any comorbidities, prognostic features and possible toxicity of chemotherapy. [2018]
- 1.8.6 Assess cardiac function before starting treatment with trastuzumab. [2009]
- 1.8.7 Use trastuzumab with caution in people with HER2-positive invasive breast cancer who have any of the following:
- a baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) of 55% or less
- a history of, or current, congestive heart failure
- · a history of myocardial infarction
- · angina pectoris needing medication
- cardiomyopathy
- cardiac arrhythmias needing medical treatment
- clinically significant valvular heart disease
- haemodynamic effective pericardial effusion
- poorly controlled hypertension. [2009, amended 2018]

1.8.8 Repeat cardiac function assessments every 3 months during trastuzumab treatment. If the LVEF drops by 10 percentage (ejection) points or more from baseline and to below 50%, suspend trastuzumab treatment. Restart trastuzumab only after reassessing cardiac function and discussing the possible benefits and risks. Cardiac function assessments should also be repeated every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. [2009, amended 2018]

Denduluri N et al., 2018 [1].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update

Fragestellung

- To update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care
 Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early
 breast cancer and adjuvant targeted therapy for breast cancer.
- Questions Addressed in Focused Update
 - Should adjuvant capecitabine be given following completion of standard preoperative anthracycline- and taxane-based combination chemotherapy in patients with earlystageHER2-negative breast cancer with residual invasive disease at surgery?
 - Should 1 year of adjuvant pertuzumab be added to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with early stage HER2-positive breast cancer?
 - Should neratinib be offered as extended adjuvant therapy for patients after combination chemotherapy and trastuzumabbased adjuvant therapy with early-stage, HER2-positive breast cancer?
- Target Population: Patients who are being considered for, or who are receiving, systemic therapy following definitive surgery for early-stage invasive breast cancer, defined largely as invasive cancer anatomic stages I to IIIC
- Target Audience: Medical oncologists, pathologists, surgeons, oncology nurses, patients, and caregivers.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This systematic, review-based guideline product was developed by a multidisciplinary Expert Panel, which included a patient representative and an ASCO guidelines staff member with health research methodology expertise.

- Beteiligung von Patientenvertretern in der LL-Gremium;
- Interessenkonflikte dargelegt; LL-Finanzierung durch ASCO
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusverfahren unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

Recherche/Suchzeitraum:

• PubMed; July 2015 to December of 2017

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits ν harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

<u>GoR</u>

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Guide for Types of Recommendations

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Sonstige methodische Hinweise

Für dieses Update wurde lediglich in PubMed recherchiert

Empfehlungen

Should 1 year of adjuvant pertuzumab be added to trastuzumab-based combination chemotherapy for patients with early-stage, HER2-positive breast cancer?

Recommendation: Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with high-risk, earlystage, HER2-positive breast cancer. (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate.)

Qualifying statements. The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in patients with node-positive, HER2-positive breast cancer in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow-up of 3.8 years, pertuzumab offered a modest disease-free survival (DFS) benefit. The first planned interim analysis did not show an overall survival (OS) benefit in the trial population. (Phase III study APHINITY; low to intermediate overall risk of bias).

There are no data to guide the duration of pertuzumab in patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response.

Should neratinib be offered as extended adjuvant therapy for patients after combination chemotherapy and trastuzumab-based adjuvant therapy with early-stage, HER2-positive breast cancer?

Recommendation: Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib to follow trastuzumab in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer. (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate.) Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.

Qualifying statements. The Expert Panel preferentially favors use of neratinib in patients with HER2-positive, hormone receptor–positive, and node-positive disease. At a median follow-up of 5.2 years, no OS benefit has been observed. Patients who began neratinib within 1 year of trastuzumab completion appeared to derive the greatest benefit.(Phase III study ExteNET, low to intermediate overall risk of bias).

There are no data on the added benefit of neratinib in patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2019 [5].

Breast Cancer; Version 2.2019

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Leitlinien-Update der Version 2.2018

- Repräsentativität der Gremien unklar
- Auswahlprozess der Literatur unklar; keine system. Bewertung der Validität der Studien
- Unklar, ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet wurden

Recherche/Suchzeitraum:

k.A.

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

See NCCN Categories of Evidence and Consensus

NCCN Categories of Preference:

All recommendations are considered appropriate.

See NCCN Categories of Preference.

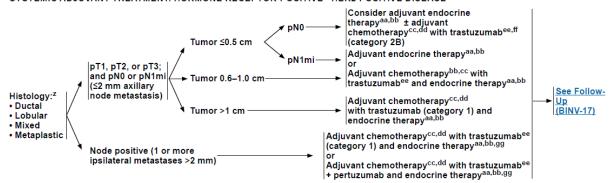
Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie entspricht hinsichtlich ihrer methodischen Qualität nicht einer evidenz- und konsensbasierten Leitlinie, wird aber aufgrund ihrer Aktualität an dieser Stelle ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Systemic adjuvant treatment: Hormone receptor positive – HER-positive Disease

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HORMONE RECEPTOR-POSITIVE - HER2-POSITIVE DISEASE^{d,v}



- dSee Principles of HER2 Testing (BINV-A).

 See Special Considerations for Breast Cancer in Men (BINV-J).
- See Special Considerations for Dreast Carrier III men (DINY-3).

 2 Mixed lobular and ductal carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. For metaplastic carcinoma, the prognostic value of the histologic grading is uncertain. However, when a specific histologic subtype of metaplastic carcinoma is present and accounts for more than 10% of the tumor, the subtype is an independent prognostic variable.

 3 Consider adjuvant bisphosphonate therapy in postmenopausal (natural or induced) patients receiving adjuvant therapy.
- induced) patients receiving adjuvant therapy.

 bb Evidence supports that the magnitude of benefit from surgical or radiation ovarian ablation in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer is similar to that achieved with CMF alone. See Adjuvant Endocrine Therapy (BINV-K).
- ce Chemotherapy and endocrine therapy used as adjuvant therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy. Available data suggest that sequential or concurrent endocrine therapy with radiation therapy is acceptable. See Adjuvant Endocrine Therapy (BINV-K) and Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens (BINV-L).
- dd There are limited data to make chemotherapy recommendations for those >70 y
- of age. <u>See NCCN Clinical Practice Guidelines for Older Adult Oncology.</u>

 ee The prognosis of patients with T1a and T1b tumors that are node negative is uncertain even when HER2 is amplified or overexpressed. This is a population of breast cancer patients that was not studied in the available randomized trials. The decision for use of trastuzumab therapy in this cohort of patients must balance the known toxicities of trastuzumab, such as cardiac toxicity, and the uncertain, absolute benefits that may exist with trastuzumab therapy.
- ff Adjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and trastuzumab (Tolaney et al. NEJM 2015) can be considered for T1,N0,M0, HER2-positive cancers, particularly if the primary cancer is hormone receptor-negative. The absolute benefit of HER2-based systemic chemotherapy is likely negligible in patients with hormone receptor-positive cancers and tumor size bordering on T1mic (<1 mm), when the estimated recurrence risk is less than 5% and endocrine therapy
- remains a viable option for systemic treatment.

 Gensider extended adjuvant neratinib following adjuvant trastuzumab-containing therapy for patients with HR-positive, HER2-positive disease with a perceived high risk of recurrence. The benefit or toxicities associated with extended neratinib in patients who have received pertuzumab is unknown.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2019, 07/02/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved, NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN

BINV-5



4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2019) am 25.07.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from July 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.07.2019

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
4	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treats[tiab] OR treats[tiab] OR treats[tiab] OR treats[tiab] OR therapy[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (HER2*[tiab] OR (human epidermal growth factor receptor*[tiab] AND 2[tiab]) OR erbB2*[tiab] OR primar*[tiab] OR (earl*[tiab] AND (stag*[tiab] OR phase*[tiab])))
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw]) OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR publication [tiab] OR noteations [tw] OR critation [tw] OR critations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR trials [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR



	treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((((((((((((((((((((((((((
9	((#8) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.07.2019

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(((#6) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))



Referenzen

- Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36(23):2433-2443.
- 2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) vom 18 . Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 30.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/#tab/beschluesse.
- 3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 01.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-376/2018-12-20 Geltende-Fassung Pertuzumab-nAWG D-363.pdf.
- 4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 30.07.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2018-09.pdf.
- 5. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Breast Cancer; Version 2.2019 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 30.07.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- 6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 07.2018. London (GBR): 2018. [Zugriff: 30.07.2019]. (NICE guideline; Band 101). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng101.