

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 16.01.2012 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belatacept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung.

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

Ergebnisse

Insgesamt lagen 2 relevante Studien vor. In die Studie IM103008 wurden Patienten eingeschlossen, die ein Nierentransplantat eines nach Standardkriterien klassifizierten Spenders (Standard Criteria Donors, SCD) erhielten. In die Studie IM103027 wurden Patienten mit dem Transplantat eines verstorbenen Spenders nach erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors, ECD) eingeschlossen. Beide Studien wurden – für den für diese Bewertung relevanten Therapievergleich – unverblindet aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Medikamente (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A) mit einer Behandlungsdauer von jeweils 36 Monaten durchgeführt. Eine Verblindung der beiden Studien erfolgte für die – jeweils enthaltenen – beiden Belatacept-arme, von denen nur einer aufgrund der zulassungskonformen Dosierung in diese Bewertung einfluss. Für die Bewertung wurden Daten zur maximalen Studiendauer der eingeschlossenen Studien (Erhebungszeitpunkt 36 Monate) berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch für die meisten Endpunkte als niedrig eingestuft. Ausnahme war der Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der als subjektiver Endpunkt in offenen Studien grundsätzlich als hoch verzerrt anzusehen ist. Beide Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst. Bei vorliegender Heterogenität erfolgte die Bewertung auf der Ebene der Einzelstudie, d. h. für Patienten mit Transplantaten von Spendern nach Standardkriterien (SCD) oder nach erweiterten Spenderkriterien (ECD) getrennt, da diese Spenderkriterien einen maßgeblichen Unterschied zwischen den beiden Studien darstellten. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz (2 Studien) konnten aus den Daten grundsätzlich Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten.

Gesamtmortalität

Das Ergebnis der Meta-Analyse für den Endpunkt Mortalität war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass beide Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür geeignet waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

Morbidität

Das Ergebnis der Meta-Analysen zu den 4 Endpunkten **Transplantatverlust, kombinierter Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und kombinierter Endpunkt kardioresnale Erkrankungen** war jeweils nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen von Belatacept ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36) war für den Summenscore psychische Gesundheit nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis für den Summenscore körperliche Gesundheit war statistisch signifikant zugunsten von Belatacept. Aufgrund der Größe des Effekts konnte jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Ein Zusatznutzen von Belatacept ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis der Meta-Analysen für die 5 Endpunkte **unerwünschte Ereignisse, Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM), Malignitäten und Infektionen** war nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden von Belatacept ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Die Ergebnisse für die beiden Endpunkte **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** und **Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse** wurden aufgrund einer bestehenden Heterogenität nicht meta-analytisch zusammengefasst und pro Studie separat betrachtet. Da sich die beiden Studien insbesondere hinsichtlich der angewandten Spenderkriterien unterschieden (IM103008: SCD; IM103027: ECD), erfolgten auf Endpunktebene getrennte Aussagen zu diesen Spenderpopulationen. Auf Basis der jeweiligen Einzelstudienresultate zu beiden Endpunkten zeigte sich in der Studie IM103008 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Belatacept, in der Studie IM103027 war das Ergebnis jeweils nicht statistisch signifikant. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Belatacept bei Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD, IM103008) für beide Endpunkte. Bei Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD, IM103027) ist ein größerer oder geringerer Schaden von Belatacept für diese Endpunkte 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 Belatacept wie folgt bewertet:

Für erwachsene **Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD)** erhielten, ergibt die Datenlage jeweils einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Belatacept für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen geringeren Schadens auf Endpunktniveau unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen eingeschätzt. Es verbleiben 2 positive Ergebnisse zugunsten von Belatacept mit dem Ausmaß „gering“ und der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“. Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich. **Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten einen Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.**

Für erwachsene **Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD)** erhielten, ergibt die Datenlage keinen Zusatznutzen oder größeren / geringeren Schaden von Belatacept. Aus der Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene verbleiben weder positive noch negative Effekte. **Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.**

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