

IQWiG-Berichte – Nr. 250

**Addendum zum Auftrag A14-19
(Mirabegron)**

Addendum

Auftrag: A14-40
Version: 1.0
Stand: 16.10.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A14-19 (Mirabegron)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

07.10.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-40

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Volker Vervölgyi
- Lars Beckmann
- Catharina Brockhaus

Schlagwörter: Mirabegron, Harnblase – Überaktive, Nutzenbewertung

Keywords: Mirabegron, Urinary Bladder – Overactive, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-----------------------------------|--------------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | iv |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 3 Literatur | 5 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ANCOVA | Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.10.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-19 (Nutzenbewertung von Mirabegron [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Mirabegron wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 22.09.2014 [2] ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3]. Dabei handelt es sich um weitere Auswertungen zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz der für die Bewertung relevanten Studien 178-CL-049 (TAURUS), 178-CL-044 (DRAGON), 178-CL-046 (SCORPIO), 178-CL-048 und 178-CL-090 zum Vergleich von Mirabegron versus Tolterodin. Diese Studien waren bereits im Dossier des pU enthalten und wurden in der Dossierbewertung A14-19 als relevant eingeschlossen. Sie werden im Folgenden als Studien 049, 044, 046, 048 bzw. 090 bezeichnet. Die im Dossier vorgelegten Auswertungen für die beiden Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz beruhten ausschließlich auf denjenigen Patienten, die bereits zu Studienbeginn an Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz litten. Diese wurden in der Dossierbewertung A14-19 als nicht verwertbar angesehen, weil dadurch ein relevanter Anteil der Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt ist und auch keine Angaben dazu vorlagen, ob bei Patienten ohne Inkontinenzereignis zu Studienbeginn im Verlauf der Studie derartige Ereignisse auftraten. Mit der Stellungnahme hat der pU ergänzende Auswertungen zu den beiden Endpunkten auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulationen der Studien vorgelegt, die aus seiner Sicht zeigen, dass zumindest ein Nachteil von Mirabegron bei diesen Endpunkten auszuschließen ist.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vorgelegten Auswertungen beauftragt. Dabei sollten die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob sich unter Berücksichtigung der vom pU mit der Stellungnahme eingereichten Auswertungen ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin ableiten lässt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme [2] legt der pU Auswertungen zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz aus der Langzeitstudie 049 sowie aus den Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090, jeweils auf Basis der Gesamtpopulation der Studien, vor. Wie die Endpunkte erhoben wurden, ist in der Dossierbewertung A14-19 beschrieben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 [1]). Als Ergebnis stellt der pU die mittlere Änderung der Inkontinenzepisoden pro 24 Stunden zu Studienende im Vergleich zu Studienbeginn dar und als Schätzer für den Behandlungseffekt die Mittelwertdifferenz der Änderung (inklusive des 95 %-Konfidenzintervalls) sowie einen p-Wert für den Behandlungsunterschied.

Vorgelegte Auswertungen nicht interpretierbar

Bei den Ergebnissen der für die Bewertung primär relevanten Langzeitstudie 049 fällt auf, dass das angegebene 95 %-Konfidenzintervall für den Behandlungseffekt mit [0,06; 0,37] für den Endpunkt Inkontinenz bzw. mit [0,05; 0,34] für den Endpunkt Dranginkontinenz den Nulleffekt nicht einschließt und somit auf einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Mirabegron hindeutet. Im Gegensatz dazu zeigen die jeweiligen p-Werte 0,45 (Inkontinenz) bzw. 0,74 (Dranginkontinenz) einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen an. Auf Basis der Informationen in der Stellungnahme des pU sind diese deutlichen Diskrepanzen zwischen Konfidenzintervall und p-Wert nicht nachvollziehbar. Aus der Anlage zur Stellungnahme sowie aus der mündlichen Anhörung vom 06.10.2014 geht hervor, dass die Mittelwertdifferenzen und 95 %-Konfidenzintervalle auf einem parametrischen ANCOVA-Modell, adjustiert für den Wert zu Studienbeginn, die p-Werte jedoch auf einer nichtparametrischen stratifizierten Rang-ANCOVA beruhen. Der Unterschied zwischen parametrischen und nichtparametrischen Verfahren liegt darin, dass bei parametrischen Verfahren eine zugrunde liegende Verteilung der Daten, zum Beispiel die Normalverteilung, angenommen wird.

Die Diskrepanzen weisen darauf hin, dass die Verteilungen der Änderung in der Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz von Studienbeginn bis -ende in den Behandlungsgruppen sehr stark von der Normalverteilung abweichen. In einer solchen Datensituation stellen parametrische Verfahren in der Regel keine adäquate Auswertung dar. Die (adjustierten) Mittelwerte in den jeweiligen Behandlungsgruppen werden nicht korrekt geschätzt. Das hat zur Folge, dass auch die darauf basierenden Effektschätzungen (adjustierte Mittelwertdifferenz und standardisierte Mittelwertdifferenz mittels Hedges' g) inklusive der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle, wie im vorliegenden Fall mittels parametrischer ANCOVA geschätzt, nicht valide sind.

Ob jedoch die vom pU für die Berechnung der p-Werte verwendete nichtparametrische Rang-ANCOVA eine adäquate Auswertungsart darstellt, kann auf Basis der verfügbaren Informationen nicht beurteilt werden. Der pU legt mit der Stellungnahme keine Spezifikation des konkreten Modells vor. Die verwendete Rang-ANCOVA stellt keine Standardmethode dar. Der pU macht auch keinerlei Angaben über die Annahmen und Voraussetzungen des Modells und in wie weit diese erfüllt sind. Darüber hinaus ist es im vorliegenden Fall

möglich, dass eine große Anzahl von Patienten weder zu Studienbeginn noch zu Studienende unter Inkontinenz litt und somit mit einer mittleren Änderung von 0 in die Auswertung eingeht. Bei der Auswertung mittels eines Rangverfahrens (wie vom pU mit der Rang-ANCOVA angewendet) werden die Werte der Patienten aufsteigend Rängen zugeordnet. Gehen mehrere Patienten mit dem gleichen Wert in die Auswertung ein, wird diesen Werten der gleiche Rang zugeordnet, man spricht von sogenannten Bindungen. Nichtparametrische Verfahren unterscheiden sich u. a. darin, wie diese Bindungen berücksichtigt werden. Auch hier fehlen in der Stellungnahme Angaben des pU, wie viele Bindungen in den Auswertungen auftraten und wie in den Auswertungen mit solchen Bindungen umgegangen worden ist.

Auf Basis der vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Informationen lässt sich nicht abschätzen, ob eines der verwendeten statistischen Verfahren eine adäquate Auswertung darstellt. Um dies beurteilen zu können, wären zumindest folgende, teilweise bereits in der Dossierbewertung A14-19 als fehlend adressierte, Informationen erforderlich gewesen:

- deskriptive Darstellung der Daten, die eine Bewertung der zugrunde liegenden Verteilung erlauben (z. B. Histogramme oder Boxplots)
- genaue Beschreibung der verwendeten ANCOVA-Modelle, inklusive einer Begründung für die Auswahl sowie eine Diskussion des Modells und der zugrunde liegenden Annahmen
- Informationen zum Vorliegen und zum Anteil von fehlenden Werten in der Auswertung sowie eine Diskussion, ob das verwendete last observation carried forward (LOCF) im vorliegenden Fall ein adäquates Ersetzungsverfahren darstellt

Die vorgelegten Auswertungen zu den beiden Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz sind somit insgesamt nicht sinnvoll interpretierbar, weder diejenigen, die auf parametrischen Verfahren beruhen, noch diejenigen, die auf nichtparametrischen Verfahren beruhen. Das bezieht sich sowohl auf die Ergebnisse zur mittleren Änderung pro Behandlungsgruppe als auch auf die jeweiligen Effektschätzer (inklusive Konfidenzintervalle) und p-Werte. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist auch nicht auszuschließen, dass ein statistisch signifikanter und auch relevanter Effekt zuungunsten von Mirabegron hinsichtlich der beiden Endpunkte vorliegt.

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse als nicht verwertbar für die Nutzenbewertung angesehen. Da auch die Ergebnisse zur mittleren Änderung pro Behandlungsgruppe als nicht interpretierbar angesehen werden, wird auch auf eine Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet.

Möglichkeit der Verwendung von Auswertungen zum Anteil von Patienten ohne Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz zu Studienende

Unabhängig von den oben genannten Überlegungen wäre es dem pU möglich gewesen, Auswertungen auf der Basis der Gesamtpopulationen der Studien vorzulegen, in denen

beispielsweise jeweils die Anteile derjenigen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen verglichen werden, bei denen zu Behandlungsende keine Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz vorliegt. Die notwendige Überprüfung von Modellannahmen (z. B. Normalverteilung) bei stetigen Endpunkten lässt sich durch die Dichotomisierung der Daten vermeiden. Insbesondere vor dem Hintergrund der im vorliegenden Fall vermutlich deutlichen Abweichung der stetigen Daten von der Normalverteilung sowie dem vermutlich großen Anteil an Bindungen wären solche Analysen sinnvoll gewesen. Darüber hinaus könnte die Relevanz eines Behandlungseffekts durch die Verwendung solcher Analysen direkt abgeschätzt werden. Unter anderem aus diesem Grund werden entsprechende Analysen auch von der europäischen Zulassungsbehörde EMA für die Auswertung der Endpunkte zur Häufigkeit der Symptomatik empfohlen [4].

In den Studienberichten einiger der relevanten Studien lagen für einzelne Endpunkte (Nykturie, Inkontinenz und imperativen Harndrangs) Analysen vor, in denen jeweils der Anteil der Patienten verglichen wurde, die kein Ereignis zu Behandlungsende hatten. Für den Endpunkt Inkontinenz lagen sie jedoch nur für die Teilpopulation der Patienten vor, die zu Beginn der Studie bereits an Inkontinenz litten. Für die übrigen Endpunkte wurden diese Analysen für die Bewertung A14-19 als relevant angesehen und entsprechend zusätzlich zu den in Modul 4 vorliegenden Auswertungen der stetigen Endpunkte eingeschlossen. Darüber hinaus wurde in der Bewertung A14-19 auf die Bedeutung solcher Analysen hingewiesen. Es wäre dem pU also durchaus möglich gewesen, entsprechende Auswertungen sowohl für die Inkontinenz als auch für die Dranginkontinenz mit der Stellungnahme vorzulegen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend sind die vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz auf Basis der verfügbaren Informationen nicht sinnvoll interpretierbar und auch ein geringerer Nutzen von Mirabegron hinsichtlich dieser Endpunkte kann nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist, auch unter Berücksichtigung der mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen, eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nicht möglich. Die nachgereichten Auswertungen ändern das Ergebnis der Nutzenbewertung A14-19 demnach nicht.

Ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Patienten mit Symptomen der überaktiven Blase nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirabegron: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB; Dossierbewertung; Auftrag A14-19 [online]. 28.08.2014 [Zugriff: 17.09.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 240). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-19_Mirabegron_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Astellas. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 240: Mirabegron; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-19. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/117/#tab/beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Astellas. Mirabegron (Betmiga): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 a; Symptomatische Therapie der überaktiven Blase bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 27.05.2014 [Zugriff: 09.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-527/2014-05-27_Modul4A_Mirabegron.pdf.
4. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 02.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500146177.pdf.