

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Neratinib (Nerlynx[®])

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten (inkl. Tod) und absolute Häufigkeiten eines peripheren Rezidivs im adjuvanten und post-neoadjuvanten Setting	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Jährliche Hazards und zeitabhängige Hazard Ratios für ein Rezidiv in HER2-positiven Patienten nach HR-Status	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Amino-Transferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCS	Breast Cancer-specific Subscale (Mammakarzinom-spezifische Subskala)
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER	Human epidermal growth factor receptor (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
HR	Hazard Ratio
HR-Status, HR-positiv	Hormonrezeptor-Status, Hormonrezeptor-positiv
ICD	International classification of diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAPK	Mitogen-activated protein kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
mTOR	Mammalian target of rapamycin
n.b.	Nicht berichtet
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

pCR	Pathologische Komplettremission
PI3K	Phosphatidylinositol-3'-Kinase
PT	Preferred Term (Bevorzugter Begriff)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DM1	Trastuzumab-Emtansin
TOI-PFB	Trial Outcome Index – Physical, Functional and Breast-cancer specific (Körperlicher/funktionaler/Mammakarzinom-spezifischer Trial Outcome Index)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pierre Fabre Pharma GmbH
Anschrift:	Jechtinger Str. 13 79111 Freiburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Michael Lorenz
Position:	Head of Market Access Deutschland-Österreich-Schweiz (DACH)
Adresse:	Jechtinger Straße 13, 79111 Freiburg
Telefon:	+ 49 761 45261 - 525
Fax:	-
E-Mail:	Michael.Lorenz@pierre-fabre.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pierre Fabre Médicament
Anschrift:	45 Place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Neratinib
Handelsname:	Nerlynx®
ATC-Code:	L01XE45

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Neratinib ist ein oral verfügbarer, potenter und irreversibler pan-HER-Inhibitor und greift in die Auslösung der MAPK- und PI3K/Akt/mTOR-Signalkaskaden ein: Durch die kovalente, d. h. irreversible, Bindung an einen konservierten Cystein-Rest in der ATP-Bindungstasche von EGFR (HER1), HER2 und HER4 inhibiert Neratinib die Autophosphorylierung der Rezeptoren. Somit wird die nachfolgende Signaltransduktion und Aktivierung der MAPK- und PI3K/Akt/mTOR-Signalwege inhibiert, es kommt zu einem Arrest des Zellzyklus in der G1/S-Phase und daraufhin zur Apoptose der Zelle.

Im Indikationsgebiet von Neratinib sind bislang zwei monoklonale Antikörper und mehrere, zum Teil mit diesen kombinierbare, Chemotherapeutika in Deutschland zugelassen. Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Carboplatin, Cyclophosphamid und Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) sind Chemotherapeutika mit zytotoxischer Wirkung. Diese Therapieoptionen kommen gemäß Leitlinien und Zulassung zur **adjuvanten, neo-adjuvanten und post-neoadjuvanten Therapie** des frühen, HER2-positiven Mammakarzinoms in Frage. Die Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab binden beide an die extrazelluläre Domäne von HER2 und unterbinden so die nachfolgende Signaltransduktion; darüber hinaus sind diese Antikörper Mediatoren für Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität. Das zu bewertende Arzneimittel Neratinib schließt sich an diese Therapien, d.h. an eine Trastuzumab-basierte Therapie, als **extendierte Adjuvanz** an. Bislang wird Neratinib als einziges Arzneimittel zur extendierten adjuvanten Therapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms in den Leitlinien erwähnt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Nerlynx ist indiziert für 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.	31.08.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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	Beobachtendes Abwarten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zum Wirkstoff Neratinib in der erweiterten adjuvanten Behandlung des frühen Mammakarzinoms fand am 12.09.2019 statt (Vorgangsnummer 2019-B-163). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 04.11.2019 festgehalten.

Im Rahmen dieses Gesprächs legte der G-BA **beobachtendes Abwarten** als zVT im Anwendungsgebiet der erweiterten adjuvanten Behandlung des HR-positiven, HER2-überexprimierten/amplifizierten Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist, fest. Pierre Fabre folgt dieser Festlegung des G-BA und legt im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Neratinib Daten aus der internationalen, multizentrischen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ExteNET vor. Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch, dass die zVT beobachtendes Abwarten im Rahmen eines Placebo-Arms umgesetzt werden kann, sofern in der Studie ein den allgemein anerkannten Empfehlungen entsprechendes Untersuchungs- und Follow-Up-Schema in beiden Studienarmen angewandt wird. In der Studie ExteNET wurde eine leitlinienkonforme Operationalisierung der zVT beobachtendes Abwarten vorgenommen, die der Versorgungsrealität in Deutschland entspricht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im Folgenden werden die als fazitrelevant eingestuft Ergebnisse der Studie ExteNET beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die finale Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben ist gemäß Protokoll nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant, eine Interimsanalyse wird ggf. durchgeführt, nachdem 124 Todesfälle beobachtet wurden. Da diese Ereigniszahl bislang nicht erreicht wurde, erfolgte im Rahmen des Dossiers lediglich eine deskriptive Auswertung der bislang beobachteten Todesfälle unter Angabe der Todesursache.

Bis zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Datenschnitts (01.03.2017) wurden im Neratinib-Arm 27 Todesfälle (3,3%) und im Placebo-Arm 33 Todesfälle (4,0%) beobachtet. Es ergibt sich somit ein numerischer Unterschied in der Häufigkeit der Todesfälle zugunsten von Neratinib.

Morbidität

Rezidive

Für die Therapie mit Neratinib zeigt sich gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs oder des Todes (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29; 0,69]; p=0,0002), was einer Risikoreduktion um 55% entspricht.

In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass die extendierte adjuvante Therapie mit Neratinib gegenüber der zVT das Risiko für Fernmetastasen oder Tod um 48% (HR [95%-KI]: 0,52 [0,31; 0,85]; p=0,0097) und das Risiko für ein lokales/regionäres invasives Rezidiv oder Tod um 77% (HR [95%-KI]: 0,23 [0,05; 0,71]; p=0,0120) reduziert.

Zeit bis zur Folgetherapie

Für die Therapie mit Neratinib zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der zVT bezüglich der Zeit bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Anti-Tumorbehandlung oder dem Tod (HR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83]; p=0,0059).

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Über die Erhebungszeitpunkte hinweg zeigt sich für die EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Neratinib und der zVT (LS-Mean [95%-KI]: -0,73 [-1,82; 0,36]; p=0,1906).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-B

Ein Vorteil für die Therapie mit Neratinib gegenüber der zVT zeigt sich für die BCS (LS-Mean [95%-KI]: 0,70 [0,32; 1,07]; p=0,0003, Hedges´g [95%-KI]: 0,20 [0,09; 0,30]), wohingegen Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib beim FACT-G Gesamtscore (LS-Mean [95%-KI]: -1,41 [-2,35; -0,47]; p=0,0033, Hedges´g [95%-KI]: -0,16 [-0,27; -0,05]) und beim TOI-PFB (LS-Mean [95%-KI]: -0,82 [-1,61; -0,02]; p=0,0436, Hedges´g [95%-KI]: -0,11 [-0,22; 0,00]) auftraten. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht klinisch relevant.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib zeigen sich für die Gesamtraten der UE (HR [95%-KI]: 2,82 [2,52; 3,15]; p<0,0001), der schweren UE (HR [95%-KI]: 5,57 [4,50; 6,94]; p<0,0001), sowie der zum Therapieabbruch führenden UE (HR [95%-KI]: 7,15 [5,12; 10,29]; p<0,0001).

Die Auswertungen der UE von besonderem Interesse zeigen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib hinsichtlich gastrointestinaler Ereignisse (HR [95%-KI]: 7,55 [6,53; 8,74]; p<0,0001), dermatologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,07 [1,72; 2,52]; p<0,0001), hepatologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,46 [1,75; 3,51]; p<0,0001), hämatologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 2,67 [1,66; 4,40]; p<0,0001) sowie nephrologischer Ereignisse (HR [95%-KI]: 4,14 [1,64; 12,62]; p=0,0025).

Einzelne UE, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Neratinib zeigten, betrafen u. a. die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Für weitere Ergebnisse siehe Modul 4 A.

Schwere UE, für die sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Neratinib zeigten, betrafen die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die SOC Untersuchungen sowie die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Bezüglich SUE zeigte sich lediglich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Neratinib.

Demgegenüber zeigen sich folgende Vorteile von Neratinib gegenüber der zVT: UE, bei denen ein statistisch signifikanter Vorteil für Neratinib beobachtet wurde, sind zum Beispiel der PT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arthralgie (HR [95%-KI]: 0,61 [0,44; 0,84]; p=0,0028). Dieser Vorteil wird durch die Ergebnisse bezüglich der schweren UE aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bestätigt (HR [95%-KI]: 0,18 [0,03; 0,66]; p=0,0123). Weitere Behandlungsunterschiede zugunsten von Neratinib zeigen sich für die SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,63 [0,46; 0,86]; p=0,0032), den PT Hitzewallung (HR [95%-KI]: 0,38 [0,23; 0,62]; p<0,0001), den PT Lymphödem (HR [95%-KI]: 0,41 [0,16; 0,93]; p=0,0370) und die SOC Psychiatrische Erkrankungen (HR [95%-KI]: 0,67 [0,49; 0,90]; p=0,0077).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Neratinib gegenüber der zVT, der auf einer langfristigen Vermeidung von Rezidiven und der bedeutenden Verhinderung schwerwiegender Folgekomplikationen basiert. Neben den für Betroffene belastenden emotionalen Aspekten eines Rezidivs des Mammakarzinoms, geht ein Rezidiv mit zusätzlichen ambulanten Visiten und ggf. stationären Krankenhausaufenthalten einher. Die Behandlung eines Lokalrezidivs folgt einem kurativen Ansatz. Sehr viel häufiger tritt ein Rezidiv in der vorliegenden Indikation jedoch als peripheres Rezidiv mit Fernmetastasierung auf. Eine Fernmetastasierung bedeutet eine palliative, d. h. nicht mehr mit dem Ziel einer Heilung angehbare, Situation. Dies bedeutet für die Patienten eine kontinuierlich medikamentöse (inkl. chemotherapeutische) Behandlung sowie ggf. palliative Operationen und Strahlentherapien.

Diesem Vorteil steht ein Nachteil bezüglich der Verträglichkeit gegenüber.

Bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Neratinib ist zu beachten, dass hier die Verträglichkeit eines aktiven, hoch-wirksamen onkologischen Wirkstoffes mit einer Placebo-Behandlung verglichen wird. Eine Placebo-Behandlung enthält keinen aktiven Wirkstoff und somit sind auch keine tatsächlich Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen zu erwarten. Das Abwägen von etwaigen Nachteilen gegenüber Placebo in der Verträglichkeit mit den Vorteilen gegenüber Placebo in der Wirksamkeit – operationalisiert durch die Vermeidung des Wiederauftretens bzw. Fortschreitens der onkologischen und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung – ist entsprechend von ganz besonderer Bedeutung.

Insgesamt betrachtet sind die unter der Therapie mit Neratinib häufiger aufgetretenen UE bekannte Nebenwirkungen von Krebstherapien und meist von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Sie sind generell für erfahrene Gynäkologen und Onkologen gut behandelbar. Darüber hinaus wurden unter Neratinib weder kumulative noch irreversible Toxizitäten beobachtet. Es gibt keine Hinweise auf Langzeitkomplikationen, die aus der Neratinib-assoziierten Diarrhoe resultieren. Da der Vergleich der Verträglichkeit von Neratinib gegenüber einem inaktiven Komparator erfolgte, lässt sich ein geringerer Nutzen für Neratinib für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht ausschließen. Die Abwägung des Nutzens von Neratinib ist dabei immer unter Beachtung dieses Placebo-Vergleichs vorzunehmen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass in der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie noch keine systematische anti-diarrhoische Prophylaxe vorgesehen war, was die höhere Inzidenz gastrointestinaler Ereignisse (insbesondere Diarrhoe) erklärt; durch eine konsequente Prophylaxe – wie sie auch in der Fachinformation vorgeschrieben ist – lassen sich diese Ereignisse deutlich reduzieren und in ihrer Ausprägung abmildern. Zudem gibt es im Anwendungsgebiet von Neratinib zur extendierten Adjuvantz derzeit keine Therapiealternative für die Patienten, was neben den erheblichen Morbiditäts-Vorteilen ebenfalls berücksichtigt werden muss.

Unter Abwägung der beobachteten Behandlungsunterschiede zuungunsten von Neratinib – zu berücksichtigen ist hierbei die fehlende systematische anti-diarrhoische Prophylaxe in der Studie - mit den ebenfalls beobachteten Vorteilen von Neratinib gegenüber der zVT wird für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Endpunktkategorie unerwünschter Ereignisse insgesamt ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes** abgeleitet.

Nach Abwägen der Vor- und Nachteile besteht der Zusatznutzen der Neratinib-Therapie gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten in der Überlegenheit bezüglich der Verringerung des Rezidiv-Risikos (insbesondere: Verringerung des Risikos für ein lokales/regionäres invasives Rezidiv sowie für eine Fernmetastasierung und damit einhergehend die Vermeidung von Folgetherapien) sowie der Zeit bis zur Folgetherapie in Verbindung mit einem generell gut charakterisierten und gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil.

Gesamtfazit

Basierend auf den durchgeführten Analysen liegt für die Therapie mit Neratinib zur erweiterten adjuvanten Behandlung von 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, nach Abwägung der erheblichen Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit mit den Einschränkungen hinsichtlich der Verträglichkeit, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, vor, der für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet gilt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Mammakarzinom (ICD-10 C50) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse, die fast ausschließlich Frauen betrifft. Etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom.

Die Prognose der Patienten mit Mammakarzinom wird vor allem durch das Stadium und die Biologie der Erkrankung bestimmt. In Abgrenzung zur palliativen Situation (Stadium IV und nicht-kurativ behandelbare Situationen im Stadium III), werden die Stadien I-III, in denen eine kurative Therapie i.d.R. mittels einer Kombination aus Operation (ggf. plus Strahlentherapie) und einer vorherigen und/oder nachfolgenden systemischen Therapie erfolgen kann, als „frühes Mammakarzinom“ bezeichnet.

Die vorliegende Nutzenbewertung zum pan-HER-Inhibitor Neratinib bezieht sich entsprechend der Zulassung des Medikaments auf erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-positivem Mammakarzinom in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben. Die Zielpopulation umfasst somit erwachsene Patienten mit Mammakarzinom des HER2-positiven Luminal B-Subtyps in den kurativ therapierbaren Stadien I bis III. Die Patienten der Zielpopulation müssen eine Trastuzumab-basierte Therapie im adjuvanten Setting erhalten haben und nicht später als ein Jahr nach deren Abschluss mit der Neratinib-Therapie beginnen. Für Patienten in dieser Therapiesituation steht neben Neratinib keine weiterführende Therapie zur Verfügung. Neratinib ermöglicht somit die neue Therapieoption der extendierten Adjuvanz.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen für die adjuvante Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms konsistent eine Therapie mit Trastuzumab, eingebettet in ein Chemotherapie-Regime mit einem Taxan oder einem Anthrazyklin. Für Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko (Nodal-positiv und/oder HR-negativ) ist eine duale Blockade von HER2 mit Trastuzumab und Pertuzumab indiziert. Liegt bei dem Patienten zudem ein positiver HR-Status vor, wird unter Berücksichtigung des Menopausenstatus zusätzlich eine endokrine Therapie empfohlen.

Obwohl sich in Studien signifikante Verbesserungen der klinischen Ergebnisse bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom im Frühstadium nach einer Behandlung mit Trastuzumab bzw. Trastuzumab/Pertuzumab plus adjuvanter Chemotherapie zeigten, werden bei längerem Follow-Up dennoch relativ häufig Rezidive beobachtet. Dabei handelt es sich meist um ein peripheres Rezidiv mit Fernmetastasen und somit um nicht mehr kurativ behandelbare Situationen (siehe Tabelle 1-9).

Tabelle 1-9: Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten (inkl. Tod) und absolute Häufigkeiten eines peripheren Rezidivs im adjuvanten und post-neoadjuvanten Setting

Studie Setting; Therapie	Rezidiv- Wahrscheinlichkeit nach 3 Jahren ^a		Rezidiv- Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren ^a		Häufigkeit eines peripheren Rezidivs
	Alle	HR- positiv	Alle	HR- positiv	
Gepoolte Analyse ^b Adjuvant; Trastuzumab (n=2.028)	12,0%	n.b.	26,3%	n.b.	12,2% nach 8,4 Jahren ^c
HERA Adjuvant; Trastuzumab (1 Jahr) (n=1.552/1.702)	13,3%	10,4%	30%	28%	18% nach 11 Jahren ^d
APHINITY Adjuvant; Pertuzumab + Trastuzumab (n=2.400)	5,9%	5,2%	n.b.	n.b.	4,7% nach 3,8 Jahren ^e
KATHERINE Post-neoadjuvant, keine pCR; Trastuzumab-Emtansin (n=743)	11,7%	9,3%	n.b.	n.b.	10,5% nach 3,5 Jahren ^f
Generell gilt zu beachten, dass das krankheitsfreie Überleben in den hier aufgeführten Studien nur teilweise auf die invasive Erkrankung bezogen war. a: Berechnet mit 1 minus Kaplan-Meier-Schätzer für das (invasive) krankheitsfreie Überleben zum betreffenden Zeitpunkt b: Studien NSABP B-31 und NCCTG N9831 c-f: Mediane Nachverfolgungszeiten (e: berechnet aus 45,4 Monaten; f: berechnet aus 41,1 Monaten) HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; n.b.: Nicht berichtet; pCR: Pathologische Komplettremission					

Während in der **HR-negativen/HER2-positiven** Situation das Risiko eines Rezidivs insbesondere innerhalb der ersten 5 Jahre hoch ist und danach konstant abnimmt, ist das Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für ein Rezidiv in der **HR-positiven/HER2-positiven** Subgruppe initial niedriger, bleibt jedoch konstant auch über die ersten 5 Jahre hinaus bestehen (Abbildung 1-1).

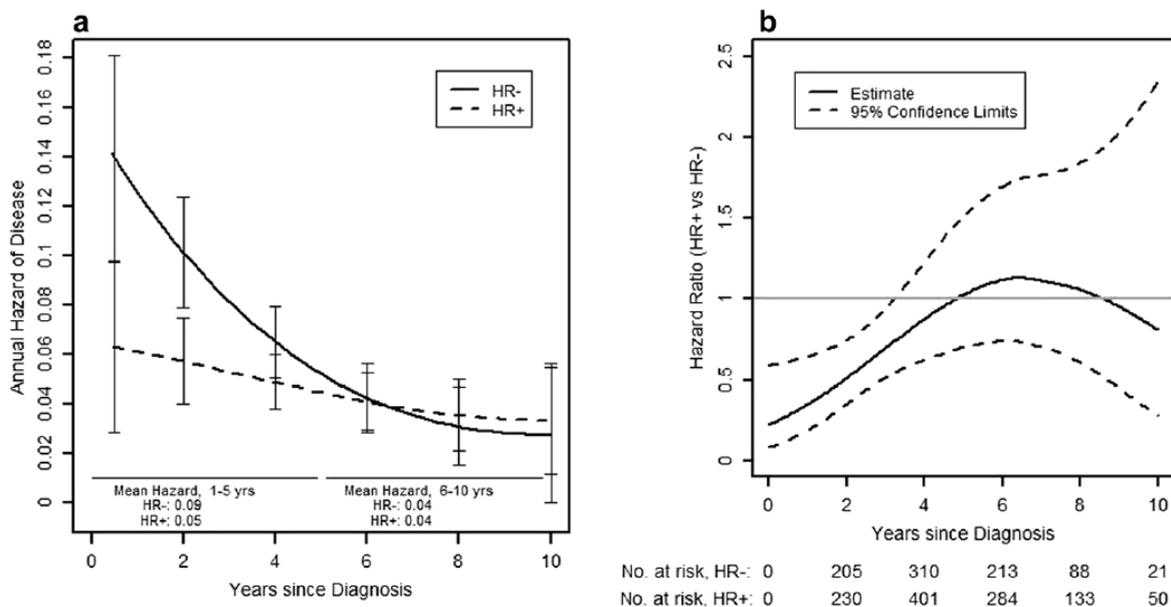


Abbildung 1-1: Jährliche Hazards und zeitabhängige Hazard Ratios für ein Rezidiv in HER2-positiven Patienten nach HR-Status

- 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

Darüber hinaus scheint die HR-positive/HER2-positive Subgruppe schlechter auf eine neo-adjuvante Therapie anzusprechen und der Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission nach einer neo-adjuvanten Therapie und einem längeren Gesamtüberleben erscheint nach aktueller Datenlage weniger stark ausgeprägt als bei der HR-negativen/HER2-positiven Subgruppe.

Daher besteht gerade in der HR-positiven/HER2-positiven Situation ein medizinischer Bedarf, das Rezidivrisiko weiter zu senken und somit insbesondere eine nur mehr palliativ behandelbare Fernmetastasierung zu vermeiden.

Die extendierte Adjuvanz mit Neratinib deckt diesen therapeutischen Bedarf durch die weitere Reduktion des Rezidiv-Risikos.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene 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	2.327–4.556
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene 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	Erwachsene 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	Beträchtlich	2.327–4.556
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene 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	74.244,40 €	172.766.715,39 € - 338.257.479,72 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
172.766.715,39 € - 338.257.479,72 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene 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	Erwachsene 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	74.244,40 €	172.766.715,39 € - 338.257.479,72 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
172.766.715,39 € - 338.257.479,72 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene 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	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene 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	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation zu Neratinib entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Neratinib muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Verabreichung von Krebsmedikamenten initiiert und überwacht werden.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 240 mg, entsprechend sechs 40-mg-Tabletten, welche ein Jahr lang einmal täglich oral einzunehmen sind. Neratinib sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden, vorzugsweise morgens. Die Behandlung muss innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Trastuzumab-Therapie initiiert werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Gleichzeitige Verabreichung von bestimmten starken Induktoren von CYP3A4/P-gp sowie von bestimmten milden Inhibitoren von CYP3A4/P-gp. Schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten sollten angewiesen werden, die prophylaktische Durchfallbehandlung zusammen mit der ersten Neratinib-Dosis zu beginnen und während der ersten 1-2 Monate der Neratinib-Behandlung regelmäßige Dosen des Durchfallmedikaments einzunehmen, so dass eine Häufigkeit von 1-2 Stuhlgängen pro Tag erreicht wird.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) sollten sorgfältig hinsichtlich Niereninsuffizienz und Dehydratation überwacht werden.

Patienten mit einer signifikanten, chronischen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Durchfall als ein Hauptsymptom wurden nicht in die Pivotstudie einbezogen und sollten sorgfältig überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit Nierenfunktionsstörung haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen durch Dehydratation, wenn bei ihnen Durchfall auftritt, und sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Lebertoxizität wurde bei Patienten berichtet, die mit Neratinib behandelt wurden. Leberfunktionstests, einschließlich Überwachung von ALT, AST und Gesamtbilirubin, sollten während der Behandlung in Woche 1, in den drei Folgemonaten monatlich und danach alle sechs Wochen bzw. solange dies klinisch indiziert ist, durchgeführt werden.

Patienten mit Durchfall \geq Schweregrad 3, denen intravenös Flüssigkeit zugeführt werden muss oder die Zeichen bzw. Symptome von Lebertoxizität wie zunehmende Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen, Gelbsucht, Schmerz oder Druckschmerz im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie aufweisen, müssen hinsichtlich der Änderungen der Leberfunktionstests beurteilt werden. Die fraktionierte Bilirubin- und Prothrombinzeit sollte während der Beurteilung der Lebertoxizität ebenfalls erfasst werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion wurde mit HER2-Hemmung in Verbindung gebracht. Nerlynx wurde nicht bei Patienten mit weniger als dem unteren Grenzwert für die LVEF oder mit einer Krankengeschichte signifikanter Herzerkrankungen untersucht. Bei Patienten mit bekannten Herz-Risikofaktoren sollte, sofern klinisch indiziert, eine Herzüberwachung, einschließlich der Beurteilung von LVEF, durchgeführt werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern und H₂-Rezeptorantagonisten wird nicht empfohlen. Bei Einnahme eines Antazidums sollten zwischen der Einnahme der Neratinib-Dosis und der Einnahme des Antazidums mindestens drei Stunden liegen.

Neratinib kann bei Gabe an Schwangere den Fötus schädigen.

Neratinib steht in Verbindung mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Patienten, die Symptome von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aufweisen, sollten sorgfältig überwacht werden.

Begleitbehandlungen mit starken CYP3A4- und P-gp-Hemmern sollten aufgrund des Risikos einer erhöhten Neratinib-Exposition vermieden werden. Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Neratinib vermieden werden.