

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Neratinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib zur erweiterten adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-überexprimiertem / amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA beobachtendes Abwarten festgelegt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Neratinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem / amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist ^b	beobachtendes Abwarten ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten, da sie einen positiven Hormonrezeptorstatus haben.
c. Eine adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie oder endokrine Therapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie; der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie ExteNET eingeschlossen. Die Studie ExteNET ist eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der die Behandlung von Neratinib mit Placebo verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem HER2-überexprimiertem / amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium eingeschlossen. Der

Brustkrebs musste histologisch bestätigt worden sein. Männer wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Um für die Studie geeignet zu sein, mussten die Patientinnen adäquat vorbehandelt worden sein. Dazu zählte neben einer Operation, bei der die Schnittränder frei von einem invasiven Karzinom oder einem duktalem Karzinom in situ sein mussten, auch eine abgeschlossene Chemotherapie. Die Patientinnen mussten außerdem eine vorherige Trastuzumab-Behandlung verabreicht bekommen haben.

Insgesamt wurden 2840 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Neratinib (N = 1420) oder Placebo (N = 1420) zugeteilt.

Die Behandlung mit Neratinib erfolgte gemäß der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie ist der Endpunkt krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival [DFS]), patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Rezidive, Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer (FACT-B) und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Protokollamendments

Im Verlauf der Studie ExteNET gab es insgesamt 13 Protokollamendments zum Originalprotokoll vom 29.04.2009. Die für die vorliegende Nutzenbewertung bedeutendsten Änderungen beinhalten Änderungen der Einschlusskriterien hin zu Patientinnen mit höherem Rezidivrisiko (Einschluss von Patientinnen mit einem AJCC-Stadium von II–IIIc), den Abbruch der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie einen Abbruch der Nachbeobachtung in der Studie nach 2 Jahren und eine spätere Wiederaufnahme. Durch den Abbruch und die Wiederaufnahme der Nachbeobachtung in der Studie mussten die Patientinnen der Teilnahme an der Studie erneut einwilligen. Die Erhebung des Endpunkts Rezidive und Gesamtüberleben erfolgte aus Patientenakten und nicht mehr innerhalb eines Untersuchungsschemas im Rahmen der Studie.

Datenschnitte

Für die Studie ExteNET liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor. Der 1. Datenschnitt (07.07.2014) stellt die primäre Analyse zum 2-Jahres-Zeitraum nach Randomisierung dar und liefert Ergebnisse zu den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten Rezidive, Gesamtüberleben (keine vergleichende Auswertung zu diesem Zeitpunkt, weil diese erst nach 248 Todesfällen geplant war), Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B) und UEs. Die späteren Datenschnitte (2. Datenschnitt 15.04.2016 [auf Nachfrage der FDA und der EMA erfolgt]; 3. Datenschnitt 01.03.2017) stellen Aktualisierungen der primären Analyse sowie Interims- bzw. finale geplante Analyse zum 5-Jahres-Zeitraum nach Randomisierung zum Endpunkt Rezidive dar. Für das Gesamtüberleben liegt zu diesen Zeitpunkten keine vergleichende Auswertung vor, weil diese erst nach 248 Todesfällen geplant ist.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 1. Datenschnitt herangezogen, die späteren Datenschnitte (beide nach Abbruch und Wiederaufnahme der Nachbeobachtung in der Studie) werden als nicht verwertbar angesehen. Nach dem Abbruch und der Wiederaufnahme der Nachbeobachtung in der Studie ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr gewährleistet, da ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen nicht wieder in die Fortführung der Studienteilnahme eingewilligt hat (ca. 31 % zum 2. Datenschnitt und ca. 25 % zum 3. Datenschnitt). Außerdem ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Wiederaufnahme der Nachbeobachtung nicht mehr umgesetzt (siehe hierzu auch unten). Im Folgenden beziehen sich alle Angaben und Ergebnisse auf den 1. Datenschnitt. Somit liegen für den Endpunkt Rezidive ausschließlich ausreichend valide Daten für einen Zeitraum von 2 Jahren vor.

Relevante Population für die Nutzenbewertung

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. In vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen findet sich jedoch die entsprechend der Zulassung definierte Population (N = 670 vs. N = 664). Im Folgenden werden – wenn nicht anders erwähnt – die Ergebnisse dieser Teilpopulation, also der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist, beschrieben und als relevante Teilpopulation bezeichnet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten

Die in der Studie ExteNET durchgeführten Untersuchungen bilden bis zum 1. Datenschnitt die Empfehlungen der S3-Leitlinie hinreichend ab. Aufgrund fehlender Angaben bleibt unklar, wie viel Zeit zwischen der Primärbehandlung der Patientinnen und der Randomisierung liegt. Es lässt sich allerdings angesichts der Dauer der vorherigen Trastuzumab-Therapie und der Zeit zwischen Trastuzumab-Therapie und Randomisierung abschätzen, dass sich die Patientinnen zum Zeitpunkt der Randomisierung im Mittel schätzungsweise im 2. Jahr nach der Primärbehandlung befanden. Körperliche Untersuchungen waren zu Studienbeginn, nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten und im 2. Jahr nach Randomisierung alle 3 Monate vorgesehen. Eine Mammografie sollte jährlich, bildgebende Verfahren (z. B. Magnetresonanztomografie) nach klinischer Indikation durchgeführt werden.

Nach Abbruch und Wiederaufnahme der Nachbeobachtung in der Studie ExteNET kann die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch nicht mehr als umgesetzt angesehen werden. Regelmäßige Untersuchungen innerhalb der Studie waren nicht mehr vorgesehen und Studienunterlagen zeigen, dass zum 2. Datenschnitt bei einem hohen Anteil der Patientinnen die Untersuchungsintervalle deutlich über den Empfehlungen liegen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dagegen wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten als hoch eingeschätzt. Grund dafür ist bei den Ergebnissen zum Endpunkt Rezidive ein unklarer Anteil mittels Last Observation carried forward (LOCF)-Verfahren ersetzter Werte. Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B) werden als hoch verzerrt angesehen, da einerseits der Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen hoch ist (> 10 %), andererseits die Verblindung aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils von Neratinib (wie gastrointestinale Ereignisse) nicht gewährleistet ist. Die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und den spezifischen UEs werden als hoch verzerrt angesehen, da die Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen unvollständig sein können. Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs und weiteren spezifischen UEs wird von einem hohen Verzerrungspotenzial wegen möglicherweise nicht vollständig gewährleisteter Verblindung ausgegangen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum relevanten Datenschnitt waren keine Auswertungen geplant und folglich liegen keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den kombinierten Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Neratinib im Vergleich zu Placebo vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

(FACT-B Gesamtscore)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem FACT-B (Gesamtscore), liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Neratinib im Vergleich zu Placebo vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird aufgrund des großen Effekts trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Folglich ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darunter: Diarrhö); UEs: Muskelspasmen

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darunter Diarrhö) und Muskelspasmen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo. Da das spezifische UE Diarrhö über die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts abgebildet wird, wird es nicht separat betrachtet. In Anbetracht der Größe des jeweils beobachteten Effekts, wird nicht davon ausgegangen, dass die verzerrenden Aspekte den beobachteten Effekt infrage stellen. Daher ist bei diesen Endpunkten trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Folglich ergibt sich jeweils ein Hinweis für einen höheren Schaden von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Fatigue, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Untersuchungen; UEs: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für die spezifischen UEs Fatigue, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Untersuchungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Neratinib im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Neratinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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.

Zu längerfristigen Effekten der Therapie mit Neratinib in der vorliegenden Indikation können keine Aussagen gemacht werden, da die Beobachtungszeit in der Studie ExteNET zum Zeitpunkt des verwertbaren Datenschnitts für die Rezidive maximal 2 Jahre und für die Endpunkte Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen maximal 1 Jahr betrug.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Neratinib.

Tabelle 3: Neratinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Zusatznutzen nicht belegt ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie ExteNET wurden nur Frauen eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Männer übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.