

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089- 0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

23. März 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Neratinib

veröffentlicht am 2. März 2020

Vorgangsnummer 2019-12-01-D-506

IQWiG Bericht Nr. 886

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Neratinib (Nerlynx®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Neratinib (Nerlynx®) ist das zweite Verfahren zur adjuvanten Therapie des HER-2 positiven (HER2+) Mammakarzinoms. Neratinib ist zugelassen zur adjuvanten Therapie bei Patienten mit HER2+/Hormonrezeptor-positivem (HR+) Mammakarzinom nach Abschluss der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	beobachtendes Verhalten	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und den Leitlinien.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ExteNET, eine große, internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Neratinib versus Placebo bei Patientinnen mit reseziertem HER2+ Mammakarzinom nach Abschluss der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab. Neratinib wurde oral über 1 Jahr gegeben.
- Bei Hormonrezeptor-positiven (HR+) Patientinnen führt die additive Therapie mit Neratinib zu einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos und zur Verlängerung des invasiven, krankheitsfreien Überlebens. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit kann noch nicht ausgewertet werden.
- Bei fast allen Patientinnen trat Diarrhoe auf, bei 40% im CTCAE Grad 3. Für Management und Prophylaxe wurde ärztliches Schulungsmaterial entwickelt.
- Die Daten zur Lebensqualität der Patientinnen zeigen wenige Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.
- Der Vorschlag des IQWiG zu einer Saldierung „krankheitsfreies Überleben“ versus „Diarrhoe“ ist nicht patientengerecht. Die Abwägung von Nutzen (Heilung) versus Schaden (Nebenwirkungen) erfolgt patientenindividuell und priorisiert. Weitere Analysen präspezifizierter Subgruppen können zusätzliche Entscheidungskriterien liefern.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 (Skala A (hoch) – C (niedrig)) erhält Pertuzumab bei HR+ positiven Patientinnen den **Grad A**.

Nach der Zulassung von Pertuzumab für die HER2+, HR- Patienten steht mit Neratinib jetzt auch für die HER2+, HR+ Patienten eine Ergänzung der adjuvanten Therapie zur weiteren Senkung der Rezidivrate zur Verfügung.

2. Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]

Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1], in der Schweiz bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].

3. Stand des Wissens

Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose. HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim HER2 positiven Mammakarzinom. Es bindet an die Unterdomäne IV des extrazellulären Anteils von HER2. Trastuzumab ist wirksam in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie - Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden.

Die adjuvante duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab führt gegenüber Trastuzumab bei Patienten mit HER2 positivem, nodal positivem Mammakarzinom zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit [5]. In der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Pertuzumab die Festlegung „geringer Zusatznutzen“.

Neratinib ist ein oraler, irreversibler Pan-HER-Inhibitor. Durch die kovalente Bindung an HER1, HER2 und HER4 hemmt er die Autophosphorylierung der Rezeptoren und verhindert die Auslösung der MAPK- und PI3K/Akt/mTOR-Signalkaskaden. Die Wirksamkeit von Neratinib war zuerst bei Patienten mit HER2-positiven, metastasierten Karzinomen gezeigt worden [6]. Eine Zulassung in dieser Indikation liegt nicht vor. Ziel der weiteren Entwicklung von Neratinib war die Verbesserung der Heilungsrate durch additiven Einsatz in der adjuvanten Therapie, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Adjuvante Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Studie	Risiko- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Romond, 2005 Perez, 2011 [7]	N9831 / NSABP B-31	LK+ / LK-	Chemotherapie	Chemotherapie + Trastuzumab	3.351	75,8 vs 85,8 ⁶ 0,52 ⁷ p < 0,001	88,7 vs 92,9 0,61 p < 0,001
Piccart, 2005 Smith, 2007 Gianni, 2011 [8]	HERA	LK+ / LK-	Chemotherapie	Chemotherapie + Trastuzumab	3.401	72,2 vs 78,6 0,76 p < 0,0001	87,7 vs 89,3 0,85 n. s. ⁸
Viani, 2007	Metaanalyse	LK+ / LK-	Chemotherapie	Chemotherapie	9.117	0,53	0,52

[9]				+ Trastuzumab		p < 0,00001	p = 0,0001
Slamon, 2011 [10]	BCIRG 006	LK+ / LK-	Chemotherapie	Chemotherapie + Trastuzumab	2.147	75 vs 84 0,64 p < 0,001	87 vs 92 0,63 p < 0,001
Von Minckwitz, 2017 [5]	APHINITY	LK+	Chemotherapie + Trastuzumab	Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab	3.005	90,2 vs 92,0 ⁹ 0,77 p = 0,02	n.s.
Martin, 2017 [11]	ExteNET	Stadium 2-3c alle	Chemotherapie	Chemotherapie + Trastuzumab	2.840	87,7 vs 90,2 0,73 p = 0,0083	
		HR+	Chemotherapie	Chemotherapie + Trastuzumab	1.631	9,0 vs 3,9 ¹⁰ 0,43 p < 0,001	4,0 vs 3,3 ¹¹

¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Rate in %; ³ ÜL – Gesamtüberleben, Rate in %; ⁴ LK – Lymphknoten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ % nach 3 Jahren; ¹⁰ Rezidive, in %; ¹¹ Todesfälle, in %;

Aufgrund dieser Studiendaten wurde Neratinib von der FDA im Juli 2017, von der EMA im September 2018 zugelassen. Die Markteinführung in Deutschland erfolgte im Dezember 2019.

4. Dossier und Bewertung von Neratinib

4. 1. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist ExteNET, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei 2.840 Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Gruppe der HR+, zulassungskonformen Studienteilnehmer umfasst 1.631 Patientinnen. Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].

Primärer Datenschnitt war der 7. 7. 2014. Auf Nachfrage von EMA und FDA wurde ein weiterer Datenschnitt am 15. 4. 2016 durchgeführt. Ein Update der primären Analyse und der Interimanalyse wurde am 1. 3. 2017 durchgeführt.

Der finale Datenschnitt ist nach Beobachtung des 248. Todesfalls geplant.

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein beobachtendes Verhalten festgelegt. Diese Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4]. Die adjuvante endokrine Therapie wird fortgesetzt.

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Heilung und lange Gesamtüberlebenszeit sind die wichtigsten Endpunkte für Patientinnen mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms. Eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit ist nach dem 248. Todesfall geplant. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts für das Dossier waren 60 Patientinnen verstorben.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben

Das invasive, krankheitsfreie Überleben (iDFS) war primärer Endpunkt von ExteNET. Es wird durch Neratinib signifikant verbessert (HR 0,73). Die Subgruppenanalyse zeigt, dass der Unterschied nur bei HR+ Patientinnen (HR 0,60), nicht bei den HR- Patientinnen auftritt (HR 0,95; Interaktionstest p=0,063). Daraufhin wurde die EU-Zulassung auf die HR+ Patienten beschränkt.

Die Subgruppenanalysen zeigen auch, dass der Unterschied im krankheitsfreien Überleben nur bei den Patientinnen mit ≥ 4 positiven LK signifikant ist (HR 0,67; Interaktionstest p=0,844). Der negative Interaktionstest begründet, warum die EMA keine Einschränkung der Zulassung auf Patienten mit N+ vorgenommen hat.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden mittels validierter Fragebögen erhoben. In FACT-B zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Neratinib bei der Mammakarzinom-spezifischen Subskala BCS. Im FACT-G Gesamtscore zeigte sich ein Unterschied zuungunsten von Neratinib.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3 im Neratinib-Arm viel höher als im Placebo-Arm. Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhoe (40%), Erbrechen (3%), Übelkeit (2%), abdominelle Schmerzen (2%) und Fatigue (2%). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 4 lag <1%.

Für das Management der Diarrhoe wird Loperamid eingesetzt. Hierfür wurde ein differenziertes Management-Schema ausgearbeitet.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Bei Anwendung der institutseigenen Methodik ergeben sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beim Endpunkt „Rezidiv“, und ein Hinweis auf einen erheblichen Schaden bei den schweren Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt. Daraus wird der Vorschlag „Zusatznutzen nicht belegt“ saldiert.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pertuzumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor.

ESMO-MCBS v1.1 für Pertuzumab adjuvant: A

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Neraparib nähern wir uns beim frühen Mammakarzinom dem Ziel der Heilung für die meisten Patienten. In der Gruppe von Patienten mit HER2+ Mammakarzinom müssen wir jetzt differenzieren:

- nodal positiv: Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab
- keine PCR nach neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab \pm Pertuzumab: TDM1
- HR+: konsekutive Gabe von Trastuzumab und Neratinib.

Die Entscheidung über die Intensität der adjuvanten Therapie ist individuell. Abgewogen wird Nutzen versus Schaden. Dies erfordert ein umfassendes Arzt-Patient-Gespräch. Bei Neratinib muss der Nutzen ein weiterer Senkung des Rezidivrisikos durch eine additive Therapie mit Neratinib abgewogen werden durch die Nebenwirkungen, vor allem durch die Diarrhoe. Der Nachweis eines stärkeren Effektes bei Patienten mit ≥ 4 positiven Lymphknoten kann in der Beratung helfen. Die Intensität der Angst vor einem Rezidiv ist subjektiv.

Ein Vorgehen wie in der IQWiG Methodik mit Saldierung von Rezidiv versus Diarrhoe ist nicht mehr zeitgemäß und kann vielleicht als Rezidiv der paternalistischen Medizin bezeichnet werden. In der modernen Onkologie werden solche Bewertungen von Patienten getroffen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
5. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al.: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 377:122-131, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643)
6. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY et al.: Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. J Clin Oncol 28:1301-1307, 2010. DOI:
7. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al.: Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 29:3366-2273, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.0868](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0868)
8. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al.: Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 12:236-244, 2011. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70033-X)
9. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al.: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer 7:153, 2007. DOI:[10.1186/1471-2407-7-153](https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-153)
10. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.: Adjuvant trastuzumab in Her2-positive breast cancer. N

Engl J Med 365:1273-1283, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383)

11. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B et al.: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9)
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Netzwerkpartner Münster, Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) und Prof. Dr. Nathan I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand