

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colestilan gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten (im Weiteren als CKD 5D benannt). Dabei werden gemäß Festlegung des G-BA 2 Teilanwendungsgebiete unterschieden und für diese folgende zweckmäßige Vergleichstherapien herangezogen:

- Patienten ohne Kontraindikationen für calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder: calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder einzeln oder in Kombination (Teilanwendungsgebiet AI)
- Patienten, bei denen calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hypercalcämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat (Teilanwendungsgebiet AII)

In seinem Dossier folgt der pU bezüglich der Wirkstoffe der Festlegung des G-BA (Calciumacetat für Teilanwendungsgebiet AI, Sevelamerhydrochlorid für Teilanwendungsgebiet AII). Bei der Abgrenzung der Teilanwendungsgebiete weicht der pU dahingehend ab, dass er aluminiumhaltige Phosphatbinder für die Dauertherapie als ungeeignet betrachtet und daher nicht für die Abgrenzung heranzieht.

Für die vorliegende Bewertung wird der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt, unter der Berücksichtigung der jeweils vom pU gewählten Option (Calciumacetat bzw. Sevelamerhydrochlorid).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

Ergebnisse

Teilanwendungsgebiet AI

Für das Teilanwendungsgebiet AI lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pU schloss 2 Studien mit jeweils dazugehöriger Extensionsstudie in sein Dossier ein. Sein Ziel war hierbei allerdings nicht, den Zusatznutzen zu bewerten, sondern die Studien lediglich ergänzend darzustellen.

Unabhängig vom Vorgehen des pU waren die Studien nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Insbesondere wegen der nicht zulassungskonformen Überdosierung von Calciumacetat wurden die Studien aus der Bewertung ausgeschlossen.

Teilanwendungsgebiet AII

In die Nutzenbewertung wurde eine direkt vergleichende Studie eingeschlossen (MCI-196-E07). Auf diese Studie folgte eine Extensionsstudie, die der pU in seinem Dossier ebenfalls vorlegte. Die Extensionsstudie war für die Nutzenbewertung nicht relevant, maßgeblich weil aufgrund des Studiendesigns keine Strukturgleichheit zwischen den Gruppen bestand.

Die direkt vergleichende Studie schloss erwachsene Patienten mit CKD 5D mit Hyperphosphatämie ein. Verglichen wurde Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid.

Da zum größten Teil Patienten ohne Kontraindikationen für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder eingeschlossen wurden, war nur ein Teil der Population für die vorliegende Fragestellung relevant. Der pU präsentiert in seinem Dossier Analysen für eine Zielpopulation mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder, allerdings nicht für alle relevanten Endpunkte. Ob diese Zielpopulation auch eine Kontraindikation für aluminiumhaltige Phosphatbinder aufweist, ist unklar. Die vom pU vorgelegten Daten wurden jedoch als ausreichende Annäherung an die Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet AII akzeptiert.

Aufgrund des offenen Studiendesigns, bzw. der Unsicherheit in der Operationalisierung der Endpunkte wurden die Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignissen, symptomatischer Hypercalcämie und hypercalcämischer Krise sowie zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE) als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für den Endpunkt schwerwiegende UE wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt.

Aufgrund der geringen Fallzahl in der Zielpopulation und der daraus resultierenden geringeren Präzision der Effektschätzung wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für alle Endpunkte zusätzlich zu den Ergebnissen der Zielpopulation auch die Ergebnisse der Studienpopulation der Studie MCI-196-E07 dargestellt. Ergaben sich bei Betrachtung von Studienpopulation und Zielpopulation keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wurde überprüft, ob die Ergebnisse der Studienpopulation für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgte zum einen auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen Kontraindikation und Behandlung und zum anderen auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Zeigte der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis und unterschieden sich die Ergebnisse der Zielpopulation nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, war es möglich, die Ergebnisse der Studienpopulation auf die Zielpopulation zu übertragen. Eine

Quantifizierung der Effekte auf dieser Basis ist nicht möglich. Dies wäre nur auf Basis von statistisch signifikanten Ergebnissen in der Zielpopulation möglich.

Mortalität

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lagen für den Vergleich von Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor. In der Studienpopulation traten nur 2 Ereignisse unter Colestilan und 1 Ereignis unter Sevelamerhydrochlorid auf. Ein Zusatznutzen von Colestilan ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

- Kardiovaskuläre Ereignisse

Für die verschiedenen Einzelendpunkte zum Komplex kardiovaskuläre Ereignisse lagen Ergebnisse für die Zielpopulation und für die Studienpopulation vor. In keiner der beiden Populationen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid. Ein Zusatznutzen von Colestilan ist für diesen Komplex nicht belegt.

- Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen, symptomatische Hypercalcämie und hypercalcämische Krise

Für die Endpunkte symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen lagen für die Zielpopulation keine Ergebnisse vor. In der Studienpopulation trat jeweils nur 1 Ereignis unter Colestilan auf. Symptomatische Hypercalcämien oder hypercalcämische Krisen traten in der Studie nicht auf. Ein Zusatznutzen von Colestilan ist für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben, daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Colestilan für diesen Endpunkt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende UE (SUE)

Für SUEs lagen Ergebnisse für die Zielpopulation und für die Studienpopulation vor. In keiner der beiden Populationen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid. Ein geringerer oder größerer Schaden von Colestilan ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Therapieabbruch wegen UEs

Therapieabbrüche wegen UE traten unter Colestilan häufiger als unter Sevelamerhydrochlorid auf. Das Ergebnis war für die Studienpopulation statistisch signifikant, für die Zielpopulation gerade eben nicht.

Es ist allerdings zu erkennen, dass sich die Ergebnisse für die Zielpopulation nicht relevant von denjenigen der gesamten Studienpopulation unterscheiden. Der Effektschätzer für das relative Risiko für die Zielpopulation liegt zwar geringfügig näher am Nulleffekt als derjenige für die gesamte Studienpopulation, wird aber als hinreichend ähnlich angesehen. Aus dem Ergebnis eines Interaktionstests lässt sich ebenfalls nicht auf relevante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation und denjenigen der Zielpopulation schließen.

Insgesamt ergibt sich somit für die Zielpopulation ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Colestilan im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE.

- Gastrointestinale Störungen (SUE) und Stoffwechselazidose (SUE)

Für den Endpunkt gastrointestinale Störungen lagen zu SUEs keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor. In der Studienpopulation traten unter Colestilan 4 Ereignisse gegenüber einem Ereignis unter Sevelamerhydrochlorid auf. Das Ergebnis ist für die Studienpopulation nicht statistisch signifikant.

SUEs bezogen auf den Endpunkt Stoffwechselazidose traten weder in der Zielpopulation noch in der Studienpopulation auf.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Colestilan ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Subgruppenanalysen

Für die Zielpopulation lagen keine Subgruppenanalysen vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Für erwachsene **Patienten mit CKD 5D im Teilanwendungsgebiet AI** liegt keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Population nicht belegt.

Für erwachsene **Patienten mit CKD 5D mit Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) (Teilanwendungsgebiet AII)** liegt in der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden von Colestilan mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ vor (Endpunkt: Therapieabbrüche wegen UEs). Positive Effekte liegen nicht

vor. Damit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamerhydrochlorid.

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