



IQWiG-Berichte – Nr. 886

**Neratinib  
(Mammakarzinom) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-98  
Version: 1.0  
Stand: 27.02.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Neratinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

29.11.2019

## **Interne Auftragsnummer**

A19-98

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Achim Wöckel, Universitätsfrauenklinik Würzburg, Würzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anne-Kathrin Petri
- Katharina Biester
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit
- Matthias Maiworm
- Cornelia Rüdiger
- Dorothea Sow

**Schlagwörter:** Neratinib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT00878709

**Keywords:** Neratinib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT00878709

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>23</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.3 Ergebnisse .....	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	33
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>33</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	33
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	37
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>38</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>40</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	40
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	40
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	40
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	41
2.7.3.2 Studienpool .....	41
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	41
2.7.4.1 Studiendesign und Population .....	41
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial .....	44
2.7.4.3 Ergebnisse .....	47

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse .....	47
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte .....	48
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	52
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	52
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	52
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	53
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	53
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	53
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	53
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	53
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	54
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	54
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	54
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	54
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	54
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>55</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>55</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	55
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	55
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>59</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	59
3.2.2	Verbrauch .....	59
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	59
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60

3.2.6	Versorgungsanteile .....	61
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>61</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>62</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>62</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>62</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>63</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>63</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>64</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>66</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>69</b>
<b>Anhang B</b>	<b>– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>72</b>
<b>Anhang C</b>	<b>– Angaben zu Folgetherapien .....</b>	<b>84</b>
<b>Anhang D</b>	<b>– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>85</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Neratinib.....	3
Tabelle 3: Neratinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Neratinib.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo .....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	12
Tabelle 8: Nachsorgeschema gemäß S3-Leitlinie .....	16
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	18
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation (hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	19
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf (hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo .....	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	23
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo .....	24
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo .....	25
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	27
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo .....	29
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	30
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Neratinib vs. Placebo.....	34
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	37
Tabelle 20: Neratinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	38
Tabelle 21: Neratinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	62
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	63

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	63
Tabelle 24: Häufige UEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist (relevante Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	73
Tabelle 25: Häufige UEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – SOCs / PTs, welche nicht für die relevante Teilpopulation vorhanden sind – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	75
Tabelle 26: Häufige SUEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist (relevante Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	77
Tabelle 27: Häufige SUEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – SOCs / PTs, welche nicht für die relevante Teilpopulation vorhanden sind – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	78
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist (relevante Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo .....	78
Tabelle 29: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) für hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – SOCs / PTs, welche nicht für die relevante Teilpopulation vorhanden sind – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo.....	79
Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo .....	80
Tabelle 31: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo .....	84



## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) für die relevante Teilpopulation.....	69
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad $\geq 3$ ) für die relevante Teilpopulation.....	70
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu Diarrhö (PT, CTCAE-Grad $\geq 3$ ) für die relevante Teilpopulation.....	71

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCS	Breast Cancer Subscale (mammakarzinomspezifische Subskala)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease free Survival (krankheitsfreies Überleben)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EWB	Emotional Well-being (emotionales Wohlbefinden)
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Functional Well-being (funktionales Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physical Well-being (physisches Wohlbefinden)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social Well-being (soziales und familiäres Wohlbefinden)
TOI-ESB	Trial Outcome Index – Emotional / Social / Breast
TOI-PFB	Trial Outcome Index – Physical / Functional / Breast
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 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 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	beobachtendes Abwarten <sup>c</sup>

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  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs*

Für SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ ) wird aufgrund des großen Effekts trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Folglich ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

### *Spezifische UEs*

*Schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): 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  $\geq 3$ ): 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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>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	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
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.

## 2.2 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 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Neratinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	beobachtendes Abwarten <sup>c</sup>
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.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Neratinib (Stand zum 19.09.2019)
- bibliografische Recherche zu Neratinib (letzte Suche am 19.09.2019)
- Suche in Studienregistern zu Neratinib (letzte Suche am 19.09.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Neratinib (letzte Suche am 09.12.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
3144A2-3004-WW (ExteNET <sup>b</sup> )	ja	nein	ja
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ExteNET	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ frühem, histologisch bestätigtem, primärem Adenokarzinom der Brust</li> <li>▪ Stadium I bis Stadium IIIc<sup>b</sup></li> <li>▪ HER2-überexprimiert / amplifiziert</li> <li>▪ Vorherige adjuvante<sup>c</sup> Therapie mit Trastuzumab<sup>d</sup> (bis zu 2 Jahre<sup>e</sup> vor Randomisierung)</li> </ul>	Neratinib (N = 1420) Placebo (N = 1420) Davon relevante Teilpopulation <sup>f</sup> : Neratinib (n = 670) Placebo (n = 664)	Screening: 28 Tage Behandlung: 1 Jahr <sup>g</sup> Beobachtung <sup>h</sup> : endpunktspezifisch  Studienphasen: Part A: bis 2 Jahre nach Randomisierung Part B: bis zu 5 Jahre nach Randomisierung Part C: Langzeit-Beobachtung bis zum Tod der letzten Patientin	476 Zentren in 39 Ländern <sup>i</sup>  07/2009–laufend; primärer Datenschnitt: 07.07.2014 weitere Datenschnitte <sup>j</sup> : 15.04.2016 01.03.2017	primär: krankheitsfreies Überleben sekundär: Rezidive, Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. gemäß AJCC-Klassifikation (6. Edition); nach Protokollamendment 3 (25.02.2010): Stadium II bis IIIc und positivem axillären Nodal-Status.</p> <p>c. Nach Protokollamendment 3 (25.02.2010) wurden Patientinnen, die eine vorherige neoadjuvante Therapie erhielten (Chemotherapie mit oder ohne neoadjuvantes Trastuzumab, unabhängig vom Nodal-Status bei der Erstdiagnose) nur eingeschlossen, vorausgesetzt, sie hatten nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie einen invasiven Residualtumor in der Mamma und / oder Axilla.</p> <p>d. Die Patientinnen waren für eine weitere Trastuzumab-Therapie ungeeignet, d. h. entweder (1) Abschluss der geplanten Therapie oder (2) die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen (die Nebenwirkungen sollten jedoch zwischenzeitlich abgeklungen sein).</p> <p>e. Nach Protokollamendment 3 (25.02.2010) sollte der Abstand zwischen Abschluss der Trastuzumab-Therapie und Randomisierung &lt; 1 Jahr sein.</p> <p>f. Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen mit frühem, hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem / amplifiziertem Mammakarzinom nach &lt; 1 Jahr (post-neo-) adjuvanter Therapie mit Trastuzumab.</p> <p>g. solange die Behandlung toleriert wurde, keine Rezidive oder Neuerkrankung aufgetreten sind, oder die Einwilligungserklärung nicht zurückgezogen wurde</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>i. Australien, Bahamas, Belgien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Litauen, Malaysia, Malta, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Nordmazedonien, Peru, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Singapur, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA</p> <p>j. finale Analyse nach 248 Todesfällen geplant</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie	Neratinib	Placebo
ExteNET	Neratinib 240 mg 1-mal täglich, oral (6 Tabletten à 40 mg)	Placebo 1-mal täglich, oral
<p>Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und -abbruch aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt<sup>a</sup>; Dosisreduktionen in 40 mg Schritten bis auf 120 mg, bei Intoleranz der 120 mg Dosis sollte die Therapie abgebrochen werden</p> <p><b>Erforderliche Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mastektomie oder brusterhaltende Operation</li> <li>▪ abgeschlossene neoadjuvante oder adjuvante Behandlung mit Chemotherapie (Anthrazyklin und / oder Taxan oder ein beliebiges CMF-Schema)</li> <li>▪ Trastuzumab-Therapie für mindestens 8 wöchentliche Dosen oder 3 Dosen alle 3 Wochen, abgeschlossen &gt; 2 Wochen und &lt; 1 Jahr<sup>b</sup> vor Randomisierung</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere HER1- oder HER2-Inhibitoren außer Trastuzumab</li> <li>▪ mediastinale Bestrahlung mit Ausnahme einer Bestrahlung der Lymphknoten im Bereich der A. mammaris interna im Rahmen der aktuellen Mammakarzinomerkkrankung</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Loperamid oder andere Medikamente zur Behandlung von Durchfall</li> <li>▪ Standardtherapien für bereits bestehende Krankheiten oder zur Behandlung von medizinischen / chirurgischen Komplikationen</li> <li>▪ adjuvante endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositiver Erkrankung</li> <li>▪ Bisphosphonate<sup>c</sup></li> <li>▪ selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren zur Prävention von Osteoporose oder Osteopenie</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Während der Behandlungsphase: Chemotherapie, Bestrahlung, Immuntherapie, Biotherapie oder Operation zur Behandlung der Brustkrebserkrankung</li> </ul>		
<p>a. Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bis hin zum Behandlungsabbruch wurden ohne relevante Abweichung zu den Anforderungen in der Fachinformation vorgenommen.</p> <p>b. Vor Amendment 3 (25.02.2010) sollte der Abstand zwischen Abschluss der Trastuzumab-Therapie und Randomisierung &lt; 2 Jahre sein.</p> <p>c. vor Amendmend 3 (25.02.2010) nur indikationsspezifisch erlaubt</p> <p>CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil; HER: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

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. Falls diese weniger als 12 Monate andauerte, mussten

wenigstens 8 wöchentliche Dosen oder 3 Dosen alle 3 Wochen verabreicht worden sein. Die Patientinnen durften nicht für eine weitere Trastuzumab-Therapie geeignet sein.

Falls die Patientinnen eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, waren sie für die Studie geeignet, sofern sie keine pathologische Komplettremission aufwiesen. Falls diese Patientinnen ein duktales Karzinom in situ aufwiesen und eine pathologische Komplettremission in der Axilla aufwiesen, wurden sie von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 2840 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Neratinib (N = 1420) oder Placebo (N = 1420) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus (positiv / negativ), Nodalstatus (0 / 1–3 /  $\geq 4$ ) und Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie (gleichzeitig mit Chemotherapie / sequenziell zur Chemotherapie).

Die Behandlung mit Neratinib erfolgte gemäß der Fachinformation [3]. Die Patientinnen wurden bis zum Auftreten eines Rezidivs oder eines anderen Abbruchkriteriums (Entscheidung der Patientin, unerwünschte Ereignisse [UEs], Protokollverletzung oder Tod), maximal jedoch über 1 Jahr mit Neratinib bzw. Placebo behandelt. Nach einer Krankheitsprogression oder zur Notfallbehandlung unerwünschter Ereignisse konnten Patientin und Ärztin bzw. Arzt individuell auf Anfrage beim Sponsor entblindet werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist der Endpunkt krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival [DFS]), patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Rezidive, Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### **Protokollamendments**

Im Verlauf der Studie ExteNET gab es insgesamt 13 Protokollamendments zum Originalprotokoll vom 29.04.2009. Im Folgenden sind nur die bedeutendsten Änderungen dargestellt.

#### ***Amendment 3 (25.02.2010)***

In der Studie sollten die Patientinnen ursprünglich nodalnegativ oder nodalpositiv sein und ein American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Krankheitsstadium von I–IIIc aufweisen. Nach Amendment 3 (25.02.2010) wurden die Einschlusskriterien dahingehend geändert, dass nur noch Patientinnen mit einem höheren Rezidivrisiko eingeschlossen wurden. Das bedeutet, dass die Patientinnen nodalpositiv sein und ein AJCC-Stadium von II–IIIc haben mussten. In der klinischen Praxis wird Neratinib auch an Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen Rezidivrisiko, also nodalnegativ oder positiv und einem Stadium von I-III, verabreicht [3].

Ebenfalls mit Amendment 3 wurde die Zeit zwischen dem Ende der Trastuzumab-Therapie und der Randomisierung in der Studie ExteNET auf maximal 1 Jahr beschränkt. Ursprünglich sollten die Patientinnen die Trastuzumab-Therapie innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung abgeschlossen haben.



### ***Amendment 9 (14.10.2011)***

Mit dem Amendment 9 (14.10.2011) wurde die Rekrutierung neuer Patientinnen gestoppt. Die für die finale Analyse vorgegebene Gesamtzahl an Rezidiv-Ereignissen von 337 (entspricht etwa 5 Jahren Nachbeobachtungszeit) sowie 2 geplante Interimsanalysen wurden gestrichen. Die Follow-up-Periode für Rezidive und Gesamtüberleben wurde von 5 auf 2 Jahre nach der Randomisierung verkürzt. Außerdem wurde die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgebrochen.

### ***Amendment 13 (16.01.2014)***

Mit dem Amendment 13 (16.01.2014) wurde die zuvor verkürzte Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt Rezidive wiederum für alle Patientinnen auf 5 Jahre nach Randomisierung und für den Endpunkt Gesamtüberleben bis die letzte eingeschlossene Patientin verstorben ist verlängert. Von allen randomisierten Patientinnen wurde im Folgenden versucht eine erneute Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie einzuholen. Die Erhebung des Endpunkts Rezidive und Gesamtüberleben sollte dabei aus Patientenakten erhoben werden.

Eine detaillierte Beschreibung der Auswirkungen des Abbruchs und der Wiederaufnahme der Nachbeobachtung in der Studie ExteNET ist in Abschnitt 2.7.4.1 zu finden.

## **Datenschnitte**

Für die Studie ExteNET liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor.

- 1. Datenschnitt (07.07.2014): primäre Analyse zum 2-Jahres-Zeitraum nach Randomisierung (Part A), 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, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
- 2. Datenschnitt (15.04.2016): Aktualisierungen der primären Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Studienabbrecher-Rate in der primären Analyse, Interimsanalyse im 5-Jahres-Zeitraum nach Randomisierung (Part B), auf Nachfrage der Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]), Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben (keine vergleichende Auswertung zu diesem Zeitpunkt, weil diese erst nach 248 Todesfällen geplant war)
- 3. Datenschnitt (01.03.2017): Erneute Aktualisierungen der primären Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Studienabbrecher-Rate in der primären Analyse, finale geplante Analyse zum 5-Jahres-Zeitraum nach Randomisierung (Part B), Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben (keine vergleichende Auswertung zu diesem Zeitpunkt, weil diese erst nach 248 Todesfällen geplant war)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 1. Datenschnitt herangezogen. Die Ergebnisse der späteren Datenschnitte werden als nicht verwertbar angesehen. Dies liegt an 2 Gründen:

Erstens ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr gewährleistet, da ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen der erneuten Teilnahme zur Erhebung von Rezidiven und Gesamtüberleben (siehe Amendment 13) nicht zugestimmt hat. Zweitens ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Wiederaufnahme der Studie nicht umgesetzt. Eine ausführliche Kommentierung dazu erfolgt in Abschnitt 2.7.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung. Somit liegen für den Endpunkt Rezidive ausschließlich ausreichend valide Daten für einen sehr kurzen Zeitraum von 2 Jahren vor. Die S3-Leitlinie gibt eine Dauer der Nachsorge im vorliegenden Anwendungsgebiet von mindestens 10 Jahren an [4]. Im Folgenden beziehen sich alle Angaben und Ergebnisse auf den 1. Datenschnitt. Der pU zieht für das Dossier der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls den 1. Datenschnitt heran, stellt die anderen Datenschnitte allerdings ergänzend dar. Eine Begründung für sein Vorgehen gibt der pU nicht an.

### **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. Diese Teilpopulation umfasst 816 Patientinnen im Neratinib-Arm und 815 Patientinnen im Placeboarm. Zugelassen ist Neratinib allerdings ausschließlich bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist. Der pU führt Subgruppenanalysen für das Merkmal „Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung (< 1 Jahr / ≥ 1 Jahr)“ durch. Hier findet sich 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, betrachtet und als relevante Teilpopulation bezeichnet.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Operationalisierung des beobachtenden Abwartens***

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten als eine Nachsorgestrategie operationalisiert, die insbesondere die Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [4] umfasst. Die Nachsorge beinhaltet dabei neben Anamnese, körperlichen Untersuchungen, ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung auch bildgebende Diagnostik. Der Zeitrahmen der Nachsorge sollte der S3-Leitlinie zufolge mindestens 10 Jahre betragen.

Tabelle 8 bildet das Nachsorgeschema der S3-Leitlinie [4] ab.

Tabelle 8: Nachsorgeschema gemäß S3-Leitlinie

Untersuchung	Zeit seit Primärbehandlung					
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5	Jahr 6–10
<b>S3-Leitlinie (2019)</b>						
Körperliche Untersuchung	vierteljährlich		halbjährlich		jährlich	
Mammografie	1-mal jährlich, ergänzend Sonographie					
Bildgebende Diagnostik / Labor	nicht Standardvorsorge, indiziert bei klinischen Auffälligkeiten					

### ***Umsetzung des beobachtenden Abwartens in der Studie ExteNET***

Das in der Studie ExteNET angewandte Untersuchungsschema wird für die Nutzenbewertung für den Zeitraum der 2 Jahre nach Randomisierung, d. h. für den Zeitraum bis zum 1. Datenschnitt, als hinreichend angemessen angesehen. 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 schätzungsweise im 2. Jahr nach der Primärbehandlung befanden. In der Studie waren körperliche Untersuchungen 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. Dieses Vorgehen ist hinreichend ähnlich zu aktuellen Leitlinien, in denen in den ersten 3 Jahren nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms eine vierteljährliche und im 4. und 5. Jahr nach primärer Therapie eine halbjährliche klinische Untersuchung angeraten wird [4,5].

Nach Abbruch und Wiederaufnahme der Nachbeobachtung in der Studie ExteNET wird die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr als umgesetzt angesehen. Eine Erläuterung dazu ist in Abschnitt 2.7.4.1 zu finden.

### **Behandlung / Dosisreduktionen**

Die Behandlung mit Neratinib erfolgte in der Studie ExteNET dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht der Fachinformation. Demnach sollte die Dosis der Studienmedikation 1 Jahr eingenommen und bei inakzeptabler Toxizität reduziert werden. Ergebnisse zu Dosisreduktionen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. In der Gesamtpopulation traten bei 439 (31,2 %) der Patientinnen im Neratinib-Arm und bei 36 (2,6 %) der Patientinnen im Placeboarm UEs auf, die zu einer Dosisanpassung führten.

### **Folgetherapien**

Nach Abbruch der Studienmedikation konnten Folgetherapien ohne Einschränkung durchgeführt werden. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Daten zu Folgetherapien vor. Bezogen auf die vom pU betrachtete Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven

Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung erhielten insgesamt 3,3 % der Patientinnen im Neratinib-Arm und 6,5 % der Patientinnen im Placeboarm eine antineoplastische Folgetherapie. Obwohl ein Einschlusskriterium der Studie war, dass die Patientinnen nicht mehr für eine Trastuzumab-Therapie geeignet sein sollten, erhielten im Neratinib-Arm 2,0 % der Patientinnen Trastuzumab als Folgetherapie, im Placeboarm 4,2 % der Patientinnen. Diese geringen Anteile haben jedoch keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung.

In der Version des Originalprotokolls vom 29.09.2009 war ein Wechsel der Patientinnen vom Placeboarm in den Neratinib-Arm nach Beendigung der Behandlungsphase vorgesehen, sofern die Studie positive Ergebnisse für Neratinib brächte. Mit dem Amendment 9 vom 14.10.2011 wurde diese Möglichkeit beendet.

Folgetherapien in der Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung sind in Tabelle 31 im Anhang C dargestellt.

#### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>ExteNET</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Rückzug der Einwilligungserklärung <sup>a, b</sup>
Morbidität	
Rezidive	bis 5 Jahre + 90 Tage <sup>b</sup> nach Randomisierung oder bis zum Abbruch wegen Auftreten von Fernmetastasen
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup>	bis zur finalen Visite nach Abbruch der Studienmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-B <sup>c</sup>	bis zur finalen Visite nach Abbruch der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation <sup>d</sup> oder bis zum Beginn einer Folgetherapie (bei nicht schwerwiegenden UEs)
<p>a. finale Analyse nach 248 Todesfällen geplant</p> <p>b. Im Rahmen des Protokoll-Amendments 9 (14.10.2011) wurde die Beobachtungszeit auf 2 Jahre beschränkt und mit Amendment 13 (16.01.2014) wieder verlängert.</p> <p>c. Die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten wurde mit Amendment 9 (14.10.2011) gestoppt.</p> <p>d. SUEs sollten, falls diese bekannt werden, auch nach den 28 Tagen nach Abbruch der Studienmedikation berichtet werden.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Darüber hinaus sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den Abbruch der Erhebung mit Amendment 9 (14.10.2011) verkürzt worden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie Rezidive und das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben würden.

Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation liegen nicht für die relevante Teilpopulation, sondern nur für die Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung vor. Tabelle 10 zeigt die Charakteristika dieser Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation (hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristika</b> <b>Kategorie</b>	<b>Neratinib</b> <b>N<sup>a</sup> = 816</b>	<b>Placebo</b> <b>N<sup>a</sup> = 815</b>
<b>ExteNET</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (10)	51 (10)
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0
Region <sup>b</sup> , n (%)		
Europa	389 (47,7)	403 (49,4)
Nordamerika	303 (37,1)	275 (33,7)
Rest der Welt	124 (15,2)	137 (16,8)
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	690 (84,6)	675 (82,8)
asiatisch	89 (10,9)	98 (12,0)
afroamerikanisch	15 (1,8)	25 (3,1)
andere	22 (2,7)	17 (2,1)
Nodalstatus, n (%)		
0 positive Lymphknoten	187 (22,9)	188 (23,1)
1–3 positive Lymphknoten	393 (48,2)	394 (48,3)
≥ 4 positive Lymphknoten	236 (28,9)	233 (28,6)
AJCC-Stadium bei Diagnose, n (%)		
Stadium I	94 (11,5)	100 (12,3)
Stadium II	347 (42,5)	328 (40,2)
Stadium III	240 (29,4)	233 (28,6)
unbekannt	135 (16,5)	154 (18,9)
Menopausenstatus, n (%)		
prämenopausal	425 (52,1)	417 (51,2)
postmenopausal	391 (47,9)	398 (48,8)
ECOG-PS, n (%)		
0	764 (93,6)	741 (90,9)
1	50 (6,1)	72 (8,8)
unbekannt	2 (0,2)	2 (0,2)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	23,8 (7,9)	23,6 (7,3)
vorangegangene endokrine Therapie, n (%)		
ja	772 (94,6)	774 (95,0)
nein	44 (5,4)	41 (5,0)
Zeit zwischen der letzten Trastuzumab-Therapie und Randomisierung, n (%)		
< 1 Jahr	670 (82,1)	664 (81,5)
≥ 1 Jahr	146 (17,9)	151 (18,5)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation (hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristika</b> <b>Kategorie</b>	<b>Neratinib</b> <b>N<sup>a</sup> = 816</b>	<b>Placebo</b> <b>N<sup>a</sup> = 815</b>
Dauer der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie, n (%)		
< 1 Jahr	649 (79,5)	659 (80,9)
≥ 1 Jahr	162 (19,9)	154 (18,9)
unbekannt	5 (0,6)	2 (0,2)
Art der Verabreichung der vorangegangenen Trastuzumab-Therapie, n (%)		
gleichzeitig zur Chemotherapie	506 (62,0)	508 (62,3)
sequenziell zur Chemotherapie	310 (38,0)	307 (37,7)
Art der vorangegangenen Chemotherapie, n (%)		
Anthrazyklin plus Taxan	534 (65,4)	543 (66,6)
Taxan allein	197 (24,1)	192 (23,6)
Anthrazyklin allein	84 (10,3)	78 (9,6)
Anthrazyklin- und Taxan-frei	1 (0,1)	2 (0,2)
Vorangegangene Radiotherapie, n (%)		
ja	648 (79,4)	671 (82,3)
nein	168 (20,6)	144 (17,7)
Vorangegangene Operation, n (%)		
Mastektomie	530 (65,0)	510 (62,6)
brusterhaltende Operation	285 (34,9)	305 (37,4)
unbekannt	1 (0,1)	0
Therapieabbruch, n (%)	324 (39,7) <sup>c, d</sup>	136 (16,7) <sup>c, d</sup>
Studienabbruch, n (%)	177 (21,7) <sup>d</sup>	136 (16,7) <sup>d</sup>
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen der hormonrezeptorpositiven Population ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Nordamerika: Bahamas, Kanada, USA; Europa: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Griechenland, Italien, Kroatien, Litauen, Malta, Niederlande, Nordmazedonien, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn; Rest der Welt: Australien, China, Hongkong, Israel, Japan, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Peru, Singapur, Südkorea, Taiwan</p> <p>c. Die 9 Patientinnen im Neratinib-Arm bzw. 7 Patientinnen im Placeboarm, die keine Studienmedikation erhalten haben, werden nicht als Therapieabbrecherinnen berücksichtigt.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Auch wenn die Indikation sich laut Zulassung auf Frauen und Männer bezieht, handelt es sich bei den Studienteilnehmern ausschließlich um Frauen. Die Patientinnen der Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-

Therapie, waren im Mittel 51 Jahre alt. Die Hälfte der Studienteilnehmerinnen lebt in Europa, 1 Drittel in Nordamerika. Ca. 70 % der Patientinnen befinden sich in den AJCC-Stadien II und III. Wie in der vorliegenden Indikation zu erwarten, haben die Patientinnen überwiegend einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0. Alle Patientinnen hatten sich zuvor einer Operation zur Behandlung des Brustkrebses unterzogen. Bei fast 2 Drittel der Patientinnen handelte es sich hierbei um eine Mastektomie. Die demografischen und klinischen Charakteristika sind insgesamt in der Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung, zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Tabelle 11 zeigt die mittlere und die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für die einzelnen Endpunkte. Angaben zur Behandlungs- beziehungsweise Beobachtungsdauer liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor, jedoch für die Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie.



Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf (hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie	Neratinib N = 816	Placebo N = 815
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
<b>ExteNET</b>		
Behandlungsdauer [Monate] (1. Datenschnitt 07.07.2014)		
Median [Q1; Q3]	11,5 [1,9; 11,9]	11,9 [11,5; 12,0]
Mittelwert (SD)	8,1 (4,9)	10,7 (2,9)
Beobachtungsdauer [Monate] (1. Datenschnitt 07.07.2014)		
Mortalität (Gesamtüberleben)		
Median [Q1; Q3]	24,6 [23,8; 26,9]	24,7 [23,9; 27,2]
Mittelwert (SD)	23,8 (8,7)	24,8 (6,7)
Morbidity (Rezidive)		
Median [Q1; Q3]	24,0 [19,8; 25,0]	24,0 [22,0; 24,9]
Mittelwert (SD)	20,0 (7,9)	21,1 (6,5)
Morbidity (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS])		
Median [Q1; Q3]	8,8 [1,9; 11,8]	11,6 [6,1; 12,0]
Mittelwert (SD)	7,1 (4,7)	9,2 (3,8)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)		
Median [Q1; Q3]	8,8 [1,8; 11,8]	11,5 [6,1; 12,0]
Mittelwert (SD)	7,1 (4,8)	9,2 (3,9)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	12,5 [2,8; 12,9]	12,8 [12,4; 12,9]
Mittelwert (SD)	9,0 (4,9)	11,6 (2,9)
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die Behandlungsdauer ist im Median in beiden Studienarmen ähnlich (Neratinib-Arm 11,5 Monate vs. Placeboarm 11,9 Monate), unterscheidet sich jedoch deutlich im Mittel (8,1 vs. 10,7 Monate). Die Beobachtungsdauern für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive unterscheiden sich zwischen den Armen weder für den Median noch für den Mittelwert. Die Beobachtungsdauern der patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität unterscheiden sich zwischen den Armen sowohl im Mittel (7,1 vs. 9,2 Monate) als auch im Median (8,8 vs. 11,6 bzw. 11,5 Monate). Bei den Nebenwirkungen sind die Mediane des Neratinib- bzw. Placeboarms recht ähnlich (12,5 vs. 12,8 Monate), die Mittelwerte unterscheiden sich jedoch deutlich (9,0 vs. 11,6 Monate).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
ExteNET	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig

a. Aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils von Neratinib, ist eine Verblindung der Patientinnen sowie der behandelnden Personen möglicherweise nicht vollständig gewährleistet

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Rezidive
  - Gesundheitszustand, gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer (FACT-B)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

- schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
- Abbruch wegen UEs
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Rezidiv <sup>a</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Diarrhö (PT, schwere UEs)	Weitere spezifische UEs <sup>b</sup>
ExteNET	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Anteil der Patientinnen mit Fernmetastasen, invasivem kontralateralem Brustkrebs, invasivem ipsilateralem Brustkrebs, lokalem / regionärem Rezidiv, duktalem Karzinom in situ oder Tod aus jeglichem Grund (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)

b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“, „Fatigue (PT, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“, „Muskelspasmen (PT, UE)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UE)“ und „Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“

c. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts war keine Auswertung geplant (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Rezidive <sup>a</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Diarrhö (PT, schwere UEs)	Weitere spezifische UEs <sup>b</sup>
ExteNET	N	– <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>g, f</sup>
<p>a. Anteil der Patientinnen mit Fernmetastasen, invasivem kontralateralem Brustkrebs, invasivem ipsilateralem Brustkrebs, lokalem / regionärem Rezidiv, duktalem Karzinom in situ oder Tod aus jeglichem Grund (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)“, „Fatigue (PT, CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)“, „Muskelkrämpfe (PT, UE)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UE)“ und „Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)“</p> <p>c. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts war keine Auswertung geplant (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).</p> <p>d. unklarer Anteil mittels LOCF ersetzter Werte; in der Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen haben 19,1 % die Studie abgebrochen</p> <p>e. Hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen (&gt; 10 %); im Studienverlauf zunehmender Anteil an fehlenden Werten, der sich zudem zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterscheidet.</p> <p>f. möglicherweise nicht vollständig gewährleistete Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (Ausnahme: schwere spezifische UEs) bzw. bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch (Abbruch wegen UEs)</p> <p>g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; H: hoch; LOCF: Last Observation carried forward; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

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. Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B) werden als potenziell hoch verzerrt angesehen. Die Gründe sind zum einen, dass die Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils von Neratinib (wie

gastrointestinale Ereignisse) nicht gewährleistet ist. Zum anderen gibt es einen hohen Anteil an Patientinnen (> 10 %), die nicht in den jeweiligen Auswertungen berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und den spezifischen UEs werden als potenziell hoch verzerrt angesehen, da die Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen unvollständig sein können. Bei den Ergebnissen zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs und weiteren nicht schwerwiegenden oder schweren spezifischen UEs wird zusätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial wegen der möglicherweise nicht vollständig gewährleisteten Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Abbruch ausgegangen (ausführliche Erläuterungen finden sich im Abschnitt 2.7.4.2).

Dies weicht von der Einschätzung des pUs ab, der außer bei den patientenberichteten Endpunkten von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht. Die patientenberichteten Endpunkte sieht der pU aufgrund des Abbruchs der Erhebung mit Amendment 9 (14.10.2011) als hoch verzerrt an.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Neratinib mit Placebo bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem HER2-überexprimiertem / amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist (relevante Teilpopulation), zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind – soweit verfügbar – in Anhang A dargestellt.

Tabellen mit den häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang B. Der pU legt für die relevante Teilpopulation nicht für alle Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffe (PT) Auswertungen vor. Vorliegende Auswertungen für häufige UEs nach SOC und PT stammen aus den vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen zum Merkmal „Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung“. Aufgrund der angewendeten Methodik zur Durchführung von Subgruppenanalysen, fehlen für die relevante Teilpopulation Auswertungen zu vereinzelt häufigen UEs, SUEs und schweren UEs. An den entsprechenden Stellen wurden die Anzahlen an UEs aus der Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie dargestellt und entsprechend gekennzeichnet.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Neratinib		Placebo		Neratinib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	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 (%)	
<b>ExteNET</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	keine Auswertung zum relevanten Datenschnitt geplant <sup>b</sup>				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	662	0,1 [k. A. <sup>c</sup> 649 (98,0)]	657	0,8 [0,6; 0,9] 567 (86,3)	–
SUEs	662	n. e. 45 (6,8)	657	n. e. 36 (5,5)	1,56 [1,00; 2,43]; 0,047
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 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
Abbruch wegen UEs	662	n. e. 178 (26,9)	657	n. e. 30 (4,6)	7,00 [4,83; 10,51]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>d</sup>	662	n. e. 280 (42,3)	657	n. e. 14 (2,1)	27,10 [16,47; 48,66]; < 0,001
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
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
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	662	n. e. 20 (3,0)	657	n. e. 10 (1,5)	2,36 [1,13; 5,26]; 0,023
Muskelspasmen (PT, UE)	662	n. e. 81 (12,2)	657	n. e. 22 (3,3)	4,71 [2,99; 7,73]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE- Grad ≥ 3)	662	n. e. 19 (2,9)	657	n. e. 8 (1,2)	2,73 [1,24; 6,64]; 0,013
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
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

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Neratinib		Placebo		Neratinib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	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 (%)	
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert            b. Das Gesamtüberleben soll in der Studie erst mit dem 248. Todesfall ausgewertet werden (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). 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.            c. Der pU gibt das 95 %-KI für die mediane Zeit bis zum Ereignis als „nicht erreicht“ an. Diese Angabe ist in Anbetracht der Ereignishäufigkeit jedoch nicht plausibel.            d. beinhaltet die PTs Abdominalschmerz, Diarrhö, Erbrechen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Neratinib		Placebo		Neratinib vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>ExteNET</b>					
<b>Morbidity</b>					
Rezidive <sup>b</sup>	670	26 (3,9)	664	60 (9,0)	0,43 [0,27; 0,67]; < 0,001
Ereignisse, die in den kombinierten Endpunkt eingehen					
Fernmetastasen	670	20 (3,0)	664	38 (5,7)	— <sup>c</sup>
invasiver kontralateraler Brustkrebs	670	1 (0,1)	664	2 (0,3)	— <sup>c</sup>
invasiver ipsilateraler Brustkrebs	670	1 (0,1)	664	2 (0,3)	— <sup>c</sup>
Lokales / regionäres invasives Rezidiv	670	3 (0,4)	664	12 (1,8)	— <sup>c</sup>
duktales Karzinom in situ	670	0 (0)	664	5 (0,8) <sup>d</sup>	— <sup>c</sup>
Tod aus jeglichem Grund	670	1 (0,1)	664	1 (0,2)	— <sup>c</sup>
Rezidivfreies Überleben <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)	670	Mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	664	Mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,45 [0,28; 0,71]; < 0,001 <sup>e</sup>
<p>a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]).</p> <p>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 (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2); die Komponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt</p> <p>c. 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.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					



Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Subskala	Neratinib			Placebo			Neratinib vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung <sup>b</sup> MW [95 %-KI] <sup>c</sup>	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung <sup>b</sup> MW [95 %-KI] <sup>c</sup>	
<b>ExteNET</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS <sup>d</sup> )	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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
FACT-B (Gesamtscore) <sup>d</sup>	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
Ergänzend dargestellt:							
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.		
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. gemittelt über Monate 1–12</p> <p>c. MW und KI (Änderung pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Kleinste-Quadrate-Schätzung aus MMRM adjustiert bezüglich Behandlung, Visite und Wert zu Studienbeginn, sowie Interaktionsterme für Behandlung und Visite</p> <p>d. Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>BCS: mammakarzinomspezifische Subskala; EWB: emotionales Wohlbefinden; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; FWB: funktionales Wohlbefinden; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PWB: körperliches Wohlbefinden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SWB: soziales und familiäres Wohlbefinden; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Rezidive, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs und spezifische UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen auf Basis der relevanten Teilpopulation (hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist) abgeleitet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung heranzieht.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Zum relevanten Datenschnitt waren keine Auswertungen geplant und folglich liegen keine Ergebnisse für diesen Endpunkt vor. Eine finale Analyse soll nach 248 Todesfällen erfolgen. In der Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung, sind 9 Todesfälle im Neratinib-Arm und 14 Todesfälle im Placeboarm aufgetreten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, jedoch auf Basis der von ihm betrachteten Population.

## **Morbidität**

### ***Rezidive***

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser interpretiert die Endpunkte zur Morbidität zusammen und leitet einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab, jedoch auf Basis der von ihm betrachteten Population.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit dem 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser interpretiert die Endpunkte zur Morbidität zusammen und leitet einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab, jedoch auf Basis der von ihm betrachteten Population.

## **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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, jedoch auf Basis der von ihm betrachteten Population.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs***

Für SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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  $\geq 3$ ) wird aufgrund des großen Effekts trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Folglich ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Dies weicht für die SUEs und Abbruch wegen UEs von der Einschätzung des pU ab, entspricht jedoch der Einschätzung des pU für die schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Dieser interpretiert die Endpunkte zu Nebenwirkungen zusammen und leitet einen Hinweis auf einen höheren Schaden ab, jedoch auf Basis der von ihm betrachteten Population.

### ***Spezifische UEs***

*Schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU. Dieser interpretiert die Endpunkte zu Nebenwirkungen zusammen und leitet einen Hinweis auf einen höheren Schaden ab, jedoch auf Basis der von ihm betrachteten Population.

*Schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser interpretiert die Endpunkte zu Nebenwirkungen zusammen und leitet einen Hinweis auf einen höheren Schaden ab, jedoch auf Basis der von ihm betrachteten Population.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die in der Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist, liegen keine Ergebnisse zu Subgruppen oder anderen Effektmodifikatoren vor.

#### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

##### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

##### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

##### ***Rezidive***

Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Das Wiederauftreten der Krebserkrankung kann lebensbedrohend sein, bzw. zeigt, dass der kurative Therapieansatz bei

einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung nicht erfolgreich war. Außerdem geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den kombinierten Endpunkt Rezidive ein.

### **Abbruch wegen UEs**

Es bleibt unklar, ob die in den Endpunkt Abbruch wegen UEs eingehenden Ereignisse eher schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Deshalb wird der Endpunkt den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten zugeordnet.

### **Spezifische UEs**

In die spezifischen UEs Muskelspasmen (PT, UE) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UE) gehen fast ausschließlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse ein, weshalb diese Endpunkte in selbige Kategorie eingeordnet werden.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Neratinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Neratinib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts keine Auswertung geplant <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Rezidive	Ereignisanteile: 3,9 % vs. 9,0 % RR: 0,43 [0,27; 0,67] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: -2,96 vs. -2,50 MD: -0,46 [-1,67; 0,75] p = 0,459	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-B (Gesamtscore)	MW: -3,74 vs. -3,09 MD: -0,64 [-1,94; 0,65] p = 0,329	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Neratinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Neratinib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,56 [1,00; 2,43] HR: 0,64 [0,41; 1,00] <sup>d</sup> p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> ≥ 0,90 höherer Schaden <sup>e</sup> , Ausmaß: gering <sup>f</sup>
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	8,6 vs. n. e. Monate HR: 6,28 [4,92; 8,12] HR: 0,16 [0,12; 0,20] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>g</sup>	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 7,00 [4,83; 10,51] HR: 0,14 [0,10; 0,21] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)  Darunter: Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>b</sup>	n. e. vs. n. e. Monate HR: 27,10 [16,47; 48,66] HR: 0,04 [0,02; 0,06] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>g</sup>  n. e. vs. n. e. Monate HR: 49,55 [25,29; 116,28] HR: 0,02 [0,01; 0,04] <sup>d</sup> p < 0,001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 7,51 [2,07; 48,08] HR: 0,13 [0,02; 0,48] <sup>d</sup> p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,36 [1,13; 5,26] HR: 0,42 [0,19; 0,88] <sup>d</sup> p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Neratinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Neratinib vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Muskelspasmen (PT, UE)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 4,71 [2,99; 7,73] HR: 0,21 [0,13; 0,33] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>g</sup>	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,73 [1,24; 6,64] HR: 0,37 [0,15; 0,81] <sup>d</sup> p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UE)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,05 [1,66; 2,54] HR: 0,49 [0,39; 0,60] <sup>d</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 3,10 [1,41; 7,49] HR: 0,32 [0,13; 0,71] <sup>d</sup> p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<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<sub>o</sub>)</p> <p>c. Das Gesamtüberleben soll in der Studie erst mit dem 248. Todesfall ausgewertet werden (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert vermutlich durch Rundung; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>g. Aufgrund der Größe des Effekts trotz hohen Verzerrungspotenzials keine Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 2.7.4.2)</p> <p>h. Das PT Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3) ist in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3) beinhaltet.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ spezifische UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ): □ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) <sup>a</sup> : 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) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Neratinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>
<p>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</p>		

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

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

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(3): 367-377.

Chia SKL, Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B et al. PIK3CA alterations and benefit with neratinib: analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III ExteNET trial. *Breast Cancer Res* 2019; 21(1): 39.

Delaloge S, Cella D, Ye Y, Buyse M, Chan A, Barrios CH et al. Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2-positive early-stage breast cancer: longitudinal analyses from the randomized phase III ExteNET trial. *Ann Oncol* 2019; 30(4): 567-574.

Iwata H, Masuda N, Kim SB, Inoue K, Rai Y, Fujita T et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients from Asia with early stage HER2-positive breast cancer. *Future Oncol* 2019; 15(21): 2489-2501.

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): 1688-1700.

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.

Pierre Fabre Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of neratinib (HKI-272) after trastuzumab in women with early-stage HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer; study 3144A2-3004-WW; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Puma Biotechnology. Study evaluating the effects of neratinib after adjuvant trastuzumab in women with early stage breast cancer (ExteNET): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.12.2019 [Zugriff: 08.01.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00878709>.

Puma Biotechnology. Study evaluating the effects of neratinib after adjuvant trastuzumab in women with early stage breast cancer (ExteNET): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.12.2019 [Zugriff: 08.01.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00878709>.

Puma Biotechnology. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of neratinib (HKI-272) after trastuzumab in women with early-stage HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer [online]. In: *Clinical Trials Peruvian Registry*. [Zugriff: 09.01.2020]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=008-10>.

Puma Biotechnology. A randomized double-blind placebo-controlled trial of neratinib (HKI-272) after trastuzumab in women with early-stage HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 08.01.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-007345-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007345-31).

Puma Biotechnology. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of neratinib (HKI-272) after trastuzumab in women with early-stage HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer: study 3144A2-3004-WW; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er gibt an, dass das beobachtende Abwarten in der Studie ExteNET im Rahmen eines Placeboarms umgesetzt sei. Die Gabe von Placebo im Vergleichsarm wird vom G-BA als geeignete Umsetzung des beobachtenden Abwartens angesehen, sofern in der Studie ein angemessenes Follow-up-Schema angewandt wird, welches allgemein anerkannten Empfehlungen folgt und insbesondere die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.

Die Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich im Abschnitt 2.3.2 und 2.7.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienaushwahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem / amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist.

Die vom pU genannte Fragestellung und die angeführten Ein- und Ausschlusskriterien sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren.

### **Endpunkte**

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienselektion. Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt die Studie ExteNET zum direkten Vergleich von Neratinib mit Placebo in seine Bewertung ein. Die Studie ist geeignet die vorliegende Fragestellung zu beantworten und wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Einzelne Aspekte der Relevanz der Studie werden in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

## **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

### **2.7.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1) des Dossiers.

#### **Studiendesign**

Das Studiendesign der eingeschlossenen Studie ExteNET ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Das CONSORT-Flowchart stellt der pU für die Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung dar, nicht aber für die relevante Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist.

#### ***Im Dossier vorgelegte Datenschnitte***

Für die Studie ExteNET liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (07.07.2014): primäre Analyse zum 2-Jahres-Zeitraum nach Randomisierung (Part A), 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, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
- 2. Datenschnitt (15.04.2016): Aktualisierungen der primären Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Studienabbrucher-Rate in der primären Analyse, Interimsanalyse im 5-Jahres-Zeitraum nach Randomisierung (Part B), auf Nachfrage der FDA und der EMA, Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben (keine vergleichende Auswertung zu diesem Zeitpunkt, weil diese erst nach 248 Todesfällen geplant war)
- 3. Datenschnitt (01.03.2017): Erneute Aktualisierungen der primären Analyse zur Untersuchung des Einflusses der Studienabbrucher-Rate in der primären Analyse, finale geplante Analyse zum 5-Jahres-Zeitraum nach Randomisierung (Part B), Ergebnisse zu den Endpunkten Rezidive und Gesamtüberleben (keine vergleichende Auswertung zu diesem Zeitpunkt, weil diese erst nach 248 Todesfällen geplant war)

Der pU zieht den 1. Datenschnitt heran und stellt die weiteren Datenschnitte ergänzend dar. Eine Begründung liefert der pU nicht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden aus den nachfolgend ausgeführten Gründen die Ergebnisse des 1. Datenschnittes herangezogen.

#### ***Abbruch und Wiederaufnahme der Nachbeobachtung in der Studie ExteNET***

Ursprünglich war die Studiendauer bis zum Erreichen des 337. DFS-Ereignisses sowie die Teilnahme von 3850 Patienten geplant, was einer ungefähren Beobachtungsdauer von 5 Jahren nach Randomisierung entsprechen sollte. Mit Amendment 9 des Studienprotokolls (14.01.2011) wurde der Einschluss neuer Patientinnen gestoppt und die Nachbeobachtung sollte für alle Patientinnen nach 2 Jahren nach Randomisierung beendet werden. Mit dem Amendment 13 (16.01.2014) wurde die Nachbeobachtung für die Rezidive jedoch auf 5 Jahre und für das Gesamtüberleben bis die letzte eingeschlossene Patientin verstorben ist verlängert. Folglich musste eine erneute Einwilligungserklärung eingeholt werden, welcher zum 2. Datenschnitt (15.04.2016) etwa 69 % und zum 3. Datenschnitt (01.03.2017) etwa 75 % der Patientinnen der Gesamtpopulation der Studie zustimmten (Anteile zu Patientinnen mit Wiedereinwilligung wurden vom pU nicht aufbereitet vorlegt, sondern stammen aus dem European public Assessment Report [EPAR]). Aus welchen Gründen die restlichen 31 % bzw. 25 % nicht zustimmten, geht aus dem Dossier des pU nicht hervor. Unklar ist zudem auch, wie viele der Patientinnen, die nicht erneut eingewilligt haben, bereits ein Rezidiv hatten, bzw. verstorben sind. Dieser Anteil lässt sich nicht abschätzen. Folglich kann zum 2. und 3. Datenschnitt eine fehlende Strukturgleichheit zwischen dem Neratinib-Arm und dem Placeboarm nicht ausgeschlossen werden.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Abbruch und Wiederaufnahme der Nachbeobachtung in der Studie***

Innerhalb der ersten 2 Jahre nach Randomisierung (Part A der Studie) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten in der Studie ExteNET weitgehend umgesetzt. Erläuterungen sind in Abschnitt 2.3.2 zu finden.

Nach Abbruch der Nachbeobachtung in der Studie ExteNET mit Amendment 9 und der späteren Wiederaufnahme der Nachbeobachtung mit Amendment 13 erfolgte die Erhebung der Daten nur noch aus Patientenakten. Regelmäßige Untersuchungen innerhalb der Studie waren nicht mehr vorgesehen. 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 körperlichen Untersuchungen von über 12 Monaten hatten. Dieses ist zum einen deutlich höher als das halbjährliche Untersuchungsintervall, welches in aktuellen Leitlinien für diesen Zeitraum empfohlen wird [4], zum anderen ergeben sich patientenindividuell erhebliche Unterschiede (Interquartilsabstand 17,3 Monate). Folglich wird für die späteren Datenschnitte die zweckmäßige Vergleichstherapie als nicht umgesetzt angesehen.

### ***Zusammenfassung***

Die Ergebnisse aus dem 2. und 3. Datenschnitt sind aus 2 Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar: Erstens ist die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr gewährleistet, da ein beträchtlicher Anteil der Patientinnen der erneuten Teilnahme zur Erhebung von Rezidiven und Gesamtüberleben (siehe Amendment 13) nicht zugestimmt hat. Zweitens ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Verlängerung der Nachbeobachtung in der Studie nicht umgesetzt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet zur erweiterten adjuvanten Therapie beim frühen Brustkrebs wäre grundsätzlich eine längere Beobachtungsdauer der Patientinnen wünschenswert. Die S3-Leitlinie gibt eine Dauer der Nachsorge von mindestens 10 Jahren an [4]. Das ursprüngliche Design der Studie ExteNET sah auch eine durchgehende Nachbeobachtung von Rezidiven und Überleben für ca. 5 Jahre nach Randomisierung vor.

### **Studienpopulation**

Der pU führt seine Nutzenbewertung auf Basis der Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen durch. Er schließt jedoch – entgegen der Zulassung – auch die Patientinnen ein, deren Abschluss der Trastuzumab-Behandlung mehr als 1 Jahr zurückliegt. Der Anteil dieser Patientinnen unter den hormonrezeptorpositiven Patientinnen der Studie ExteNET liegt unter 20 % (Neratinib vs. Placebo: 18 % vs. 19 %), sodass nach Ansicht des pU die Studienpopulation nicht weiter eingeschränkt werden müsste. Eine Auswertung der relevanten Teilpopulation der Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist, wäre jedoch für den pU ohne weiteres möglich gewesen.

Auch die Europäische Zulassungsbehörde EMA sieht den Einschluss der Patientinnen mit einem verzögerten Beginn (von mehr als 1 Jahr) der Neratinib-Behandlung nach dem Ende der Trastuzumab-Behandlung kritisch. Nach Aussage der EMA würde Neratinib in der klinischen Praxis schnellstmöglich nach Abschluss der Trastuzumab-Behandlung verabreicht werden [8].

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden aus den Subgruppenanalysen des pU bezüglich des Merkmals „Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung (< 1 Jahr /  $\geq$  1 Jahr)“ Daten für die gemäß Zulassung relevante Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, deren Abschluss der Trastuzumab-Behandlung weniger als 1 Jahr zurückliegt, herangezogen.

Der pU nennt in Modul 4 A eine Reihe von Patientencharakteristika, anhand derer er die Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen charakterisiert. Die gewählten Merkmale ermöglichen grundsätzlich eine hinreichende Charakterisierung der Studienpopulation. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant erachtete Teilpopulation liegen jedoch keine Daten zu Patientencharakteristika vor, es wird daher auf die Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen zurückgegriffen.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU gibt im Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4 A an, dass der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen der Studie ExteNET behandelt wird, mit dem in Deutschland vergleichbar sei. Außerdem sei der Großteil der Patientinnen kaukasischer Abstammung, weshalb die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext repräsentiere.

Der pU vergleicht die in die Studie ExteNET eingeschlossene Population hinsichtlich Alter, Krankheitsstadium, Nodalstatus, Geschlecht, Anteil der Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie und Anteil der Patientinnen mit endokriner Therapie mit Daten der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) [9]. Aus dem Vergleich der Daten der Studie ExteNET und der AGO schließt der pU zusammenfassend auf eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### **2.7.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzung zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

## **Methodik der Bewertung**

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist sachgerecht.

## **Bewertung**

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie ExteNET endpunktübergreifend als niedrig. Dieser Bewertung wird zugestimmt, jedoch wird der Aspekt der Verblindung der Patientinnen sowie der behandelnden Person abweichend vom pU als unklar eingeschätzt. Durch das spezifische Nebenwirkungsprofil von Neratinib (vor allem das Auftreten von Diarrhö) ist eine vollständige Verblindung potenziell nicht gewährleistet. Der Einfluss wird jeweils bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Der pU bewertet das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial bezogen auf die Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, nicht aber auf die relevante Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wurde daher in der vorliegenden Nutzenbewertung bezogen auf die hormonrezeptorpositiven Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist, bewertet und wird nachfolgend der Einschätzung des pU für die hormonrezeptorpositiven Patientinnen gegenübergestellt.

Für das Gesamtüberleben wurde zum relevanten Datenschnitt keine Auswertung durchgeführt (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daher erfolgt für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Der pU zieht, um die Rezidive zu beurteilen, eine 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 (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Für die Ergebnisse aus dieser Auswertung ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Grund dafür ist der unklare Anteil ersetzter Werte. Für die Berechnung des RR gehen Patientinnen mit ihrem letzten bekannten Status vor Studienabbruch in die Analyse ein. Für Patientinnen, bei denen am Ende ihrer Beobachtungszeit noch kein Ereignis aufgetreten ist, wird also angenommen, dass auch kein Ereignis bis zum Zeitpunkt der Analyse eingetreten wäre. Ein grundsätzliches Problem dieses Ersetzungsverfahrens ist, 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 [10] berücksichtigt werden. Dies war jedoch für die vom pU vorgelegten Daten nicht möglich, da für die relevante Teilpopulation keine Informationen zum Anteil der Patientinnen mit fehlenden Werten, die mittels LOCF ersetzt wurden, vorlag. Die Robustheit der geschätzten Effekte war aufgrund des unbekanntem Anteils an ersetzten Werten somit nicht durch Sensitivitätsanalysen zu überprüfen. Auch in der Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ließ sich dieser Anteil nicht abschätzen. Zwar hatten zum Zeitpunkt des relevanten



Datenschnitts (07.07.2014) 19 % dieser Patientinnen die Studie abgebrochen (22 % im Neratinib-Arm und 17 % im Placeboarm), allerdings geht aus den vorgelegten Unterlagen nicht hervor, wie viele Patientinnen davon bereits ein Rezidiv hatten. Somit ist von einem hohen Anteil ersetzter Werte auszugehen und entsprechende Sensitivitätsanalysen sind nicht durchführbar.

Bei den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B Gesamtscore), ausgewertet mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for repeated Measurements, MMRM), bewertet der pU das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch. Als Grund gibt er die gemäß Protokollamendment 9 vorzeitige Beendigung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte an. Dieser Einschätzung wird zugestimmt. Die vorzeitige Beendigung spiegelt sich in dem im Studienverlauf zunehmenden Anteil an fehlenden Werten wider, welche sich zwischen den Therapiearmen deutlich unterscheiden. Über die Begründung des pU hinaus ergeben sich als weitere verzerrende Aspekte, der hohe Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen (> 10 %) sowie die Wahrscheinlichkeit einer unvollständigen Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ereigniszeitanalysen aller Endpunkte zu Nebenwirkungen gemeinsam als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht zugestimmt. Das Verzerrungspotenzial wird bei diesen Endpunkten entgegen der Bewertung des pU als hoch eingestuft. Mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE ergibt sich dies durch unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Die geplante Nachbeobachtung betrug bei diesen Endpunkten 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Beobachtung von UEs wird somit durch die Therapieabbruchgründe gesteuert. Informationen zur relevanten Teilpopulation liegen nicht vor. Jedoch haben in der Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen 40 % im Neratinib-Arm und 17 % im Placeboarm die Therapie vorzeitig abgebrochen. Hauptgrund für den Behandlungsabbruch waren UEs (26 % im Neratinib-Arm und 5 % im Placeboarm). Folglich können nach Auftreten des UE, welches zum Behandlungsabbruch geführt hat, keine weiteren Ereignisse zu Nebenwirkungen erhoben werden. Damit liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs und den für diese Nutzenbewertung herangezogenen spezifischen UEs Muskelspasmen (PT, UE) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UE) ergibt sich (zusätzlich) ein hohes Verzerrungspotenzial, weil eine vollständige Verblindung im deutlichen Umfang durch das spezifische Nebenwirkungsprofil von Neratinib (vor allem gastrointestinale Ereignisse) verletzt sein kann.

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), damit einschließlich Diarrhö (PT, CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), sowie Muskelspasmen (PT, UE) wird allerdings in Anbetracht der jeweiligen Effektgröße nicht davon ausgegangen, dass die verzerrenden Aspekte den beobachteten Effekt infrage stellen. Daher ist

bei diesen Endpunkten trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

### **2.7.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse**

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzen alle hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung heran (siehe 2.3.2). Nachfolgend werden Angaben zur für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation aus der Studie ExteNET kommentiert. Deren Ergebnisse wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen für das Merkmal „Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung“ ausgewertet (siehe 2.7.4.1).

#### **Statistische Methodik und Effektmaße**

Der pU verwendet zur Beschreibung der Ergebnisse des Endpunkts Rezidive für die vorliegende Fragestellung in der relevanten Teilpopulation das Effektmaß Hazard Ratio (HR) basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Stratifizierungsfaktoren. Als statistischen Test verwendet er den Log-Rank-Test. Entgegen dem Vorgehen des pU wird für die Nutzenbewertung als relevantes Effektmaß für den Endpunkt Rezidive das RR herangezogen und auf Basis der Personen mit Rezidiv selbst berechnet. Das HR für das Rezidivfreie Überleben wird ergänzend dargestellt. Eine detaillierte Begründung zur Auswahl des Effektmaßes findet sich im Abschnitt 2.7.4.3.2.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B Gesamtscore) werden die vom pU vorgelegten Analysen mittels MMRM über die Erhebungsdauer hinweg herangezogen. Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht der pU standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen (Effektmaß HR) herangezogen. Die Auswertung führt der pU mittels Cox-Regression und Log-Rank-Test, jeweils ohne Stratifizierungsfaktoren, durch. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

#### **Metaanalysen**

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, verzichtet der pU folgerichtig auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von Metaanalysen.

## **Sensitivitätsanalysen**

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4, verschiedene Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Rezidive sowie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen. Diese Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die vom pU gewählte Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

### **2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte**

#### **Mortalität**

- Gesamtüberleben: eingeschlossen, jedoch keine Auswertung zum 1. Datenschnitt geplant

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie ExteNET ist das Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Auswertung soll mit dem 248. Todesfall erfolgen. Da diese Anzahl zum relevanten Datenschnitt und darüber hinaus auch nicht zu den anderen Datenschnitten erreicht wurde, liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Ergebnisse vor.

#### **Morbidität**

- Rezidive: eingeschlossen

Der pU zieht im Dossier den kombinierten Endpunkt Rezidive zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dieser Endpunkt des pU enthält folgende Komponenten:

- 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

Nach Sicht des pU stellt das Auftreten eines Rezidivs in der vorliegenden Indikation einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Er beruft sich auf den Beschluss des G-BA zu Pertuzumab [11] und argumentiert, dass ein Wiederauftreten der Krebserkrankung potenziell lebensbedrohlich sein kann, die kurative Therapiesituation versagt hätte und der Tod als Rezidivereignis mitgezählt würde.

Die Einschätzung des pU wird geteilt und der Endpunkt Rezidive, sowie die eingehenden Komponenten werden als patientenrelevant angesehen. Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden. Für die individuelle Patientin bleibt aber unklar, ob die Therapie (einschließlich der hier betrachteten erweiterten adjuvanten Behandlung) zu einer Heilung der Erkrankung geführt hat. In dieser

Patientengruppe stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Abweichend vom pU wird für die Einzelkomponente Fernmetastasen, das Ergebnis ohne Tod durch Mammakarzinom aufgeführt.

Der pU operationalisiert den Endpunkt Rezidive als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der genannten Ereignisse. Dabei handelt es sich um eine Ereigniszeitanalyse, die nicht nur die Ereignisrate berücksichtigt, sondern auch den Zeitpunkt, zu dem ein Rezidivereignis auftritt. Es ist daher möglich, dass bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet wird. Dabei bleibt jedoch unklar, welche Bedeutung eine geringfügige Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs für den Krankheitsverlauf hat. Daher wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und dem damit verbundenen Scheitern des kurativen Therapieansatzes als primär relevant betrachtet und für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Ereigniszeitanalyse wird jedoch ergänzend dargestellt.

- Zeit bis zur Folgetherapie: nicht eingeschlossen

In der Studie ExteNET wurde die Zeit bis zur 1. Folgetherapie ausgewertet. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie war hierbei operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Anti-Tumorbehandlung oder dem Tod aus jeglichem Grund.

Der pU begründet die Patientenrelevanz der Folgetherapie mit einer hohen physischen und psychischen Belastung für die Patientinnen durch das Wissen um ein aufgetretenes Rezidiv und dass mit jeder weiteren Therapiemaßnahme die weitere Therapielinie limitierter wird. Außerdem handele es sich bei Folgetherapien häufig um nebenwirkungsreiche Chemotherapien.

Mögliche Vorteile von Neratinib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zum Beginn einer Folgetherapie ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden diese patientenrelevanten Endpunkte wie z. B. der Gesundheitszustand eingeschlossen. Um einen möglichen Vorteil einer erweiterten adjuvanten Therapie auf patientenrelevante Endpunkte zu zeigen, wäre für diese Endpunkte eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch der Studienmedikation hinaus notwendig.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ExteNET über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf der die Patientin oder der Patient die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0

für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Als Auswertungen sind die mittlere Änderung über 1 Jahr berechnet mittels MMRM verfügbar.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- FACT-B (Gesamtscore): eingeschlossen
  - Breast Cancer Subscale (BCS): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt
  - Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) (Gesamtscore): nicht eingeschlossen
  - Trial Outcome Index – Physical / Functional / Breast (TOI-PFB): nicht eingeschlossen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ExteNET mittels des Brustkrebs-spezifischen Fragebogens FACT-B erhoben.

Der FACT-B setzt sich aus 5 Domänen (Subskalen) zusammen: Diese sind die 4 Subskalen des generischen Instruments FACT-G und das Zusatzmodul für Brustkrebs (BCS). Die 4 Subskalen des FACT-G umfassen die Module physisches Wohlbefinden (PWB), funktionales Wohlbefinden (FWB), soziales und familiäres Wohlbefinden (SWB) sowie die Subskala emotionales Wohlbefinden (EWB). Die einzelnen Subskalen bestehen aus mehreren Items. Alle Items haben jeweils 5 Antwortkategorien von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr viel). Höhere Werte bedeuten einen besseren Zustand bzw. eine bessere Funktionsfähigkeit. Die Version 4.0 ist die derzeit aktuelle Version des FACT-B. Die Version wird als validiert erachtet.

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens den FACT-B Gesamtscore, den FACT-G Gesamtscore, die BCS und den TOI-PFB (PWB + FWB + BCS) heran. Beim TOI-PFB handelt es sich um eine Auswertung des FACT-B, die nur einzelne Komponenten des FACT-B einbezieht. Im Gegensatz zu den Subskalen, gibt der TOI-PFB keinen Aufschluss über das Befinden der Patientinnen in den einzelnen Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Publikationen, die die Validität des Endpunkts zeigen, legt der pU nicht vor. Ergänzend stellt der pU die 4 Subskalen des FACT-G sowie den TOI-ESB (Trial Outcome Index – Emotional / Social / Breast) dar.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur der FACT-B (Gesamtscore) herangezogen. Ergänzend dargestellt werden die 5 Subskalen des FACT-B (PWB, SWB, EWB, FWB und BCS).

## Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU legt für die Endpunkte UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs auf der Ebene der Gesamtraten als auch auf der Ebene der SOC und PT Ereigniszeitanalysen vor. Diese werden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten (siehe Abschnitt 2.3.2) für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Spezifische UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - darunter: Diarrhö (PT, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Fatigue (PT, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Muskelspasmen (PT, UE)
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UE)
- Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die spezifischen UEs für die relevante Teilpopulation auf Basis der Subgruppenanalysen des pU zum Merkmal „Zeit zwischen letzter Trastuzumab-Therapie und Randomisierung“ ausgewählt. Da aufgrund der Kriterien für Subgruppenanalysen nicht für alle SOCs und PTs Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, liegen nicht für alle SOCs und PTs Angaben für die relevante Teilpopulation vor. Eine Durchsicht der vom pU in Modul 4 A für die Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen, ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie, dargestellten SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ergibt jedoch keinen Anhaltspunkt, dass für die relevante Teilpopulation UEs fehlen, die einen relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis haben könnten.

Der pU legt zusätzlich Ergebnisse zu UEs von besonderem Interesse vor. Diese sind über eine Zusammenstellung verschiedener standardisierter MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)-Abfragen (SMQs) und PTs definiert. Da das Datum des entsprechenden statistischen Analyseplans deutlich nach dem des Protokolls (Amendment 13) und dem des Datenschnitts der primären Analyse liegt, ist unklar, ob diese UEs a priori definiert wurden. Daher werden diese Auswertungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Aufgrund der im Mittel unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen werden für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen betrachtet.

#### **2.7.4.3.3 Studienergebnisse**

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

#### **2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

##### **Methodik**

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen wurden auf Basis der hormonrezeptorpositiven Patientinnen durchgeführt. Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.5 des Dossiers die eingesetzte Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist sachgerecht.

Entsprechende Analysen auf Basis der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation liegen nicht vor. Es ist nicht möglich, Interaktions-p-Werte durch eigene Berechnungen zu ermitteln.

##### **Subgruppenmerkmale**

Der pU wertet in Modul 4 A eine Reihe von Subgruppenmerkmalen aus, die zum Teil a priori definiert waren. Die Auswertungen des pU basieren auf der Population der hormonrezeptorpositiven Patientinnen. Für die in der Nutzenbewertung relevante Teilpopulation liegen keine Ergebnisse vor. Folglich kann in dieser Nutzenbewertung keine Aussage über Effektmodifikatoren getroffen werden.

#### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Neratinib herangezogen.

### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Neratinib herangezogen.

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Neratinib herangezogen.

### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

#### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass es sich bei der eingeschlossenen Studie ExteNET um einen Nachweis des Evidenzlevels 1b handele. Die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte gälten als valide und patientenrelevant und wurden darüber hinaus gemäß aktueller Leitlinien und Standards erfasst.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial stuft der pU für die gesamte Studie sowie für die hormonrezeptorpositive Teilpopulation als niedrig ein. Auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene stuft der pU weitestgehend als niedrig ein. Lediglich die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B) schätzt der pU aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Erhebung als hoch ein. Demzufolge ließen sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, Zeit bis Folgetherapie und UEs Hinweise ableiten, für die patientenberichteten Endpunkte dagegen nur Anhaltspunkte.

In Bezug auf die Beurteilung der Patientenrelevanz der Endpunkte, sowie der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Ergebnissicherheit wird auf die entsprechenden Kapitel in dieser Nutzenbewertung hingewiesen (siehe Abschnitte 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2).

#### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau beansprucht der pU für Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, operationalisiert als Placebo, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen



bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist. Diesen Zusatznutzen leitet er auf Basis der Ergebnisse der hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie bis zur Randomisierung ab.

Der pU begründet seine Einschätzung im Detail mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität. Für die Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sieht der pU einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für die Endpunkte der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse leitet er gemeinsam einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes ab. In der Gesamtschau der Ergebnisse leitet der pU dann einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte sowie das Ausmaß der Schadensendpunkte.

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Neratinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Neratinib eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Neratinib herangezogen.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung Brustkrebs nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation von Neratinib [3] aus Erwachsenen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem / -amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist. Laut pU umfasst die Zielpopulation jedoch Erwachsene mit Mammakarzinom des HER2-positiven Luminal-B-Subtyps in den kurativ therapierbaren Stadien I bis III gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht insbesondere bei Hormonrezeptor- und HER2-Positivität ein medizinischer Bedarf, das Rezidivrisiko nach einer Trastuzumab-basierten Adjuvanz weiter zu senken und somit eine ausschließlich palliativ behandelbare Fernmetastasierung zu vermeiden.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

###### **Schritt 1) Erwachsene mit Mammakarzinom**

Für die untere Grenze entnimmt der pU zunächst dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2013 / 2014“ vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [12] die rohen Neuerkrankungsraten für das Jahr 2014 (167,7 je 100 000 Frauen und 1,6 je 100 000 Männer). Diese Raten multipliziert der pU mit der auf Grundlage des Zensus 2011 für den 31.12.2018 geschätzten Anzahl von Frauen bzw. Männern [13]. Der pU gibt somit als untere Grenze für diesen Schritt in der Summe 71 178 Erwachsene mit Mammakarzinom an.

Für die obere Grenze entnimmt der pU zunächst aus der Datenbank des RKI mit Datenstand vom 29.11.2017 [14] die rohen Raten der 2-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2014 (319,2 je 100 000 Frauen und 2,9 je 100 000 Männer). Diese Raten multipliziert der pU mit der für den 31.12.2018 geschätzten Anzahl von Frauen bzw. Männern [13]. Der pU gibt somit als obere Grenze für diesen Schritt in der Summe 135 420 Erwachsene mit Mammakarzinom an.

### **Schritt 2) von Schritt 1 diejenigen Erwachsenen mit frühem Mammakarzinom**

Entgegen den Angaben des pU zur Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.1.1) berücksichtigt der pU in diesem Schritt ausschließlich Erwachsene in den Stadien II und III.

Für die untere Grenze zieht der pU einen Bericht des Krebsregisters Schleswig-Holstein [15] heran, dem die Fallzahlen für Frauen und Männer je Stadium gemäß UICC für die Diagnosejahre 2012 bis 2014 zu entnehmen sind. Der pU ermittelt daraus einen Anteil von 47,6 % in den Stadien II und III bei Erstdiagnose.

Für die obere Grenze zieht der pU einen Kurzbericht des Krebsregisters Baden-Württemberg [16] heran, dem – über Frauen und Männer summiert – die Anteile je UICC-Stadium für Erstdiagnosen in 2012 / 2013 zu entnehmen sind. Der pU ermittelt daraus einen Anteil von 49 % in den Stadien II und III bei Erstdiagnose.

Die Anteilswerte für die untere und die obere Grenze multipliziert der pU mit den zugehörigen Ergebnissen aus Schritt 1 und schätzt somit eine Spanne von 33 881 bis 66 356 Erwachsenen mit frühem Mammakarzinom.

### **Schritt 3) von Schritt 2 diejenigen Erwachsenen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-positivem Mammakarzinom**

Der pU zieht eine Auswertung von Schrodi et al. [17] zu Daten des Tumorregisters München heran. Die Auswertung umfasst Daten von 8228 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom, diagnostiziert zwischen den Jahren 2000 und 2014, mit Angabe zum Subtyp. Laut pU lässt sich aus dieser Auswertung für Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, HER2-positiven frühem Mammakarzinom ein Anteil von 10,1 % ermitteln. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit den Ergebnissen aus Schritt 2 und schätzt somit eine Spanne von 3422 bis 6702 Erwachsenen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom.

### **Schritt 4) von Schritt 3 diejenigen Erwachsenen mit Trastuzumab-basierter adjuvanter Therapie**

Der pU zieht den von der Deutschen Krebsgesellschaft herausgegebenen Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren für das Kennzahlenjahr 2017 [18] heran. Darin ist angegeben, dass von 5721 Primärfällen mit invasivem, HER2-positivem Mammakarzinom und ohne Fernmetastasen insgesamt bei 4799 eine Trastuzumab-Therapie über 1 Jahr begonnen wurde. Den entsprechenden Anteilswert (83,9 %) multipliziert der pU mit den Ergebnissen aus Schritt 3 und schätzt somit eine Spanne von 2871 bis 5623 Erwachsenen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom und Trastuzumab-basierter adjuvanter Therapie.

### **Schritt 5) von Schritt 4 diejenigen Erwachsenen, die nach Abschluss einer Trastuzumab-basierten adjuvanten Therapie für eine erweiterte Adjuvanz mit Neratinib infrage kommen**

Der pU gibt an, dass Patientinnen und Patienten im Verlauf der Trastuzumab-basierten Therapie bzw. innerhalb von 1 Jahr danach versterben können sowie unter oder kurz nach dieser Therapie ein loko-regionales Rezidiv, eine Sekundärneoplasie oder eine Fernmetastasierung erleiden können. Laut pU kommt in allen genannten Fällen eine extendierte Adjuvanz mit Neratinib nicht infrage, sodass er die betroffenen Patientinnen und Patienten ausschließt. Deren Anteil beziffert der pU mit 7,5 % und gibt als Quelle eine Publikation [19] zur Studie HERA an. Darin ist für 1694 der zwischen den Jahren 2001 und 2005 eingeschlossenen und 1 Jahr lang mit Trastuzumab behandelten Patientinnen angegeben, dass bei einer medianen Nachbeobachtung von 1 Jahr (Spanne: 0 bis 36 Monate) beim oben genannten Anteil ein Rezidiv, kontralateraler Brustkrebs, eine weitere (nicht Brust-bezogene) maligne Erkrankung oder Tod ohne voriges Rezidiv aufgetreten ist.

Durch Subtraktion des Anteils (7,5 %) von den Ergebnissen aus Schritt 4 schätzt der pU eine Spanne von 2656 bis 5201 Erwachsenen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-positivem frühem Mammakarzinom, die nach Abschluss einer Trastuzumab-basierten adjuvanten Therapie für eine erweiterte Adjuvanz mit Neratinib infrage kommen.

### **Schritt 6) von Schritt 5 diejenigen Erwachsenen in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,6 % [20,21] schätzt der pU eine Anzahl von 2327 bis 4556 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar und methodisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### ***Zu Schritt 1)***

*Unterschätzung der unteren Grenze: keine Berücksichtigung von prävalenten Erwachsenen*

Für das Betrachtungsjahr (Jahr der Markteinführung) ist die vom pU angegebene untere Grenze unterschätzt, da in ihr keine prävalenten Erwachsenen berücksichtigt sind. Die obere Grenze ist zu bevorzugen, da in ihr prävalente Erwachsene – wenn auch nicht alle (siehe nächsten Grund für die Unterschätzung) – berücksichtigt sind.

*Unterschätzung: fehlende Berücksichtigung von Erwachsenen nach Erkrankung in früheren Jahren und Abschluss einer (erneuten) Trastuzumab-basierten adjuvanten Therapie*

Der pU berücksichtigt weder für die untere noch für die obere Grenze Erwachsene, die in früheren Jahren erkrankt sind und – beispielsweise infolge eines Rezidivs – eine (erneute) Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie vor weniger als 1 Jahr abgeschlossen haben.

*Ergänzender Hinweis zur Inzidenz und 2-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms*

Für die vom pU herangezogene Inzidenz und 2-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms sind mittlerweile über die Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI Angaben zu einem aktuelleren Datenstand verfügbar. Diese basieren auf einem neuen Verfahren zur Inzidenzschätzung (gemischtes Poisson-Regressionsmodell [22]). Für das vom pU herangezogene Jahr 2014 sind zum Datenstand 31.07.2019 etwas höhere geschätzte rohe Raten für die Inzidenz (171,0 je 100 000 Frauen und 1,7 je 100 000 Männer) und die 2-Jahres-Prävalenz (323,5 je 100 000 Frauen und 3,0 je 100 000 Männer) angegeben [23].

### **Zu Schritt 2)**

*Unterschätzung: fehlende Berücksichtigung von Erwachsenen im Stadium I*

Obwohl der pU angibt, die Zielpopulation umfasse auch Erwachsene im Stadium I (siehe Abschnitt 3.1.1), schließt er sie bei der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus. Er begründet dies mit seiner Annahme, Neratinib komme ganz überwiegend bei der Risikopopulation mit positivem Nodalstatus und / oder größeren Tumoren zum Einsatz. Es ist jedoch zu beachten:

- 1) Die Fachinformation [3] schränkt das Anwendungsgebiet nicht auf die vom pU beschriebene Risikopopulation ein. Auch wurden in die Zulassungsstudie ExteNET [24] und werden in die laufende und vom pU gesponserte Studie PUMA-NER-6201 [25] Patientinnen im Stadium I eingeschlossen.
- 2) Gemäß S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. [4] zählen zum Stadium IB Patientinnen und Patienten mit nodalen Mikrometastasen. Wird ihr Nodalstatus als positiv interpretiert, so sind sie ebenfalls zur vom pU definierten Risikopopulation zu zählen.

### **Zu Schritt 3)**

*Unklare Ermittlung des Anteilswerts für Hormonrezeptor- und HER2-Positivität*

Es ist unklar, wie der pU im Schritt 3 den Anteilswert von 10,1 % für Hormonrezeptor- und HER2-Positivität ermittelt. Dieser Anteilswert ist der vom pU angegebenen Quelle [17] für das frühe Mammakarzinom nicht direkt zu entnehmen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU liefert für die Inzidenz, die 2- und die 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms jeweils Prognosen jährlich bis zum Jahr 2024. Die Prognosen basieren auf seit dem Jahr 2014 als

konstant angenommenen rohen Raten und der dem jeweiligen Jahr zugehörigen Bevölkerungsvorausberechnung [26].

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gibt der pU an, dass das Potenzial 1 Jahr nach Markteinführung auf die Inzidenz des aktuellen Jahres sinkt. Dabei sind die oben genannten Anmerkungen zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten benannt. Der pU gibt an, dass diese Therapie patientenindividuell unterschiedlich erfolgen kann, sich ein patientenindividuell unterschiedlicher Verbrauch ergibt und patientenindividuell unterschiedliche Kosten entstehen können. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Neratinib entsprechen der Fachinformation [3].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Neratinib entsprechen der Fachinformation [3]. Allerdings berücksichtigt der pU bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin bzw. Patient keinen Verwurf. Es entsteht jedoch ein Verwurf durch die Beschränkung der Behandlungsdauer auf 1 Jahr und entsprechend nicht verwendete Tabletten der letzten angebrochenen Packung. Bei Berücksichtigung dieses Verwurfs liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin bzw. Patient höher als vom pU angegeben.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Neratinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2019 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

#### **Prophylaktische Durchfallbehandlung**

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation von Neratinib [3] die Patientinnen und Patienten gleichzeitig mit der Neratinib-Therapie eine prophylaktische Durchfallbehandlung beginnen sollten. Der pU entnimmt hierzu dem Neratinib-Schulungsmaterial für Ärztinnen und Ärzte zum Diarrhö-Management [27] das folgende Dosierungsschema für eine Prophylaxe mit Loperamid:

- Wochen 1 und 2 der Neratinib-Behandlung: 4 mg Loperamid 3-mal täglich
- Wochen 3 bis 8 der Neratinib-Behandlung: 4 mg Loperamid 2-mal täglich

Der pU berücksichtigt bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von Loperamid pro Patientin bzw. Patient – wie beim Verbrauch von Neratinib (siehe Abschnitt 3.2.2) – keinen Verwurf. Dadurch stellen auch die vom pU für Loperamid beim oben aufgeführten Dosierungsschema ausgewiesenen Kosten pro Patientin bzw. Patient für 1 Jahr eine Unterschätzung dar, die nicht durch weitere veranschlagte Kosten (siehe nächsten Absatz) aufgewogen wird.

#### **Leberfunktionstests**

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß Fachinformation von Neratinib [3] Leberfunktionstests während der Behandlung mit Neratinib durchgeführt werden sollen. Der pU veranschlagt 11 Leberfunktionstests pro Patientin bzw. Patient für 1 Jahr. Eine eigene Berechnung ergibt abweichend 10 Leberfunktionstests pro Patientin bzw. Patient für 1 Jahr und entsprechend niedrigere Kosten.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Neratinib sind die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten in Höhe von 74 244,40 € pro Patientin bzw. Patient unterschätzt, da der pU keinen Verwurf berücksichtigt (siehe Abschnitte 3.2.2 und 3.2.4).

Für beobachtendes Abwarten sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel.

Da bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ein hormonrezeptorpositives Mammakarzinom vorliegt, wird davon ausgegangen, dass sie zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten. Diese ist mit zusätzlichen Kosten verbunden, zu denen keine Angaben vorliegen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU nimmt an, dass aufgrund von Patientenpräferenzen innerhalb der ersten 12 Monate nach Markteinführung maximal 20 % der Zielpopulation mit Neratinib in der erweiterten Adjuvanz behandelt werden.

Der pU gibt weiterhin an, dass 27,4 % der Patientinnen in der Studie ExteNET die Therapie mit Neratinib aufgrund eines UE abbrechen.

Auf Basis dieser Anteilswerte und der vom pU zur GKV-Zielpopulation angegebenen Spanne (siehe Abschnitt 3.1.3) schätzt er, dass innerhalb der ersten 12 Monate nach Markteinführung 338 bis 661 Patientinnen und Patienten mit Neratinib in der erweiterten Adjuvanz behandelt werden.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aus den folgenden maßgeblichen Gründen unterschätzt:

- fehlende Berücksichtigung von Erwachsenen, die in früheren Jahren erkrankt sind und
- fehlende Berücksichtigung von Erwachsenen im Stadium I.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Neratinib bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese Angaben sind unterschätzt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel. Durch eine zusätzliche endokrine Therapie entstehen zusätzliche Kosten, zu denen keine Angaben vorliegen.



## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Neratinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>
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.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Neratinib	Erwachsene mit hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem / -amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als 1 Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	2327–4556	Die angegebene Spanne ist aus den folgenden maßgeblichen Gründen unterschätzt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fehlende Berücksichtigung von Erwachsenen, die in früheren Jahren erkrankt sind und</li> <li>▪ fehlende Berücksichtigung von Erwachsenen im Stadium I.</li> </ul> Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt näher an der oberen als an der unteren Grenze.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Neratinib	Erwachsene mit hormonrezeptorpositivem, HER2-überexprimiertem / -amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als 1 Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben	74 244,40	Die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt, da der pU keinen Verwurf berücksichtigt. <sup>b</sup>
beobachtendes Abwarten		patientenindividuell unterschiedlich	Die Angabe ist plausibel. <sup>b</sup>
<p>a. Angaben des pU. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>b. Durch eine zusätzliche endokrine Therapie entstehen zusätzliche Kosten, zu denen keine Angaben vorliegen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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 Pivottstudie einbezogen und sollten sorgfältig überwacht werden. Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 1 Stand: 28.11.2019 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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Pierre Fabre Pharma. Nerlynx 40 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 04.12.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.2 [online]. 08.2019 [Zugriff: 08.01.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.2/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf).
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 01.2018 [Zugriff: 16.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
8. European Medicines Agency. Assesment report nerlynx (EPAR) procedure no. EMEA/H/C/004030/0000. 2018.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma. Die Therapie des frühen Mammakarzinoms in Deutschland [online]. URL: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2016/Die\\_Therapie\\_des\\_fruenen\\_Mammakarzinoms\\_in\\_Deutschland\\_2016.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2016/Die_Therapie_des_fruenen_Mammakarzinoms_in_Deutschland_2016.pdf).
10. 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.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20\\_AM-RL-XII\\_Pertuzumab\\_D-363\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3623/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_BAnz.pdf).
12. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile).
13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 05.08.2019 [Zugriff: 08.01.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2018.html>.
14. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage [online]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
15. Krebsregister Schleswig-Holstein, Institut für Krebs epidemiologie. Krebs in Schleswig-Holstein, Band 11: Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014 [online]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/zahlen-und-fakten-zu-krebs-in-sh>.
16. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Kurzbericht für die Jahre 2012/2013 [online]. URL: <https://www.krebsregister-bw.de>.
17. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritsche G, Engel J, Tumorregister München. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen: eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. 2016.
18. Deutsche Krebsgesellschaft. Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren: Kennzahlenauswertung 2019 [online]. URL: [https://www.medizin.uni-greifswald.de/fileadmin/user\\_upload/Onkologisches\\_Zentrum/Berichte/2019/bz\\_jahresbericht-2019-A1\\_190321.pdf](https://www.medizin.uni-greifswald.de/fileadmin/user_upload/Onkologisches_Zentrum/Berichte/2019/bz_jahresbericht-2019-A1_190321.pdf).
19. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353(16): 1659-1672.
20. Statistisches Bundesamt. Aktueller Bevölkerungsstand auf Grundlage des Zensus 2011: Jahre 2016 bis 2019 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
22. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile).
23. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.01.2020]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
24. Puma Biotechnology. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of neratinib (HKI-272) after trastuzumab in women with early-stage HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer: study 3144A2-3004-WW; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
25. Puma Biotechnology. 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: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.12.2019 [Zugriff: 08.01.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02400476>.
26. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) (G1-L1-W1) [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1571732604814&code=12421>.
27. Pierre Fabre Pharma. Risk Management Plan: Schulungsmaterial für Ärzte zum Diarrhoe-Management. 2019.

**Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven**

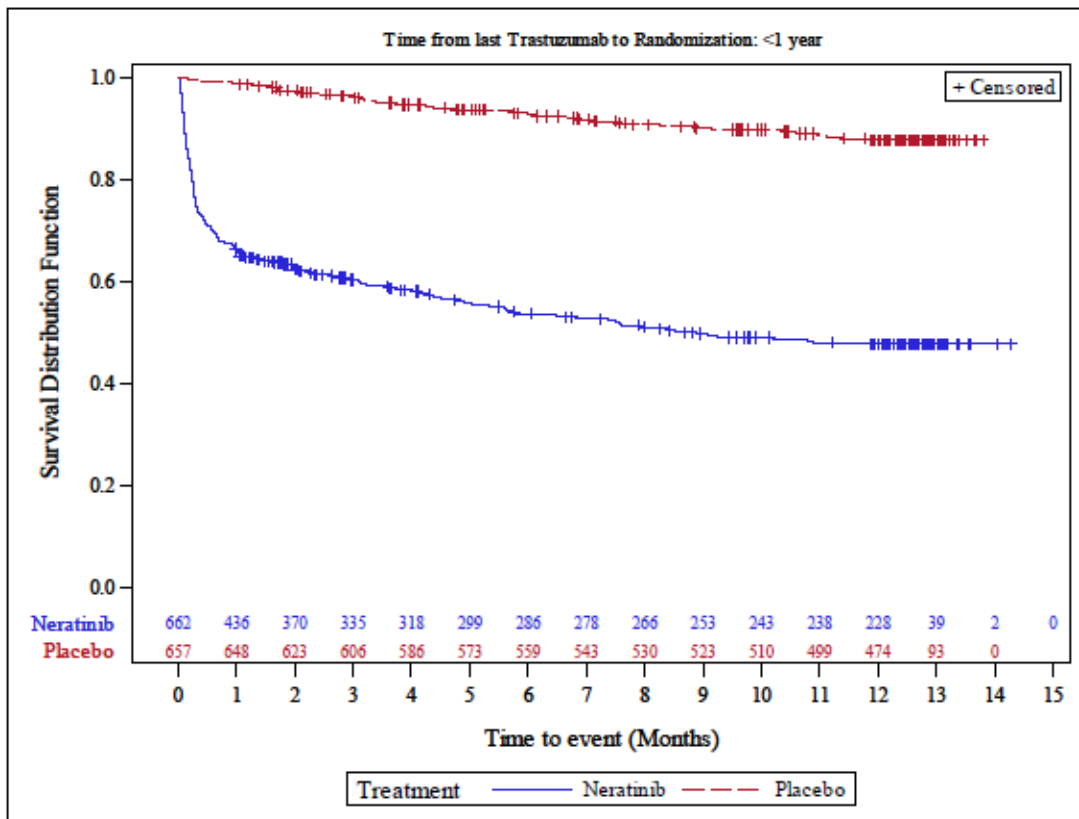


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) für die relevante Teilpopulation



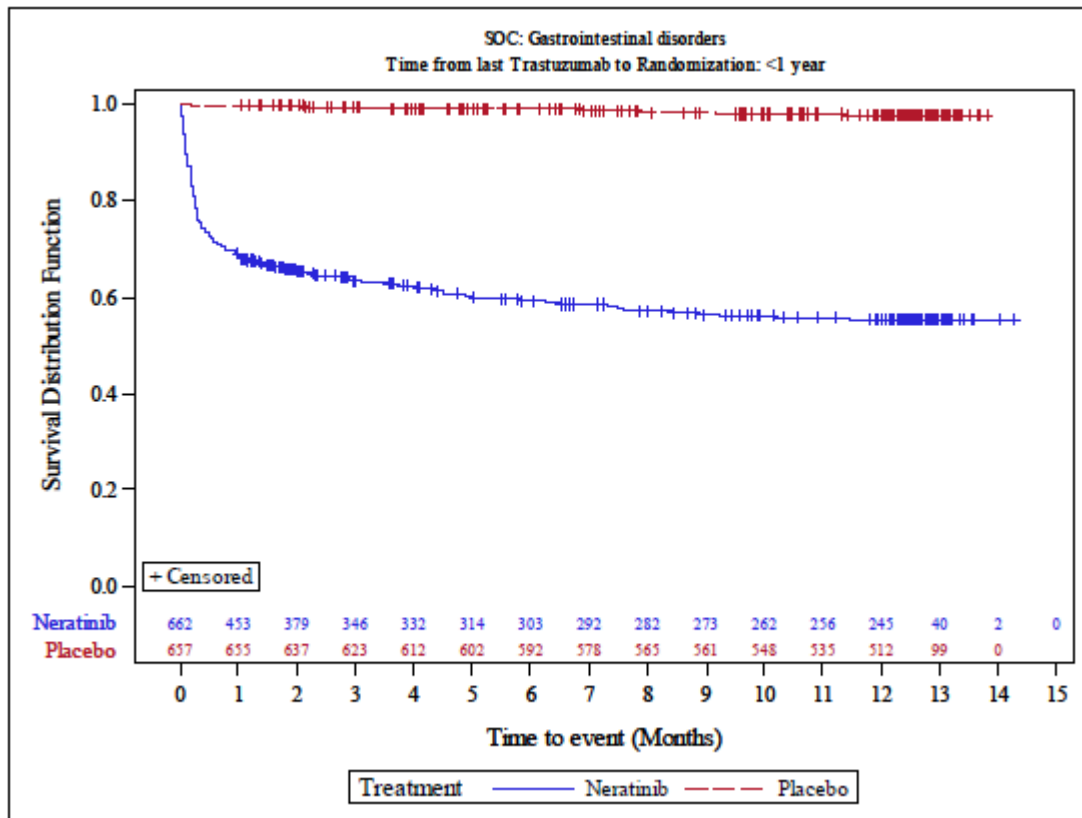


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) für die relevante Teilpopulation

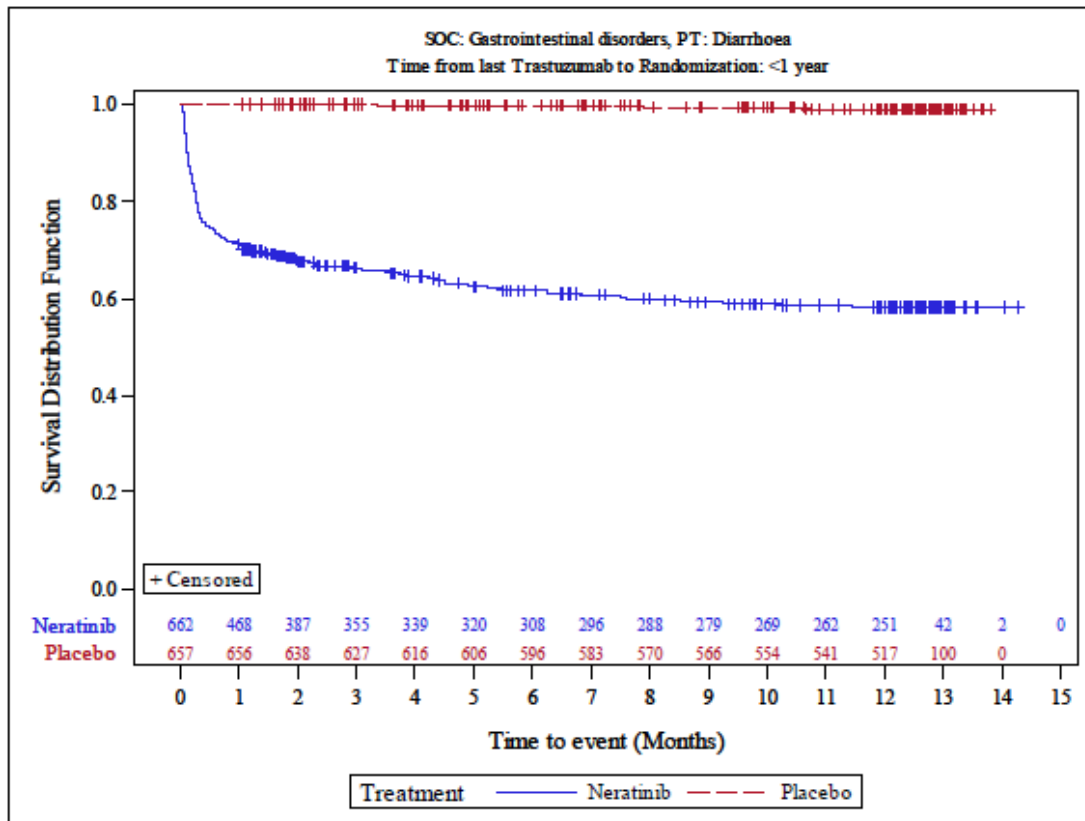


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu Diarrhö (PT, CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) für die relevante Teilpopulation

## **Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Es werden primär die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation dargestellt. Falls erkennbar ist, dass diese unvollständig sind, werden die fehlenden UEs, SUEs und schweren UEs für die Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen in einer eigenen Tabelle dargestellt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben. Hier liegen jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation vor, sodass die Ergebnisse für die Teilpopulation der hormonrezeptorpositiven Patientinnen dargestellt werden.

Tabelle 24: Häufige UEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist (relevante Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 662	Placebo N = 657
<b>ExteNET</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	649 (98,0)	567 (86,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	46 (6,9)	21 (3,2)
Anaemie	18 (2,7)	6 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	629 (95,0)	352 (53,6)
Bauch aufgetrieben	33 (5,0)	24 (3,7)
Abdominalschmerz	157 (23,7)	59 (9,0)
Schmerzen Oberbauch	96 (14,5)	38 (5,8)
Diarrhoe	626 (94,6)	220 (33,5)
Mundtrockenheit	21 (3,2)	7 (1,1)
Dyspepsie	59 (8,9)	23 (3,5)
Flatulenz	35 (5,3)	13 (2,0)
Uebelkeit	289 (43,7)	135 (20,5)
Stomatitis	30 (4,5)	11 (1,7)
Erbrechen	174 (26,3)	43 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	297 (44,9)	252 (38,4)
Ermuedung	190 (28,7)	131 (19,9)
Schleimhautentzündung	24 (3,6)	6 (0,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	224 (33,8)	177 (26,9)
Zellulitis	13 (2,0)	7 (1,1)
Zystitis	19 (2,9)	11 (1,7)
Paronychie	18 (2,7)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	29 (4,4)	12 (1,8)
Untersuchungen	151 (22,8)	126 (19,2)
Alaninaminotransferase erhoelt	56 (8,5)	21 (3,2)
Aspartataminotransferase erhoelt	55 (8,3)	15 (2,3)
alkalische Phosphatase im Blut erhoelt	13 (2,0)	5 (0,8)
Gewicht erniedrigt	23 (3,5)	3 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	128 (19,3)	60 (9,1)
Appetit vermindert	81 (12,2)	13 (2,0)
Dehydratation	22 (3,3)	2 (0,3)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	<i>k. A<sup>b</sup></i>	<i>k. A<sup>b</sup></i>
Arthralgie	48 (7,3)	84 (12,8)
Muskelspasmen	81 (12,2)	22 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	216 (32,6)	201 (30,6)
Geschmacksstoerung	17 (2,6)	9 (1,4)

Tabelle 24: Häufige UEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist (relevante Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 662	Placebo N = 657
Psychiatrische Erkrankungen	53 (8,0)	99 (15,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	37 (5,6)	21 (3,2)
Dysurie	15 (2,3)	2 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	108 (16,3)	99 (15,1)
Epistaxis	24 (3,6)	12 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	221 (33,4)	139 (21,2)
Dermatitis akneiform	14 (2,1)	4 (0,6)
trockene Haut	28 (4,2)	14 (2,1)
Nagelerkrankung	20 (3,0)	10 (1,5)
Onychoklasie	12 (1,8)	1 (0,2)
Ausschlag	94 (14,2)	40 (6,1)
Hautfissuren	11 (1,7)	2 (0,3)
Gefaesserkrankungen	50 (7,6)	97 (14,8)
Hitzewallung	17 (2,6)	56 (8,5)
Lymphoedem	7 (1,1)	18 (2,7)
<p>a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>b. Ergebnisse liegen nicht für die relevante Teilpopulation vor, sondern nur für hormonrezeptorpositive Patientinnen vor (siehe Tabelle 25). Da ein PT aus dieser SOC für die relevante Teilpopulation vorliegt, wird die SOC dennoch hier aufgeführt.</p> <p>k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige UEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – SOCs / PTs, welche nicht für die relevante Teilpopulation vorhanden sind – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 807	Placebo N = 808
<b>ExteNET</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts<sup>b</sup></i>		
Obstipation	71 (8,8)	72 (8,9)
abdominale Beschwerden	20 (2,5)	14 (1,7)
gastroösophageale Refluxerkrankung	12 (1,5)	6 (0,7)
Gastritis	10 (1,2)	5 (0,6)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort<sup>b</sup></i>		
Asthenie	67 (8,3)	68 (8,4)
Fieber	39 (4,8)	35 (4,3)
grippeähnliche Erkrankung	21 (2,6)	27 (3,3)
Schmerz	17 (2,1)	21 (2,6)
Ödem peripher	12 (1,5)	21 (2,6)
Schüttelfrost	12 (1,5)	11 (1,4)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	8 (1,0)	13 (1,6)
lokale Schwellung	7 (0,9)	12 (1,5)
Schmerzen in der Achselgegend	6 (0,7)	11 (1,4)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes<sup>b</sup></i>		
Pruritus	32 (4,0)	23 (2,8)
Alopezie	19 (2,4)	20 (2,5)
Akne	16 (2,0)	9 (1,1)
Erythem	12 (1,5)	8 (1,0)
Hyperhidrosis	5 (0,6)	15 (1,9)
<i>Erkrankungen des Nervensystems<sup>b</sup></i>		
Kopfschmerz	159 (19,7)	157 (19,4)
Schwindelgefühl	79 (9,8)	70 (8,7)
periphere Neuropathie	15 (1,9)	12 (1,5)
Synkope	11 (1,4)	5 (0,6)
Hypoästhesie	5 (0,6)	13 (1,6)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>b</sup></i>		
Nasopharyngitis	47 (5,8)	57 (7,1)
Infektion der oberen Atemwege	29 (3,6)	27 (3,3)
Sinusitis	20 (2,5)	20 (2,5)
Grippe	18 (2,2)	19 (2,4)
Rhinitis	10 (1,2)	7 (0,9)
Bronchitis	9 (1,1)	12 (1,5)

Tabelle 25: Häufige UEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – SOCs / PTs, welche nicht für die relevante Teilpopulation vorhanden sind – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 807	Placebo N = 808
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	241 (29,9)	296 (36,6)
Rückenschmerzen	51 (6,3)	72 (8,9)
Schmerz in einer Extremität	34 (4,2)	57 (7,1)
Myalgie	23 (2,9)	29 (3,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	16 (2,0)	30 (3,7)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	15 (1,9)	23 (2,8)
Nackenschmerzen	11 (1,4)	13 (1,6)
Knochenschmerzen	10 (1,2)	12 (1,5)
<i>Untersuchungen<sup>b</sup></i>		
Elektrokardiogramm QT verlängert	33 (4,1)	53 (6,6)
Auswurfraction verkleinert	29 (3,6)	33 (4,1)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (1,2)	4 (0,5)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen<sup>b</sup></i>		
Hyperglykämie	13 (1,6)	9 (1,1)
Hypomagnesiämie	10 (1,2)	13 (1,6)
Hypokaliämie	9 (1,1)	11 (1,4)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum<sup>b</sup></i>		
Husten	37 (4,6)	51 (6,3)
Dyspnoe	25 (3,1)	32 (4,0)
Schmerzen im Oropharynx	14 (1,7)	19 (2,4)
Nasenschleimhaut trocken	13 (1,6)	0 (0)
<i>Psychiatrische Erkrankungen<sup>b</sup></i>		
Schlaflosigkeit	26 (3,2)	44 (5,4)
Angst	21 (2,6)	21 (2,6)
Depression	21 (2,6)	33 (4,1)
<i>Gefäßerkrankungen<sup>b</sup></i>		
Hypertonie	14 (1,7)	16 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	58 (7,2)	65 (8,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	5 (0,6)	15 (1,9)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems<sup>b</sup></i>		
Neutropenie	12 (1,5)	6 (0,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	47 (5,8)	75 (9,3)
Brustschmerz	7 (0,9)	15 (1,9)
Herzerkrankungen	38 (4,7)	57 (7,1)
Palpitationen	10 (1,2)	22 (2,7)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	7 (0,9)	12 (1,5)

Tabelle 25: Häufige UEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – SOC<sup>a</sup> / PT<sup>a</sup>, welche nicht für die relevante Teilpopulation vorhanden sind – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 807	Placebo N = 808
Augenerkrankungen	33 (4,1)	39 (4,8)
Sehen verschwommen	5 (0,6)	11 (1,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	27 (3,3)	33 (4,1)
Vertigo	18 (2,2)	22 (2,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (2,1)	14 (1,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (1,9)	9 (1,1)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (0,5)	12 (1,5)
a. MedDRA-Version 17.0 b. kursiv dargestellte SOC <sup>a</sup> : Angaben liegen für die relevante Teilpopulation vor (siehe Tabelle 24), hier nur für die Zuordnung der PT <sup>a</sup> aufgeführt MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige SUEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist (relevante Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 662	Placebo N = 657
<b>ExteNET</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	45 (6,8)	36 (5,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2,1)	3 (0,5)
a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		



Tabelle 27: Häufige SUEs für hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – SOC<sup>a</sup> / PT<sup>a</sup>, welche nicht für die relevante Teilpopulation vorhanden sind – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 807	Placebo N = 808
<b>ExteNET</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts<sup>b</sup></i>		
Diarrhoe	12 (1,5)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (1,4)	11 (1,4)
a. MedDRA-Version 17.0 b. Angaben liegen für die relevante Teilpopulation vor (siehe Tabelle 26), hier nur für die Zuordnung der PTs aufgeführt MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) für hormonrezeptorpositive Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist (relevante Teilpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 662	Placebo N = 657
<b>ExteNET</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	280 (42,3)	14 (2,1)
Abdominalschmerz	11 (1,7)	1 (0,2)
Diarrhoe	261 (39,4)	7 (1,1)
Erbrechen	24 (3,6)	2 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (3,0)	3 (0,5)
Ermüdung	13 (2,0)	2 (0,3)
Untersuchungen	20 (3,0)	8 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (3,0)	10 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (2,9)	8 (1,2)
a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) für hormonrezeptorpositive Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – SOCs / PTs, welche nicht für die relevante Teilpopulation vorhanden sind – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 807	Placebo N = 808
<b>ExteNET</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (1,7)	14 (1,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (0,5)	10 (1,2)
a. MedDRA-Version 17.0 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 807	Placebo N = 808
<b>ExteNET</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	221 (27,4)	37 (4,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	167 (20,7)	3 (0,4)
Diarrhoe	140 (17,3)	1 (0,1)
Erbrechen	28 (3,5)	1 (0,1)
Uebelkeit	24 (3,0)	0 (0)
Abdominalschmerz	12 (1,5)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	4 (0,5)	0 (0)
Dyspepsie	3 (0,4)	0 (0)
abdominale Beschwerden	1 (0,1)	0 (0)
Bauch aufgetrieben	1 (0,1)	0 (0)
Kolitis	0 (0)	1 (0,1)
Obstipation	1 (0,1)	0 (0)
Aufstossen	1 (0,1)	0 (0)
Flatulenz	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankung des Magens	1 (0,1)	0 (0)
Magengeschwuer	1 (0,1)	0 (0)
Gastritis	0 (0)	1 (0,1)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	1 (0,1)	0 (0)
Parodontose	1 (0,1)	0 (0)
Rektalkarzinom	1 (0,1)	0 (0)
Rektalblutung	1 (0,1)	0 (0)
Zahnverfaerbung	1 (0,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (3,5)	6 (0,7)
Ermuedung	20 (2,5)	6 (0,7)
Asthenie	3 (0,4)	1 (0,1)
Unwohlsein	1 (0,1)	0 (0)
Fieber	2 (0,2)	0 (0)
Schleimhautentzuendung	1 (0,1)	0 (0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (0,1)	0 (0)
Oedem peripher	1 (0,1)	0 (0)
Durst	1 (0,1)	0 (0)

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 807	Placebo N = 808
Untersuchungen	20 (2,5)	8 (1,0)
Alaninaminotransferase erhoelt	12 (1,5)	1 (0,1)
Aspartataminotransferase erhoelt	8 (1,0)	1 (0,1)
Auswurffraktion verkleinert	3 (0,4)	3 (0,4)
Elektrokardiogramm QT verlaengert	1 (0,1)	2 (0,2)
Kreatin im Blut erhoelt	1 (0,1)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhoelt	0 (0)	1 (0,1)
Elektrokardiogramm anomal	0 (0)	1 (0,1)
Gewicht erniedrigt	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (1,5)	5 (0,6)
Kopfschmerz	2 (0,2)	2 (0,2)
Schwindelgefuehl	3 (0,4)	1 (0,1)
Ageusie	1 (0,1)	0 (0)
Anosmie	1 (0,1)	0 (0)
Hirnblutung	1 (0,1)	0 (0)
Geschmacksstoerung	1 (0,1)	0 (0)
Fazialisneuralgie	1 (0,1)	0 (0)
Hypokinesie	0 (0)	1 (0,1)
Lethargie	1 (0,1)	0 (0)
Migraene	1 (0,1)	0 (0)
periphere Neuropathie	0 (0)	1 (0,1)
Parese	1 (0,1)	0 (0)
Tremor	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (0,9)	3 (0,4)
Ausschlag	5 (0,6)	1 (0,1)
Alopezie	0 (0)	1 (0,1)
Dermatitis akneiform	1 (0,1)	0 (0)
Pruritus	0 (0)	1 (0,1)
Ausschlag papuloes	1 (0,1)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,1)	4 (0,5)
Funktionsstoerung des linken Ventrikels	1 (0,1)	1 (0,1)
Palpitationen	0 (0)	1 (0,1)
ventrikulaere Extrasystolen	0 (0)	1 (0,1)
myokardiale Ischaemie	0 (0)	1 (0,1)
Sinusbradykardie	0 (0)	1 (0,1)
ventrikulaere Hypokinese	0 (0)	1 (0,1)

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 807	Placebo N = 808
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,1)	5 (0,6)
Arthralgie	0 (0)	2 (0,2)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	2 (0,2)
Rueckenschmerzen	0 (0)	1 (0,1)
Knochenschmerzen	1 (0,1)	0 (0)
Gelenksteife	0 (0)	1 (0,1)
Muskelschwäche	1 (0,1)	0 (0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (0,6)	4 (0,5)
Lungenembolie	2 (0,2)	1 (0,1)
Husten	1 (0,1)	1 (0,1)
interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,1)	1 (0,1)
Nasenverstopfung	1 (0,1)	0 (0)
allergische Rhinitis	0 (0)	1 (0,1)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,4)	3 (0,4)
Depression	2 (0,2)	1 (0,1)
Schlaflosigkeit	1 (0,1)	1 (0,1)
Angst	1 (0,1)	0 (0)
Emotionaler Erschoepfungszustand	1 (0,1)	0 (0)
Reizbarkeit	0 (0)	1 (0,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	7 (0,9)	0 (0)
Appetit vermindert	5 (0,6)	0 (0)
Dehydratation	1 (0,1)	0 (0)
Hypokaliaemie	1 (0,1)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (0,5)	1 (0,1)
Analinfektion	1 (0,1)	0 (0)
Zellulitis	1 (0,1)	0 (0)
Divertikulitis	1 (0,1)	0 (0)
Gastroenteritis durch Salmonellen	1 (0,1)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (0,6)	0 (0)
Nierenversagen	3 (0,4)	0 (0)
Dysurie	1 (0,1)	0 (0)
Nierenversagen akut	1 (0,1)	0 (0)

Tabelle 30: Abbrüche wegen UEs bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Neratinib N = 807	Placebo N = 808
Gefaesserkrankungen	2 (0,2)	3 (0,4)
Hypertonie	1 (0,1)	2 (0,2)
Hitzewallung	0 (0)	1 (0,1)
Hypotonie	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,4)	0 (0)
Anaemie	2 (0,2)	0 (0)
Neutropenie	1 (0,1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,2)	2 (0,2)
Knoechelfraktur	1 (0,1)	0 (0)
Fraktur des Fusses	1 (0,1)	0 (0)
postoperative Wundkomplikation	0 (0)	1 (0,1)
Wundkomplikation	0 (0)	1 (0,1)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (0,5)	0 (0)
akute myeloische Leukaemie	1 (0,1)	0 (0)
Krebsschmerzen	1 (0,1)	0 (0)
Glioblastom	1 (0,1)	0 (0)
Gliom	1 (0,1)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,2)	1 (0,1)
Hepatitis	1 (0,1)	0 (0)
Lebertoxizitaet	1 (0,1)	0 (0)
Hypertransaminasaemie	0 (0)	1 (0,1)
Augenerkrankungen	1 (0,1)	1 (0,1)
anomale Sinnesempfindung des Auges	0 (0)	1 (0,1)
Uveitis	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	1 (0,1)
Vertigo	0 (0)	1 (0,1)
a. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## Anhang C – Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 31: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit Abschluss der Trastuzumab-Therapie – RCT, direkter Vergleich: Neratinib vs. Placebo

Studie Wirkstoffkategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Neratinib N = 816	Placebo N = 815
<b>ExteNET</b>		
Gesamt	27 (3,3)	53 (6,5)
antihormonelle Therapie	6 (0,7)	3 (0,4)
Fulvestrant	5 (0,6)	3 (0,4)
Toremifen	1 (0,1)	0 (0)
Chemotherapie	17 (2,1)	46 (5,6)
Capecitabin	8 (1,0)	15 (1,8)
Carboplatin	5 (0,6)	5 (0,6)
Cisplatin	2 (0,2)	0 (0)
Cyclophosphamid	0 (0)	2 (0,2)
Cytarabin	1 (0,1)	0 (0)
Docetaxel	3 (0,4)	5 (0,6)
Gemcitabin	3 (0,4)	1 (0,1)
Idarubicin	1 (0,1)	0 (0)
Liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	1 (0,1)	2 (0,2)
Methotrexat	1 (0,1)	1 (0,1)
Oxaliplatin	0 (0)	1 (0,1)
Paclitaxel	3 (0,4)	19 (2,3)
Vinorelbin	4 (0,5)	12 (1,5)
Zielgerichtete Therapie	21 (2,6)	47 (5,8)
Bevacizumab	1 (0,1)	1 (0,1)
Dasatinib	0 (0)	1 (0,1)
Lapatinib	11 (1,3)	11 (1,3)
Neratinib	0 (0)	2 (0,2)
Pertuzumab	0 (0)	1 (0,1)
Trastuzumab	16 (2,0)	34 (4,2)
Trastuzumab Emtansin	0 (0)	3 (0,4)
Andere Therapie	1 (0,1)	4 (0,5)
Prüftherapie	0 (0)	4 (0,5)

n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

## **Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Wöckel, Achim	ja	ja / nein	ja / nein	nein /nein	ja	nein	ja

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.



Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?