

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belatacept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.07.2015 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 16.01.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 05.07.2012 eine Befristung des Beschlusses bis zum 05.07.2015 aus.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A in Kombination mit Kortikosteroiden und Mykophenolatmofetil (MMF) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung.

Der pU folgte bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Nutzenbewertung geeignete Daten lagen für die eingeschlossenen Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT vor. Für diese Studien lagen bereits im Dossier vom 16.01.2012 für die erste Nutzenbewertung von Belatacept (Auftrag A12-03) Ergebnisse zu Datenschnitten vor, die der pU in seinem Dossier vom 02.07.2015 um zusätzliche Analysen ergänzte (siehe unten). Darüber hinaus legte der pU in diesem Dossier für beide Studien Ergebnisse zu neuen Datenschnitten vor.

Die folgenden Angaben treffen, sofern nicht anders angegeben, auf beide Studien (BENEFIT und BENEFIT-EXT) gleichermaßen zu.

Studiencharakteristika

Beide Studien sind randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudien, deren Langzeit-Extensionsphase (im Weiteren kurz: Extensionsphase) unmittelbar 36 Monate nach Transplantation (im Weiteren kurz: Monat 36) begann und in der laut pU Patienten bis zu 84 Monate nach Transplantation (im Weiteren kurz: Monat 84) behandelt werden konnten. Der pU gibt an, die Studie mit Dossiereinreichung beendet zu haben. Eingeschlossen wurden

erwachsene Empfänger (≥ 18 Jahre) von Nierentransplantaten von nach Standardkriterien (Standard Criteria Donors [SCD]: Studie BENEFIT) oder verstorbenen, nach erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors [ECD]: Studie BENEFIT-EXT) klassifizierten Spendern. Die Behandlung erfolgte de novo, also ohne vorherige Umstellung von einem anderen Immunsuppressivum.

Für den für diese Nutzenbewertung relevanten Therapievergleich erfolgte keine Verblindung.

Insgesamt liefert der pU für die Studien jeweils 6 Datenschnitte. Die Datenschnitte aus den Studienberichten zu 12, 24 und 36 Monaten nach Transplantation lagen bereits zur Erstbewertung von Belatacept vor, in welcher die Bewertung des Zusatznutzens primär auf dem Datenschnitt des Studienberichts zu Monat 36 basierte. In Modul 4 A basieren die Analysen zu Monat 36 auf der aktuellen Datenbank, die laut pU nachgetragene Informationen einzelner Patienten enthält, sodass 2 Datenschnitte zu Monat 36 vorliegen. Im Falle daraus entstehender Abweichungen zwischen Angaben in Modul 4 A und dem Studienbericht zu Monat 36 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die Daten aus dem Studienbericht herangezogen.

Zu Monat 36 liegen für die aktuelle Nutzenbewertung erstmals Subgruppenanalysen vor. Diese Subgruppenanalysen wurden daher zur Ergänzung der Erstbewertung von Belatacept herangezogen.

Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation um eine Langzeittherapie handelt, wurde von den beiden letzten Datenschnitten (60 Monate nach Transplantation [im Weiteren kurz: Monat 60] und Monat 84) in der aktuellen Nutzenbewertung derjenige zu Monat 84 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Zum Datenschnitt zu Monat 36 legte der pU zusätzlich Sensitivitätsanalysen vor, welche die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland klären sollten und welche somit beurteilt wurden.

Verzerrungspotenzial

Beide Studien weisen bis Monat 36 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Extensionsphase (nach Monat 36) wird als hoch angesehen.

Für alle Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial zum für die Nutzenbewertung relevanten Monat 84 als hoch eingestuft.

Für die Gesamtpopulation aus beiden Studien konnte somit maximal ein Hinweis, zum Beispiel auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Bei der Betrachtung von Einzelpopulationen konnten jeweils maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Ergebnisse

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt zu Monat 84.

Mortalität

Für keine der beiden Studien zeigte sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich für die Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder Transplantatverlust zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen für die Studie BENEFIT (Patienten mit SCD-Transplantat), nicht jedoch für die Studie BENEFIT-EXT (Patienten mit ECD-Transplantat). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt bei Patienten mit SCD-Transplantat ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A. Für Patienten mit ECD-Transplantat gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; für diese Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium (Chronic-kidney-disease-Stadium) 4/5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept für beide Studien. In beiden Studien wurden gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte vergleichbarer Größenordnung beobachtet. Die Datenlage erlaubt eine gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Patienten mit SCD- und ECD-Transplantat. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt aus den 2 Studien ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für Patienten mit Nierentransplantat (unabhängig vom Spendertyp).

Für die Endpunkte Transplantatverlust, Post-Transplant Diabetes mellitus, kardiorenale Morbidität und Mortalität sowie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für diese Endpunkte; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu Monat 84 lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Insgesamt ergibt sich somit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich zu Monat 84 für keine der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A nicht belegt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) beziehen sich die zu Monat 84 vorgelegten Daten nicht auf die ITT-Population. Da somit für diesen bewertungsrelevanten Zeitpunkt keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vorliegen, ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte Infektionen, Malignitäten und Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für diese Endpunkte nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belatacept.

Tabelle 2: Belatacept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben ^b .	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Kortikosteroiden und Mykophenolatmofetil für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese Angaben gelten nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (de novo), nicht jedoch für Patienten nach Umstellung auf Belatacept, da das Anwendungsgebiet von Belatacept auf Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung beschränkt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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