



IQWiG-Berichte – Nr. 903

**Neratinib
(Mammakarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A19-98

Addendum

Auftrag: A20-40
Version: 1.0
Stand: 23.04.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Neratinib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-98

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.04.2020

Interne Auftragsnummer

A20-40

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Cornelia Rüdig
- Sascha Abbas
- Katharina Biester
- Matthias Maiworm

Schlagwörter: Neratinib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT00878709

Keywords: Neratinib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT00878709

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Analysen zum Endpunkt Rezidive.....	2
2.2 Ergebnisse	4
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	6
2.5 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse zu Rezidiven für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo	4
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Neratinib vs. Placebo.....	5
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	6
Tabelle 4: Neratinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation carried forward
NRI	Non Responder-Imputation
OC	Observed Cases
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.04.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-98 (Neratinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Ergebnisse der Studie ExteNET vorgelegt, in der die Behandlung mit Neratinib gegenüber Placebo bei Patientinnen mit einem humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-überexprimiertem / amplifizierten Brustkrebs in einem frühen Stadium verglichen wird. Für den Endpunkt Rezidive wurde in der Dossierbewertung zu Neratinib (A19-98) für die zur Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation aus der Studie ExteNET (hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist) der Anteil an Patientinnen mit Rezidiv betrachtet und das relative Risiko (RR) herangezogen. Für die Ergebnisse aus dieser Auswertung ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da der Anteil ersetzter Werte unklar war. Aufgrund dieses unbekanntem Anteils an ersetzten Werten konnte die Robustheit des geschätzten Effekts nicht durch Sensitivitätsanalysen überprüft werden.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU bezogen auf die relevante Teilpopulation der Studie ExteNET für den Endpunkt Rezidive folgende Daten vorgelegt: Angaben zu Patientinnen, für die fehlende Werte ersetzt worden waren, sowie Sensitivitätsanalysen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU in der Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Rezidive für die relevante Teilpopulation (hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist) beauftragt.

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

2 Bewertung

2.1 Analysen zum Endpunkt Rezidive

Für die in der Dossierbewertung zum Auftrag A19-98 berücksichtigte Berechnung des RR beim Endpunkt Rezidive gingen Patientinnen mit ihrem letzten bekannten Status vor Studienabbruch in die Analyse ein (Last Observation carried forward [LOCF]). Für Patientinnen, bei denen am Ende ihrer Beobachtungszeit noch kein Ereignis aufgetreten ist, wird dabei angenommen, dass auch kein Ereignis bis zum Zeitpunkt der Analyse eingetreten wäre (Non Responder-Imputation [NRI]). Wie in der Dossierbewertung beschrieben, ist ein grundsätzliches Problem von Ersetzungsverfahren, dass durch die Vergrößerung des Stichprobenumfangs die Präzision der resultierenden Effektschätzungen tendenziell erhöht wird, obwohl durch die Ersetzung der fehlenden Werte die Unsicherheit eher zunimmt. Diese erhöhte Unsicherheit kann durch die Schätzung der fehlenden Werte mittels modifizierter Varianzschätzung von Higgins [4] berücksichtigt werden. Im Dossier des pU lagen für die relevante Teilpopulation aber keine Informationen zum Anteil der Patientinnen, die die Studie abgebrochen haben und für die bis dahin kein Rezidiv dokumentiert wurde, vor. Für die eigene Berechnung des RR in der Dossierbewertung wurde auf die Angabe des pU zum Anteil an Patientinnen mit Rezidiv zurückgegriffen, wobei jedoch unklar war, wie viele Patientinnen in der Berechnung mittels LOCF / NRI ersetzt wurden. Sensitivitätsanalysen unter Verwendung einer modifizierten Varianzschätzung nach Higgins waren nicht möglich. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive wurde daher ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Vom pU vorgelegte Sensitivitätsanalysen

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Informationen zum Anteil der Patientinnen mit fehlenden Werten für die relevante Teilpopulation der Studie vorgelegt. Demnach hatten bis zum 1. Datenschnitt (07.07.2014) 128 (19,1 %) der mit Neratinib behandelten Patientinnen und 85 (12,8 %) der mit Placebo behandelten Patientinnen die Studie abgebrochen, ohne dass bis zum Studienabbruch ein Rezidiv bei ihnen diagnostiziert worden war. Für diese Patientinnen wurden die fehlenden Werte als „kein Rezidiv“ (LOCF / NRI) ersetzt. Diese Analyse wurde in der Dossierbewertung herangezogen und wird nachfolgend als primäre Analyse bezeichnet.

Der pU legt mit seiner Stellungnahme für den Endpunkt Rezidive für die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (07.07.2014) mehrere Analysen unter Verwendung einer modifizierten Varianzschätzung nach Higgins [4] vor, um die Robustheit der Effekte beim Endpunkt Rezidive zu überprüfen.

Folgende Ersetzungsstrategien untersucht der pU:

- Primäre Analyse: Ersetzung der fehlenden Werte in beiden Behandlungsarmen als „kein Ereignis“.
- Sensitivitätsanalyse 1: Ersetzung der fehlenden Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Risiko für ein Rezidiv in der Kontrollgruppe.

- Sensitivitätsanalyse 2: Ersetzung der fehlenden Werte im Neratinib-Arm gemäß dem Risiko für ein Rezidiv in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe wurde für Patientinnen, die die Studie abbrachen ohne dass bis dahin ein Rezidiv dokumentiert wurde, angenommen, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Rezidiv aufgetreten ist.
- Sensitivitätsanalyse 3: Ersetzung der fehlenden Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem doppelten Risiko für ein Rezidiv in der Kontrollgruppe.

Die vom pU definierten Ersetzungsstrategien sind grundsätzlich angemessen, um die Robustheit des Ergebnisses für den Endpunkt Rezidive zu überprüfen. Die oben genannten Sensitivitätsanalysen entsprechen jeweils konservativen Ansätzen um fehlenden Werten Rechnung zu tragen. Von diesen 3 Analysen trifft die Sensitivitätsanalyse 2 die für Neratinib ungünstigsten Annahmen.

Für die Sensitivitätsanalysen hat der pU das Risiko der Kontrollgruppe, dass ein Rezidiv diagnostiziert wird, anhand der Analyse des Endpunkts Rezidive bestimmt, in der fehlende Werte mittels LOCF / NRI ersetzt worden waren. Das Risiko beträgt in dieser Analyse in der Kontrollgruppe 9,0 %. Problematisch bei diesem Vorgehen ist jedoch, dass in dieser vom pU zugrunde gelegten Analyse fehlende Werte bereits mit dem Wert „kein Rezidiv“ ersetzt wurden. Damit wird das Risiko eines Rezidivs möglicherweise unterschätzt.

Eigene Berechnungen

Wegen der möglichen Unterschätzung des Rezidivrisikos im Vorgehen des pU (siehe oben) wurde das Rezidivrisiko für das vorliegende Addendum ausgehend von den vollständig beobachteten Patientinnen (observed cases [OC]-Analyse) neu berechnet. In der Kontrollgruppe wurden 579 Patientinnen vollständig beobachtet. Bei 60 dieser Patientinnen (10,4 %) wurde ein Rezidiv dokumentiert. Ausgehend von dieser OC-Analyse wurde das Rezidivrisiko in der Kontrollgruppe zum 1. Datenschnitt mit 10,4 % bestimmt.

Die Analysen wurden mittels der vom pU definierten Ersetzungsstrategien mit dem Risiko 10,4 % (einfaches Risiko) und 20,7 % (doppeltes Risiko) für die relevante Teilpopulation neu berechnet und sind in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt. Die vom pU vorgelegten Analysen befinden sich in Tabelle 9 der Stellungnahmen.

Tabelle 1: Ergebnisse zu Rezidiven für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Ersetzungsstrategie	Neratinib		Placebo		Neratinib vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
ExteNET					
Morbidität					
Rezidive ^b					
LOCF / NRI ^c	670	26 (3,9)	664	60 (9,0)	0,43 [0,26; 0,70]; < 0,001
<u>Sensitivitätsanalysen:</u>					
Sensitivitätsanalyse 1 – Ersetzung gemäß Risiko der Kontrollgruppe ^d	670	– (5,9)	664	– (10,4)	0,57 [0,37; 0,86]; 0,007
Sensitivitätsanalyse 2 – Ersetzung im Neratinib-Arm gemäß Risiko der Kontrollgruppe ^e	670	– (5,9)	664	– (9,0)	0,65 [0,42; 0,99]; 0,046
Sensitivitätsanalyse 3 – Ersetzung gemäß doppeltem Risiko der Kontrollgruppe ^f	670	– (7,8)	664	– (11,7)	0,67 [0,47; 0,97]; 0,032
a. eigene Berechnung, asymptotisch; Varianzschätzung gemäß dem Data-set Re-sizing Ansatz (Ansatz W3 in [4])					
b. 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					
c. Primäre Analyse in der Stellungnahme des pU. 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.					
d. In beiden Behandlungsgruppen werden fehlende Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe (10,4 %) ersetzt.					
e. 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.					
f. In beiden Behandlungsgruppen werden fehlende Werte gemäß dem doppeltem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe (20,7 %) ersetzt.					
KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; NRI: Non Responder-Imputation; OC: observed cases; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

2.2 Ergebnisse

Morbidität

Rezidive

Für den kombinierten Endpunkt Rezidive zeigt sich auf Basis der Analyse mittels LOCF / NRI ersetzter Werte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo. Dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund des

hohen Anteils an ersetzten Werten (Neratinib-Arm: 19,1 %, Kontrollarm: 12,8 %) potenziell hoch verzerrt.

Die mittels eigener Berechnung durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen jeweils ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Neratinib gegenüber Placebo. Damit wird für den Endpunkt Rezidive von einem robusten Effekt zum Vorteil von Neratinib ausgegangen. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials wird daher von einer hohen Ergebnissicherheit des Effektes ausgegangen. Die Größe des Effektes bleibt dabei allerdings unklar.

Insgesamt wird für den Endpunkt Rezidive für die relevante Teilpopulation ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten abgeleitet.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 2 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Rezidive unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Neratinib vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt Ersetzungsstrategie	Neratinib vs. Placebo Ereignisanteil Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
Rezidive LOCF / NRI	3,9 % vs. 9,0 % RR: 0,43 [0,26; 0,70]; p < 0,001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
Sensitivitätsanalyse 1 – Ersetzung gemäß Risiko der Kontrollgruppe	RR: 0,57 [0,37; 0,86]; p = 0,007	
Sensitivitätsanalyse 2 – Ersetzung im Neratinib- Arm gemäß Risiko der Kontrollgruppe	RR: 0,65 [0,42; 0,99]; p = 0,046	
Sensitivitätsanalyse 3 – Ersetzung gemäß doppeltem Risiko der Kontrollgruppe	RR: 0,67 [0,47; 0,97]; p = 0,032	
		Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. In der Gesamtschau wird aufgrund des konsistenten Vorteils von Neratinib ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet. Aufgrund der Abweichungen in dem Ausmaß der Ergebnisse einzelner Analysen ist das Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtschau nicht quantifizierbar, mindestens gering.</p>		
KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko		

2.4 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ spezifische UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): □ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ^a : Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß erheblich □ Fatigue (PT), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Untersuchungen (SOC): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ spezifische UEs: □ Muskelspasmen (PT): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich □ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC): Anhaltspunkt einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a. darin enthalten: Diarrhö (PT) Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Mit den mit der Stellungnahme nachgereichten Daten ergibt sich ein positiver Effekt für Neratinib, der aus einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beim Endpunkt Rezidive besteht. Diesem Vorteil stehen, wie schon in der Dossierbewertung A19-98 beschrieben, 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 erheblichem Ausmaß.

Zusammenfassend ergibt sich 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 Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Neratinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Neratinib aus der Dossierbewertung A19-98.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Neratinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-98 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Neratinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem / amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A19-98 sind fett markiert. c. In die Studie ExteNET wurden nur Frauen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Männer übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Neratinib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-98 [online]. 27.02.2020 [Zugriff: 02.03.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 886). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-98_Neratinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Pierre Fabre Pharma. Neratinib (Nerlynx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 12.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/510/#dossier>.
3. Pierre Fabre Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 886: Neratinib (Mammakarzinom); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-98. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/510/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Higgins JPT, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.