

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Asfotase alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestation der Krankheit zu behandeln.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Asfotase alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln	Best supportive Care ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HPP: Hypophosphatasie	

Der pU benennt BSC als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es gilt eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU keine Informationsbeschaffung durch, legt allerdings Daten aus einer von ihm auf Basis von Krankenakten durchgeführten Studie zu Kleinkindern mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie vor. Das Vorgehen, keine systematische Recherche für zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen, ist nicht adäquat und der pU legt keine Begründung dazu vor. Der Studienpool ist dadurch potenziell unvollständig. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde aufgrund der besonderen

Datenkonstellation (ausreichend großer Gruppenunterschied beim Gesamtüberleben, der nicht allein auf potenzielle Verzerrungen zurückzuführen ist) für die Population der Kleinkinder bis zu 5 Jahren überprüft, ob es über die vom pU vorgelegten Vergleichsdaten hinaus relevante Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Da nicht davon ausgegangen wird, dass die Daten aus den zusätzlich identifizierten Studien die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ändern würden, bleibt die mangelhafte Informationsbeschaffung und Studienselektion für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz.

Studienpool und Studienpopulationen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen auf Basis eines vom pU vorgelegten Vergleichs von Daten aus 2 einarmigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung (ENB-002-08 [einschließlich der Extensionsstudie ENB-003-08] sowie ENB-010-10) gegenüber einer Studie auf Basis von Krankenakten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ENB-011-10) herangezogen. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation (siehe unten) werden auf Basis der vom pU vorgelegten Daten Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Kleinkinder [0 bis 5 Jahre] mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie) abgeleitet.

Studien mit Asfotase alfa-Behandlung

Bei den Studien ENB-002-08 (einschließlich der Extensionsstudie ENB-003-08) und ENB-010-10 handelt es sich um 1-armige Studien zur Untersuchung von Asfotase alfa bei Kleinkindern mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (dokumentierter Krankheitsbeginn vor dem vollendeten 6. Lebensmonat). Die Patientinnen und Patienten mussten bei Studieneinschluss ≤ 36 Monate (ENB-002-08/ENB-003-08) bzw. ≤ 5 Jahre (ENB-010-10) alt sein. In die Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wurden 11 und in die Studie ENB-010-10 wurden 69 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und entsprechend der Zulassung behandelt. Die mediane Behandlungsdauer betrug 6,6 Jahre (ENB-002-08/ ENB-003-08) bzw. 2,3 Jahre (ENB-010-10). Die 2 Studien wurden im Zeitraum von 2008 bis 2016 durchgeführt.

Studie auf Basis von Krankenakten zu supportiven Maßnahmen

Bei der Studie ENB-011-10 handelt es sich um eine Studie auf Basis von Krankenakten, für die weltweit 48 Patientinnen und Patienten in die Studie rekrutiert und Daten aus Krankenakten extrahiert wurden. Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben und verschiedenen Operationalisierungen zur Erfassung der Atemfunktion wurden keine weiteren Endpunkte untersucht. Die in die Erhebung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse supportive Maßnahmen.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Zeitraum der Datenextraktion: 2012 bis 2013) waren 35 Patientinnen und Patienten bereits verstorben und 13 noch am Leben. Das Geburtsjahr der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag im Zeitraum von 1970 und 2011. Die

Diagnosephase für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erstreckte sich über 3 Jahrzehnte.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Asfotase alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen sollen dabei im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts adäquat behandelt werden

Insgesamt stellen die in den Krankenakten dokumentierten Maßnahmen der Studie ENB-011-10 keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation führt dies allerdings nicht zum Ausschluss der Studie, sondern es wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kleinkinder bis 5 Jahre mit perinatalem und infantilem Krankheitsbeginn möglich sind.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Für die Nutzenbewertung wird im Einklang mit dem pU eine bezüglich der Einschlusskriterien ähnliche Population berücksichtigt. Dies sind aus den beiden Studien zu Asfotase alfa (ausgehend von den Einschlusskriterien für die Studie ENB-011-10) diejenigen Patientinnen und Patienten, welche mindestens 1 der 3 nachfolgend genannten Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllten: Atmungsbeeinträchtigung, Vitamin B6-bedingte Krampfanfälle, rachitische Brust. Das waren 78 der insgesamt 80 Patientinnen und Patienten (97,5%) aus den 2 Asfotase alfa Studien.

Grundsätzlich ist jedoch die Vergleichbarkeit der Daten aus den 1-armigen Studien zur Asfotase alfa-Behandlung im Vergleich zu den Auswertungen zu supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten durch die unterschiedliche Datenerhebung eingeschränkt. In den Studien zu Asfotase alfa wurden Daten ausschließlich innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie erhoben, d. h. erst ab dem Zeitpunkt des Studienbeginns (Lebensalter bei Studienbeginn im Median: 66 Wochen), während aus den Krankenakten dokumentierte Daten zu Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe ab Geburt erhoben wurden. Das bedeutet, dass auch der Beobachtungszeitraum für die Analysen aus den 1-armigen Studien mit Asfotase alfa vom Beobachtungszeitraum der Auswertungen auf Basis von Krankenakten abweicht. Für alle 3 Studien für den Vergleich von Asfotase alfa mit supportiven Maßnahmen liegen zudem Unterschiede bzw. Unsicherheiten insbesondere beim Alter zu Krankheitsbeginn und dem Phänotyp der Hypophosphatasie (perinatal vs. infantil) vor.

Darüber hinaus spielt auch das Diagnosejahr eine Rolle, da die aus Krankenakten erhobenen Daten sich auf mehrere Dekaden (Geburtsjahre 1970 bis 2011) beziehen. Es ist davon

auszugehen, dass sich in dieser Zeit sowohl die Diagnosstellung als auch die supportiven Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung verändert haben.

Insgesamt zeigen sich somit Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven, die Asfotase alfa und ausschließlich supportive Maßnahmen erhalten. Der pU adressiert das Alter bei Studienbeginn sowie das [kalendarische] Diagnosejahr mithilfe von Sensitivitätsanalysen. Sensitivitätsanalysen zum Phänotyp liegen nicht vor.

Trotz der Mängel in den vorliegenden Daten wird aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation davon ausgegangen, dass Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kleinkinder bis 5 Jahre mit perinatalem und infantilem Krankheitsbeginn möglich sind.

Ergebnisse

Da für die vorliegende Bewertung 1-armige Studien herangezogen werden, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die Studien sowie für die eingeschlossenen Endpunkte verzichtet. Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für die Bewertung des Zusatznutzens kommen grundsätzlich ausschließlich solche Endpunkte infrage, für die vergleichende Auswertungen gegenüber der Vergleichstherapie vorliegen, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Hierbei handelt es sich um die Endpunkte Gesamtüberleben und Atemfunktion.

Gesamtüberleben

Die vergleichende Analyse zeigt, dass in den vom pU vorgelegten Asfotase alfa-Studien deutlich weniger Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie sterben als in der Studie auf Basis von Krankenakten (11,5 % vs. 72,9 %). Die Analyse zum Gesamtüberleben ist jedoch aufgrund mehrerer Faktoren zugunsten von Asfotase alfa verzerrt. Die beiden Faktoren Diagnosejahr sowie Alter bei Studieneintritt sind hierbei von besonderer Bedeutung und werden vom pU als potenziell verzerrende Faktoren mithilfe von Sensitivitätsanalysen adressiert. Sensitivitätsanalysen zum Phänotyp liegen nicht vor.

Die Sensitivitätsanalysen zeigen, dass im vom pU vorgelegten Vergleich die beiden bekannten Störfaktoren kalendarisches Diagnosejahr und Lebensalter bei Studieneinschluss das Ergebnis zugunsten von Asfotase alfa verzerren, da sich in allen Sensitivitätsanalysen der Unterschied in den Mortalitätsraten gegenüber der ursprünglichen Analyse (Asfotase alfa: 11,5 % vs. supportive Maßnahmen: 72,9 %) verkleinert. Bei der Einschränkung der Population zur Untersuchung der Störfaktoren für den Vergleich Asfotase alfa vs. supportive Maßnahmen beträgt der geringste Unterschied in den Mortalitätsraten 19,5% vs. 48,0%. Die Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Einflusses des Diagnosejahrs und des Lebensalters bei Studieneinschluss zeigen insgesamt jeweils einen Unterschied zugunsten von Asfotase alfa

gegenüber der Vergleichstherapie und stellen das Ergebnis der primären Analyse somit nicht infrage. Der beobachtete Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben wird dabei als groß genug eingeschätzt, als dass er nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären ist. Die Größe des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen bleibt unklar.

Unter Berücksichtigung dieser Analysen ergibt sich folglich für den Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Asfotase alfa im Vergleich zur Vergleichstherapie.

Weitere Endpunkte

Für den Endpunkt Atemfunktion liegen keine verwertbaren Analysen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Das liegt daran, dass in den Studien zu Asfotase alfa und den Daten auf Basis von Krankenakten aufgrund der berücksichtigten Patientinnen und Patienten unterschiedliche Untersuchungsgegenstände zugrunde liegen. Die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der 3 Studien untersucht. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine vergleichenden Analysen gegenüber der Vergleichstherapie vor.

Für die Nutzenbewertung nicht relevante Daten

Der pU legt zu Kindern (ab 5 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, verschiedene Studien vor. Darunter findet sich 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT), mehrere 1-armige Studien, Daten auf Basis von Krankenakten und 1 Register. Diese vorgelegten Studien sind aus verschiedenen Gründen nicht relevant:

- Die vom pU vorgelegte RCT ENB-009-10 wird aufgrund der deutlich von der Zulassung abweichenden Dosierung (Unterdosierung) von Asfotase alfa in der randomisierten Phase für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet angesehen und folglich nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.
- Die Daten aus 1-armigen Studien sowie Daten auf Basis von Krankenakten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies liegt daran, dass entweder keine Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen oder ausschließlich Ergebnisse zu radiologisch erhobenen Endpunkten.
- Die Auswertungen aus dem Register ALX-HPP-501 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Sowohl die Datenerhebung als auch die Datenauswertung sind für vergleichende Nutzenbewertungen und damit auch für die vorliegende Bewertung nicht geeignet, und sie entsprechen in weiten Teilen auch nicht den nationalen und internationalen Standards für solche Erhebungen und Analysen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie aufgrund der besonderen Datenkonstellation ein Vergleich von Daten aus 2 einarmigen Studien mit einer Asfotase alfa-Behandlung gegenüber einer Studie auf Basis von Krankenakten herangezogen.

Geeignete Daten für Aussagen zum Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen liegen entweder keine oder keine geeigneten Daten vor. Dennoch wird unter Berücksichtigung aller vom pU vorgelegten Daten davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für die Betroffenen mit einem Überlebensvorteil einhergeht. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation (großer Gruppenunterschied beim Gesamtüberleben, der nicht allein auf potenzielle Verzerrungen zurückzuführen ist) wird der Überlebensvorteil durch das Fehlen vergleichender Daten, insbesondere zum Schadenspotenzial, nicht infrage gestellt. Aufgrund der limitierten Evidenz für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Zur Größe des Unterschieds zwischen Asfotase alfa und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in dieser Datenkonstellation keine Aussagen möglich, sodass eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassend ergibt sich somit für Kleinkinder (bis 5 Jahre) mit einer perinatalen oder infantilen Hypophosphatasie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Weiteren Patientengruppen im zugelassenen Anwendungsgebiet

Da der pU für die weiteren Patientengruppen im zugelassenen Anwendungsgebiet entweder keine Daten vorlegt (Kleinkinder mit juveniler Hypophosphatasie) oder keine für eine Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt (Kinder [ab 5 Jahren], Jugendliche sowie Erwachsene mit perinatalem, infantilem oder juvenilem Krankheitsbeginn), ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten jeweils nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Asfotase alfa.

Tabelle 3: Asfotase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die HPP im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln	Best supportive Care ^b	Kleinkinder mit perinataler oder infantiler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
		Kleinkinder mit juveniler HPP (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
		Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler HPP (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat, ab 6. Lebensmonat bis 18 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HPP: Hypophosphatasie</p>		

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

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA für alle Patientinnen und Patienten (≤ 5 Jahre und > 5 Jahre), bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Asfotase alfa festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrundeliegenden Daten durch die Zulassung als belegt.