

I 2 Nutzenbewertung

I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vedolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2014 übermittelt.

Fragestellung

Der Wirkstoff Vedolizumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF- α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Der G-BA leitet aus dem Anwendungsgebiet 2 Teilpopulationen ab (anti-TNF- α -naive Patienten und Patienten mit anti-TNF- α -Versagen), für die er jeweils einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Dabei ist zu beachten, dass bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich ist. Gemäß Zulassung soll eine Behandlung mit dem jeweiligen TNF- α -Inhibitor nach einer bestimmten Art von Therapieversagen nicht fortgesetzt bzw. sorgfältig überdacht werden.

Der pU wählt für beide Teilpopulationen Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus den oben genannten Gründen deckt diese Auswahl für Patienten mit anti-TNF- α -Versagen die relevanten Konstellationen nicht vollständig ab (Patienten, die mit Adalimumab vorbehandelt waren und gemäß Zulassung nicht mehr mit Adalimumab behandelt werden sollen).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für anti-TNF- α -naive Patienten gegenüber Adalimumab durchgeführt, für Patienten mit anti-TNF- α -Versagen gegenüber Adalimumab oder Infliximab.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden RCTs von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Indirekter Vergleich

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zur Ableitung des Zusatznutzens von Vedolizumab gegenüber Adalimumab vor.

Der pU identifiziert eine aus seiner Sicht relevante RCT, in der Vedolizumab mit Placebo verglichen wird (Studie C13006) sowie 3 placebokontrollierte Adalimumab-Studien für den adjustierten indirekten Vergleich (ULTRA 1, ULTRA 2 und M10-447). Somit diente Placebo als Brückenkomparator.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von Vedolizumab aus folgenden Gründen ungeeignet:

- Die Studiendesigns der vom pU im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien und die daraus resultierenden Populationen sind nicht ausreichend ähnlich.
- Der pU legt keine adäquaten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie C13006 vor.

Studiendesigns und daraus resultierende Populationen sind nicht ausreichend ähnlich

Studien mit Vedolizumab

Bei der Studie C13006 mit Vedolizumab, handelt es sich um 2 sequenzielle, jeweils placebokontrollierte RCTs. Der 1. RCT umfasst einen Vergleich in der Induktionsphase, der 2. RCT einen Vergleich in der Erhaltungsphase. Die Gesamtbehandlungsdauer der Studie C13006 betrug 52 Wochen (Induktionsphase: Woche 0 bis 6; Erhaltungsphase: Woche 6 bis 52). Die Induktionsphase bestand aus 2 Kohorten. In Kohorte 1 wurde der randomisierte Vergleich von Vedolizumab mit Placebo betrachtet. Für Kohorte 2 wurden Patienten rekrutiert, um für die Erhaltungsphase ausreichend Patienten mit klinischem Ansprechen zur Verfügung zu haben. Sie wurden während der Induktionsphase unverblindet mit Vedolizumab behandelt.

Patienten, die in Kohorte 1 und Kohorte 2 unter einer Vedolizumab-Behandlung ein Ansprechen innerhalb der Induktionsphase erreicht hatten, wurden in der Erhaltungsphase auf 3 Behandlungsarme randomisiert (Placebo, Vedolizumab [alle 8 Wochen] und Vedolizumab [alle 4 Wochen]). In diesen randomisierten Armen der Erhaltungsphase wurden somit sowohl in den Vedolizumab-Armen als auch im Placebo-Arm ausschließlich selektierte Patienten betrachtet, die auf Vedolizumab in der Induktionsphase angesprochen hatten. Patienten, die in der Induktionsphase nicht auf Vedolizumab angesprochen hatten, wurden in der Erhaltungsphase der Studie C13006 in einem weiteren Studienarm unverblindet mit Vedolizumab (alle 4 Wochen) weiterbehandelt. Die Patienten, die für die Induktionsphase in den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten in der Erhaltungsphase auch weiterhin Placebo.

Vergleich des Designs der Studien mit Vedolizumab vs. derjenigen mit Adalimumab

Das Design der 3 placebokontrollierten Studien mit Adalimumab unterscheidet sich grundlegend von demjenigen der Studie C13006 mit Vedolizumab. Die Studie ULTRA 1 umfasst lediglich eine 8-wöchige Induktionsphase. Die beiden Studien ULTRA 2 und M10-447 umfassen zwar jeweils sowohl eine Induktions- als auch eine Erhaltungsphase, allerdings fand hier – im Gegensatz zu der Studie C13006 – nach der Induktionsphase keine Randomisierung der Patienten für die Erhaltungsphase statt, die auf Adalimumab bis dahin angesprochen hatten. Die Patienten der Studie ULTRA 2 konnten ab Woche 12 und in Studie M10-447 ab Woche 8 bei unzureichendem Ansprechen auf Adalimumab wechseln. In beiden Studien wurden die Werte der Patienten, für die ein solcher Therapiewechsel notwendig wurde, in den Analysen zu den Endpunkten (außer zu unerwünschten Ereignissen) als Non-Responder berücksichtigt.

Folglich umfasst die Auswertung in den Studien ULTRA 2 und M10-447 die Induktions- und Erhaltungsphase (Woche 0 bis 52) sowie Daten aller Patienten (Patienten, die auf Adalimumab in der Induktionsphase angesprochen hatten und Patienten, die nicht auf Adalimumab angesprochen hatten).

Insgesamt sind die vom pU identifizierten Studien zu Vedolizumab vs. Placebo und Adalimumab vs. Placebo aufgrund ihrer Studiendesigns und den daraus resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Keine adäquaten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse in der Studie C13006

Neben der Tatsache, dass die Studien zum adjustierten indirekten Vergleich nicht ausreichend ähnlich sind, hat der pU auch keine adäquate Analyse zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt. In die Auswertung der unerwünschten Ereignisse zur Studie C13006 sind auch solche Patienten eingegangen, die nicht an der RCT zur Erhaltungsphase teilgenommen haben.

Das bedeutet, dass in der Induktionsphase auch die nicht randomisierten Patienten aus dem offenen Vedolizumab-Arm (Kohorte 2) berücksichtigt wurden. In der Erhaltungsphase wurden alle mit Vedolizumab behandelten Patienten gemeinsam ausgewertet und den Patienten mit einer Placebobehandlung gegenübergestellt. Zudem wurden in der Erhaltungsphase die mit Vedolizumab behandelten Patienten unabhängig von ihrem Dosisregime (Vedolizumab alle 4 Wochen bzw. alle 8 Wochen) ebenfalls gemeinsam ausgewertet.

Durch die vorgelegte Auswertung der unerwünschten Ereignisse werden auch Patienten berücksichtigt, die nicht gemäß Zulassung behandelt wurden und zudem wird die Randomisierung gebrochen. Da zu unerwünschten Ereignissen keine Auswertungen aus einem randomisierten Vergleich vorliegen, ist keine Abwägung von Nutzen und Schaden möglich.

Zusammenfassung

Es liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab ist daher nicht belegt.

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 Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Colitis ulcerosa

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.	TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infiximab)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF- α -Inhibitor ^b (Adalimumab oder Infiximab)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich; der Zulassungsstatus ist jeweils zu beachten. Gemäß Zulassung ist nicht für alle Patienten dieser Patientenpopulation eine Behandlung mit Adalimumab möglich.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2 Nutzenbewertung

II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vedolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2014 übermittelt.

Fragestellung

Der Wirkstoff Vedolizumab ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF- α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Der G-BA leitet aus dem Anwendungsgebiet 2 Teilpopulationen ab (anti-TNF- α -naive Patienten und Patienten mit anti-TNF- α -Versagen), für die er jeweils TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab oder Infliximab) als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Dabei ist zu beachten, dass bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor ein Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich ist. Gemäß Zulassung soll eine Behandlung mit dem jeweiligen TNF- α -Inhibitor nach einer bestimmten Art von Therapieversagen sorgfältig überdacht werden.

Der pU wählt für beide Teilpopulationen Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus den oben genannten Gründen deckt diese Auswahl für Patienten mit anti-TNF- α -Versagen die relevanten Konstellationen nicht vollständig ab (Patienten, die mit Adalimumab vorbehandelt waren und für die eine Behandlung mit Adalimumab nicht mehr infrage kommt).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für anti-TNF- α -naive Patienten gegenüber Adalimumab durchgeführt, für Patienten mit anti-TNF- α -Versagen gegenüber Adalimumab oder Infliximab.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 1 Jahr.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden RCTs von Vedolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekter Vergleich

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vedolizumab durchgeführt. Der pU führt zwar eine Recherche nach Studien für einen indirekten Vergleich durch und identifiziert auch aus seiner Sicht relevante Studien. Er argumentiert aber, dass ein indirekter Vergleich nicht durchführbar sei und die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs nicht sinnvoll zu interpretieren wären.

Zusammenfassung

Es liegen keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Vedolizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit Morbus Crohn vor. Der Zusatznutzen von Vedolizumab gegenüber Adalimumab ist daher nicht belegt.

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 Vedolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Morbus Crohn wie in Tabelle 1 dargestellt bewertet.

Tabelle 1: Vedolizumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Morbus Crohn

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation vorliegt.	TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf einen TNF- α -Inhibitor unzureichend, nicht oder nicht mehr ansprechen.	TNF- α -Inhibitor ^b (Adalimumab oder Infliximab)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor ist ein Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor oder eine Dosisanpassung möglich; der Zulassungsstatus ist jeweils zu beachten. Gemäß Zulassung ist nicht für alle Patienten dieser Patientenpopulation eine Behandlung mit Adalimumab sinnvoll.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.