

Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten zu medikamentösen Therapien beim frühen Mammakarzinom

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 5
Auftrag Nr. 24-01-001a

Evidenzbericht des OL-Office

Inhalt

1	Hintergrund.....	4
2	Methodisches Vorgehen	5
2.1	Definition der PICO-Kriterien.....	5
2.1.1	HR-positives frühes Mammakarzinom	5
2.1.2	Triple negatives frühes Mammakarzinom	5
2.1.3	HER2-positives frühes Mammakarzinom	6
2.2	Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion.....	7
2.3	Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz	7
3	Ergebnisse	9
3.1	HR-positives frühes Mammakarzinom	9
3.1.1	Abemaciclib + endokrine Standardtherapie versus endokrine Standardtherapie zur adjuvanten Behandlung beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko.....	9
3.1.2	Olaparib + endokrine Standardtherapie vs. endokrine Standardtherapie beim HR- positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom, vorliegender Keimbahn-BRCA1 /2- Mutation und hohem Rückfallrisiko	26
3.2	Triple negatives frühes Mammakarzinom.....	28
3.2.1	Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) versus Chemotherapie (neoadjuvant) beim triple-negativen Mammakarzinom im lokal fortgeschritten Stadium oder frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko.....	28
3.2.2	Olaparib versus Placebo beim triple negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rückfallrisiko und vorliegender Keimbahn-BRCA1 /2-Mutation	36
3.3	HER2-positives frühes Mammakarzinom.....	44
3.3.1	Pertuzumab +Trastuzumab + Chemotherapie versus Trastuzumab + Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom	44
3.3.2	Trastuzumab-Emtansin versus Trastuzumab beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom und invasiver Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten nach neoadjuvanter Taxan-basierter und HER2-gerichteter Therapie.....	50
3.3.3	Neratinib versus Placebo beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom nach Trastuzumab basierter adjuvanter Therapie.....	60

4	Tabellenverzeichnis	68
----------	----------------------------------	-----------

1 Hintergrund

Für einzelne Fragestellungen zur systemischen Therapie des frühen Mammakarzinoms sollte für die Evidenzbasierung der Leitlinienempfehlungen die Evidenz aus den AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz)-Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) herangezogen werden.

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen und der Zusatznutzen des neuen Medikamentes gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen Dokumente mit bewerteter Evidenz zu definierten AMNOG-PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Das OL-Office wurde mit der Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten für definierte PICO-Fragestellungen der Leitlinie beauftragt.

Die in diesem Dokument abgebildeten Evidenztabelle stellen den Stand der Evidenz zum Zeitpunkt des jeweiligen AMNOG-Beschlusses dar. Es wurden keine (Aktualisierungs)-Recherchen nach weiteren Studiendaten zu den definierten PICO-Fragestellungen durchgeführt, d.h. Evidenz, die nach dem AMNOG-Verfahren generiert wurde, ist nicht berücksichtigt.

2 Methodisches Vorgehen

Basierend auf den PICO-Fragestellungen erfolgte durch das OL-Office die Auswahl und Extraktion der AMNOG-Daten. Die Ergebnisse wurden einer GRADE-Bewertung unterzogen. Als Datenquellen für die Evidenzaufbereitungen wurden die G-BA-Beschlussdokumente zum Zusatznutzen und IQWiG-Nutzenbewertungen sowie die Studienregistereinträge der bewertungsrelevanten Studien herangezogen.

2.1 Definition der PICO-Kriterien

Die durch die LL-Gruppe festgelegten PICO-Fragestellungen zur medikamentösen Therapie beim frühen Mammakarzinom sind nachfolgend abgebildet.

2.1.1 HR-positives frühes Mammakarzinom

Tabelle 1: PICO-Fragestellung zu Abemaciclib beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko

PICO-Nr.: HR+10	
P	Patientinnen mit HR+/HER2- -Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (N2-3 Situation oder N1 mit G3 oder T3) P1: prämenopausal P2: postmenopausal
I	Abemaciclib + endokrine Standardtherapie zur adjuvanten Behandlung
C	endokrine Standardtherapie zur adjuvanten Behandlung
O	iDFS, dDFS, OS, QoL, Morbidität, UE

Tabelle 2: PICO-Fragestellung zu Olaparib beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko

PICO-Nr.: AG10 HR+11	
P	Patientinnen mit HR+/HER2- Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (z.B. N2-3 Situation oder CPS-Score 3) und einer Keimbahn BRCA1/2-Mutation nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie
I	Olaparib + endokrine Standardtherapie
C	alleinige endokrine Standardtherapie + Abwarten/Placebo
O	iDFS, dDFS, OS, QoL, Morbidität, UE

2.1.2 Triple negatives frühes Mammakarzinom

Tabelle 3: PICO-Fragestellung zu Pembrolizumab beim triple negativen Mammakarzinom im

lokal fortgeschrittenen Stadium oder frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko

PICO-Nr.: AG10 TNBC 9	
P	Patientinnen mit TNBC im lokal fortgeschrittenen Stadium oder frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko (Tumor > 2cm oder mit Lymphknotenbefall)
I	Neoadjuvante Behandlung mit Chemotherapie + Pembrolizumab gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab
C	Neoadjuvante Behandlung mit Chemotherapie ohne Pembrolizumab; adjuvant postoperativ ohne Therapie
O	pCR, EFS, OS, QoL, Morbidität, UE

Tabelle 4: PICO-Fragestellung zu Olaparib beim triple negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

PICO-Nr.: AG10 TNBC 11	
P	Patientinnen mit TNBC und hohem Rückfallrisiko (z.B. non-pCR, N2-3 Situation oder CPS Score 3) und einer Keimbahn BRCA1/2-Mutation nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie
I	Olaparib
C	beobachtendes Abwarten/Placebo
O	iDFS, dDFS, OS, QoL, Morbidität, UE

2.1.3 HER2-positives frühes Mammakarzinom**Tabelle 5: PICO-Fragestellung zu Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom**

PICO-Nr.: AG10 HER2+ 5	
P	Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Karzinomen (immunhistochemisch Score 3+ bzw. 2+ und ISH-positiv) mit einem Durchmesser >2cm
I	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung
C	Trastuzumab + Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung
O	pCR, DFS, OS, QoL, Morbidität, UE

Tabelle 6: PICO-Fragestellung zu Trastuzumab-Emtansin beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom

PICO-Nr.: AG10 HER2+ 8	
P	Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten haben
I	Trastuzumab-Emtansin
C	Trastuzumab
O	DFS, OS, QoL, Morbidität, UE

Tabelle 7: PICO-Fragestellung zu Neratinib beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom

PICO-Nr.: AG10 HER2+ 9	
P	Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven, HER2-überexprimierenden Karzinomen im Stadium II bis III die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben
I	Neratinib
C	Placebo
O	DFS (iDFS/dDFS), OS, QoL, Morbidität, UE

2.2 Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion

Es erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zum Mammakarzinom von der G-BA-Website (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> Stand: 20.01.2025). Die Dokumente der identifizierten AMNOG-Verfahren (Beschluss-Dokumente, IQWiG-Nutzenbewertungen) wurden basierend auf den o.g. PICO-Kriterien auf Einschluss geprüft.

Die in den eingeschlossenen AMNOG-Beschlussdokumenten bzw. IQWiG-Nutzenbewertungen dargestellten Studienergebnisse wurden in eine Datenbank extrahiert und die extrahierten Ergebnisse von einer zweiten Person auf Richtigkeit geprüft.

2.3 Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz

Basierend auf der Einschätzung des Verzerrungspotentials und der Ergebnissicherheit der Daten durch das IQWiG wurde eine Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse pro Endpunkt nach den GRADE-Ansatz vorgenommen. Bei der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential

mögliche Einschränkungen aufgrund von Inkonsistenz, Indirektheit, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt. Bei der Einschätzung der Gesamtqualität wurde die klinische Relevanz der Effekte nicht berücksichtigt.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
⊖⊖⊖⊖ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung der Evidenz nicht geeignet.

1) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 7 AMNOG-Verfahren zu den definierten PICO-Fragestellungen beim frühen Mammakarzinom identifiziert. Zur PICO-Fragestellung zu Pembrolizumab liegen Daten aus dem Verfahren aus dem Jahr 2022 und der Neubewertung nach Fristablauf von 2025 vor. Für den vorliegenden Evidenzbericht wurden für Pembrolizumab die aktuellen Daten aus dem Verfahren des Jahres 2025 berücksichtigt, so dass insgesamt Daten aus 6 AMNOG-Verfahren herangezogen wurden. Eine Zusammenfassung der Evidenz sowie die detaillierten Evidenztabellen und eine Kurzzusammenfassung des G-BA-Beschlusses zum Zusatznutzens sind für jede PICO-Fragestellung nachfolgend abgebildet.

3.1 HR-positives frühes Mammakarzinom

3.1.1 Abemaciclib + endokrine Standardtherapie versus endokrine Standardtherapie zur adjuvanten Behandlung beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko

3.1.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 8: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Abemaciclib beim HR-positiven / HER2-negativen frühen Mammakarzinom

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HR+/HER2- -Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (N2-3 Situation oder N1 mit G3 oder T3) P1: prämenopausal P2: postmenopausal
Intervention	Abemaciclib + endokrine Standardtherapie zur adjuvanten Behandlung
Evidenzgrundlage:	Studie Monarch: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib (2022))

Zusammenfassung	
GRADE	Prämenopausale Frauen
⊕⊕⊕⊕	OS: kein Unterschied
⊕⊕⊕⊕	Krankheitsfreies Überleben: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Rezidivrate: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Patientenberichtete Symptomatik: Nachteil gegenüber Kontrollintervention (Fatigue) bei unklarer klinischer Relevanz bzw. kein Unterschied (Gesundheitszustand)
⊕⊕⊕⊕	QoL: Nachteile bei unklarer klinischer Relevanz
⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊕	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3 , Therapieabbruch aufgrund von UE: Nachteile gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Spezifische UE: Nachteile gegenüber Kontrollintervention
	Postmenopausale Frauen
⊕⊕⊕⊕	OS: kein Unterschied
⊕⊕⊕⊕	Krankheitsfreies Überleben: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Rezidivrate: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Patientenberichtete Symptomatik: Nachteil gegenüber Kontrollintervention (Fatigue, Gesundheitszustand) bei unklarer klinischer Relevanz
⊕⊕⊕⊕	QoL: Nachteile bei unklarer klinischer Relevanz
⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊕	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3 , Therapieabbruch aufgrund von UE: Nachteile gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊕	Spezifische UE: überwiegend Nachteile gegenüber Kontrollintervention

3.1.1.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 9: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvant, Kombination mit endokriner Therapie)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↑ Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)	↔ Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.	↓↓ Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.	Anhaltspunkt: gering
ZVT	Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)					
B	Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↑ Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)	↔ Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.	↓↓ Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE. Im Detail überwiegend Nachteile in spezifischen UE.	ist nicht belegt
ZVT	– ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder – ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen					
C	Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	ist nicht belegt

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
ZVT	Tamoxifen	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

3.1.1.2.1 Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/824/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH= Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT MONARCH-E vor, in der Abemaciclib + endokrine Therapie mit alleiniger endokriner Therapie verglichen wurde. Es wurden nur Patientinnen bei der Bewertung berücksichtigt, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Abemaciclib + endokrine Therapie.

Hinsichtlich Symptomatik und Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib + endokrine Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil vor.

Dem relevanten Vorteil bei den Rezidiven stehen in der Kategorie Nebenwirkungen bedeutsame Nachteile von Abemaciclib + endokrine Therapie insbesondere bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE, CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE gegenüber, die jedoch die Vorteile beim Endpunkt Rezidive vor dem Hintergrund der essentiellen Bedeutung der Vermeidung von Rezidiven in der kurativen Therapiesituation nicht grundsätzlich infrage stellen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aufgrund des bedeutsamen Anteils an Patientinnen, die nicht in die Analysen eingeschlossen wurden, als hoch eingestuft. Zudem resultiert aus der kurzen medianen Beobachtungsdauer in der Studie eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Aussagesicherheit, weshalb diese als Anhaltspunkt eingestuft wird.

In der Gesamtschau wird daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.07.2025 befristet.

3.1.1.2.2 Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/824/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH= Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT MONARCH-E vor, in der Abemaciclib + endokrine mit alleiniger endokriner Therapie verglichen wurde. Es wurden nur Patientinnen bei der Bewertung berücksichtigt, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Abemaciclib + endokrine Therapie.

Hinsichtlich Symptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib + endokrine Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind.

Dem Vorteil bei den Rezidiven stehen in der Kategorie Nebenwirkungen überwiegend Nachteile von Abemaciclib + endokrine Therapie insbesondere bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE, CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE gegenüber. Vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive stellen die bedeutsamen Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt Rezidive infrage. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund der kurzen medianen Beobachtungsdauer limitiert ist.

In der Gesamtschau wird daher festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, nicht belegt ist.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.07.2025 befristet.

Das Studiendesign der Studie MONARCH-E (NCT03155997) ist unter der Population 'Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko' beschrieben.

3.1.1.3 Evidenztabellen

Tabelle 10: Design der Studie MONARCH-E

A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients With High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
MONARCH-E 16338, I3Y-MC-JPCF, 2016-004362-26, NSABP B-58	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Treatment-naïve with Stage 2-3 and ECOG 0-1 Breast Cancer	150 mg Abemaciclib + Endocrine Therapy (N=2808) ¹ Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N=553) ² Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N=1284) ³ Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N=10) ⁴	Endocrine Therapy (N=2829) ⁵ Endokrine Therapie (N=535) ⁶ Endokrine Therapie (N=1264) ⁷ Endokrine Therapie (N=9) ⁸	Primary: Invasive Disease Free Survival (IDFS) Secondary: Distant Relapse-Free Survival (DRFS) Secondary: Overall Survival (OS)
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Participants received Abemaciclib orally at 150 milligrams (mg) twice daily with at least 6 hours between doses for up to 2 years or until evidence of disease recurrence or other discontinuation criteria were met, whichever occurs first. Endocrine therapy (physicians' choice) standard-of-care was administered according to package label until discontinuation criteria were met.					
2: Teilpopulation: Prämenopausale Frauen mit hohem Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgroße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).					
3: Teilpopulation: Postmenopausale Frauen mit hohem Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgroße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).					
5: Endocrine therapy (physicians' choice) standard-of-care was administered according to package label until discontinuation criteria were met.					

A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients With High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer

6: Teilpopulation: Prämenopausale Frauen mit hohem Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgroße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

7: Teilpopulation: Postmenopausale Frauen mit hohem Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgroße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Tabelle 11: Evidenztabelle zu 'Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie zur Behandlung prämenopausaler Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: MONARCH-E'

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=553	Endokrine Therapie N=535	Effect Estimate		GRADE
Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie zur Behandlung prämenopausaler Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: MONARCH-E					
Dichotome Endpunkte					
OS - Time To Event ¹	N=553 [;] 17 (3.07%)	N=535 [;] 11 (2.06%)	HR 1.46 [0.69; 3.13]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b}
DFS - Time To Event ^{2,3}	N=553 [;]	N=535 [;]	HR 0.52 [0.36; 0.74]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Recurrence Rate ⁴	N=553 45 (8.14%)	N=535 81 (15.14%)	RR 0.54 [0.38; 0.76]		⊕⊕⊕⊕ ^a

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=553		Endokrine Therapie N=535		Effect Estimate		GRADE
AE ⁵	N=553	543 (98.19%)	N=535	465 (86.92%)	RR 1.13 [1.09; 1.2]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
SAE ⁶	N=553	63 (11.39%)	N=535	39 (7.29%)	RR 1.56 [1.07; 2.29]		⊕⊕⊕⊕ ^a
AE ⁷	N=553	244 (44.12%)	N=535	73 (13.64%)	RR 3.23 [2.56; 4.08]		⊕⊕⊕⊕ ^a
AE-Disc ⁸	N=553	69 (12.48%)	N=535	6 (1.12%)	RR 11.13 [4.87; 25.41]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e,f}
AE ⁹	N=553	42 (7.59%)	N=535	6 (1.12%)	RR 6.77 [2.90; 15.80]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,f}
AE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ¹⁰	N=553	310 (56.06%)	N=535	165 (30.84%)	RR 1.82 [1.57; 2.11]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
AE - Augenerkrankungen ¹¹	N=553	78 (14.1%)	N=535	32 (5.98%)	RR 2.36 [1.59; 3.50]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
AE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums ¹²	N=553	157 (28.39%)	N=535	74 (13.83%)	RR 2.05 [1.60; 2.63]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
AE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ¹³	N=553	496 (89.69%)	N=535	177 (33.08%)	RR 2.71 [2.40; 3.07]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=553		Endokrine Therapie N=535		Effect Estimate		GRADE
AE - Diarrhö ¹⁴	N=553	30 (5.42%)	N=535	2 (0.37%)	RR 14.51 [3.49; 60.43]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,f}
AE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ¹⁵	N=553	220 (39.78%)	N=535	107 (20%)	RR 1.99 [1.63; 2.43]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
AE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ¹⁶	N=553	62 (11.21%)	N=535	8 (1.5%)	RR 7.5 [3.63; 15.51]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,f}
AE ¹⁷	N=553	14 (2.53%)	N=535	1 (0.19%)	RR 13.54 [1.787; 102.645]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,f}
Kontinuierliche Endpunkte							
FACIT-Fatigue (FACIT-F) ^{18,19}	N=476	-0.86 ±0.28	N=467	0.75 ±0.28	LSMD -1.6 [-2.39; -0.82]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,d}
EQ-5D (VAS) ^{18,20}	N=478	1.92 ±0.47	N=471	0.75 ±0.28	LSMD -0.59 [-1.91; 0.73]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,d}
FACT (FACT-B) ^{18,21}	N=489	-1.53 ±0.54	N=477	1.13 ±0.55	LSMD -2.67 [-4.18; -1.15]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,d}

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=553		Endokrine Therapie N=535		Effect Estimate		GRADE
FACT (FACT-G) ^{18,22}	N=490	-1.70 ±0.44	N=477	0.32 ±0.44	LSMD -2.02 [-3.24; -0.8]		⊕⊕⊕⊖ ^{g,d}

**Database cutoff: 29.03.2021

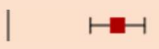
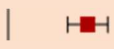
- 1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);
 2: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate);
 3: = invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS): berücksichtigte Ereignisse siehe Rezidivrate;
 4: Rezidivrate (umfasst lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), Tod ohne Rezidiv);
 5: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt;
 6: Schwerwiegende UE - Gesamt;
 7: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) - Gesamt;
 8: Therapieabbrüche aufgrund von UE;
 9: Neutropenie (schwere UE);
 10: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UE);
 11: Augenerkrankungen (SOC, UE);
 12: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UE);
 13: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE);
 14: Diarrhö (PT, schwere UE);
 15: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE);
 16: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE);
 17: Hepatische Ereignisse (umfasst die PT ALT erhöht und AST erhöht, schwere UE);
 18: Mittlere Änderung im Studienverlauf;

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=553	Endokrine Therapie N=535	Effect Estimate		GRADE
19: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).; 20: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand, positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).; 21: Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es liegen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor; 22: Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es liegen keine Auswertungen zu den Subskalen vor					
a: bedeutsamer Anteil (14,3 %) der Teilpopulation wurde in den Analysen nicht eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat; b: geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen; c: Mediane Überlebenszeit nicht erreicht; d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; e: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; f: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall); g: bedeutsamer Anteil der Teilpopulation (ca. 25 %) nicht in Analyse berücksichtigt					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DFS: Disease-Free Survival; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACIT-F: Facit-fatigue; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy ; FACT-B: Breast; FACT-G: General; OS: Overall Survival; SAE: Serious Adverse Events; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

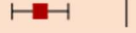
Tabelle 12: Evidenztabelle zu 'Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit einem

Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: Studie MONARCH-E'

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=1284		Endokrine Therapie N=1264		Effect Estimate		GRADE
Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: Studie MONARCH-E							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=1284	[;] 54 (4.21%)	N=1264	[;] 58 (4.59%)	HR 0.94 [0.65; 1.36]		⊕⊕⊕⊖ ^a
DFS - Time To Event ^{2,3}	N=1284	[;]	N=1264	[;]	HR 0.74 [0.58; 0.93]		⊕⊕⊕⊖ ^a
Recurrence Rate ⁴	N=1284	122 (9.5%)	N=1264	165 (13.05%)	RR 0.73 [0.584; 0.908]		⊕⊕⊕⊕
AE ⁵	N=1283	1260 (98.21%)	N=1265	1119 (88.46%)	RR 1.11 [1.087; 1.134]		⊕⊕⊕⊖ ^b
SAE ⁶	N=1283	200 (15.59%)	N=1265	123 (9.72%)	RR 1.6 [1.299; 1.979]		⊕⊕⊕⊕
AE ⁷	N=1283	645 (50.27%)	N=1265	213 (16.84%)	RR 2.99 [2.611; 3.414]		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=1284		Endokrine Therapie N=1264		Effect Estimate		GRADE
AE-Disc ⁸	N=1283	282 (21.98%)	N=1265	14 (1.11%)	RR 19.86 [11.678; 33.776]		⊕⊕⊕⊖ ^{c,d}
AE - Neutropenie ⁹	N=1283	257 (20.03%)	N=1265	7 (0.55%)	RR 36.2 [17.154; 76.389]		⊕⊕⊕⊖ ^d
AE - Alopezie ¹⁰	N=1283	150 (11.69%)	N=1265	34 (2.69%)	RR 4.35 [3.022; 6.26]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - Arthralgie ¹¹	N=1283	342 (26.66%)	N=1265	488 (38.58%)	RR 0.69 [0.616; 0.775]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - Schwindelgefühl ¹²	N=1283	137 (10.68%)	N=1265	83 (6.56%)	RR 1.63 [1.253; 2.113]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - Augenerkrankungen ¹³	N=1283	195 (15.2%)	N=1265	66 (5.22%)	RR 2.91 [2.228; 3.809]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ¹⁴	N=1283	1142 (89.01%)	N=1265	408 (32.25%)	RR 2.76 [2.542; 2.996]		⊕⊕⊕⊖ ^b

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=1284		Endokrine Therapie N=1264		Effect Estimate		GRADE
AE - Diarrhö ¹⁵	N=1283	125 (9.74%)	N=1265	2 (0.16%)	RR 61.62 [15.275; 248.601]		⊕⊕⊕⊖ ^d
AE - Fatigue ¹⁶	N=1283	34 (2.65%)	N=1265	2 (0.16%)	RR 16.76 [4.035; 69.622]		⊕⊕⊕⊖ ^d
AE - Hypokaliämie ¹⁷	N=1283	18 (1.4%)	N=1265	5 (0.4%)	RR 3.55 [1.322; 9.531]		⊕⊕⊕⊕
AE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ¹⁸	N=1283	209 (16.29%)	N=1265	13 (1.03%)	RR 15.85 [9.101; 27.608]		⊕⊕⊕⊕
AE ¹⁹	N=1283	45 (3.51%)	N=1265	11 (0.87%)	RR 4.03 [2.096; 7.762]		⊕⊕⊕⊕
AE ²⁰	N=1283	14 (1.09%)	N=1265	4 (0.32%)	RR 3.45 [1.139; 10.456]		⊕⊕⊕⊖ ^d
AE ²¹	N=1283	7 (0.55%)	N=1265	1 (0.08%)	RR 6.9 [0.85; 56.018]		⊕⊕⊕⊖ ^d
Kontinuierliche Endpunkte							

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=1284		Endokrine Therapie N=1264		Effect Estimate		GRADE
FACIT-Fatigue (FACIT-F) ^{22,23}	N=1075	-1.16 ±0.19	N=1077	0.47 ±0.19	LSMD -1.63 [-2.16; -1.1]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,b}
EQ-5D (VAS) ^{22,24}	N=1090	-0.21 ±0.31	N=1092	1.25 ±0.31	LSMD -1.46 [-2.33; -0.59]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,b}
FACT (FACT-B) ^{22,25}	N=1105	-2.08 ±0.37	N=1110	-0.10 ±0.37	LSMD -1.98 [-3; -0.96]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,b}
FACT (FACT-G) ^{22,26}	N=1107	-2.29 ±0.3	N=1110	-0.75 ±0.29	LSMD -1.54 [-2.35; -0.72]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,b}
**Database cutoff: 30.03.2021							
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate); 2: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate); 3: = invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS): berücksichtigte Ereignisse siehe Rezidivrate; 4: Rezidivrate (umfasst lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) und Tod ohne Rezidiv); 5: UE jeglichen Schweregrades -Gesamt; 6: Schwerwiegende UE - Gesamt; 7: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) - Gesamt; 8: Therapieabbruch aufgrund von UE; 9: Neutropenie (PT, schwere UE); 10: Alopezie (PT, UE); 11: Arthralgie (PT, UE); 12: Schwindelgefühl (PT, UE); 13: Augenerkrankungen (SOC, UE);							

Outcome	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie N=1284	Endokrine Therapie N=1264	Effect Estimate		GRADE
14: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE); 15: Diarrhö (PT, schwere UE); 16: Fatigue (PT, schwere UE); 17: Hypokaliämie (PT, schwere UE); 18: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE); 19: Hepatische Ereignisse (umfasst die PT ALT erhöht und AST erhöht, schwere UE); 20: Venöse Thromboembolie (umfasst die PT Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose, schwere UE); 21: Interstitielle Lungenerkrankungen / Pneumonitis (SUE); 22: Mittlere Änderung im Studienverlauf; 23: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).; 24: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand, positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).; 25: Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es liegen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor; 26: Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, positive Effekte bedeuten einen Vorteil für Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es liegen keine Auswertungen zu den Subskalen vor					
a: Mediane Überlebenszeit nicht erreicht; b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; c: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch; d: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall); e: bedeutsamer Anteil der Teilpopulation (ca. 20 %) nicht der Analyse berücksichtigt					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DFS: Disease-Free Survival; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACIT-F: Facit-fatigue; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy ; FACT-B: Breast; FACT-G: General; OS: Overall Survival; SAE: Serious Adverse Events; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.1.2 Olaparib + endokrine Standardtherapie vs. endokrine Standardtherapie beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom, vorliegender Keimbahn-BRCA1/2-Mutation und hohem Rückfallrisiko

3.1.2.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 13: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Olaparib beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HR+/HER2- Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (z.B. N2-3 Situation oder CPS-Score 3) und einer Keimbahn BRCA1/2-Mutation nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie
Intervention	Olaparib + endokrine Standardtherapie
Evidenzgrundlage:	Indirekte Evidenz basierend auf Studie OlympiA (Olaparib vs. Placebo) bei hauptsächlich triple negativen frühen Mammakarzinom (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Olaparib (2023)) ¹⁾
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Krankheitsfreies Überleben: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Rezidivrate: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Patientenberichtete Symptomatik: Nachteil gegenüber Kontrollintervention (Fatigue, Nausea, Appetitverlust, Verstopfung) bei z.T. unklarer klinischer Relevanz bzw. kein Unterschied
⊕⊕⊕⊕	QoL: überwiegend keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊕	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Nachteil (UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch) gegenüber Kontrollintervention bzw. kein Unterschied

Zusammenfassung

⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊖⊖

Spezifische UE: überwiegend Nachteile gegenüber Kontrollintervention

1) Nur 18-19 % der untersuchten Studienteilnehmenden der Studie OlympiA wiesen einen ER- und / oder PgR-positiven Status auf. Der Großteil der Studienpopulation umfasste TNBC. Entsprechend war eine endokrine Therapie in der Studie OlympiA nicht Teil der randomisierten Intervention bzw. Kontrolle, jedoch sollten laut Studienprotokoll die Studienteilnehmenden eine adjuvante endokrine Therapie gemäß lokalem Standard und/oder internationalen Leitlinien erhalten. Der geringe Anteil der HR-positiven Personen in der untersuchten Population führt zur Herabstufung der Aussagesicherheit aufgrund von Indirektheit um 1 Stufe (im Vergleich zur Bewertung für die PICO-Fragestellung beim triple negativen Mammakarzinom). Die detaillierten Evidenztabelle zu Olaparib beim triple negativen Mammakarzinom im Frühstadium sind in Abschnitt 3.2.2 abgebildet.

3.2 Triple negatives frühes Mammakarzinom

3.2.1 Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) versus Chemotherapie (neoadjuvant) beim triple-negativen Mammakarzinom im lokal fortgeschritten Stadium oder frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko

3.2.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 14: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Pembrolizumab beim triple negativen Mammakarzinom im lokal fortgeschritten Stadium oder frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit TNBC im lokal fortgeschrittenen Stadium oder frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko (Tumor > 2cm oder mit Lymphknotenbefall)
Intervention	Neoadjuvante Behandlung mit Chemotherapie + Pembrolizumab gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab
Evidenzgrundlage:	Studie KEYNOTE 522: Pembrolizumab + Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab +Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vs. Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Placebo (adjuvant) (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (2025))
GRADE	
⊕⊕⊕⊖	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Krankheitsfreies Überleben: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Rezidivrate: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Pathologische Komplettremission: Vorteil gegenüber Kontrollintervention

Zusammenfassung	
⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3 , Therapieabbruch aufgrund von UE: Nachteile (SUE, Therapieabbruch) gegenüber Kontrollintervention bzw. kein Unterschied (schwere UE)
⊕⊕⊕⊖-⊕⊕⊖⊖	Spezifische UE: überwiegend Nachteile gegenüber Kontrollintervention

3.2.1.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

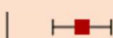
Für das [Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab \(2025\)](#) liegt noch kein Beschluss des G-BA vor. Die Evidenzaufbereitung bezieht sich auf die Daten, die in der am 02.01. veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertung abgebildet sind.

3.2.1.3 Evidenztabellen

Tabelle 15: Design der Studie KEYNOTE-522

A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC)					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
KEYNOTE-5223475-522, 173567, MK-3475-522, KEYNOTE-522, 2016-004740-11	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 quadruple-blind study	Patients with Triple Negative Breast Neoplasms	Pembrolizumab + Chemotherapy (N=784) ¹	Placebo + Chemotherapy (N=390) ²	Primary: Pathological complete response (pCR) rate Primary: Event-free Survival (EFS) as assessed by Investigator Secondary: OS
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Participants receive pembrolizumab every 3 weeks (Q3W) + paclitaxel weekly + carboplatin (weekly or Q3W) x 4 cycles, followed by pembrolizumab Q3W + (doxorubicin OR epirubicin) + cyclophosphamide Q3W x 4 cycles as neoadjuvant therapy prior to surgery; followed by 9 cycles of pembrolizumab Q3W as adjuvant therapy post-surgery. Each cycle is 21 days. 2: Participants receive placebo (normal saline solution) Q3W + paclitaxel weekly + carboplatin (weekly or Q3W) x 4 cycles, followed by placebo + (doxorubicin OR epirubicin) + cyclophosphamide Q3W x 4 cycles as neoadjuvant therapy prior to surgery; followed by 9 cycles of placebo Q3W as adjuvant therapy post-surgery. Each cycle is 21 days.					

Tabelle 16: Evidenztabelle zu 'Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko: KEYNOTE 522, Datenschnitt 23.03.2021

Outcome	Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) N=784		Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten N=390		Effect Estimate		GRADE
Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko: KEYNOTE 522, Datenschnitt 23.03.2021							
OS - Time To Event ¹	N=784	[;] 80 (10.2%)	N=390	[;] 55 (14.1%)	HR 0.72 [0.51; 1.02]		⊕⊕⊕⊖ ^{a,b}
EFS (EFS) - TTE ²	N=784	(%)	N=390	(%)	HR 0.63 [0.48; 0.82]		⊕⊕⊕⊖ ^b
Recurrence Rate ³	N=784	123 (15.69%)	N=390	93 (23.85%)	RR 0.66 [0.517; 0.837]		⊕⊕⊕⊕
BCS	N=784	354 (45.15%)	N=390	178 (45.64%)	RR 0.99 [0.866; 1.13]		⊕⊕⊕⊕
AE ⁴	N=783	777 (99.23%)	N=389	389 (100%)	RR 0.99 [0.986; 1]		⊕⊕⊕⊕
SAE ⁵	N=783	341 (43.55%)	N=389	111 (28.53%)	RR 1.53 [1.279; 1.821]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE ⁶	N=783	645 (82.38%)	N=389	306 (78.66%)	RR 1.05 [0.985; 1.113]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE-Disc	N=783	234 (29.89%)	N=389	60 (15.42%)	RR 1.94 [1.5; 2.503]		⊕⊕⊕⊖ ^d

Outcome	Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) N=784		Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten N=390		Effect Estimate		GRADE
AE ⁷	N=783	341 (43.55%)	N=389	85 (21.85%)	RR 1.99 [1.625; 2.444]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE ⁸	N=783	83 (10.6%)	N=389	5 (1.29%)	RR 8.25 [3.372; 20.17]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,c}
AE ⁹	N=783	117 (14.94%)	N=389	8 (2.06%)	RR 7.27 [3.587; 14.718]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,c}
AE - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ¹⁰	N=783	154 (19.67%)	N=389	58 (14.91%)	RR 1.32 [1.001; 1.739]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ¹¹	N=783	23 (2.94%)	N=389	4 (1.03%)	RR 2.86 [0.995; 8.203]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE - Endokrine Erkrankungen ¹²	N=783	25 (3.19%)	N=390	0 (0%)	RR 25.43 [1.552; 416.712]		⊕⊕⊕⊖ ^{e,c}
AE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ¹³	N=783	92 (11.75%)	N=389	28 (7.2%)	RR 1.63 [1.089; 2.448]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ¹⁴	N=783	90 (11.49%)	N=389	24 (6.17%)	RR 1.86 [1.208; 2.874]		⊕⊕⊕⊖ ^c

Outcome	Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) N=784		Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten N=390		Effect Estimate		GRADE
AE - Leber- und Gallenerkrankungen ¹⁵	N=783	24 (3.07%)	N=389	2 (0.51%)	RR 5.96 [1.416; 25.097]		⊕⊕⊕⊕ ^{e,c}
AE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ¹⁶	N=783	49 (6.26%)	N=389	3 (0.77%)	RR 8.11 [2.545; 25.869]		⊕⊕⊕⊕ ^{e,c}
pCR ¹⁷	N=784	494 (63.01%)	N=390	217 (55.64%)	RR 1.13 [1.021; 1.26]		⊕⊕⊕⊕

**Database cutoff: 23.03.2021

- 1: Medianes Gesamtüberleben (Monate);
 2: Medianes ereignisfreies Überleben (Monate);
 3: Rezidive (umfasst Tod, Fernmetastasen, Fernrezidiv, lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert, lokale Progression, die eine Operation verhindert);
 4: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt;
 5: Schwerwiegende UE - Gesamt;
 6: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Gesamt;
 7: Immunvermittelte UE jeglichen Schweregrades;
 8: Immunvermittelte SUE;
 9: Schwere immunvermittelte UE;
 10: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE);
 11: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE);
 12: Endokrine Erkrankungen (SOC, schwere UE);
 13: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE);
 14: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE);

Outcome	Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) N=784	Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten N=390	Effect Estimate		GRADE
15: Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE); 16: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE); 17: Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0): Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten.					
a: Aufgrund fehlender Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien ist nicht beurteilbar, ob die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen adäquate antineoplastische Folgetherapien erhalten haben.; b: Mediane Überlebenszeit nicht erreicht; c: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; d: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund Krankheitsverschlechterung); e: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; BCS: Breast-conserving surgery; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; EFS: Event-free survival; OS: Overall Survival; pCR: Pathological Complete Response ; SAE: Serious Adverse Events; TTE: Time To Event ; SOC: Systemorganklasse					

Tabelle 17: Evidenztabelle zu 'Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko: KEYNOTE 522, Datenschnitt 22.03.2024

Outcome	Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) / Pembrolizumab (adjuvant) N=784		Chemotherapie (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten N=390		Effect Estimate		GRADE
Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko: KEYNOTE 522, Datenschnitt 22.03.2024							
OS ^{1,2}	N=784	[;] 115 (14.67%)	N=390	[;] 85 (21.79%)	HR 0.66 [0.5; 0.87]		⊕⊕⊕⊖ ^a
EFS ^{2,3,4}	N=784	[;]	N=390	[;]	HR 0.65 [0.51; 0.83]		⊕⊕⊕⊖ ^a
Recurrence Rate ^{2,5}	N=784	159 (20.28%)	N=390	114 (29.23%)	RR 0.69 [0.56; 0.85]		⊕⊕⊕⊕
***Database cutoff: 22.03.2024							
1: Medianes Gesamtüberleben nicht erreicht; 2: Datenschnitt 22.03.2024; 3: Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Ereignisfreies Überleben; 4: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht; 5: Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Ereignisrate							

3.2.2 Olaparib versus Placebo beim triple negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rückfallrisiko und vorliegender Keimbahn-BRCA1/2-Mutation

3.2.2.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 18: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Olaparib beim triple negativen frühen Mammakarzinom

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit TNBC und hohem Rückfallrisiko (z.B. non-pCR, N2-3 Situation oder CPS Score 3) und einer Keimbahn BRCA1/2-Mutation nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie
Intervention	Olaparib
Evidenzgrundlage:	Studie OlympiA: Olaparib vs. Placebo (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Olaparib (2023))
GRADE	
⊕⊕⊕⊖	OS: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Krankheitsfreies Überleben: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Rezidivrate: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊖	Patientenberichtete Symptomatik: Nachteil gegenüber Kontrollintervention (Fatigue, Nausea, Appetitverlust, Verstopfung) bei z.T. unklarer klinischer Relevanz bzw. kein Unterschied
⊕⊕⊕⊖	QoL: überwiegend keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊕	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Nachteile (UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch) gegenüber Kontrollintervention bzw. kein Unterschied
⊕⊕⊕⊕-⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: überwiegend Nachteile gegenüber Kontrollintervention

3.2.2.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 19: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko, Adjuvant, Monotherapie oder Kombination mit endokriner Therapie)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie; adjuvante Therapie	↑↑ Vorteil im Gesamtüberleben.	↑↑ Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven.	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↓↓ Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch wegen UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.	Hinweis: gering
ZVT	Beobachtendes Abwarten					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.2.2.2.1 Erwachsene mit Keimbahn-BRCA-mutiertem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie; adjuvante Therapie

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/873/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie OlympiA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten. In der Kategorie Morbidität zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive unter Behandlung mit Olaparib im Vergleich zum

beobachtenden Abwarten. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel dar. Das Ausmaß der Vermeidung von Rezidiven wird vorliegend als relevanter Vorteil bewertet. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung stehen somit den Vorteilen – Verbesserung im Gesamtüberleben und Vermeidung von Rezidiven – Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Insgesamt überwiegen die Vorteile die Nachteile, womit ein Zusatznutzen festzustellen ist. Für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist insbesondere der vorliegende Effekt hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven leitend. Unter Berücksichtigung der Rezidivraten in beiden Behandlungsgruppen und der absoluten Differenz in den Rezidivraten gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass in der Gesamtbewertung im vorliegenden Fall nicht mit hinreichender Sicherheit von dem Ausmaß eines beträchtlichen Zusatznutzens ausgegangen werden kann.

Die Aussagesicherheit wird insbesondere aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und bei den für die Bewertungsentscheidung maßgeblichen Endpunkten in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Somit wird für Olaparib ein geringer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

3.2.2.3 Evidenztabellen

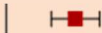
Tabelle 20: Design der Studie OlympiA

A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Multi-centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With gBRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
OlympiA D081CC00006, NSABP B-55, BIG 6-13, 2013-003839-30	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 triple-blind study	Treatment-naïve with Stage 1 and ECOG 0-1 Breast Cancer	Olaparib (N=921) ¹	Placebo (N=915) ²	Primary: Invasive Disease Free Survival (IDFS) Secondary: Distant Disease Free Survival

A Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Multi-centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Patients With gBRCA1/2 Mutations and High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer Who Have Completed Definitive Local Treatment and Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy					
					Overall Survival Change in FACIT-Fatigue Change in EORTC QLQ-C30
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Olaparib tablets 300mg b.i.d. p.o. 2: Placebo tablets b.i.d. p.o.					

Tabelle 21: Evidenztabelle zu 'Olaparib vs. Placebo zur Behandlung von Erwachsenen mit Keimbahn-BRCA1/2Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt

Outcome	Olaparib N=921		Placebo N=915		Effect Estimate		GRADE
Olaparip vs. Placebo zur Behandlung von Erwachsenen mit Keimbahn-BRCA1/2Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden: OlympiA							
Dichotome Endpunkte							
OS - Time To Event ¹	N=921	[;] 75 (8.14%)	N=915	[;] 109 (11.91%)	HR 0.68 [0.5; 0.91]		⊕⊕⊕⊖ ^a
DFS - Time To Event ^{2,3}	N=921	[;]	N=915	[;]	HR 0.64 [0.51; 0.79]		⊕⊕⊕⊖ ^a

Outcome	Olaparib N=921		Placebo N=915		Effect Estimate		GRADE
Recurrence Rate ⁴	N=921	138 (14.98%)	N=915	210 (22.95%)	RR 0.65 [0.538; 0.793]		⊕⊕⊕⊕
AE ⁵	N=911	836 (91.77%)	N=904	758 (83.85%)	RR 1.09 [1.057; 1.133]		⊕⊕⊕⊕
SAE ⁶	N=911	75 (8.23%)	N=904	58 (6.42%)	RR 1.28 [0.922; 1.785]		⊕⊕⊕⊕
AE ⁷	N=911	170 (18.66%)	N=904	82 (9.07%)	RR 2.06 [1.607; 2.633]		⊕⊕⊕⊕
AE-Disc ⁸	N=911	98 (10.76%)	N=904	42 (4.65%)	RR 2.32 [1.632; 3.284]		⊕⊕⊕⊕
AE ⁹	N=911	2 (0.22%)	N=904	2 (0.22%)	RR 0.99 [0.14; 7.03]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE ¹⁰	N=911	9 (0.99%)	N=904	12 (1.33%)	RR 0.74 [0.315; 1.758]		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE - Ermüdung ¹¹	N=911	366 (40.18%)	N=904	246 (27.21%)	RR 1.48 [1.293; 1.686]		⊕⊕⊕⊕
AE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ¹²	N=911	654 (71.79%)	N=904	430 (47.57%)	RR 1.51 [1.394; 1.634]		⊕⊕⊕⊕
AE - Dysgeusie ¹³	N=911	107 (11.75%)	N=904	38 (4.2%)	RR 2.79 [1.952; 3.999]		⊕⊕⊕⊕
AE - Appetit vermindert ¹⁴	N=911	119 (13.06%)	N=904	53 (5.86%)	RR 2.23 [1.634; 3.039]		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Olaparib N=921		Placebo N=915		Effect Estimate		GRADE
AE - Anämie ¹⁵	N=911	15 (1.65%)	N=904	1 (0.11%)	RR 14.88 [1.97; 112.452]		⊕⊕⊕⊖ ^b
AE - Untersuchungen ¹⁶	N=911	50 (5.49%)	N=904	10 (1.11%)	RR 4.96 [2.532; 9.722]		⊕⊕⊕⊕
Kontinuierliche Endpunkte							
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) ^{17,18}	N=772	0.10 ±0.57	N=774	-1.88 ±0.57	LSMD 1.98 [0.41; 3.55]		⊕⊕⊕⊖ ^c
EORTC QLQ-C30 (Nausea) ^{17,18}	N=772	3.76 ±0.3	N=774	0.86 ±0.3	LSMD 2.9 [2.07; 3.74]		⊕⊕⊕⊖ ^c
EORTC QLQ-C30 (Pain) ^{17,18}	N=772	-1.76 ±0.58	N=775	-2.01 ±0.58	LSMD 0.26 [-1.34; 1.86]		⊕⊕⊕⊖ ^c
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) ^{17,18}	N=769	0.66 ±0.52	N=770	-0.74 ±0.52	LSMD 1.41 [-0.03; 2.84]		⊕⊕⊕⊖ ^c
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) ^{17,18}	N=771	0.03 ±0.74	N=773	-0.40 ±0.74	LSMD 0.44 [-1.61; 2.48]		⊕⊕⊕⊖ ^c
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) ^{17,18}	N=771	1.96 ±0.46	N=772	-0.63 ±0.46	LSMD 2.6 [1.33; 3.86]		⊕⊕⊕⊖ ^c
EORTC QLQ-C30 (Constipation) ^{17,18}	N=769	2.52 ±0.53	N=772	0.39 ±0.52	LSMD 2.13 [0.67; 3.59]		⊕⊕⊕⊖ ^c
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) ^{17,18}	N=769	0.88 ±0.42	N=772	0.74 ±0.41	LSMD 0.14 [-1.01; 1.3]		⊕⊕⊕⊖ ^c
FACIT-Fatigue (FACIT-F) ^{17,19,20}	N=766	-0.02 ±0.23	N=773	0.79 ±0.23	LSMD -0.8 [-1.45; -0.16]		⊕⊕⊕⊖ ^c

Outcome	Olaparib N=921		Placebo N=915		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) ^{17,20}	N=768	1.62 ±0.51	N=773	3.45 ±0.5	LSMD -1.83 [-3.23; -0.43]		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) ^{17,20}	N=772	0.82 ±0.35	N=774	1.68 ±0.35	LSMD -1.86 [-1.83; 0.11]		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Role Function) ^{17,20}	N=772	2.45 ±0.58	N=774	3.21 ±0.58	LSMD -0.76 [-2.38; 0.85]		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) ^{17,20}	N=769	-1.82 ±0.54	N=772	-1.73 ±0.54	LSMD -0.09 [-1.6; 1.42]		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) ^{17,20}	N=769	-0.05 ±0.54	N=771	-0.04 ±0.54	LSMD -0.02 [-1.51; 1.48]		⊕⊕⊕⊕ ^c
EORTC QLQ-C30 (Social Function) ^{17,20}	N=769	5.34 ±0.57	N=773	5.94 ±0.57	LSMD -0.6 [-2.19; 0.99]		⊕⊕⊕⊕ ^c
**Database cutoff: 11.07.2021							
1: Medianes Gesamtüberleben (Monate); 2: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate); 3: berücksichtigte Ereignisse: siehe Rezidivrate; 4: Rezidive - Gesamtrate, umfasst die Ereignisse ipsilaterales invasives Rezidiv, regionales invasives Rezidiv, Fernrezidiv, kontralaterales invasives Mammakarzinom, sekundäres Primärkarzinom (kein Mammakarzinom), duktales Karzinom in situ und Tod jeglicher Ursache; 5: UE jeglichen Schweregrades - Gesamtrate; 6: Schwerwiegende UE - Gesamtrate; 7: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - Gesamtrate;							

Outcome	Olaparib N=921	Placebo N=915	Effect Estimate		GRADE
8: Therapieabbrüche aufgrund von UE - Gesamt; 9: MDS und AML (SMQ + PT-Liste, UE jeglichen Schweregrades); 10: Pneumonitis (SMQ, UE jeglichen Schweregrades); 11: Ermüdung (PT, UE jeglichen Schweregrades); 12: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE jeglichen Schweregrades); 13: Dysgeusie (PT, UE jeglichen Schweregrades); 14: Appetit vermindert (PT, UE jeglichen Schweregrades); 15: Anämie (PT, SUE); 16: Untersuchungen (SOC, schwere UEs); 17: Änderung im Studienverlauf; 18: Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).; 19: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).; 20: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).					
a: Mediane Überlebenszeit nicht erreicht; b: geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen; c: hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Personen (> 10 %)					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DFS: Disease-Free Survival; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; FACIT-F: Facit-fatigue; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; SOC: Systemorganklasse					

3.3 HER2-positives frühes Mammakarzinom

3.3.1 Pertuzumab +Trastuzumab + Chemotherapie versus Trastuzumab + Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom

3.3.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 22: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Karzinomen (immunhistochemisch Score 3+ bzw. 2+ und ISH-positiv) mit einem Durchmesser >2cm
Intervention	Pertuzumab + Trastuzumab + Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung
Evidenzgrundlage:	Studie NeoSphere: Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Trastuzumab + Docetaxel zur neoadjuvanten Behandlung (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Pertuzumab (2016))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: kein Unterschied
⊕⊕⊕⊕	Krankheitsfreies Überleben/Rezidivrate: kein Unterschied
⊕⊕⊕⊕	Brusterhaltende Operation: kein Unterschied
⊕⊕⊕⊕	pathologische Komplettremission: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕-⊕⊕⊕⊕	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: keine Unterschiede

3.3.1.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 23: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvanz, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Behandlung	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	ist nicht belegt
ZVT	Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend. Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung derkardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zuüberwachen.					
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

3.3.1.2.1 Erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante Behandlung

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/188/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes des Arzneimittels Perjeta mit dem Wirkstoff Pertuzumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet, „Perjeta ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert.“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend. Dabei ist die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen sind engmaschig zu überwachen.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Pertuzumab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die NeoSphere-Studie vorgelegt.

Im Rahmen der Phase-II Studie NeoSphere wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pertuzumab in der neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs untersucht.

Zwischen den bewertungsrelevanten Studienarmen (Arm A: Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel, Arm B: Trastuzumab in Kombination mit Docetaxel) der NeoSphere-Studie lag kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor.

Hinsichtlich der Rezidivrate und des krankheitsfreien Überlebens sowie dem Endpunkt „brusterhaltende Operationen“ lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der NeoSphere-Studie nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. In der Gesamtschau rechtfertigt die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht die Herabstufung auf einen geringeren Nutzen von Pertuzumab, insbesondere in Anbetracht der geringen Fallzahlen in der NeoSphere-Studie und der unklaren Kausalität.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen und auch kein geringerer Nutzen von Pertuzumab in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, entzündlichen oder frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Der G-BA stellt fest, dass auf Grundlage der vorgelegten Daten für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie gegenüber Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan und gegebenenfalls einem Anthrazyklin ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

3.3.1.3 Evidenztabellen

Tabelle 24: Design der Studie NeoSphere

A Randomized, Open Label Study to Compare the Complete Pathological Response Rate Achieved With 4 Combinations of Herceptin, Docetaxel and Pertuzumab in Patients With Locally Advanced, Inflammatory or Early Stage HER2 Positive Breast Cancer					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
NeoSphere WO20697	Randomized, Parallel Assignment, Phase 2 Open Label study	Treatment-naive Female with Stage 1-3 and ECOG 0-1 Breast Cancer	Trastuzumab + Pertuzumab (N=107) ¹ Pertuzumab + Docetaxel (N=94) ² Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (N=107) ³ Trastuzumab + Docetaxel (N=107) ⁴		Primary: Percentage of Participants Achieving Pathological Complete Response (pCR) Secondary: Percentage of Participants Achieving Best Primary Tumor Response (Complete Response [CR], Partial Response [PR], Stable Disease [SD] or Disease Progression [PD]) During Neo-Adjuvant Treatment by X-Ray/Mammography Secondary: Progression Free and Disease Free Survival
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant 2: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant 3: neoadjuvante Behandlung (Zyklus 1-4) mit Pertuzumab, Trastuzumab und Docetaxel gefolgt von Brustoperation und adjuvanter Behandlung (Zyklus 5-17) mit Trastuzumab (bis zu insgesamt 1 Jahr) und FEC-Regime-Anwendung (Zyklus 5-7) 4: neoadjuvante Behandlung (Zyklus 1-4) mit Trastuzumab und Docetaxel gefolgt von Brustoperation und adjuvanter Behandlung (Zyklus 5-17) mit Trastuzumab (bis zu insgesamt 1 Jahr) und FEC-Regime-Anwendung (Zyklus 5-7)					

Tabelle 25: Evidenztabelle zu ' Pertuzumab (i.v.) plus Trastuzumab (i.v.) plus Docetaxel vs. Trastuzumab (i.v.) plus Docetaxel zur neoadjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2- positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko: Studie NeoSphere'

Outcome	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N=107		Trastuzumab + Docetaxel N=107		Effect Estimate		GRADE
Pertuzumab (i.v.) plus Trastuzumab (i.v.) plus Docetaxel vs. Trastuzumab (i.v.) plus Docetaxel zur neoadjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2- positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko: Studie NeoSphere							
Dichotome Endpunkte							
DFS - Time To Event ^{1,2,3}	N=101	67.2 [67.2; 72.2] 15 (14,85%)	N=103	[;] 18 (17,48%)	HR 0.6 [0.28; 1.27]		⊕⊕⊕⊕
OS ⁴	N=107	8 (7.48%)	N=107	6 (5.61%)	RR 1.33 [0.48; 3.71]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
BCS ⁵	N=107	27 (25.23%)	N=107	25 (23.36%)	RR 1.08 [0.67; 1.73]		⊕⊕⊕⊕ ^c
Recurrence Rate ⁶	N=101	14 (13.86%)	N=103	18 (17.48%)	RR 0.79 [0.42; 1.51]		⊕⊕⊕⊕
AE ^{7,8}	N=107	105 (98.13%)	N=107	107 (100%)	RR 0.98 [0.951; 1.013]		⊕⊕⊕⊕ ^d
SAE ^{8,9}	N=107	22 (20.56%)	N=107	21 (19.63%)	RR 1.05 [0.61; 1.79]		⊕⊕⊕⊕
AE-D ^{8,10,11}	N=107	6 (5.6%)	N=107	0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^e
AE ^{8,12}	N=107	78 (72.9%)	N=107	87 (81.31%)	RR 0.9 [0.77; 1.04]		⊕⊕⊕⊕
pCR ^{8,13,14}	N=107	42 (39.25%)	N=107	23 (21.5%)	RR 1.83 [1.19; 2.81]		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel N=107	Trastuzumab + Docetaxel N=107	Effect Estimate		GRADE
**Database cutoff: 16.10.2014					
1: Medianes krankheitsfreies Überleben (Monate); 2: DFS-Ereignisse umfassen Rezidive und Tod; 3: Anteil der Personen mit einem DFS-Ereignis; 4: Todesfälle; 5: Brusterhaltende Operationen; 6: Rezidivrate; 7: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 8: Ereignisrate; 9: Schwerwiegende UE - Gesamt; 10: Therapieabbruch aufgrund von UE; 11: RR nicht präzise schätzbar; 12: Schwere UE - Gesamt; 13: pathologische Komplettremission; 14: Endpunkt wurde nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen					
a: geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen; b: Gesamt mortalität wurde in der Studie über die Krankheitsprogression, das Krankheitsrezidiv oder den Abbruch hinaus nicht systematisch erhoben ; c: Offenes Studiendesign: Entscheidung zur brusterhaltenden Operation möglicherweise durch subjektive Erwartungshaltungen der Patientin oder des Prüfarztes beeinflusst; d: Fehlende Verblindung; e: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch					
AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; Any: Any Grade; BCS: Breast-conserving surgery; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DFS: Disease-Free Survival; DFS-Rec: Disease-Free Survival: Recurrence; OS: Overall Survival; pCR: Pathological Complete Response; SAE: Serious Adverse Events; SOC: Systemorganklasse					

3.3.2 Trastuzumab-Emtansin versus Trastuzumab beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom und invasiver Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten nach neoadjuvanter Taxan-basierter und HER2-gerichteter Therapie

3.3.2.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 26: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Trastuzumab-Emtansin beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom

Zusammenfassung	
Population	Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten haben
Intervention	Trastuzumab-Emtansin
Evidenzgrundlage:	Studie KATHERINE: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Trastuzumab Emtansin (2020))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS: kein Unterschied
⊕⊕⊕⊕	Rezidivrate: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Krankheitsfreies Überleben: Vorteil gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕	Patientenberichtete Symptomatik: Nachteile (Fatigue, Übelkeit+ Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Obstipation, Nebenwirkungen, Symptomen im Armbereich) gegenüber Kontrollintervention bzw. keine Unterschiede (Dyspnoe, Insomnie, Diarrhö, Symptome im Brustbereich, Gesundheitszustand)
⊕⊕⊕⊕	QoL: Nachteile (Physische Funktion, soziale Funktion), ansonsten keine Unterschiede
⊕⊕⊕⊕-⊕⊕⊕⊕	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Nachteile gegenüber Kontrollintervention
⊕⊕⊕⊕-⊕⊕⊕⊕	Spezifische UE: überwiegend Nachteile

3.3.2.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 27: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Trastuzumab Emtansin (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, HER2+, adjuvante Behandlung)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, keine finalen Daten.	↑↑ Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven, Nachteile in Symptomskalen.	↓ Nachteile in Funktionsskalen.	↓↓ Nachteile in den Endpunkten schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (UE), schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE.	Hinweis: gering
ZVT	Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

3.3.2.2.1 Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/515/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab Emtansin.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Trastuzumab Emtansin wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie KATHERINE vor, in der Trastuzumab Emtansin mit Trastuzumab verglichen wird.

Hinsichtlich der Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse, auf der Basis einer insgesamt geringen Anzahl an Ereignissen, zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Effekt. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus. Trastuzumab Emtansin zeigt im Vergleich zu Trastuzumab einen deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Hinsichtlich der Symptomatik wird ein deutlicher Nachteil bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin festgestellt.

Es zeigen sich nachteilige Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin. Bei den Nebenwirkungen wurde eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter Trastuzumab Emtansin beobachtet.

Es verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der geringen Ereigniszahlen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stehen einem deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame negative Effekte bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab festgestellt.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das Jahr 2024 erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie KATHERINE vorgelegt werden. Der Beschluss ist bis zum 30.09.2024 befristet.

3.3.2.3 Evidenztabellen

Tabelle 28: Design der Studie KATHERINE

A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Tumor Present Pathologically in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
KATHERINE BO27938, 2012-002018-37	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Latin American, Colored or Asian with ECOG 0-1 Breast Cancer	Trastuzumab emtansine (N=743) ¹	Trastuzumab (N=743) ²	Secondary: Overall Survival (OS)
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Trastuzumab Emtansin, 3,6 mg/kg i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, insgesamt 14 Zyklen					
2: Trastuzumab, 6 mg/kg i. v.a an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, insgesamt 14 Zyklen					

Tabelle 29: Evidenztabelle zu 'Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust

Outcome	Trastuzumab emtansine N=743	Trastuzumab N=743	Effect Estimate		GRADE
Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen: Studie KATHERINE					
Dichotome Endpunkte					

Outcome	Trastuzumab emtansine N=743		Trastuzumab N=743		Effect Estimate		GRADE
OS - Time To Event ¹	N=743	[;] 42 (5.65%)	N=743	[;] 56 (7.54%)	HR 0.7 [0.47; 1.05]		⊕⊕⊕⊕ ^a
DFS - Time To Event ^{2,3}	N=743	[;]	N=743	[;]	HR 0.53 [0.41; 0.68]		⊕⊕⊕⊕ ^a
Recurrence Rate ⁴	N=743	98 (13.19%)	N=743	167 (22.48%)	RR 0.59 [0.467; 0.737]		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) ^{5,6}	N=534	211 (39.51%)	N=536	175 (32.65%)	RR 1.21 [1.031; 1.421]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) ^{5,6}	N=534	89 (16.67%)	N=536	63 (11.75%)	RR 1.42 [1.051; 1.913]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Pain) ^{5,6}	N=534	177 (33.15%)	N=536	146 (27.24%)	RR 1.22 [1.013; 1.462]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) ^{5,6}	N=534	111 (20.79%)	N=536	111 (20.71%)	RR 1 [0.794; 1.269]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) ^{5,6}	N=534	140 (26.22%)	N=536	142 (26.49%)	RR 0.99 [0.81; 1.209]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) ^{5,6}	N=534	101 (18.91%)	N=536	58 (10.82%)	RR 1.75 [1.295; 2.359]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) ^{5,6}	N=534	159 (29.78%)	N=536	97 (18.1%)	RR 1.65 [1.317; 2.055]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}

Outcome	Trastuzumab emtansine N=743		Trastuzumab N=743		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) ^{5,6}	N=534	40 (7.49%)	N=536	56 (10.45%)	RR 0.72 [0.487; 1.056]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-BR23 (SEST) ⁵	N=534	144 (26.97%)	N=534	94 (17.6%)	RR 1.53 [1.216; 1.929]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-BR23 (SCA) ⁵	N=534	99 (18.54%)	N=534	88 (16.48%)	RR 1.13 [0.867; 1.46]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-BR23 (SA) ⁵	N=534	190 (35.58%)	N=534	150 (28.09%)	RR 1.27 [1.061; 1.512]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EQ-5D (VAS) ⁷	N=526	118 (22.43%)	N=532	97 (18.23%)	RR 1.23 [0.968; 1.564]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) ^{5,6}	N=534	123 (23.03%)	N=535	112 (20.93%)	RR 1.1 [0.878; 1.38]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) ^{5,6}	N=534	120 (22.47%)	N=535	91 (17.01%)	RR 1.32 [1.034; 1.687]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) ^{5,6}	N=534	141 (26.4%)	N=536	122 (22.76%)	RR 1.16 [0.94; 1.432]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) ^{5,6}	N=534	208 (38.95%)	N=535	198 (37.01%)	RR 1.05 [0.9; 1.23]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) ^{5,6}	N=534	201 (37.64%)	N=535	190 (35.51%)	RR 1.06 [0.9; 1.24]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}

Outcome	Trastuzumab emtansine N=743		Trastuzumab N=743		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Social Function) ^{5,6}	N=534	131 (24.53%)	N=535	102 (19.07%)	RR 1.29 [1.023; 1.618]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) ⁵	N=534	91 (17.04%)	N=534	106 (19.85%)	RR 0.86 [0.667; 1.106]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) ⁵	N=534	106 (19.85%)	N=534	91 (17.04%)	RR 1.16 [0.904; 1.5]		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
AE ⁸	N=740	731 (98.78%)	N=720	672 (93.33%)	RR 1.06 [1.036; 1.081]		⊕⊕⊕⊕ ^c
SAE ⁹	N=740	94 (12.7%)	N=720	58 (8.06%)	RR 1.58 [1.156; 2.152]		⊕⊕⊕⊕
AE ¹⁰	N=740	190 (25.68%)	N=720	111 (15.42%)	RR 1.67 [1.349; 2.056]		⊕⊕⊕⊕
AE-Disc	N=740	133 (17.97%)	N=720	15 (2.08%)	RR 8.63 [5.109; 14.567]		⊕⊕⊕⊕ ^d
AE - Herzerkrankungen ¹¹	N=740	2 (0.3%)	N=720	7 (1%)	RR 0.28 [0.06; 1.334]		⊕⊕⊕⊕
AE - Thrombozytenzahl vermindert ¹²	N=740	42 (5.68%)	N=720	2 (0.28%)	RR 20.43 [4.964; 84.095]		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Trastuzumab emtansine N=743		Trastuzumab N=743		Effect Estimate		GRADE
AE - Ermüdung ¹³	N=740	366 (49.46%)	N=720	243 (33.75%)	RR 1.47 [1.292; 1.662]	■	⊕⊕⊕⊕ ^c
AE - Fieber ¹⁴	N=740	77 (10.41%)	N=720	29 (4.03%)	RR 2.58 [1.707; 3.91]	■■	⊕⊕⊕⊕ ^c
AE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ¹⁵	N=740	21 (2.84%)	N=720	7 (0.97%)	RR 2.92 [1.249; 6.824]	■■■	⊕⊕⊕⊕
AE - Übelkeit ¹⁶	N=740	308 (41.62%)	N=720	94 (13.06%)	RR 3.19 [2.592; 3.921]	■■	⊕⊕⊕⊕ ^c
AE - Obstipation ¹⁷	N=740	126 (17.03%)	N=720	59 (8.19%)	RR 2.08 [1.552; 2.782]	■■	⊕⊕⊕⊕ ^c
AE - Erbrechen ¹⁸	N=740	108 (14.59%)	N=720	37 (5.14%)	RR 2.84 [1.983; 4.067]	■■	⊕⊕⊕⊕ ^c
AE - Mundtrockenheit ¹⁹	N=740	100 (13.51%)	N=720	9 (1.25%)	RR 10.81 [5.508; 21.219]	■■■	⊕⊕⊕⊕ ^c
AE - Stomatitis ²⁰	N=740	80 (10.81%)	N=720	27 (3.75%)	RR 2.88 [1.887; 4.405]	■■	⊕⊕⊕⊕ ^c
AE - Kopfschmerz ²¹	N=740	210 (28.38%)	N=720	122 (16.94%)	RR 1.67 [1.374; 2.042]	■■	⊕⊕⊕⊕ ^c

Outcome	Trastuzumab emtansine N=743		Trastuzumab N=743		Effect Estimate		GRADE
AE - periphere sensorische Neuropathie ²²	N=740	10 (1.35%)	N=720	0 (0%)	RR 20.43 [1.2; 348.067]		⊕⊕⊕⊖
SAE - Infektionen und parasitäre Erkrankungen ²³	N=740	37 (5%)	N=720	21 (2.92%)	RR 1.71 [1.014; 2.9]		⊕⊕⊕⊕
AE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ²⁴	N=740	329 (44.46%)	N=720	219 (30.42%)	RR 1.46 [1.275; 1.676]		⊕⊕⊕⊖ ^c
AE - Augenerkrankungen ²⁵	N=740	133 (17.97%)	N=720	63 (8.75%)	RR 2.05 [1.55; 2.722]		⊕⊕⊕⊖ ^c

**Database cutoff: 23.07.2018

1: Medianes Gesamtüberleben nicht erreicht;

2: Medianes krankheitsfreies Überleben nicht erreicht;

3: im DFS berücksichtigte Ereignisse: siehe Rezidivrate;

4: Rezidivrate: umfasst die Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), DCIS (ipsilateral oder kontralateral) und Tod jedweder Ursache;

5: Anteil an Personen mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende;

6: Score range 0-100;

7: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) Therapieende;

8: UE jeglichen Schweregrades - Gesamtrate;

9: Schwerwiegende UE - Gesamtrate;

10: Schwere UE - Gesamtrate;

11: Herzerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3);

12: Thrombozytenzahl vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3);

Outcome	Trastuzumab emtansine N=743	Trastuzumab N=743	Effect Estimate		GRADE
13: Ermüdung (PT, UE); 14: Fieber (PT, UE); 15: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3); 16: Übelkeit (PT, UE); 17: Obstipation (PT, UE); 18: Erbrechen (PT, UE); 19: Mundtrockenheit (PT, UE); 20: Stomatitis (PT, UE); 21: Kopfschmerz (PT, UE); 22: periphere sensorische Neuropathie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3); 23: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE); 24: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE); 25: Augenerkrankungen (SOC, UE); 26: Mittlere Änderung zum 12-Monats-Follow-Up; 27: Eine positive Änderung bedeutet eine Verschlechterung der Symptomatik, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.; 28: Eine positive Änderung bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.					
a: Mediane Überlebenszeit nicht erreicht; b: hoher Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Personen (> 10 %); c: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; d: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Body Image: Body Image; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥ 3 : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥ 3 ; DFS: Disease-Free Survival; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; Enjoyment of Sex: Enjoyment of Sex; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer module ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions ; Fatigue: Fatigue; Future Perspective: Future Perspective; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SEST: Side effects of systemic therapy; Sexual Activity: Sexual Activity; Social Function: Social Function; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

3.3.3 Neratinib versus Placebo beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom nach Trastuzumab basierter adjuvanter Therapie

3.3.3.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 30: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Neratinib beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven, HER2-überexprimierenden Karzinomen im Stadium II bis III die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben
Intervention	Neratinib
Evidenzgrundlage:	Studie ExteNET: Neratinib vs. Placebo zur erweiterten adjuvanten Behandlung (Quelle: Nutzenbewertungsverfahren zu Neratinib (2020))
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	Rezidivfreies Überleben: Vorteil gegenüber Kontrolle
⊕⊕⊕⊕	Rezidivrate: Vorteil gegenüber Kontrolle
⊕⊕⊕⊕	Patientenberichtete Symptomatik: kein Unterschied (Gesundheitszustand)
⊕⊕⊕⊕	QoL: kein Unterschied (FACT-B Gesamtscore)
⊕⊕⊕⊕-⊕⊕⊕⊕	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: Nachteile (UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch) bzw. kein Unterschied (SUE)
⊕⊕⊕⊕	Spezifische UE: Nachteile

3.3.3.2 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

Tabelle 31: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Neratinib (Mammakarzinom, HR+, HER2+, adjuvante Therapie)'

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene 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, zur erweiterten adjuvanten Behandlung	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Keine Bewertung auf Endpunktebene verfügbar	Anhaltspunkt: gering
ZVT	Beobachtendes Abwarten					
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

3.3.3.2.1 Erwachsene 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, zur erweiterten adjuvanten Behandlung

Bewertung des G-BA (siehe <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/510/>)

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Nerlynx® mit dem Wirkstoff Neratinib.

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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde das beobachtende Abwarten vom G-BA bestimmt.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie ExteNET vor, in der Neratinib mit Placebo verglichen wird. Basierend auf der in der Studie durchgeführten Nachsorgestrategie stellt der Vergleich mit Placebo eine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ dar. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der Teilpopulation der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs und deren Trastuzumab-Therapie seit weniger als 1 Jahr abgeschlossen ist, entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Neratinib, aus dem ersten Datenschnitt vom 7. Juli 2014 relevant.

Neratinib zeigt im Vergleich zum beobachtenden Abwarten einen deutlichen, klinisch relevanten Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Es liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Dem Vorteil in Bezug auf die Vermeidung der Rezidive stehen Nachteile durch eine Zunahme an schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie deutliche Nachteile durch eine Zunahme an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen, gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Neratinib gegenüber dem beobachtenden Abwarten festgestellt. Es verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Rezidiven aufgrund der geringen Ereigniszahlen.

3.3.3.3 Evidenztabellen

Tabelle 32: Design der Studie ExteNET

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					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
ExteNET 3144A2-3004 / B1891004	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 quadruple- blind study	Pretreated Female with Stage 2-3 Breast Cancer for 2nd Line treatment	Neratinib (N=1420) ¹	Placebo (N=1420) ³	Primary: Invasive Disease-free Survival (iDFS) in Neratinib Arm Compared to Placebo Arm at Year 2
			Neratinib (N=670) ²	Placebo (N=664) ⁴	Secondary: Overall Survival (OS)
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					

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

1: 240 mg orally daily for one year

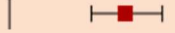
2: Teilpopulation: Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben (ca. 47 % der Studienpopulation)

3: orally daily for one year

4: Teilpopulation: Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben (ca. 47 % der Studienpopulation)

Tabelle 33: Evidenztabelle zu 'Neratinib vs. beobachtendes Abwarten (Placebo) zur erweiterten adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben: Studie ExteNET'

Outcome	Neratinib N=670		Placebo N=664		Effect Estimate		GRADE
Neratinib vs. beobachtendes Abwarten (Placebo) zur erweiterten adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben: Studie ExteNET							
Dichotome Endpunkte							
RFS - TTE ¹	N=670	[;]	N=664	[;]	HR 0.45 [0.28; 0.71]		⊕⊕⊕⊖ ^a
AE - TTE ^{2,3,4}	N=662	0.1 [;] 649 (98.04%)	N=657	0.8 [0.6; 0.9] 567 (86.3%)	[;]		⊕⊕⊕⊖ ^{b,c}
SAE - TTE ^{5,6}	N=662	[;] 45 (6.8%)	N=657	[;] 36 (5.48%)	HR 1.56 [1; 2.43]		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Neratinib N=670		Placebo N=664		Effect Estimate		GRADE
AE - TTE ^{3,7}	N=662	8.6 [5.8;] 327 (49.4%)	N=657	[;] 76 (11.57%)	HR 6.28 [4.92; 8.12]		⊕⊕⊕⊖ ^d
AE-Disc - TTE ^{6,8}	N=662	[;] 178 (26.89%)	N=657	[;] 30 (4.57%)	HR 7 [4.83; 10.51]		⊕⊕⊕⊕
AE - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - TTE	N=662	[;] 280 (42.3%)	N=657	[;] 14 (2.13%)	HR 27.1 [16.47; 48.66]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,e}
AE - Diarrhö - TTE ⁶	N=662	[;] 261 (39.43%)	N=657	[;] 7 (1.07%)	HR 49.55 [25.29; 116.28]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,e}
AE - Fatigue - TTE ⁶	N=662	[;] 13 (1.96%)	N=657	[;] 2 (0.3%)	HR 7.51 [2.07; 48.08]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,f}
AE - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - TTE ⁶	N=662	[;] 20 (3.02%)	N=657	[;] 10 (1.52%)	HR 2.36 [1.13; 5.26]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,f}
AE - Muskelspasmen - TTE ^{6,13}	N=662	[;] 81 (12.24%)	N=657	[;] 22 (3.35%)	HR 4.71 [2.99; 7.73]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,b}
AE - Erkrankungen des Nervensystems - TTE ⁶	N=662	[;] 19 (2.87%)	N=657	[;] 8 (1.22%)	HR 2.73 [1.24; 6.64]		⊕⊕⊕⊖ ^{d,f}

Outcome	Neratinib N=670		Placebo N=664		Effect Estimate		GRADE
AE - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - TTE ⁶	N=662	[;] 221 (33.38%)	N=657	[;] 139 (21.16%)	HR 2.05 [1.66; 2.54]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,b}
AE - Untersuchungen - TTE ⁶	N=662	[;] 20 (3.02%)	N=657	[;] 8 (1.22%)	HR 3.1 [1.41; 7.49]		⊕⊕⊕⊕ ^{d,f}
Recurrence Rate ^{17,18,19,20}	N=670	26 (3.88%)	N=664	60 (9.04%)	RR 0.43 [0.275; 0.672]		⊕⊕⊕⊕
Kontinuierliche Endpunkte							
EQ-5D (VAS) ^{21,22}	N=549	-2.96 [-3.85; -2.07]	N=568	-2.5 [-3.32; - 1.68]	MD -0.46 [- 1.67; 0.75]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,b}
FACT (FACT-B) ^{21,22,23}	N=541	-3.74 [-4.69; -2.79]	N=566	-3.09 [-3.97; -2.22]	MD -0.64 [- 1.94; 0.65]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,b}
FACT (FACT-B) ^{21,22,24}	N=541	0.45 [0.15; 0.76]	N=566	-0.17 [-0.45; 0.11]	MD 0.62 [0.2; 1.04]		⊕⊕⊕⊕ ^{g,b}
**Database cutoff: 04.07.2014							
1: Mediane Zeit bis zum RFS-Ereignis nicht erreicht; 2: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt; 3: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate); 4: keine Angaben zum HR für die bewertungsrelevante Teilpopulation, für die Gesamtstudienpopulation: HR [95%-KI]: 2,82 [2,52 - 3,15], p<0,0001; 5: Schwerwiegende UE - Gesamt; 6: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht;							

Outcome	Neratinib N=670	Placebo N=664	Effect Estimate		GRADE
7: Schwere UE - Gesamt; 8: Therapieabbruch aufgrund von UE; 9: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE Grad ≥ 3); 10: Diarrhö (PT, CTCAE Grad ≥ 3); 11: Fatigue (PT, CTCAE Grad ≥ 3); 12: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE Grad ≥ 3); 13: Muskelspasmen (PT, UE); 14: Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE Grad ≥ 3); 15: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UE); 16: Untersuchungen (SOC, CTCAE Grad ≥ 3); 17: Rezidivrate - Gesamt (umfasst 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); 18: Sensitivitätsanalyse 1 (Ersetzung fehlender Werte gemäß Risiko der Kontrollgruppe): RR 0.57 [0.37, 0.86], p=0.007, AD: 4.5 %; 19: Sensitivitätsanalyse 2 (Ersetzung fehlender Werte im Interventionsarm gemäß Risiko der Kontrollgruppe): RR 0.65 [0.42, 0.99], p=0.046, AD: 3.1 %; 20: Sensitivitätsanalyse (Ersetzung fehlender Werte gemäß doppeltem Risiko der Kontrollgruppe): RR 0.67 [0.47, 0.97], p=0.032, AD: 3.9 %; 21: Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Studienende; 22: Eine positive Änderung bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.; 23: FACT-B Gesamtscore; 24: Mammakarzinomspezifische Subskala des FACT-B					
a: Mediane Überlebenszeit nicht erreicht; b: möglicherweise nicht vollständig gewährleistete Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; c: Angaben zur Effektschätzung nur für die Gesamtstudienpopulation vorliegend; d: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; e: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall); f: geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen; g: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %)					

Outcome	Neratinib N=670	Placebo N=664	Effect Estimate		GRADE
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy ; FACT-B: Breast; RFS: Recurrence-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TTE: Time To Event ; VAS: Visual Analogue Scale; SOC: Systemorganklasse					

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Fragestellung zu Abemaciclib beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko.....	5
Tabelle 2: PICO-Fragestellung zu Olaparib beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko.....	5
Tabelle 3: PICO-Fragestellung zu Pembrolizumab beim triple negativen Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen Stadium oder frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	5
Tabelle 4: PICO-Fragestellung zu Olaparib beim triple negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko und Vorliegen einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation.....	6
Tabelle 5: PICO-Fragestellung zu Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom.....	6
Tabelle 6: PICO-Fragestellung zu Trastuzumab-Emtansin beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom.....	7
Tabelle 7: PICO-Fragestellung zu Neratinib beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom.....	7
Tabelle 8: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Abemaciclib beim HR-positiven / HER2-negativen frühen Mammakarzinom.....	9
Tabelle 9: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvant, Kombination mit endokriner Therapie)'.....	11
Tabelle 10: Design der Studie MONARCH-E.....	15
Tabelle 11: Evidenztabelle zu 'Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie zur Behandlung prämenopausaler Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: MONARCH-E'	16
Tabelle 12: Evidenztabelle zu 'Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: Studie MONARCH-E'	20
Tabelle 13: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Olaparib beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko	26
Tabelle 14: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Pembrolizumab beim triple negativen Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen Stadium oder frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	28
Tabelle 15: Design der Studie KEYNOTE-522.....	30
Tabelle 16: Evidenztabelle zu 'Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko: KEYNOTE 522, Datenschnitt 23.03.2021	31

Tabelle 17: Evidenztabelle zu 'Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko: KEYNOTE 522, Datenschnitt 22.03.2024	35
Tabelle 18: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Olaparib beim triple negativen frühen Mammakarzinom.....	36
Tabelle 19: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko, Adjuvant, Monotherapie oder Kombination mit endokriner Therapie)'	37
Tabelle 20: Design der Studie OlympiA.....	38
Tabelle 21: Evidenztabelle zu 'Olaparip vs. Placebo zur Behandlung von Erwachsenen mit Keimbahn-BRCA1/2Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt.....	39
Tabelle 22: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom	44
Tabelle 23: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, entzündlich oder früh mit hohem Rezidivrisiko, Neoadjuvant, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie)'	45
Tabelle 24: Design der Studie NeoSphere	47
Tabelle 25: Evidenztabelle zu ' Pertuzumab (i.v.) plus Trastuzumab (i.v.) plus Docetaxel vs. Trastuzumab (i.v.) plus Docetaxel zur neoadjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2- positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko: Studie NeoSphere'	48
Tabelle 26: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Trastuzumab-Emtansin beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom.....	50
Tabelle 27: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Trastuzumab Emtansin (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, HER2+, adjuvante Behandlung)'	51
Tabelle 28: Design der Studie KATHERINE.....	53
Tabelle 29: Evidenztabelle zu 'Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab zur Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust	53
Tabelle 30: Zusammenfassung der Evidenzbewertung zu Neratinib beim HER2-positiven frühen Mammakarzinom.....	60

Tabelle 31: Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA für das Verfahren 'Neratinib (Mammakarzinom, HR+, HER2+, adjuvante Therapie)'	61
Tabelle 32: Design der Studie ExteNET	62
Tabelle 33: Evidenztabelle zu 'Neratinib vs. beobachtendes Abwarten (Placebo) zur erweiterten adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben: Studie ExteNET'	63