

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Belatacept (Nulojix<sup>TM</sup>)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### **Modul 3 A**

*Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei  
Erwachsenen, die eine Nierentransplantation  
erhalten haben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	82
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	83
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	91
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	91
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Vergleichsmedikation im Anwendungsgebiet .....	13
Tabelle 3-2: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz in fünf Stadien.....	19
Tabelle 3-3: Prävalenz Dialyse und Nierentransplantation in Deutschland, 2000-2010 .....	29
Tabelle 3-4: Prävalenz Dialyse und Nierentransplantation in Deutschland, Hochrechnung bis 2015 .....	30
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der Patienten, die Belatacept gemäß Zulassung erhalten können .....	31
Tabelle 3-7: Abschätzung der maximalen Belatacept-Patientenpopulation, 2011 bis 2015.....	33
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie und Begleitmedikation).....	53
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-12: Tagesdurchschnittsverbrauch pro Patient; Gegenüberstellung der Dosierungen aus den Fachinformationen und der DDD.....	56
Tabelle 3-13: Herleitung der Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient.....	57
Tabelle 3-14: DRGs und Krankenhausverweildauer .....	58
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt) .....	66
Tabelle 3-19: Weitere GKV-Leistungen, die im Zusammenhang mit Nierentransplantation und Immunsuppression stehen – Kosten pro Einheit .....	67
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	69
Tabelle 3-21: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation in 2012: Summe Initial- und Erhaltungsphase.....	72

Tabelle 3-22: Erwartete Versorgungsanteile für Belatacept und Anzahl der Patienten bis 2015 ..... 75

Tabelle 3-23: Zu erwartende GKV-relevante Kosten bis 2015 unter Belatacept-Therapie ..... 76

Tabelle 3-24: Zusammenfassung Risk Management Plan gem. EPAR ..... 84

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Darstellung basisimmunsuppressiver Therapien .....	12
Abbildung 3-2: Dialysepatienten, Patienten in Transplantationsnachsorge und Inzidenz der Nierenersatztherapie pro Million Bevölkerung (pmp) von 1995-2006.....	28
Abbildung 3-3 Anteil des Epstein-Barr Virus (EBV) Serostatus bei Patienten vor Nierentransplantation nach dem Alter.....	32

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMS	Bristol-Myers Squibb
CMV	Cytomegalie-Virus
CNI(s)	Calcineurin-Inhibitor(en)
CS	Corticosteroide
CsA	Ciclosporin A
CTS	Collaborative Transplant Study
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DKG-NT	Tarif der Deutschen Krankenhausgesellschaft
DRG	Diagnosis-related groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EAU	European Association of Urology
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Extended Criteria Donor
EMA (auch: EMEA)	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESP	European Senior Program
ETF	Eurotransplant International Foundation
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IL	Interleukin
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
i.V.z.	Im Vergleich zu
KV	Kardiovaskulär
LI	Less intensive (weniger intensive Gabe von Belatacept)
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
mTOR-I	mTOR-Inhibitoren
NT	Nierentransplantation
p.a.	Per annum, pro Jahr
PDCO	Paediatric Committee
PDD	Prescribed daily dose
PIP	Pediatric Investigational Plan
pmp	Pro Million Bevölkerung
PTDM	Post-Transplant Diabetes Mellitus
PORT	Patient Outcomes in Renal Transplantation
PTLD	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung
SCD	Standard Criteria Donor
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC	Summary of Product Characteristics
UNOS	United Network for Organ Sharing
VD	Durchschnittliche Krankenhausverweildauer
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA v. 20.01.2011
WHO	World Health Organization

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen“ ist gemäß Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Ciclosporin A (CsA) in Kombination mit Corticosteroiden (CS) und Mycophenolsäure (MPA). Im Folgenden wird demnach das neue Immunsuppressivum Belatacept (Nulojix<sup>TM</sup>) mit CsA verglichen.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 14. April 2011 in Berlin stattgefunden (1). Der G-BA stellte fest, dass für das Anwendungsgebiet „Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach

erfolgter Nierentransplantation“ folgende Wirkstoffe zugelassen sind: Azathioprin, Basiliximab<sup>1</sup>, Ciclosporin, Everolimus, Mycophenolatmofetil, Sirolimus und Tacrolimus.

Zu keinem dieser Wirkstoffe liegen Bewertungen des G-BA zu Nutzen und Zusatznutzen vor. Für **Ciclosporin** und **Tacrolimus** sieht der G-BA die Evidenz für die initiale Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation gegeben. Ciclosporin und Tacrolimus unterliegen beide generischem Wettbewerb. Der G-BA definierte Ciclosporin A als zweckmäßige Vergleichstherapie, weil dieses einer **Festbetragsregelung** unterliegt und somit davon ausgegangen wird, dass es sich um die wirtschaftlichste Therapie handelt (1).

CsA, ein Wirkstoff aus der Gruppe der Calcineurininhibitoren (CNI), wird als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert. An einigen Stellen in diesem Dossier wird auch Bezug genommen auf

- **Tacrolimus**, da es vom GBA als mit CsA vergleichbare initiale Erhaltungstherapie bezeichnet wurde und
- die sogenannten **mTOR-Inhibitoren**, da diese unter therapeutischen Gesichtspunkten (CNI-reduzierte und CNI-freie Immunsuppression) mit Belatacept vergleichbar sind.

Die Gründe hierfür werden im Folgenden kurz erläutert:

**Tabelle 3-1** listet gemäß Fachinformationen die Zulassungen der vom G-BA genannten Fertigarzneimittel im Anwendungsgebiet auf (Kriterium 1 § 6 Verfo GBA). Die **Calcineurininhibitoren (CNIs) Ciclosporin A** und **Tacrolimus** gehören unter Berücksichtigung des allgemeinen Standes des medizinischen Wissens zur zweckmäßigen Therapie und sind als Basisimmunsuppressiva die therapeutischen Grundpfeiler im Anwendungsgebiet. Auf der Grundlage vorhandener Evidenz werden Ciclosporin A und Tacrolimus als klinisch nahezu gleichwertig angesehen (2), (3) und in der Behandlungsleitlinie der *European Association of Urology* entsprechend behandelt (4). Sie werden standardmäßig mit Corticosteroiden und Mycophenolsäure (MPA) bzw. Mycophenolatmofetil (MMF) kombiniert.

Obwohl Ciclosporin A aufgrund der Zuordnung zu einem Festbetrag als wirtschaftlichere Therapie definiert wurde, kann nicht generell davon ausgegangen werden, dass es bei Betrachtung der langfristigen Behandlungskosten die günstigste Therapie ist. Die Wahl der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation hängt von unterschiedlichen Parametern ab, die von der **individuellen Konstitution und dem immunologischen Status des Patienten** sowie von den jeweils vorliegenden **Risikofaktoren** abhängig sind. Zusätzlich verändern sich Parameter über die Zeit nach der Transplantation, z.B. aufgrund akuter Abstoßungen oder

---

<sup>1</sup> Basiliximab (der derzeit einzige in Deutschland auf dem Markt befindliche Interleukin-(IL)-2-Rezeptorantagonist) wird nicht als Basisimmunsuppressivum eingestuft, da dieser Wirkstoff fast ausschließlich in der Induktionsphase während der stationären Krankenhausbehandlung unmittelbar bei Transplantation gegeben wird. Azathioprin wird in der klinischen Praxis bei Nierentransplantation nur noch bei MPA-Unverträglichkeit eingesetzt. Aus diesen Gründen wird auf Basiliximab und Azathioprin in diesem Dossier nicht weiter eingegangen. Mycophenolatmofetil bzw. MPA und Corticosteroide werden gemäß der vorherrschenden Behandlungspraxis als Co-Medikation mit allen Basisimmunsuppressiva kombiniert (z.B. (15)).

individueller metabolischer Veränderungen. Dies erfordert gemäß den Leitlinien eine **individuell auf den Patienten abgestimmte und flexible Immunsuppression** (5). Gerade in diesem Therapiegebiet ist ex-ante häufig nicht feststellbar, welche der Alternativen die wirtschaftlichere Therapie ist. Aufgrund der hohen Kosten einer (Re-)Transplantation - ca. 17.500 Euro (6) oder einer erneuten Dialysepflicht - ca. 55.000 Euro/Jahr (7) und ihrer negativen Auswirkung auf die Überlebenszeit (8) und auf die Lebensqualität der Betroffenen (z.B. (9), (10)) sowie aufgrund der Organknappheit und der langen Warteliste für die Nierentransplantation, kann nur der **langfristige Erhalt der Nierenfunktion**, also ein funktionsfähiges Transplantat - bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil - das Hauptziel bei der Behandlung des Patienten sein. Daher ist es fraglich, ob der Einsatz eines Immunsuppressivums allein deswegen als wirtschaftlich angesehen werden kann, weil der Wirkstoff mit einem Erstattungshöchstbetrag (Festbetrag) versehen wurde.

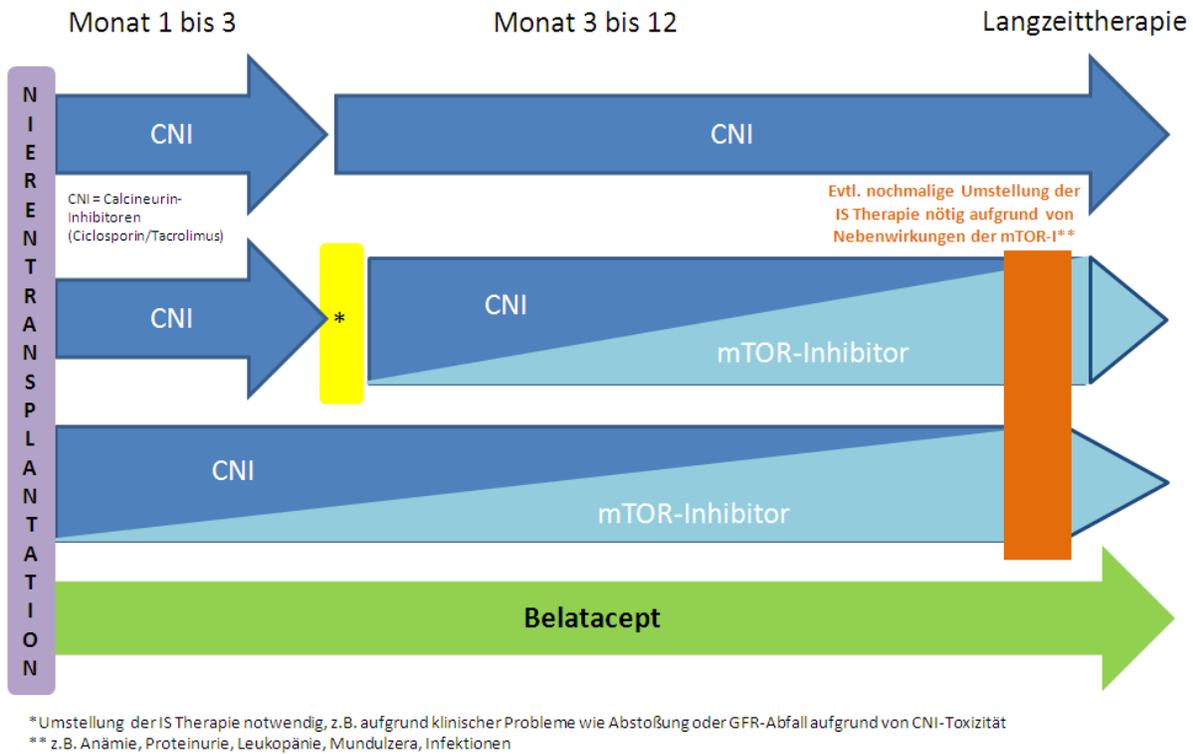
Obwohl CsA und Tacrolimus die Standardimmunsuppression darstellen, ist diese Wirkstoffgruppe mit **schweren Nebenwirkungen** verbunden. Aufgrund der sog. **CNI-Toxizität** (z.B. Nephrotoxizität, Neurotoxizität, hämolytisch-urämisches Syndrom) kann eine Therapieumstellung in der Immunsuppression erforderlich sein. Eine Therapieoption ist, die Patienten nach ca. 3 bis 12 Monaten auf eine CNI-reduzierte oder CNI-freie Therapie mit mTOR-Inhibitoren (Sirolimus oder Everolimus) umzustellen. Diese Therapieoption wird bisher in der Regel bei Patienten mit bioptisch-diagnostizierter (häufig in Kombination mit einer abnehmenden glomerulären Filtrationsrate (GFR)) Nephrotoxizität sowie auch bereits vor Nachweis einer CNI-Toxizität gemäß Standardprotokoll (basierend auf der Konzeption der ZEUS-Studie; (11)) in Betracht gezogen. Ziel ist eine **CNI-freie Therapie**, um weitere CNI-Toxizität zu vermeiden und das Transplantat so länger zu erhalten (11). Jedoch konnte die Behandlung mit mTOR-Inhibitoren aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils (v.a. der Nierenschädigung mit Proteinurie) und ihrer geringeren Wirksamkeit hinsichtlich Verringerung akuter Abstoßungsraten bisher nur sehr begrenzt die in sie gesetzten Erwartungen als Alternative zu CNIs erfüllen ((12), (13), (14)).

**Belatacept** ist eine neue Therapieoption in der Basisimmunsuppression, welche eine **CNI-freie Immunsuppression** unmittelbar nach der Nierentransplantation ermöglicht. In dem vorliegenden Dossier wird Belatacept mit Ciclosporin A (zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA-Beratungsgespräch nach § 7 G-BAVerfO) kombiniert mit Corticosteroiden und Mycophenolsäure/Mycophenolatmofetil verglichen. Der Vergleich bezieht sich auf die **gesamte Patientenpopulation** innerhalb des Anwendungsgebiets.

Vor allem bei der Analyse der Kosten der Immunsuppression werden als Vergleich auch Tacrolimus und die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus (Begründung siehe oben), die eine CNI-reduzierte bzw. -freie Therapie ermöglichen und somit mit Belatacept klinisch vergleichbar sind, mit in den Vergleich einbezogen (siehe schematische Darstellung in [Abbildung 3-1](#))

Abbildung 3-1: Darstellung basisimmunsuppressiver Therapien

Basisimmunsuppressive Regime (schematisch) mit einer Einordnung von Belatacept



Quelle: BMS intern

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Trifft nicht zu.

Tabelle 3-1: Vergleichsmedikation im Anwendungsgebiet

Zu bewertendes Arzneimittel; Vergleichsmedikation	Therapieregime	Zulassung im Anwendungsgebiet gemäß Fachinformationen
<b>Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b> Belatacept (Nulojix™)	Belatacept + Corticosteroide + MPA (Empfehlung für initiale Phase: + Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten)	Nulojix ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen (16).
<b>Zweckmäßige Vergleichsmedikation nach G-BA Beratungsgespräch nach § 7 VerfO GBA:</b> CNI: Ciclosporin A  [CNI-Alternative: Tacrolimus]	Ciclosporin A + Corticosteroide + MPA  [Tacrolimus + Corticosteroide + MPA]	Ciclosporin A :Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach allogenen Transplantationen von Niere, Leber, Herz, Herz-Lunge, Lunge und Pankreas sowie Behandlung der Transplantat-Abstoßung bei Patienten, die zuvor andere Immunsuppressiva erhalten haben (17).  [Tacrolimus: Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Leber-, Nieren- oder Herztransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist (18).]
<b>Weitere vergleichbare Therapien (Einsatz mit Ciclosporin A als Basisimmunsuppressivum und Umstellung auf mTOR Inhibitoren)</b>		
Sirolimus (Rapamune®)	Start: Ciclosporin A + Corticosteroide + MPA + Sirolimus  Bei CNI-Toxizität Umstellung innerhalb von 3-12 Monaten nach Therapiebeginn mit CNI: Sirolimus + Corticosteroide	Rapamune® ist angezeigt für die Prophylaxe der Organ-Abstoßung bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko, die ein Nierentransplantat erhalten. Rapamune® sollte initial in Kombination mit Ciclosporin Mikroemulsion und Kortikosteroiden für die Dauer von 2 bis 3 Monaten angewendet werden. Rapamune® kann nur dann zusammen mit Kortikosteroiden als Erhaltungstherapie fortgeführt werden, wenn es möglich ist, Ciclosporin A Mikroemulsion stufenweise abzusetzen (19).
Everolimus (Certican®)	Start: Ciclosporin A + Corticosteroide + MPA+ Everolimus	Certican® ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immuno-

Zu bewertendes Arzneimittel; Vergleichsmedikation	Therapieregime	Zulassung im Anwendungsgebiet gemäß Fachinformationen
	Bei CNI-Toxizität Umstellung innerhalb von circa 3-12 Monaten nach Therapiebeginn mit CNI Everolimus + Corticosteroide + Ciclosporin A in reduzierter Dosis	logischen Risiko. Certican® soll in Kombination mit Ciclosporin A-Mikroemulsion und Kortikosteroiden eingesetzt werden (20).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt ist es, relevante Literatur Vergleichstherapien, zur immunsuppressiven Therapie (Guidelines), zu Kosten- und auch Lebensqualitätsaspekten zu identifizieren. Dazu wurde im Mai und Juni 2011 eine **orientierende Literaturrecherche** in den Datenbanken **EMBASE** und **PubMed** durchgeführt und im November 2011 aktualisiert. Die verwendeten Suchbegriffe sind am Ende dieses Abschnittes aufgelistet. Einschlusskriterien für die Artikelauswahl waren Indikation: „Nierentransplantation“, Patientenpopulation: „Anwendung am Menschen“, Alter: „über 18 Jahre“, Suchzeitraum: „2001-2011“ und Sprache: englisch, deutsch. Ausschlusskriterien waren nicht-renale Transplantationen, experimentelle Fragestellungen, „Anwendung bei Kindern“ Es wurden jeweils die Abstracts gesichtet und von zwei unabhängigen Reviewern auf Relevanz geprüft. Es wurden auch Freihandsuchen im Internet durchgeführt sowie weitere Primärliteratur aus den Bibliographien identifizierter Referenzen verwendet.

Das **G-BA** Beratungsgespräch ist die Grundlage für die Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie (1). Darauf basierend wurden die aktuellen Fachinformationen derjenigen Immunsuppressiva, die im Beratungsgespräch vom G-BA genannten wurden, herangezogen. Für Belatacept wurde die aktuelle Fachinformation von September 2011 genutzt (16). Alle hier verwendeten Fachinformationen wurden im November 2011 von der Website [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) heruntergeladen (16-20).

Zur allgemeinen Darstellung der aktuellen Therapie wurden die deutschsprachigen Lehrbücher Neumayer et al. (2) und Kirchner et al. (3) herangezogen, die bereits bei der Recherche zu Modul 2 identifiziert wurden.

Für aktuelle **Behandlungsleitlinien** wurde am 3.11.2011 eine Leitlinienrecherche auf den Websites der AMWF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.), auf *VersorgungsLeitlinien.de* und der *Deutschen Stiftung Organtransplantation* sowie bei den *Fachgesellschaften Deutsche Transplantationsgesellschaft* und *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie* durchgeführt. Dazu wurden die Suchbegriffe „Nierentransplantation“ und „Immunsuppression“ gewählt. Die Suchen ergaben kein relevantes Ergebnis. Es wurde zusätzlich nach internationalen Leitlinien für die Nierentransplantation

gesucht. Es wurde auf den Websites der *European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association* und *European Association of Urologists* nach den Begriffen *guidelines AND renal transplantation* gesucht; dabei wurden die *Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement* von 2011 (Heemann et al. (5)) und die *Guidelines on Renal Transplantation* von 2009 der Europäischen Urologen zur Nierentransplantation (Kälble et al. (4)) identifiziert. Ebenfalls wurde in der Datenbank PubMed unter den Begriffen #1, #2, #8 (Einschränkung: letzte 5 Jahre) gesucht. Aus den 22 Treffern wurden diejenigen Artikel ausgewählt, die eine Guideline zum Inhalt haben. Neben der bereits identifizierten Guideline von Heemann et al. wurde hier die *Kidney Disease Improving Global Outcomes Guidelines (KDIGO (15))* – die der Arbeit von Heemann et al zugrunde liegt - identifiziert und als Referenz aufgenommen.

Um die Kosten der Dialyse und Transplantation in Deutschland abzubilden, wurde in PubMed nach den Begriffen #1 - #3 gesucht. Aus den 5 Treffern wurde aufgrund der Aktualität der enthaltenen Information die Publikation von Jürgensen et al. (6) ausgewählt. Die Suche zu den Kosten der Dialyse in Deutschland wurde mit den Suchbegriffen #1, #4 bis #6 durchgeführt. Dabei wurde der relevante Beitrag von Icks et al. (7) identifiziert.

Die Recherche in **PubMed** für Quellen in Bezug auf das Sterberisiko niereninsuffizienter Patienten erfolgte anhand der Suchbegriffe (#1, #3, #9-#11). Hierbei wurde der Artikel von Liefeldt et al. (8) ausgewählt.

Die Recherche in **EMBASE** nach den Suchbegriffen #1, #7 - #10 erzielte 5 Treffer, von denen die Metaanalyse von Liem et al. (10) ausgewählt wurde. Aus den Ergebnissen aus der Suche mit #1, #3 - #6 wurde Maglakelidze et al. (9) in die Datenbasis aufgenommen.

Die Recherche nach einer klinischen Studie zur CNI-Toxizität in **PubMed** mit den Suchbegriffen #1, #7 und #9 erzielte 21 Treffer, von denen der Artikel von Budde et al. (11) aufgrund seiner Aktualität ausgewählt wurde. Eine weitere Recherche in **EMBASE** mit den Suchbegriffen #2, #4 und #5 ergab 30 Treffer, von denen der Artikel von Ekberg et al. (12) in die Datenbasis zum vorliegenden Dossier aufgenommen wurde. Aus der Suche mit #2 AND #9 AND #10 wurden Holdaas et al (13) und Cravedi et al (14) als aktuelle Beiträge ausgewählt.

### Suchstrategie für die Suche in PubMed und EMBASE:

Datum der letzten Recherche: 23.11.2011

#	Suchtext in PubMed
#1	Germany
#2	Kidney transplantation/economics
#3	Renal dialysis
#4	Economics
#5	Minimize Risk

#6	Calcineurin
#7	Exposure
#8	Graft rejection / Graft failure
#9	Risk factors
#10	mTor
#11	Outcome

Datum der letzten Recherche: 23.11.2011

#	Suchtext in EMBASE
#1	Kidney transplantation
#2	Guideline
#3	Peritoneal Dialysis
#4	Hemodialysis
#5	Quality of life
#6	Graft failure
#7	Patient preference
#8	Renal replacement
#9	Human
#10	Review

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-007. 18-5-2011.
- (2) Neumayer H, Budde K, Waiser J. Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin. UniMed, 2008: 92-103.
- (3) Kirchner G., Krämer B., Schlitt H-J. Immunsuppression nach Nierentransplantation. 2007: 53-54.
- (4) Kälble T., Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Lucan M et al. Guidelines on Renal Transplantation. European Urology Association. 2009.
- (5) Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. Nephrol Dial Transplant 2011; 1-8.

- (6) Jürgensen JS, Arns W, Haß B. Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *Eur J Health Econ* 2009; 11(1):15-25.
- (7) Icks A, Haastert B, Gandjour A, Chernyak N, Rathmann W, Giani G et al. Costs of dialysis - a regional population - based analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 25(5):1647-1652.
- (8) Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int* 2010; 23(12):1191-1204.
- (9) Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhoniidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc* 2011; 43(1):376-379.
- (10) Liem Y, Bosch J, Hurst FP. Preference-Based Quality of Life of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in Health* 2008; 11(4):733-741.
- (11) Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9768):837-847.
- (12) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562-2575.
- (13) Holdaas H, Rostaing L, Seron D, Cole E, Chapman J, Fellstrom B et al. Conversion of Long-Term Kidney Transplant Recipients From Calcineurin Inhibitor Therapy to Everolimus: A Randomized, Multicenter, 24-Month Study. *Transplant Journal* 2011; 92(4):410-418.
- (14) Cravedi P, Ruggenenti P, Remuzzi G. Sirolimus to replace calcineurin inhibitors? Too early yet. *The Lancet* 2009; 373:1235-1236.
- (15) KDIGO – KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *AJT* 2009 Supp 3, (9).
- (16) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2011.
- (17) Novartis Pharma. Fachinformation Sandimmun®. 2010.
- (18) Astellas. Fachinformation Prograf® Hartkapseln. 2010.
- (19) Pfizer. Fachinformation Rapamune® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. 2011.
- (20) Novartis Pharma. Fachinformation Certican® Tabletten. 2009.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu -bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Terminale Niereninsuffizienz**

Unter Niereninsuffizienz versteht man eine zu geringe Funktion einer oder beider Nieren. Die Erkrankung schreitet progredient und meist irreversibel voran. Hat die chronische Niereninsuffizienz das terminale Stadium erreicht, sammeln sich Stoffe, die der Körper normalerweise mit dem Harn ausscheidet, im Blut an – es kommt zur Urämie (“Harnvergiftung”), die lebensbedrohlich sein kann. Im engeren Sinne versteht man unter chronischer Niereninsuffizienz das Terminalstadium einer chronischen Nierenerkrankung, bei dem die Nierenleistung bei 15% oder weniger des Normalwertes liegt und daher eine Nierenersatztherapie, also **Dialyse** (Blutwäsche) oder **Transplantation** erfordert. Ohne eine solche Behandlung führt das irreversible Versagen der Niere zum Tod. Zur Diagnostik kommen sowohl Ultraschalluntersuchungen, als auch Nierenbiopsien zum Einsatz. Um eine chronische Niereninsuffizienz festzustellen, werden die Urinmenge und die Kreatinin-Clearance im Blut untersucht. Nicht jede Funktionseinschränkung der Niere führt jedoch zu einem Anstieg des Serumkreatinins, weshalb eine Niereninsuffizienz auch bei Kreatininwerten im Referenzbereich vorliegen kann.

Zu den häufigsten Ursachen für das chronische Nierenversagen in Deutschland zählten im Jahr 2006 Diabetes (28 %), Glomerulonephritis (19 %), vaskuläre (17 %) oder interstitielle Nephritis (12 %) (1). Oft führen auch Bluthochdruck oder chronische Schmerzmitteleinnahme zur Funktionsstörung der Niere.

#### **Schweregrade**

Entsprechend des Schweregrades der Niereninsuffizienz werden fünf Stadien der Erkrankung unterteilt. Je höher das Stadium, desto fortgeschrittener ist die Erkrankung. Das klinische Hauptkriterium für diese Einteilung ist die **Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)**. Durch die Bestimmung der GFR lässt sich eine Nierenschädigung bereits im Frühstadium erkennen, da die GFR anzeigt, ob und in welchem Maß "harnpflichtige" Stoffe, wie Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure, renal ausgeschieden werden. Ist die GFR zu gering, reichern sich harnpflichtige Substanzen im Blut an und beeinträchtigen die Funktion anderer Organe. Der Normalwert der GFR für Kreatinin beträgt 95 – 110 ml/min. Dieser Wert besagt, dass die gesunde Niere pro Minute 95 – 110 ml Blut von Kreatinin reinigt und es mit dem Urin ausscheidet.

Die verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz gehen mit unterschiedlichen, teilweise massiven gesundheitlichen Beeinträchtigungen einher ((2), [Tabelle 3-2](#)). **Das terminale Nierenversagen als Zielindikation dieser Nutzenbewertung entspricht dem Stadium 5 dieser Einteilung.**

Tabelle 3-2: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz in fünf Stadien

Stadium	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Stadienbeschreibung
1	über 89	Nierenerkrankung mit normaler Nierenfunktion (mit Proteinurie), sonst als Normalbefund zu werten (ohne Proteinurie).
2	60–89	Nierenerkrankung mit milder Funktionseinschränkung (mit Proteinurie), ohne Proteinurie nur milde Nierenfunktionsstörung.
3	30–59	Nierenerkrankung mit moderater Funktionseinschränkung
4	15–29	Nierenerkrankung mit schwerer Funktionseinschränkung
5	unter 15	Terminale Niereninsuffizienz (Dialyse-Pflicht)

Quelle: basierend auf (2).

### Therapieoptionen: Dialyse und Transplantation

Liegt die Nierenleistung bei 15% oder weniger des Normalwertes ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ist eine Dialyse oder Nierentransplantation notwendig. Da die Transplantation, die inzwischen einen chirurgischen Routineeingriff darstellt, eine bessere **Überlebensprognose** (3) und eine entschieden bessere **Lebensqualität** bietet, ist sie der Dialyse überlegen. So ist die Sterblichkeit von Dialysepatienten auf einer Warteliste für Transplantationen zweimal so hoch wie die von nierentransplantierten Patienten (4). Auch zeigen aktuelle Erhebungen zur Lebensqualität von transplantierten und dialysepflichtigen Patienten, dass die Dialyse die Lebensqualität stark beeinträchtigt ((5), (6)). Obwohl in Deutschland eine qualitativ hochwertige Versorgung der ca. 70.000 Dialysepatienten stattfindet, stellt die **Dialyse** - die überwiegend als Hämodialyse mindestens drei Mal wöchentlich für mindestens vier Stunden erfolgen muss-, für die Patienten und deren Angehörigen eine **große Belastung** dar. Die Peritonealdialyse (auch: Bauchfelldialyse) ermöglicht zwar weitgehend die Unabhängigkeit von einem Dialysezentrum, ist aber mit Nebenwirkungen verbunden und wird nur von wenigen Patienten genutzt (unter 5 %) Aus den genannten medizinischen Gründen und der negativen Beeinflussung der Lebensqualität durch eine Dialyse ist eine Transplantation für die meisten Patienten mit terminalem Nierenversagen die Therapie der Wahl.

Heutzutage werden in Europa 15.000 Nieren (davon ca. 2.000 durch Lebendspende) und in Deutschland ca. 2.900 Nieren (davon 665 durch Lebendspende) pro Jahr transplantiert (siehe 3.2.3). Jedoch führt noch immer der Mangel an Organen zu wachsenden Wartelisten (siehe unten).

### Mangel an Spenderorganen und Warteliste

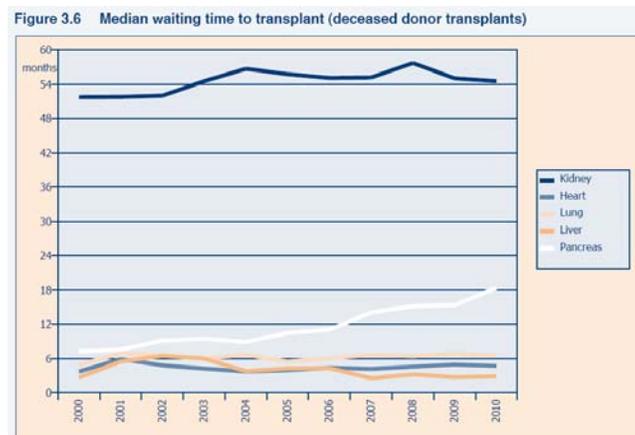
Deutschland ist zusammen mit den Niederlanden, Belgien, Luxemburg, Österreich und Slowenien Mitglied in der *European Transplant Foundation* (ETF), über die zentral die Wartelisten pro Organ geführt und die Allokation der gespendeten Organe (jedoch nicht der Lebendspenden) durchgeführt wird. Insgesamt leidet Deutschland unter einem massiven **Mangel an Spenderorganen**. Länder mit einer Widerspruchslösung (z.B. Spanien, Österreich), haben höhere Spenderraten als Länder, die eine andere Regelung haben. Es besteht aufgrund dieses Ungleichgewichts derzeit eine Bereitschaft des Gesetzgebers, die Situation in Hinblick auf eine höhere Spendenbereitschaft zu ändern (siehe z.B. die CDU/CSU-FDP Koalitionsvereinbarung 2010). Ob dies jedoch politisch durchsetzbar ist und tatsächlich umgesetzt wird, bleibt fraglich. Frank-Walter Steinmeier, der selbst Lebendspender ist, wies darauf hin, dass die Widerspruchslösung in Deutschland als politisch nicht durchsetzbar gilt („Steinmeier für sensible Organspende-Debatte“, (7)); der derzeitige Bundesgesundheitsminister Daniel Bahr möchte ebenfalls an der Zustimmungslösung festhalten, eine höhere Spendebereitschaft aber durch unterschiedliche Maßnahmen erreichen („Bahr lädt zur Organspende ein“, (8)). In einer aktuellen repräsentativen Umfrage der Techniker Krankenkasse sprachen sich 41 % der Befragten für die *Entscheidungslösung* (jeder Bürger wird befragt und die Entscheidung z.B. im Führerschein vermerkt), 33 % für die derzeit gültige *Zustimmungslösung* und 23 % für die *Widerspruchslösung* (man muss aktiv gegen die Organspende widersprechen) aus (9).

Aufgrund des Mangels an Spenderorganen gibt es ein ETF-weites Warteliste-Verfahren. Voraussetzungen für die Aufnahme auf die **Warteliste** für eine Nierentransplantation ist ein endgültiges Nierenversagen, das eine Dialysebehandlung erforderlich macht oder in Kürze erforderlich machen wird.

2010 standen in Deutschland 7.869 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation, davon warteten 7.515 Patienten ausschließlich auf eine Nierentransplantation (ohne zusätzlichem Organ wie z.B. Niere-Pankreas). Von diesen warteten 46 % bereits zwischen zwei und vier Jahren und 35 % bereits über fünf Jahre auf die Nierentransplantation seit Beginn ihrer Dialyse. Die mittlere Wartezeit für eine Nierentransplantation beträgt ab Beginn der Dialyse über 54 Monate.

Nicht alle Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, die grundsätzlich von einer Nierentransplantation profitieren würden, sind auf der Warteliste gemeldet oder gelten als geeignet für eine Transplantation. Die von der Bundesärztekammer veröffentlichten Leitlinien geben an, welche Patienten, z.B. aufgrund von Ko-Morbidität, nicht gemeldet werden können.

### Mittlere Wartezeit bis zur Transplantation (nur verstorbene Spender)



Anmerkung: Für Nierentransplantationen basiert die Darstellung auf der Zeit seit erster Dialyse, bei den anderen Organen auf der Wartelistenzeit (Grafik übernommen aus (10)).

## Immunsuppression – Bedingung für eine erfolgreiche Transplantation

Die Nierentransplantation hat sich in den letzten 40 Jahren vor allem hinsichtlich neuer Methoden und wissenschaftlicher Fortschritte in der Immunologie, der Entwicklung neuer Arzneimittel, der Chirurgie sowie einer allgemein gestiegenen Gesundheitsvor- und -nachsorge kontinuierlich weiterentwickelt. Das zentrale Problem bei der Transplantation allogener Gewebe, d.h. von einem genetisch differenten Spender an einen Empfänger, ist die Vermeidung von **Abstoßungsreaktionen**. Das Immunsystem des Empfängers erkennt an der Zelloberfläche des Spenderorgans Proteine, die als Fremd-Antigene bezeichnet werden. Diese greift es auf die gleiche Weise an, wie es infektiöse Erreger wie Bakterien oder Viren angreifen würde.

Die Abstoßungsreaktionen können in akute und chronische Abstoßungen eingeteilt werden. Die akute Abstoßung manifestiert sich in den ersten Tagen bis zu einem Jahr nach der Transplantation und wird durch das Erkennen der Fremd-Antigene des Allotransplantats ausgelöst. Die Immunantwort wird demnach in der initialen Phase besonders stark unterdrückt. Es kann auch später zu Abstoßungsreaktionen kommen, die jedoch eine multifaktorielle Ätiologie aufweisen.

Die routinemäßige klinische Anwendung von **Immunsuppressiva** hat die erfolgreiche Transplantation der Niere überhaupt erst möglich gemacht. Dabei ist es wichtig, dass die lebenswichtigen Funktionen wie die Infektabwehr oder die Abwehr gegen maligne entartete Zellen nicht gestört werden. Neben diesen immunologischen Nebenwirkungen kommt es unter der Einnahme von Immunsuppressiva auch häufig zu nicht-immunologischen Nebenwirkungen der Medikation. Ein wichtiger nicht-immunologischer Risikofaktor und Auslöser der chronischen Transplantatnephropathie stellt die Nephrotoxizität der Calcineurin-Inhibitoren dar. **Eine Balance zwischen ausreichender Immunsuppression ohne allzu große Nebenwirkungen ist das daher das Hauptziel der immunsuppressiven Therapie (11).**

Die entscheidende Rolle für den kurz- und langfristigen Transplantationserfolg spielt die moderne pharmakologische Immunsuppression. Sie wird meist in drei Phasen eingeteilt (12):

a) Induktionsphase

Der Beginn der Immunsuppression bereits vor der Transplantation, z.B. im Fall von Lebendspenden, wird als Induktion bezeichnet.

b) Initialphase

Als Initialphase werden die ersten 3 Monate nach Transplantation bezeichnet. In dieser Phase ist die Gefahr einer Abstoßung am größten, daher ist eine ausgeprägte Immunsuppression erforderlich.

c) Erhaltungsphase

Nach 3 Monaten spricht man in der Regel von der Erhaltungsphase. In dieser Phase ist die Gefahr einer akuten Abstoßung von Tag zu Tag geringer. Allerdings treten in dieser Phase andere Probleme wie Infektionen mit vor allem Viren, aber auch Bakterien, auf. Später steht die Vermeidung von Nephrotoxizität und vor allem kardio-vaskulärer Nebenwirkungen im Vordergrund. Die Nierenfunktion als solche (gemessen durch die glomeruläre Filtrationsrate, GFR) stellt in allen Phasen ein wichtiger Parameter dar. In dieser Zeit werden die Dosen der Immunsuppressiva reduziert.

Eine immunsuppressive Therapie ist notwendigerweise eine lebenslange Therapie – das Absetzen der Immunsuppression kann jederzeit zu einer erneuten Abstoßungsreaktion führen. Aufgrund des Mangels an geeigneten Spenderorganen, der schlechten Prognose bei einer Re-Transplantation

bzw. bei Rückkehr zur Dialyse sowie aufgrund der starken Beeinträchtigung der Lebensqualität unter Dialyse, ist das zentrale Ziel einer modernen Immunsuppression, das **Transplantat so lange wie möglich funktionsfähig zu erhalten** – bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil.

Der Einsatz des Immunsuppressivums Ciclosporin A (CsA), welches vor 30 Jahren auf den Markt kam, bedeutete eine neue Ära in der Transplantation, da der Einsatz dieses Calcineurin-Inhibitors die Überlebenszeit des Transplantats erhöhen und die Rate von frühen abstoßungsbedingten Transplantatverlusten senken konnte. Innerhalb kurzer Zeit wurde jedoch auch offensichtlich, dass die Ciclosporin A-Therapie mit erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen behaftet ist. Dabei steht die Schädigung der Nieren, die **Nephrotoxizität** im Vordergrund. Weitere bedeutsame Nebenwirkungen von Ciclosporin A sind: Hypertonie, Neurotoxizität (das sich häufig in einem Tremor zeigt) und Verschlechterung des Lipid-Stoffwechsels. Ciclosporin A wird zudem vorwiegend durch Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt und kann daher nur mit äußerster Vorsicht mit anderen Medikamenten kombiniert werden kann, da Interaktionen, mit Arzneimitteln, die ebenfalls über Cytochrom P450 metabolisiert werden die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin A und damit seine Wirksamkeit beeinträchtigen können ((13), (11)).

### Herausforderungen in der Immunsuppression

Derzeitige immunsuppressive Therapiekombinationen ermöglichen, dass knapp 90 % der transplantierten Nieren verstorbener Spender das erste Jahr überleben; nach Lebendspende beträgt die Rate über 95 % ((14) S. 32). **Akute Abstoßungsreaktionen** werden heutzutage mit geringer Auswirkung auf Morbidität und Mortalität erfolgreich behandelt (15). Jedoch hat die Reduktion der akuten Transplantatabstoßungsrate und die Verbesserung der kurzzeitigen Überlebenszeit entgegen der Erwartungen noch nicht zu der erwarteten Verbesserung der **langfristigen Überlebenschance** der Patienten und Transplantate geführt. Die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation liegt bei der Transplantation von Organen lebender Spender in Deutschland bei 85,3 %. Nach der Transplantation von Organen verstorbener Spender beträgt dieser Wert nach fünf Jahren nur noch 70,7 %. Insgesamt liegt die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation in Deutschland bei 73,4 %, international bei 78,9 % ((14) S. 32). Eine Konsequenz daraus ist, dass in Deutschland über 800 nieren-transplantierte Patienten wegen des Funktionsverlustes ihres Transplantats jedes Jahr an die Dialyse zurückkehren müssen ((1) S. 5).

### Herausforderungen bei klinischen Studien zur Immunsuppression nach Transplantation

Während Ereignisse wie akute Abstoßungskrisen und Früh-Toxizität bereits nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr zufriedenstellend evaluiert werden können, wird für **Langzeitergebnisse** ein Zeitraum von ca. 10 Jahren benötigt, da erst nach dieser Zeit hinreichend viele Effekte erwartet werden können (siehe unten). Dies stellt moderne **klinische Studien in der Immunsuppression vor spezielle Herausforderungen**, da derart lange Studienlaufzeiten sowohl eine hohe Anzahl von Studienteilnehmern bedeuten als auch eine massive zeitliche Verzögerung bis vielversprechende Substanzen auf den Markt gelangen können (16). Mit validierten Vorhersagemodellen, die auf umfangreichen Registerdaten wie z.B. CTS (*Collaborative Transplant Study*), UNOS (*United Network for Organ Sharing*) oder EUROTRANSPLANT

beruhen, sind heute auf der Basis von Drei-Jahres-Daten Aussagen über Langzeitverläufe möglich. Dabei spielt die Nierenfunktion, z.B. gemessen als GFR, eine wichtige Rolle: gemäß dem Stand der Wissenschaft ist die Nierenfunktion im Intervall von 12 Monaten nach Transplantation der wichtigste Prädiktor für das Langzeitüberleben des Organs ((16), (17), (18), (19)). Die GFR ist zum einen ein valider Surrogatparameter (siehe z.B. die Bewertung bei (20) zur GFR in der Hypertensiologie), kann aber in der Behandlung der Niereninsuffizienz auch als klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt interpretiert werden (siehe Modul 4).

#### **Entwicklung von Endpunkten für klinische Studien in der Immunsuppression nach Nierentransplantation**

In der Anfangszeit der Nierentransplantation (1960–1980) galt das hauptsächliche Augenmerk der Vermeidung des Transplantatverlustes durch **akute Abstoßung**, wobei damals “Transplantatabstoßung” – im Gegensatz zur heutigen Interpretation – häufig den irreversiblen Verlust des Transplantats bedeutete. Die Inzidenz früher Abstoßungskrisen wurde als Surrogat-Marker für das Langzeitüberleben der Nierentransplantate geschätzt und in einer Vielzahl klinischer Studien als primärer Endpunkt eingesetzt. Der Einsatz von Ciclosporin A führte zu einer deutlichen Verbesserung der Transplantationsergebnisse, demonstrierte aber gleichzeitig die akute und chronische Toxizität (v.a. Nephrotoxizität und Neurotoxizität sowie eine Verschlechterung kardiovaskulärer Parameter und des Lipidstoffwechsels) dieser neuen Klasse von Immunsuppressiva (21). Seit der Einführung von Ciclosporin A wurde der Transplantatverlust durch akute Abstoßung weitgehend vermeidbar und auftretende Abstoßungskrisen waren in der Mehrzahl der Fälle durch entsprechende Therapie vor allem durch hochdosierte Corticosteroide und/oder antilymphozytäre Serumpräparate **gut therapierbar**.

Gleichzeitig wiesen die Langzeitergebnisse der Nierentransplantation und insbesondere der Transplantation anderer Organe (Herz, Leber, Lunge) auf das Problem der **chronischen Nephrotoxizität** hin. Während bei Patienten mit Nierentransplantation die Unterscheidung zwischen chronischer Nephrotoxizität und chronisch/immunologischer Schädigung sehr schwierig und oftmals unmöglich ist, geben die Langzeitergebnisse extrarenaler Transplantationen ein klares Bild von der klinischen Relevanz chronischer Nephrotoxizität. Die kumulative Inzidenz chronischen Nierenversagens nach extrarenaler Transplantation wurde nach 5 Jahren mit 7 % (Herz/Lungen-Transplantation) bis 21 % (Dünndarmtransplantation) angegeben (22).

#### **Aktuelle patientenrelevante Effektivitäts-Endpunkte in der Nierentransplantation**

Aktuell gibt es eine Neubewertung und Neudefinition klinischer Endpunkte. Diese umfassen die Komponenten “Patienten- und Transplantatüberleben”, “Inzidenz Biopsie-bestätigter Abstoßungskrisen” und “Funktionsparameter des Transplantats”. Neuere Studien beweisen, dass renale Funktionsparameter, z.B. die GFR, gemessen 3 bzw. 12 Monate nach Transplantation, die höchste Relevanz und Aussagekraft hinsichtlich der Langzeitfunktion eines Nierentransplantates haben (z.B. (17) basierend auf den Daten der PORT [*Patient Outcomes in Renal Transplantation*] Studie). Aus diesem Grund richtet sich das klinische und wissenschaftliche Interesse auf GFR, Patienten- und Transplantatüberleben sowie das Auftreten akuter (Biopsie-bestätigter) Abstoßungskrisen. Diese Endpunkte entsprechen formal und inhaltlich den Qualitätszielen der Fachgesellschaften und den Richtlinien der Europäischen Arzneimittelbehörde (23) zur Durchführung klinischer Studien in der Immunsuppression.

**Charakterisierung der Zielpopulation:**

Die Zielpopulation, für die die Behandlung mit Belatacept gemäß Zulassung infrage kommt und auf die sich dieses Dossier bezieht, umfasst alle erwachsenen Patienten, die eine Niere transplantiert bekommen haben (de-novo) und somit eine Prophylaxe der Transplantatabstoßung benötigen. Die Zielpopulation ist nicht auf spezifische Subgruppen innerhalb der nierentransplantierten Patienten beschränkt.

Das Vorliegen zahlreicher Faktoren macht **eine Einteilung in Patientensubgruppen schwierig**. Die Transplantationsmedizin muss sich mit einer Vielzahl von individuellen Risikofaktoren der Patienten auseinandersetzen, wie z.B. immunologischer Status, Gewebe-Mismatch, Ko-Morbiditäten, Qualität der Spendernieren oder das Alter des Empfängers. Von steigender Bedeutung sind die sogenannten *extended criteria donor* (ECD) Nieren oder „marginalen Nieren“, die als „weniger geeignet“ (da der Spender z.B. älter ist oder weitere Krankheiten aufweist) eingestuft werden und im Rahmen spezieller Programme ausschließlich an ältere Patienten vergeben werden. ECD Nieren werden vermehrt genutzt, um den aus demografischen Gründen steigenden Bedarf von Spenderorganen zu befriedigen und um auch älteren Empfängern eine Organtransplantation ermöglichen zu können. Das *European Senior Program* (ESP) der *Eurotransplant International Foundation* ist seit 1999 in Kraft und wurde entwickelt, um älteren Spendern und Empfängern gerecht zu werden. Das ESP verteilt, ohne nähere immunologische Bestimmung, Nieren von verstorbenen Spendern, die älter als 65 Jahre sind nur an Empfänger, die ebenfalls älter als 65 Jahre sind (24). Sowohl das ECD-Transplantat als auch der ältere Empfänger haben in vieler Hinsicht schlechtere Prognosen und stellen Ärzte vor neue Herausforderungen. Nach Morath et al. (25) können von einer nierenschonenden CNI-armen bzw. CNI-freien immunsuppressiven Therapie vor allem Patienten mit folgenden Charakteristika profitieren:

- Chronische Transplantatdysfunktion
- Langsame Verschlechterung der Transplantatfunktion („*creeping creatinine*“)
- Calcineurininhibitor-induzierte Nephrotoxizität
- Calcineurininhibitor-induzierte Nebenwirkungen: schwer einstellbare arterielle Hypertonie, Auftreten eines Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, Hypertrichose, neurotoxische Symptome
- Vorschädigung des Transplantates (z.B. älterer Spender, vorbestehende Hypertonie)
- *Extended Criteria Donors (ECD)* und ältere Transplantatempfänger (*Eurotransplant-Senior-Programm*)
- Patienten mit einer Vielzahl von Ko-Medikationen.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der therapeutische Bedarf in der Immunsuppression wird vor allem bestimmt durch:

- die in Deutschland herrschende **Organknappheit**; diese erfordert – neben politischen Maßnahmen zur Erhöhung der Spendenbereitschaft –, dass ein transplantiertes Organ so lange als möglich funktionsfähig erhalten bleibt,
- eine gute **Nachsorge** nach Transplantation,
- eine **Verbesserung der Immunsuppression**, d.h. es besteht ein therapeutischer Bedarf an Immunsuppressiva, die in ihrer Effizienz den CNIs vergleichbar sind, aber nicht deren akute und chronische Toxizität (insbesondere Nephrotoxizität) aufweisen.

#### ***Organknappheit und Warteliste***

Die Nierentransplantation ist in den überwiegenden Fällen die beste Option für Patienten, die unter einer terminalen Niereninsuffizienz leiden. Eine Transplantation ist der Dialyse sowohl medizinisch als auch in Bezug auf die Lebensqualität des betroffenen Patienten überlegen. Aus den medizinischen Vorteilen der Transplantation ergibt sich „(...) *die ethische Begründung für die Anwendung dieser Therapieform bei möglichst vielen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz* (...)“ (26). Hinzukommt aus der Sicht des Gesundheitssystems eine wirtschaftliche Überlegenheit der Transplantation gegenüber der Dialyse. In Deutschland herrscht ein Mangel an Spenderorganen, die nur in kleinem Umfang durch das europäische *Eurotransplant*-Netzwerk ausgeglichen werden kann. Obwohl es seit vielen Jahren politische Anstrengungen gibt, die Zahl der Organspender durch öffentliche Kampagnen und Programme zu steigern, verfügt das System über zu wenige Spendernieren. Dies führt dazu, dass in steigendem Ausmaß die vergleichsweise risikoreicheren ECD-Nieren genutzt werden, die bereits ca. 40 % der Nierentransplantationen bei *Eurotransplant* ausmachen (27). Aktuell gibt es sowohl auf europäischer Ebene als auch in Deutschland Aktivitäten, dem Mangel an Organen entgegenzuwirken, jedoch ist ihr Erfolg noch offen. Die durchschnittliche Wartezeit bis zu einer Nierentransplantation beträgt mit steigender Tendenz 4,5 Jahre. Viele Patienten versterben, während sie auf die Transplantation warten. Derzeit besteht sowohl politischer wie gesellschaftlicher Wille Prozesse in Gang setzen, die langfristig evtl. zu einer Veränderung der Organspendemodalitäten führen können.

#### ***Optimierung der Versorgung nierentransplantierte Patienten***

In Anbetracht der Schwere der Erkrankung und der großen Belastung dialysepflichtiger Patienten ist es in diesem Indikationsbereich von zentraler Bedeutung, dass transplantierten Patienten die bestmögliche Nachsorge in Bezug auf den Erhalt des funktionierenden Organs zur Verfügung steht. Dies wurde gerade in einer Bundestagsanhörung zu den technisch-organisatorischen Aspekten der Organspende am 08.06.2011 in Berlin betont, in der vor allem klinische Experten

Forderungen nach einer besseren Nachsorge formulierten ((28) mit Verweis auf die Stellungnahmen). Eine bessere Nachsorge würde – weil das Transplantat länger erhalten bleibt – dafür sorgen, dass Nieren „eingespart“ werden könnten, die wiederum anderen Patienten auf der Warteliste zu Gute kämen.

Ein Teil der Nachsorge bezieht sich auch auf die Belastung des Patienten durch die lebenslange und vielfältige Medikamenteneinnahme. Vor allem die Angst vor oder das Eintreten von Nebenwirkungen führt zu Complianceproblemen bei der immunsuppressiven Therapie. Trotz des Wissens der Patienten, dass Nicht-Compliance die Gefahr akuter Abstoßungsreaktionen bis hin zum Verlust des Transplantats erhöht, zeigt die Praxis für Ärzte und Apotheker, dass dieses Verhalten häufig bei Patienten vorliegt und aktiv angegangen werden muss ((12), (29), (30), (31)). „Die Annahme, dass transplantierte Patienten nach der oft langen Wartezeit auf ein Spenderorgan besonders therapietreu seien, stimmt leider nicht.“ (32). Erschwerend kommt hinzu, dass die Langzeittherapie mit CNI (und auch mit mTOR-Inhibitoren) bei vielen Patienten aufgrund einer Vielzahl von Medikamenteninteraktionen problematisch ist. Viele Neurologika, Antiinfektiva und Antihypertensiva interagieren pharmakokinetisch mit CNI und mTOR-Inhibitoren und erschweren so eine Optimierung der immunsuppressiven Behandlung ((11), (33), (34)). So besteht in der langjährigen Nachsorge für Behandler und für Patienten ein Bedarf, Therapien zur Verfügung zu haben, die der komplexen Multimedikation der Patienten Rechnung tragen und die Behandlungsoptionen tendenziell vereinfachen.

### ***Optimierung der Immunsuppression***

Angesichts des dringenden Bedarfs an Nierentransplantationen ist das ultimative Ziel der Immunsuppression, ein funktionsfähiges Organ und seinen Träger so lang als möglich am Leben zu erhalten. Die derzeitigen Immunsuppressiva erreichten bereits eine Verbesserung bzgl. der direkten Risiken, indem sie die akuten Abstoßungsraten verminderten. Dennoch tragen die CNI zu den geringen Langzeit-Transplantaterfolgen bei (z.B. (3)) aufgrund:

- ihrer **Nierentoxizität**,
- ihres **kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofils**,
- ihrer Stoffwechseltoxizität (Risiko der **Entstehung von Diabetes Mellitus**)

Über einen Zeitraum von 2-7 Jahren zeigen ca. 50 % aller transplantierten Patienten eine CNI-Toxizität und über einen Zeitraum von 10 Jahren wird eine CNI-Toxizität bei fast allen Transplantationspatienten beobachtet (25).

Als Antwort auf die CNI-Toxizität wurden bereits CNI-Reduzierungsstrategien bis hin zu CNI-freien immunsuppressiven Regimes mit mTOR-Inhibitoren entwickelt. Allerdings können auch mTOR-Inhibitoren ihrerseits schwere Nebenwirkungen hervorrufen, wie z.B. Proteinurie, Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie (siehe (35), (36)). Sie konnten daher die in sie gesetzten Erwartungen in Bezug auf eine nebenwirkungsarme CNI-freie Therapie nicht in dem erhofften Ausmaß erfüllen (37). Weil der Anteil der ECD-Organe bei Nierentransplantation steigt und die meist älteren Empfänger sehr vulnerabel in Bezug auf die die toxischen Effekte der CNI sind, wird die Forderung nach verbesserten immunsuppressiven Medikamenten dringender.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass seit Jahrzehnten nicht zuletzt wegen der bestehenden Organknappheit ein unerfüllter medizinischer Bedarf an neuen Wirkstoffen existiert, die für eine gute Kontrolle der immunologischen Abwehrreaktion sorgen und gleichzeitig die Nierenfunktion langfristig erhalten können. In medizinischen Fachkreisen gibt es seit langem die Forderung nach verbesserten immunsuppressiven Medikamenten, nämlich nach Medikamenten, die in ihrer Effizienz den CNIs vergleichbar sind, aber nicht deren akute und chronische Toxizität (insbesondere Nephrotoxizität) aufweisen (z.B. (38)).

### ***Der Beitrag von Belatacept***

Belatacept ist eine neue immunsuppressive Option mit einem neuartigen Wirkprinzip. Es ist die **erste Alternative** zu CNIs, die die CNI-Nebenwirkungen **ab dem ersten Tag** vermeiden kann. In klinischen Studien zeigten mit Belatacept-behandelte Patienten eine statistisch signifikant bessere Nierenfunktion nach 12 Monaten ((39), (40)), nach 24 (41) und 36 Monaten im Vergleich zu Ciclosporin A ((42); siehe auch Kapitel 4.3). Gemäß dem Stand der Wissenschaft ist die **Nierenfunktion** im Intervall von 12 Monaten nach Transplantation der wichtigste Prädiktor für das Langzeitüberleben des Organs ((16), (17), (18), (19)). Es kann davon ausgegangen werden, dass die gute Nierenfunktion unter Belatacept zu einer **Verlängerung des Transplantatüberlebens** führt, welche eine Rückkehr zur Dialyse oder auf die Warteliste für eine Re-Transplantation substantiell hinauszögern kann und somit auch dem Patienten eine bessere Überlebensprognose bietet (siehe hierzu auch Kapitel 4.4 und das Vorhersagemodell beschrieben in (43)). Basierend auf Erfahrungen mit Transplantationen anderer Organe als der Niere ist zu erwarten, dass eine CNI-freie Therapie, die die Nieren nicht schädigt, bei Langzeitanwendung von 10 Jahren bei 10-15 % der Patienten das terminale Transplantatversagen verhindern kann (22).

Die Möglichkeit der Therapie mit Belatacept sofort nach der Transplantation bedeutet erstmalig die Erfüllung des hohen therapeutischen Bedarfs nach einer komplett CNI-freien Therapie direkt nach Nierentransplantation. Belatacept ist bei guter Verträglichkeit für die große Mehrheit aller Nierentransplantatempfänger anwendbar. Die Behandlung mit Belatacept bedeutet demnach einen qualitativen Sprung in der Transplantationsmedizin und leitet eine neue Dimension der immunsuppressiven Behandlung nach Nierentransplantation ein.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

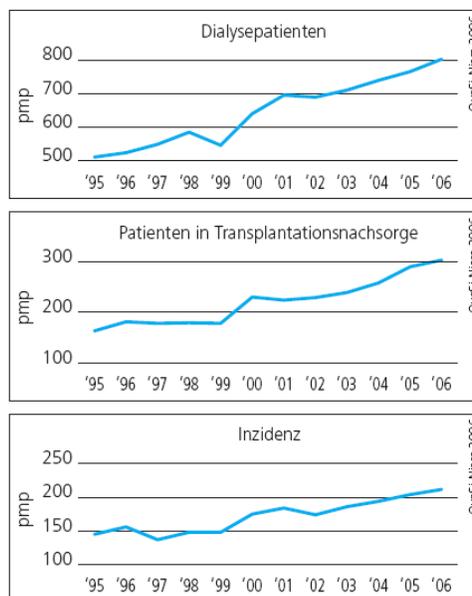
Für die **Dialyse** (Nierenersatztherapie) und die **Nierentransplantation** stehen in Deutschland gute epidemiologische Daten zur Verfügung. Die Dialyse (Hämo- und Peritonealdialyse) sowie die Nachsorge nach Nierentransplantation werden als (chronische) Nierenersatztherapie bezeichnet. Bis 2006/2007 wurde die Nierenersatztherapie in Deutschland unter quantitativen und qualitativen Gesichtspunkten von dem Verein QuasiNiere e.V. erhoben, in dem Befragungen der angeschlossenen Dialysezentren durchgeführt wurden (1).

Prävalenz Dialyse: Im Jahr 2006 waren in Deutschland **66.508 Patienten** dialysepflichtig (808 pro Million Bevölkerung = pmp). Insgesamt wuchs die Anzahl dialysepflichtiger Patienten von 2005 auf 2006 um 4,9 %.

Prävalenz Nachsorge: **25.210 Patienten** (303 pmp) waren 2006 in Deutschland in der Nachsorge nach Nierentransplantation, also mit funktionierendem Transplantat.

Inzidenz Nierenersatztherapie: **17.548 Patienten** (213 pro Million Einwohner) haben im Jahr 2006 in Deutschland mit der Nierenersatztherapie begonnen, das waren 4,6 % mehr als 2005.

Abbildung 3-2: Dialysepatienten, Patienten in Transplantationsnachsorge und Inzidenz der Nierenersatztherapie pro Million Bevölkerung (pmp) von 1995-2006



Quelle: entnommen aus (1) S. 6.

## Nierentransplantation

Zahlen zur Nierentransplantation werden in Deutschland von der *Deutschen Stiftung Organtransplantation* veröffentlicht, die größtenteils auf die Statistiken der *Eurotransplant International Foundation* (ETF) in Leiden (Niederlande) zurückgreift.

Inzidenz der Nierentransplantation: 2010 wurden **2.937 Nieren** in Deutschland transplantiert, davon 665 nach Lebendspende. Zwischen 2001 und 2010 waren die Zuwachs- und Abnahmerate bei der Nierentransplantation uneinheitlich. (Tabelle 3-3) (14).

Im Jahr 2006 wurden 800 Patienten wegen des Funktionsverlustes des Transplantats erneut dialysepflichtig (1).

Tabelle 3-3: Prävalenz Dialyse und Nierentransplantation in Deutschland, 2000-2010

Jahr	Prävalenz Dialyse <sup>1</sup>	Wachstumsrate i.V.z. Vorjahr	Nierentransplantationen <sup>2</sup> (NT)	Davon nach Lebendspende <sup>2</sup>	Wachstumsrate NT i.V.z. Vorjahr
2000	52.596				
2001	57.188	11,5 %	2.352	388	
2002	56.881	-3,8 %	2.326	444	-1,1 %
2003	58.579	0,4 %	2.516	405	8,2 %
2004	60.992	4,3 %	2.479	490	-1,5 %
2005	63.427	6,8 %	2.712	522	9,4 %
2006	66.508	6,1 %	2.775	522	2,3 %
2007	69.161*	4 %	2.907	567	4,8 %
2008	71.920*	4 %	2.753	565	-5,3 %
2009	74.790*	4 %	2.772	600	0,7 %
2010	77.774*	4 %	2.937	665	6,0 %

<sup>1</sup>2000-2006 (1).  
<sup>\*</sup>2007-2010: Hochrechnung mit geometrischen Mittelwert (4 %) basierend auf den Werten von 2001 bis 2006 (95 %-Konfidenzintervall [-3,42; 11,96]).  
<sup>2</sup>Daten entnommen aus (14).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da der Bericht 2006/2007 der letzte Jahresbericht von *QuasiNiere e.V.* war, wurde die Prävalenz der Dialyse mit dem geometrischen Mittelwert basierend auf den Werten von 2001 bis 2006 mit 3,99 % p.a. hochgerechnet (95 %-Konfidenzintervall [-3,42;11,96]). Demnach sind im Jahr 2010 **77.774 Patienten** dialysepflichtig; für das Jahr 2015 ist bei dieser konservativen Schätzung mit knapp 94.600 Patienten zu rechnen. Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz und Inzidenz der

terminalen Niereninsuffizienz in Deutschland aufgrund der höheren Lebenserwartung eher stärker steigen wird.

Während die chronische Niereninsuffizienz aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankungen kaum beeinflussbar ist, unterliegt die **Häufigkeit der Nierentransplantation politischen und gesellschaftlichen Einflüssen**. Bereits jetzt wird versucht, Nierentransplantationen mit Hilfe sogenannter „Senior Programme“ auszuweiten, in denen Organe älterer Organspender in ältere Empfänger gepflanzt werden. Trotz der neuesten Entwicklungen scheint es wahrscheinlich, dass sich die Prävalenz von Nierentransplantationen gemäß ihrer langsamen Entwicklung in der Vergangenheit fortschreibt ([Tabelle 3-4](#)). Bis 2015 ist demnach mit ca. 3.323 Nierentransplantationen jährlich zu rechnen, das sind 386 Transplantationen mehr als 2010.

Tabelle 3-4: Prävalenz Dialyse und Nierentransplantation in Deutschland, Hochrechnung bis 2015

	Hochrechnung der Patienten mit Nierenersatztherapie (Hämo- oder Peritonealdialyse) (basierend auf 4% Zuwachs pro Jahr*)	Entwicklung Nierentransplantation (basierend auf 2,5 %**Zuwachs pro Jahr)	Patienten ab 2011, die eine Erhaltungstherapie benötigen***
2010	77.774	2.937	
2011	80.877	3.010	2.643
2012	84.104	3.086	5.353
2013	87.460	3.163	8.130
2014	90.950	3.242	10.976
2015	94.579	3.323	13.894

\* Die mittlere Wachstumsrate für die Dialyse liegt bei 4% basierend auf den Jahren 2001-2006 (geometrisches Mittel = 1,0399; das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall ist [-3,42;11,96]).  
 \*\* Wert 2010 gemäß (14). Die Werte 2011 bis 2015 basieren auf der mittleren Wachstumsrate für die Nierentransplantation von 2,5 % (Basis 2002-2009) (geometrisches Mittel = 1,025; das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall ist [-8,18; 14,42]).  
 \*\*\*Annahme: 90 % der in einem Jahr nierentransplantierten Patienten benötigen im darauffolgenden Jahr eine Erhaltungstherapie (Annahme, dass die durchschnittliche Transplantatfunktionsrate nach einem Jahr bei 90 % liegt (14)).

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-5](#) die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	ca. 2.100 GKV-Patienten können jährlich neu auf Belatacept eingestellt werden (2012) Dies entspricht im Jahr 2015 ca. 7.870 Patienten, die Belatacept in der Einleitungs- oder in der Erhaltungstherapie erhalten

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-5](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der Patienten, die Belatacept gemäß Zulassung erhalten können

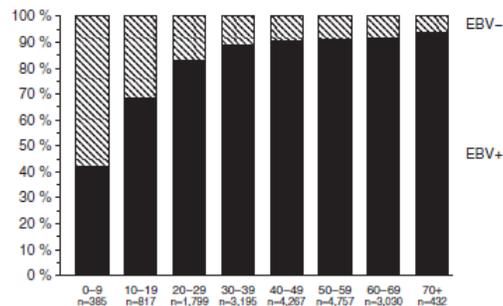
Abschätzung	2010	2011 (Schätzung; + 2,5%)	2012 (Schätzung; + 2,5%)	Quelle
Nierentransplantationen gesamt	2.937	3.010	3.086	(14) für 2010; hochgerechnet für 2011/2012
Ausschluss: Kinder und Jugendliche	-87	-89	-91	Auskunft Eurotransplant
<b>Nierentransplantationen bei Erwachsenen</b>	<b>2.850</b>	<b>2.921</b>	<b>2.994</b>	
Ausschluss: Epstein-Barr-Virus Serologie negative Patienten (17.5%)	-499	-511	-524	(44)
Nierentransplantationen bei Erwachsenen gemäß der Belatacept Zulassung	2.351	2.410	2.470	
Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (85%)	1.999	2.049	2.100	(45)
<b>Ergebnis</b>	<b>1.999</b>	<b>2.049</b>	<b>2.100</b>	

Die Abschätzung der Population, die für die Behandlung mit Belatacept geeignet ist, wurde folgendermaßen abgeleitet:

In Deutschland wurden 2010 2.937 Nierentransplantationen durchgeführt (14). Diese Anzahl muss um die Patienten reduziert werden, für die die Behandlung mit Belatacept laut Zulassung ausgeschlossen ist. Jährlich werden zwischen 80 und 100 Kinder nierentransplantiert (Auskunft von Eurotransplant auf Anfrage). Da die Zulassung von Belatacept auf die Erwachsenenpopulation begrenzt ist, müssen Kinder (2010 wurden 87 Kinder nierentransplantiert, für 2011 und 2012 ebenfalls mit 2,5 % hochgerechnet) aus der Zielpopulation herausgenommen werden.

Die Fachinformation von Belatacept beschreibt welche Patientengruppen als nicht oder nur bedingt geeignet für den Einsatz von Belatacept angesehen werden. Belatacept darf demnach nicht bei Transplantatempfängern gegeben werden, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist. 80 %-85 % der Erwachsenen (> 18 Jahre) vor einer Transplantation haben einen positiven EBV Serostatus ((44), siehe [Abbildung 3-3](#)). Aus diesem Grund reduziert sich die Zielpopulation für die Behandlung mit Belatacept um ca. 15 bis 20 %. Ein unbekannter Serostatus wird als unwahrscheinlich angesehen, da das Screening auf den EB-Virus zur Routine bei Patienten vor einer Nierentransplantation gehört. Diese Einschränkung der Population dient dazu, die Gefahr eines Post-transplantations-Lymphoms (PTLD) zu minimieren.

Abbildung 3-3 Anteil des Epstein-Barr Virus (EBV) Serostatus bei Patienten vor Nierentransplantation nach dem Alter



**FIGURE 1.** Proportion of pretransplant recipient Epstein-Barr virus (EBV) serostatus by recipient age (log-rank  $P < 0.001$ ). Recipients of kidney transplants were analyzed.

Quelle: (44).

Des Weiteren ist für Patienten, die unter aktiven Infektionen leiden oder einen positiven Tuberkulose-Test aufweisen, Belatacept nicht empfohlen. Auch sollte die Behandlung mit Belatacept bei Patienten mit einem Titer für Panel-reaktive Antikörper (PRA)  $>30\%$  nur sehr vorsichtig erwogen werden (46). Da die Fachinformation jedoch keinen vollständigen Ausschluss dieser Patienten von der Belatacept-Behandlung fordert, verbleiben diese Patienten vorerst in der Zielpopulation – mit dem Wissen, dass es sich um eine Überschätzung handelt (siehe hierzu auch Kapitel 3.3.6 und Kapitel 3.4 zur qualitätsgesicherten Anwendung). Epstein-Barr-Virus negative Patienten werden mit einem Anteil von 17,5 % der Population berücksichtigt.

Aufgrund der strengen und neutralen Auswahlkriterien der *Eurotransplant International Foundation*, die in Deutschland den Zugang zu einer Nierentransplantation regeln, kann davon ausgegangen werden, dass keine Unterschiede zwischen privat und GKV-Versicherten bei der Durchführung einer Nierentransplantation gemacht werden. Aus diesem Grund kann der Anteil der GKV-Versicherten in der Bevölkerung (85 %, (45)) auf die Population der Patienten mit Nierentransplantation übertragen werden.

Mit den zugrunde gelegten Annahmen sind jährlich ca. 2.100 neue Patienten für eine Therapie mit Belatacept geeignet. Aus den klinischen Studien ist bekannt, dass zwischen 20 % und 30 % der auf Belatacept (sowie auf Ciclosporin A) eingestellten Patienten, die Therapie wegen unterschiedlicher Gründe nach einem Jahr nicht fortführten. In der Folgezeit nach zwei bzw. drei Studienjahren brachen nur noch wenige Patienten die Therapie mit Belatacept ab. Unter der Annahme, dass 75 % der auf Belatacept eingestellten Patienten auch in den Folgejahren Belatacept erhalten, würden im Jahr 2015 ca. 5.600 Patienten Belatacept als Erhaltungstherapie erhalten. Insgesamt würden in den kommenden fünf Jahren 7.870 Patienten Belatacept erhalten.

Tabelle 3-7: Abschätzung der maximalen Belatacept-Patientenpopulation, 2011 bis 2015

	Patientenpopulation der de-novo nierentransplantierten Patienten, die für eine Therapie mit Belatacept geeignet ist	Belatacept-Patientenpopulation in Erhaltungstherapie (Abbruchrate nach 12 Monaten = 25 %*)	Maximale Patientenpopulation, die für eine Behandlung mit Belatacept in Frage kommt
2011**	1.024	0	1.024
2012	2.100	768	2.868
2013	2.152	2.343	4.495
2014	2.206	3.957	6.163
2015	2.261	5.612	7.873

\* Die klinischen Studien zeigten für Belatacept Abbruchraten zwischen 20 und 30 % nach 12 Monaten; etwas weniger als in der Ciclosporin A-Gruppe ((39), (40)).

\*\*Hälfte der errechneten Patientenpopulation, da Nulojix erst am 15.07.2011 in Deutschland eingeführt wurde

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-8* die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Erwachsene Patienten mit Nierentransplantation ( <i>de-novo</i> ) gemäß der Belatacept Fachinformation	Beträchtlicher Zusatznutzen	Maximale Patientenpopulation im ersten Jahr nach Transplantation und auf Erhaltungstherapie: 2011 = 1.024 2012 = 2.868 2013 = 4.495 2014 = 6.163 2015 = 7.873  Jährlich ca. 2.100 <i>de-novo</i> Patienten

Es ließen sich keine Belege oder Hinweise finden, dass für Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation ein höherer oder niedrigerer Zusatznutzen unter Belatacept zu erwarten wäre.

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-8* unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Maximal können jährlich ca. 2.100 GKV-Patienten nach einer erstmaligen Nierentransplantation von der Behandlung mit Belatacept beträchtlich profitieren. Es handelt sich dabei um alle erwachsenen GKV-Patienten, die *de-novo* nach Nierentransplantation eine Immunsuppression erhalten und die nicht unter die Gegenanzeigen der Belatacept-Fachinformation fallen (EBV-seronegative Patienten). Die Patientenzahlen entwickeln sich kumulativ über die Jahre: neben den *de-novo* Patienten erhalten ca. 75 % der neu-eingestellten Patienten eine Erhaltungstherapie mit Belatacept ab dem zweiten Jahr. Weitere Therapieabbrüche werden in dieser Kalkulation vernachlässigt.

Generell gilt, dass alle Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterziehen, sehr individuelle Risikofaktoren aufweisen und dem gemäß individuell therapeutisch eingestellt werden. Trotz des großen klinischen Bedarfs an einer CNI-freien Immunsuppression, wird diese vorsichtige Therapiewahl auch für Belatacept erwartet, basierend auf den Erfahrungen mit den zuletzt auf den Markt gebrachten immunsuppressiven Therapeutika (mTOR-Inhibitoren; siehe 3.3.6 zu den erwarteten Versorgungsanteilen).

Der Zusatznutzen wird als **beträchtlich** eingestuft, basierend auf den im Vergleich zur CNI-Standardtherapie statistisch signifikanten und nachhaltig **besseren Erhalt der Nierenfunktion** nach 12, 24 und 36 Monaten, die die Voraussetzung für das Langzeitüberleben des Transplantats darstellt. Das Fehlen der Nephrotoxizität sowie anderer Nebenwirkungen im Vergleich zu CNI (z.B. Neurotoxizität) stellen bereits im Verlauf von 36 Monaten einen großen Vorteil für die Lebenssituation der betroffenen Patienten dar. Es ist zu erwarten und wird von den validierten Vorhersagemodellen bestätigt, dass sich in einem Zeitraum von 8 bis 12 Jahren das **Überleben des Transplantats** um knapp zwei Jahre verlängert ((22), (43)). Dies bedeutet zwei Jahre, die den Patienten vor eine Rückkehr auf die Warteliste mit einer erneuten Dialyse und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bewahren. Belatacept erfüllt somit die seit Jahrzehnten aufgestellte Forderung nach einem Immunsuppressivum, das die klinische Effektivität der CNI aufweist, jedoch nicht die CNI-typischen nephrotoxischen Eigenschaften besitzt. Die deutlich statistisch signifikante Ausprägung des Endpunktes GFR sowie seine Aussagekraft zur weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Komplikationen (=Transplantatverlust) erlauben es, von einem erheblichen Zusatznutzen gegenüber Ciclosporin A in der Kategorie „Vermeidung schwerer Nebenwirkungen“ zu sprechen. Die guten Daten zur Transplantatfunktion gemessen durch die GFR werden noch durch die niedrigeren Raten der Chronischen Allograft Nephropathie auf histologischer Ebene unterstützt. Bei diesem Endpunkt liegt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen vor.

Der beträchtliche Zusatznutzen gegenüber der CNI-Vergleichstherapie wird zusätzlich belegt durch das verbesserte kardiovaskuläre (KV) und metabolische Profil von Belatacept (siehe den nachgewiesenen beträchtlichen Zusatznutzen bei den Ergebnissen bei PTDM und bei kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität nach 12 Monaten) (47). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursache nach Nierentransplantation; zum Kardiovaskulären Risiko tragen zum einen die Vorgeschichte der nephrologischen Patienten (mit Anämie, Hypertonie und gestörtem Mineralstoffwechsel) bei, zum anderen die CNI, da sie zusätzlich die Nierenfunktion einschränken sowie direkt das KV-Risiko erhöhen (3). Die Daten aus den klinischen Studien legen nahe, dass Belatacept weder nephrotoxisch noch kardiovaskulär-toxisch ist, und somit einer zentralen Forderung der Transplantationsmedizin entspricht.

Das etwas höhere Auftreten akuter Abstoßungen bei der Behandlung mit Belatacept muss erwähnt werden, wiegt jedoch weniger schwer, da Abstoßungen bereits seit Jahren als gut therapierbar gelten und ohne Auswirkungen auf das Langzeitüberleben des Organs bleiben (15). Trotz einer etwas höheren Inzidenz von akuten Abstoßungen war die GFR bei Belatacept-Patienten während der gesamten Studienzeit von 36 Monaten höher als bei CsA-Patienten und Belatacept-Patienten mit akuter Abstoßung hatten bessere GFR als Ciclosporin A-Patienten ohne akute Abstoßung.

In der Kategorie Nebenwirkungen war kein Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellbar. Nur bei schweren unerwünschten Nebenwirkungen schnitt Belatacept gegenüber CsA etwas besser ab. Eventuelle Risiken, wie z.B. dem Auftreten von PTLD-Fällen oder Infektionen unter Belatacept, wurde durch die Formulierung von Gegenanzeigen und Warnhinweisen in der Belatacept-Fachinformation begegnet. So ist z.B. nur die niedrigere Belatacept-Dosierung (LI = *less intensive*) zugelassen. Auch werden Patienten, die noch nicht dem Epstein-Barr-Virus ausgesetzt waren (EBV-negative Patienten), von der Behandlung ausgeschlossen (46). Die EMA stuft daher das Sicherheitsprofil von Belatacept dem anderer immunsuppressiver Substanzen als ähnlich ein ((48), (49)).

Diese Nachweise zum beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A besitzen anhand randomisierter, head-to-head Studien hohe Validität und Aussagekraft im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Gültigkeit der Endpunkte.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der immunsuppressiven Behandlung nach Nierentransplantation, zum medizinischen Bedarf (*Unmet Need*) und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Dazu wurden im Mai und Juni 2011 **orientierende Literaturrecherchen** in den Datenbanken **EMBASE** und **PubMed** durchgeführt sowie relevante Websites (z.B. von Fachgesellschaften, große Transplantationszentren) durchsucht. Zusätzlich wurde um spezielles Wissen zur deutschen Versorgungssituation zu erlangen, die deutschsprachigen Fachzeitschriften „Der Nephrologe“ und „Der Urologe“ (Springer Verlag) nach Artikeln zur Nierentransplantation und Immunsuppression durchsucht sowie das „Deutsche Ärzteblatt“. Eine Nachrecherche zu bestimmten Themen wurde in EMBASE und PubMed in der 47. KW 2011 vollzogen. Die verwendeten Suchbegriffe sind aus Gründen der Übersichtlichkeit am Ende dieses Abschnittes aufgelistet. Einschlusskriterien für die Artikelauswahl waren: Indikation: „Nierentransplantation“, Patientenpopulation: „Anwendung am Menschen“, Alter: „über 18 Jahre“, Suchzeitraum: „2001-2011“ und Sprache: englisch, deutsch. Ausschlusskriterien waren nicht-renale Transplantationen (Ausnahme: Suche zur Auswirkung der Nephrotoxizität bei nicht-renalen Transplantationen), experimentelle Fragestellungen, „Anwendung bei Kindern“. Es wurden jeweils die Abstracts gesichtet und von zwei unabhängigen Reviewern auf Relevanz geprüft. Es wurden auch Freihandsuchen im Internet durchgeführt sowie weitere Primärliteratur aus den Bibliographien identifizierter Referenzen verwendet. Zusätzlich wurden zu Validierungszwecken Expertengespräche geführt, sowohl mit niedergelassenen als auch mit in Klinik tätigen Nephrologen (jeweils den Leitern der Nephrologischen Abteilung), die nierentransplantierte Patienten in Deutschland versorgen. Ziel war, die aus internationalen wissenschaftlichen Artikeln gewonnen Aussagen ggf. in Bezug auf die deutsche Behandlungswirklichkeit zu ergänzen.

Erste orientierende und unstrukturierte Literaturrecherchen wurden im Mai und Juni 2011 in PubMed zum Thema Nierentransplantation unter den folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

- 1: *kidney transplantation (de) OR kidney transplantation (ti,ab) OR renal transplantation (ti,ab)*
  - 2: *glomerular filtration rate (de) OR glomerular filtration rate (ti, ab) OR GFR (ti, ab)*
  - 3: *1 AND 2*
  - 4: *quality of life (de) OR quality of life (ti, ab)*
  - 5: *1 AND 4*
  - 6: *immunosuppression (de) OR immunosuppression (ti,ab) OR immunosuppressive agents (de) OR tacrolimus (ti,ab) OR cyclosporine (ti,ab)*
  - 7: *1 AND 6*
  - 8: *patient compliance (de) OR compliance (ti, ab) OR adherence (ti, ab)*
  - 9: *6 AND 8*
  - 10: *7 AND 8*
  - 11: *Germany (de)*
  - 12: *1 AND 11*
  - 13: *cost benefit analysis (de) OR cost control (de) OR cost of illness (de) OR health care costs (de) OR health expenditures (de)*
  - 14: *1 AND 13*
  - 15: *renal dialysis (de) OR dialysis (ti, ab) OR hemodialysis (ti, ab)*
  - 16: *13 AND 15*
- (de=Mesh-Term, ti=Titel, ab=Abstract)*

Diese Recherchen erbrachten einen Großteil der verwendeten Referenzen. Die Ergebnisse der einzelnen Recherchen wurden anhand der hinterlegten Abstracts auf ihre Relevanz für das jeweilige Thema – gemäß den Vorgaben im Dossieraufbau - überprüft. Es wurde eine Vielzahl der Veröffentlichungen im Volltext bestellt. Der weitere Auswahlprozess erfolgte von zwei unabhängigen Reviewern gemäß der im Dossier geforderten Inhalte (Beschreibung der Erkrankung, *Unmet Need*, Prävalenz und Zielpopulation etc.).

Für die Beschreibung der Erkrankung wurden auch nicht peer-reviewed Quellen wie die Website der Charité in Berlin (als größtes deutsches Transplantationszentrum, (12)) sowie anderer Transplantationszentren (z.B. Münster, Freiburg, Mannheim) und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie durchsucht. Bei letzterer handelt es sich um die deutsche Fachgesellschaft, deren der Information als relevant und valide eingeschätzt wurden, weshalb die Inhalte der Website hier genutzt wurden (2). Des Weiteren wurde ein eingereichtes Manuskript verwandt, welches von Bristol-Myers Squibb US zur Verfügung gestellt wurde (43). Der aktuelle Artikel von Chapman 2011 (21) wurde bei einer unstrukturierten Suche in den aktuellen (2011) Ausgaben des *American Journal of Transplantation* identifiziert.

Für die benötigten Aussagen zu Prävalenz und Inzidenz sowie Grunderkrankungen wurde der Quasi-Niere-Jahresbericht 2006/2007 (1) herangezogen, welcher in einer gezielten Suche auf der Homepage des Bundesverbandes *Niere* am 03.06.2011 für die Nierenersatztherapie in Deutschland identifiziert wurde. Ebenfalls wurde die Website der Deutschen Gesellschaft für Organspende (DSO, (14)) spezifisch nach relevanten Statistiken zur Nierentransplantation durchsucht. Diese zwei Publikationen wurde auch überwiegend in dem Kapitel Prävalenz und Inzidenz (siehe unten) genutzt.

Um Daten bezüglich des Therapieausgangs und der Lebensqualität der Patienten zu erhalten, wurden unterschiedliche orientierende Suchen bei PubMed und Embase anhand der unten aufgeführten Suchkriterien durchgeführt. Der Artikel von Wolfe et al. (4) aus dem Jahr 1999 gilt als grundlegender Artikel zur Mortalität bei Patienten mit Niereninsuffizienz und wurde auf Empfehlung der befragten Experten aufgenommen, obwohl er nicht in den letzten 10 Jahren publiziert wurde.

Für die Darstellung des therapeutischen Bedarfs aus deutscher Sicht wurde wie oben geschildert in deutschen Fachzeitschriften gesucht. So wurden Hakenberg et al. (26), Morath et al (25) und Schrem et al 2009 et al (siehe hierzu Kapitel 3.3.) identifiziert und in die Datenbasis aufgenommen. Zur Diskussion zum Stellenwert der akuten Abstoßungsreaktionen wurde durch die Suche in EMBASE zu #3 und #13 (15) identifiziert. Für die Diskussion um die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland mit Spendernieren wurde in den letzten Monaten gezielt Berichte zum Thema Transplantation in Deutschland in den hierfür relevanten Medien, z.B. der Ärztezeitung und der Website des deutschen Bundestages gesucht. Die als relevant identifizierten Artikel wurden im vorliegenden Dossier verwendet (7), (8), (9), (28). Zur Compliance in der Immunsuppression wurden eine PubMed Recherche (Suchstrategie: #1, #3, #4) am 23.11.2011 durchgeführt, bei der die Artikel von Prendergast et al. (30), Tong et al. (31) und Morrissey et al. (29) ausgewählt wurden. Des Weiteren wurde eine Internetrecherche zu diesem Thema durchgeführt, die die aktuelle Pressemitteilung der Bundesvereinigung deutscher Apotheker erbrachte (32). Eine Recherche zur Medikamenteninteraktion immunsuppressiver Therapien führte zu der Auswahl von Huang u. Lesko (33) und Undre (34). Des Weiteren wurde eine umfangreiche Recherche in Pub Med zur Bedeutung der Glomerulären Filtrationsrate nach Nierentransplantation durchgeführt (Suche: #1, #2; Auswahl von (16-19)). Der Artikel von Sawicki (20) wurde am 28.11.2011 mit dem Suchterm #12 in Pubmed gesucht. Zur Diskussion um die aktuellen Endpunkte in klinischen Studien zur Immunsuppression nach Organtransplantation wurde die Veröffentlichung der EMA zu diesem Thema herangezogen (23). Aus den Treffern zur Suche zur Nephrotoxizität der IS Therapie nach nicht-renalen Transplantationen (#1, #9, #10) wurde der Artikel von Ojo et al. (22) als relevant identifiziert.

Die Publikationen zu Belatacept in Phase III Studien wurden am 23.11.2011 in PubMed in Suchen nach den Schlagworten (#1, #6, #7) und (#1, #6, #8) recherchiert. In Kapitel 3.2. wurden aufgrund der Themen (39-42) sowie (47) und (49) genutzt. Der Artikel von Meier-Kriesche et al (38) wurde den Referenzen von (39) entnommen.

Für die epidemiologischen Daten in Abschnitt 3.2.3 wurden die zuletzt verfügbaren Jahresberichte von **QuasiNiere (1)**, **Eurotransplant International Foundation (10)** und der **Deutschen Stiftung Organtransplantation (14)** genutzt sowie Anfragen via E-mail und Telefon an die DSO gestellt, die ihre Auskunft wiederum von der Eurotransplant International Foundation bezog. Die Information zum Senior Program wurde der Website der ETF entnommen (24), (27) wurde über die Literaturliste des Jahresberichtes 2009 der ETF identifiziert. Zur Abschätzung der Patientenpopulation wurde Sekundärliteratur zur Prävalenz zum Epstein-Barr-Virus (EBV) Status in der Population der nierentransplantierten Patienten in PubMed gesucht (Suche in [#5 and #11])

und Opelz et al. (44) identifiziert. Der Anteil der GKV-Versicherten in der Bevölkerung wurde aus einer offiziellen Publikation der Gesetzlichen Krankenversicherung zitiert (45).

### Suchstrategie für die Suche in PubMed und EMBASE:

Datum der letzten Recherche: 28.11.2011

#	Suchtext
#1	Kidney transplantation / renal transplantation
#2	Glomerular Filtration Rate / GFR
#3	Acute Rejection
#4	Compliance /noncompliance
#5	EBV serology
#6	Belatacept
#7	Phase III Study
#8	Cyclosporin
#9	Chronic
#10	Nonrenal / Renal Failure
#11	Epidemiology
#12	Patient-relevant end points
#13	Key predictor

Für Belatacept wurde die aktuelle Fachinformation von September 2011 genutzt (46). Alle weiteren hier verwendeten **Fachinformationen** wurden im November 2011 von der Website [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) heruntergeladen (13, 35, 36).

Generell wurden Suchen, die bereits für Modul 2 und für Abschnitt 3.1. durchgeführt wurden nicht wiederholt und die dort identifizierten Publikationen wurden falls passend auch in 3.2 verwendet.

#### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard).*

- (1) Frei U, Schober-Halstenberg J-H. Nierenersatztherapie in Deutschland (Quasi Niere 2006/2007). 2008. QuaSi Niere gGmbH.
- (2) Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Was Nieren krank macht. 21.12.2011.
- (3) Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int* 2010; 23(12):1191-1204.

- (4) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725-1730.
- (5) Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhonieli I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc* 2011; 43(1):376-379.
- (6) Liem Y, Bosch J, Hurst FP. Preference-Based Quality of Life of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in Health* 2008; 11(4):733-741.
- (7) Ärztezeitung. Steinmeier für sensible Organspende Debatte [Last Access: 14.12.2011]. [http://www.aerztezeitung.de/politik\\_gesellschaft/organspende/article/652861/steinmeier-sensible-organspende-debatte.html](http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/organspende/article/652861/steinmeier-sensible-organspende-debatte.html) . 5-5-2011.
- (8) Ärztezeitung. Bahr lädt zur Organspende ein [Last Access: 14.12.2011]. [http://www.aerztezeitung.de/politik\\_gesellschaft/organspende/article/677589/bahr-laedt-organspende.html](http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/organspende/article/677589/bahr-laedt-organspende.html) . 7-11-2011.
- (9) Ärztezeitung. Organspende: Die Mehrheit für Entscheidungslösung [Last Access: 09.01.2012]. <http://www.aerztezeitung.de/extras/druckansicht/?sid=657091&pid=657091>. 31-5-2011.
- (10) Eurotransplant International Foundation (ETF). Annual Report 2010. 27-4-2011.
- (11) Kirchner G., Krämer B., Schlitt H-J. Immunsuppression nach Nierentransplantation. 2007: 53-54.
- (12) Charité Transplantationszentrum. Immunsuppression [Last Access: 21.12.2011]. <http://transplantation-cbf.charite.de/patienten/transplantation/immunsuppression/> . 14-11-2011.
- (13) Novartis Pharma. Fachinformation Sandimmun<sup>®</sup>. 2010.
- (14) Deutsche Stiftung Organspende (DSO). Organspende und Transplantation in Deutschland - Jahresbericht 2010.
- (15) Nashan B. Is acute rejection the key predictor for long-term outcomes after renal transplantation when comparing calcineurin inhibitors? *Transplant Rev (Orlando)* 2009; 23(1):47-52.
- (16) Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation* 2011; 91(12):1347-1356.
- (17) Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(3):466-475.
- (18) Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006; 81(2):202-206.

- (19) Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62(1):311-318.
- (20) Sawicki PT. Patientenrelevante Endpunkte - Stand der Diskussion im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(19):16-20.
- (21) Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-Lest we forget. *Am J Transplant* 2011; 11(4):693-697.
- (22) Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349(10):931-940.
- (23) European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of Immunspressants for Solid Organ Transplantation. 1-2-2009.
- (24) Eurotransplant International Foundation (ETF). ESP - European Senior Program [Last Access: 28.12.2011]. <http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=esp> . 2011.
- (25) Morath C, Zeier M, Sommerer C. Immunsuppression nach Nierentransplantation. *Der Nephrologe* 2010; 2:108-117.
- (26) Hakenberg OW. DRG für die Nierentransplantation. *Urologe* 2009; 48(12):1473-1477.
- (27) Vinkers MT, Smits JM, Tieken IC, de Boer J, Ysebaert D, Rahmel AO. Kidney donation and transplantation in Eurotransplant 2006-2007: minimizing discard rates by using a rescue allocation policy. *Prog Transplant* 2009; 19(4):365-370.
- (28) Deutscher Bundestag. Anhörung: Ausschuss für Gesundheit - 8. Juni 2011: Organspende Block I [Last Access: 21.12.2011]. [www.bundestag.de/bundestag/ausschuesse17/a14/anhoerungen/j\\_Organspende\\_Block\\_I/index.html](http://www.bundestag.de/bundestag/ausschuesse17/a14/anhoerungen/j_Organspende_Block_I/index.html) . 20-6-2011.
- (29) Morrissey PE, Reinert S, Yango A, Gautam A, Monaco A, Gohh R. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance. *Transplant Proc* 2005; 37(5):2044-2047.
- (30) Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(7):1305-1311.
- (31) Tong A, Howell M, Wong G, Webster AC, Howard K, Craig JC. The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 26(1):344-354.
- (32) Bundesvereinigung Deutscher Apotheker (ABDA). Pharmazeutische Betreuung verbessert Compliance nach Organtransplantation [Last Access: 21.12.2011]. <http://www.abda.de/52+B6JmNIYXNoPWMzMjJmJjdlYjUmdHhfdHRuZXdzW2JhY2tQaWRdPTI0JnR4X3R0bmV3c1twb2ludGVyXT04JnR4X3R0bmV3c1t0dF9uZXdzXT0xNDEy.html>. 6-6-2011.

- (33) Huang SM, Lesko LJ. Drug-drug, drug-dietary supplement, and drug-citrus fruit and other food interactions: what have we learned? *J Clin Pharmacol* 2004; 44(6):559-569.
- (34) Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 1:i12-i15.
- (35) Pfizer. Fachinformation Rapamune® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. 2011.
- (36) Novartis Pharma. Fachinformation Certican® Tabletten. 2009.
- (37) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562-2575.
- (38) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004; 4(8):1289-1295.
- (39) Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3):535-546.
- (40) Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3):547-557.
- (41) Larsen CP, Grinyo J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Breshahan B et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation* 2010; 90(12):1528-1535.
- (42) Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J et al. Three-Year Outcomes from BENEFIT, a Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group Study in Adult Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2011.
- (43) Axelrod D, Lentine K, L'Italien G, You M, Kalsekar A, Gheorghian A et al. Utilization of registry based statistical models to assess long term differences in patient and graft survival from clinical trial data. Unpublished Manuscript 2011.
- (44) Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Dohler B. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation* 2009; 88(8):962-967.
- (45) GKV-Spitzenverband. Verantwortung für die Gesundheitsversorgung. 2010.
- (46) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1-9-2011.
- (47) Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyo J, Neumayer HH et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011; 91(9):976-983.

- (48) European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report Nulojix. 2011.
- (49) Grinyo J, Charpentier B, Pestana JM, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Reyes-Acevedo R et al. An Integrated Safety Profile Analysis of Belatacept in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2010; 90(12):1521-1527.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden **Tabelle 3-9** an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z.B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Im folgenden Kapitel werden die Kosten für Belatacept, für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie für weitere vergleichbare Therapien für die GKV dargestellt. Während der Bearbeitung des Kapitels erwiesen sich die vorgegebenen Tabellen an einigen Stellen als ungeeignet für die Besonderheiten der immunsuppressiven Therapie, so dass vorgegebene Tabellen ergänzt bzw. verändert wurden. Die Besonderheiten sollen an dieser Stelle kurz zusammengefasst werden.

#### 1. Unterschiedliche Dosierungen in den drei Phasen der Immunsuppression nach Transplantation

Die Immunsuppression nach Transplantation wird in drei Phasen aufgeteilt (Induktions-, Initial- und Erhaltungsphase). Die erste Phase findet ausschließlich im Krankenhaus statt; während dieses Aufenthaltes werden häufig spezielle Antikörper verabreicht wie z.B. ein Interleukin-2-Rezeptorantagonist oder das Anti-Thymozyten-Globulin (ATG). Diese sogenannte Induktionsphase wird hier nicht näher erläutert. Die sich anschließenden Initial- und Erhaltungsphasen können unterschiedliche Länge haben und weisen patientenindividuelle Dosierungen und unterschiedliche Kombinationen bei den Immunsuppressiva auf. Aus diesem Grund kann die Dosierung oder die Länge der immunsuppressiven Kombinationstherapie nicht eindeutig definiert werden. Um den Informationsbedarf bestmöglich zu erfüllen, werden im Folgenden jeweils **zwei** Ausführungen (Initialphase und Erhaltungsphase) zu den Dosierungen und Kosten dargestellt. Trotzdem bleibt die Unsicherheit, dass die in der Immunsuppression üblichen, sehr auf den Patienten abgestimmten Behandlungsalgorithmen nicht korrekt abgebildet werden konnten.

## 2. Defined Daily Dose versus Dosierungen gemäß Fachinformation

Das Template verweist bei der Darstellung der Dosierungen auf die DDD (defined daily dose). Prinzipiell sind DDD nicht geeignet, um Dosierungen zwischen Arzneimitteln zu vergleichen. Das *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* schreibt hierzu: *“The DDD is a technical drug use metric. DDDs do not necessarily reflect therapeutically equivalent doses of different drugs and therefore cannot be assumed to represent daily doses that produce similar treatment outcomes for all products within an ATC category. Such estimates of therapeutic equivalence are very difficult to establish, particularly to the precision usually required for pricing decisions. DDDs, if used with caution can be used to compare, for example, the costs of two formulations of the same drug. However, it is usually not valid to use this metric to compare costs of different drugs or drug groups. The relationships between therapeutically equivalent doses, the actual prescribed daily dose (PDD) and DDD usually differ between drugs (...).”* (1).

(Übersetzung des pharmazeutischen Unternehmers: „Die DDDs sind ein technisches Mittel zur Bestimmung des Arzneimittelgebrauchs. DDDs spiegeln nicht unbedingt die therapeutisch vergleichbaren Dosen verschiedener Arzneimittel wider, deshalb können die Tagesdosen nicht als repräsentativ für ähnliche Behandlungsergebnisse für alle Produkte innerhalb einer ATC Kategorie angenommen werden. Solche Schätzungen der therapeutischen Äquivalenz sind sehr schwer herzustellen, besonders im Hinblick auf die Genauigkeit, die üblicherweise für Preisentscheidungen erforderlich ist. DDDs können, wenn sie mit Vorsicht angewendet werden, genutzt werden, um zum Beispiel die Kosten zweier Rezepturen des gleichen Arzneimittels zu vergleichen. Jedoch ist es üblicherweise nicht zulässig, diese Metrik zum Kostenvergleich verschiedener Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen anzuwenden. Die Relationen zwischen therapeutisch vergleichbaren Dosen, den tatsächlich verordneten täglichen Dosen (PDD) und den DDDs unterscheidet sich in der Regel zwischen den Arzneimitteln. (...).“).

Die limitierende Aussagekraft der DDD gilt besonders in der immunsuppressiven Therapie, da die Dosierung überwiegend auf einer engmaschigen Kontrolle der Blutspiegelwerte basiert. Die früh gewonnene Erkenntnis, dass eine erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite bei der Ciclosporin A-Blutkonzentration nach Gabe identischer CsA-Dosen vorliegt, führte bereits früh zur CsA-Dosierung mittels **Drug-Monitoring**. Da DDD gewöhnlich die Dosierung während der Erhaltungsphase reflektieren, wurden die Dosierungen für die erste Zeit (Initialphase) soweit möglich **aus den Fachinformationen genommen, da die DDD eine zu niedrige Dosierung darstellen würden**. Für die Erhaltungsphase wurden, wie vom G-BA gefordert, DDD angesetzt. Da die Kostenberechnungen auf den Dosierungen beruhen, setzt sich eine evtl. Fehlabschätzung bei den Dosierungen in den Kostenangaben fort.

Obwohl die Berechnung über DDD zu niedrigeren Kosten für Belatacept geführt hätte, wurde entschieden, den realistischen **Verbrauch der Arzneimittel auf Packungsebene** darzustellen.

## 3. Originale und Generika

Tacrolimus und Ciclosporin A unterliegen nicht mehr dem Patentschutz; Generika sind daher verfügbar. Die Anwendung von Generika erfolgt jedoch in der Immunsuppression im Vergleich mit anderen Arzneimitteln in einem geringen Maß (Marktanteil Generika bei Ciclosporin A 20 %, bei Tacrolimus 3 %; (2)). Für den Kostenvergleich bei Ciclosporin A und Tacrolimus spiegelt die Annahme eines vollständigen Austauschs von Originalprodukten durch Generika nicht die Realität

wider. Aus diesem Grund werden Kostenangaben sowohl zu Original- als auch Generikaarzneimitteln angegeben. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die aktuellen Ciclosporin-Preise sowohl für das Original als auch für ein Generikum angesetzt; diese Preise liegen bei beiden Arzneimitteln **unter** dem Festbetrag.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie, Begleitmedikation)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Belatacept	Nierentransplantatempfänger ( <i>de-novo</i> Patienten)	<b>Initialphase:</b> Gabe (i.v.) an Tag 1, 5, 14, 28 nach Transplantation, anschließend alle 4 Wochen <b>Erhaltungsphase:</b> alle 4 Wochen (+/- 3 Tage)	kontinuierlich	<b>Jahr 1:</b> 16 <b>Folgejahre:</b> 13 (30 minütige Infusion)
Ciclosporin A		<b>Initialphase:</b> Tagesdosierung mit 2 x täglicher Gabe , (Dosierung gemäß Blutspiegelkontrolle ) <b>Erhaltungsphase:</b> Tagesdosierung mit 2 x täglicher Gabe (Dosierung gemäß Blutspiegelkontrolle )	kontinuierlich	365
Mycophenolsäure (MPA)		Tagesdosierung mit 2 x täglicher Gabe	kontinuierlich	365
Prednisolon		Tagesdosierung mit 1 x täglicher Gabe	kontinuierlich	365
Weitere Vergleichstherapien				
Tacrolimus	Nierentransplantatempfänger ( <i>de-novo</i> Patienten)	<b>Initialphase:</b> Tagesdosierung mit 2 x täglicher Gabe , (Dosierung gemäß Blutspiegelkontrolle) <b>Erhaltungsphase:</b> Tagesdosierung mit 2 x täglicher Gabe (Dosierung gemäß Blutspiegelkontrolle)	kontinuierlich	365
Sirolimus		1 x Initialdosis, dann 1 x täglich	kontinuierlich	365
Everolimus		Tagesdosierung mit 2 x täglicher Gabe	kontinuierlich	365

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-9](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die lebenslange immunsuppressive Therapie wird derzeit überwiegend in Form einer täglichen oralen Tabletteneinnahme gegeben, mit starken Schwankungen in der Dosierung bei unterschiedlichen Patienten. Nach einer Nierentransplantation werden drei Phasen unterschieden (3): die **Induktionsphase** (= Beginn der Immunsuppression bereits vor der Transplantation, z.B. im Fall von Lebendspenden; in dieser Phase kann z.B. auch ein IL-2-Rezeptorantagonist gegeben werden); die **Initialphase** (=die ersten 3 Monate nach Transplantation; in dieser Phase ist die Gefahr einer Abstoßung am größten, daher ist eine ausgeprägte Immunsuppression erforderlich). Der spezielle Behandlungsmodus bei einer akuten Abstoßungsreaktion wird an dieser Stelle nicht näher beschrieben. Nach den ersten drei Monaten nach Transplantation spricht man in der Regel von der **Erhaltungsphase**. In dieser Phase ist die Gefahr einer akuten Abstoßung sukzessive geringer, allerdings treten in dieser Phase andere Probleme wie Infektionen mit vor allem Viren, aber auch Bakterien, auf. In dieser Zeit werden die Dosen der Immunsuppressiva reduziert. Ab der Erhaltungsphase steht die Vermeidung von Nephrotoxizität und vor allem kardiovaskulärer Nebenwirkungen im Vordergrund. Die Nierenfunktion als solche (gemessen als GFR) stellt in allen Phasen ein wichtiger Parameter der Nierenfunktion dar.

Wie bereits in Kapitel 3.1. erwähnt, gehört zu dem aktuellen Behandlungsalgorithmus, dass die jeweiligen Basisimmuntherapeutika mit MPA (oder MMF) und – in den überwiegenden Fällen – mit Corticosteroiden kombiniert werden. Obwohl diese Kombinationstherapie nicht ausdrücklich in den Fachinformationen der Vergleichstherapien genannt wird (was auf die Behandlungswirklichkeit bei Markteinführung dieser Produkte zurückzuführen ist), handelt es sich um eine inzwischen allgemein üblichen Therapiesalgorithmus.

Die Behandlungsmodi, Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen **Fachinformationen der Produkte** entnommen.

#### a) Belatacept (4)

*„Die empfohlene Dosis basiert auf dem Körpergewicht des Patienten (in kg). Die Dosis und Häufigkeit der Behandlung wird im Folgenden angegeben.*

##### *Dosierung von Belatacept bei Nierentransplantatempfängern*

<i>Dosis für die Einleitungsphase</i>	<i>Dosis</i>
<i>Tag der Transplantation, vor der Implantation (Tag 1)</i>	<i>10 mg/kg</i>
<i>Tag 5, Tag 14 und Tag 28</i>	<i>10 mg/kg</i>
<i>Ende der Woche 8 und Woche 12 nach der Transplantation</i>	<i>10 mg/kg</i>
<i>Dosis für die Erhaltungsphase</i>	<i>Dosis</i>
<i>Alle 4 Wochen (<math>\pm</math> 3 Tage) beginnend am Ende der Woche 16 nach der Transplantation</i>	<i>5 mg/kg</i>

(...)

*Die Patienten benötigen keine Prämedikation vor der Anwendung von Belatacept. (...)*

*(...)Während klinischer Studien wurde bei einer Veränderung des Körpergewichts um weniger als 10 % keine Dosismodifikation von Belatacept vorgenommen. (...) NULOJIX ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.“*

**b) Ciclosporin A bei Organtransplantationen ((5) / (6))**

*„Die Tagesdosis sollte immer auf 2 Einzeldosen verteilt werden.*

*Die Initialdosis von 10 – 14mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht wird in 2 Einzeldosen innerhalb von 12 Stunden vor der Transplantation gegeben. Die Initialdosis sollte für 1 – 2 Wochen postoperativ beibehalten werden. Danach wird unter Blutspiegelkontrolle (vgl. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) die Dosierung schrittweise vermindert, bis eine Erhaltungsdosis von 2 – 6 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich erreicht ist. Der Minimalblutspiegel vor der nächsten Anwendung („trough blood level“) liegt zwischen 100 und 400 ng Ciclosporin/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalen Antikörper). Bei Nierentransplantations-Patienten hat sich gezeigt, dass Dosen am unteren Ende des genannten Bereichs, d. h. unter 3 – 4 mg/kg Körpergewicht pro Tag, und entsprechend niedrige Blutspiegel unter 100 ng/ml, zu einem erhöhten Risiko von Abstoßungsreaktionen führen. Einige Patienten kommen schon einen Monat nach der Transplantation mit weniger als 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich aus, wenn gleichzeitig Kortikosteroide gegeben werden. Die Tagesdosis wird auf 2 Einzeldosen verteilt.“*

**c) Tacrolimus (Beispiel: Prograf<sup>®</sup>) (7)**

*„Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Die Dosierung von Prograf sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (vgl. nachstehendempfohlene, angestrebte Konzentrationen im Vollblut). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen. Prograf kann intravenös oder oral verabreicht werden. In der Regel beginnt man mit einer oralen Behandlung. Erforderlichenfalls kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine Magensonde zugeführt werden. Prograf wird normalerweise in Verbindung mit anderen Immunsuppressiva in der ersten postoperativen Phase verabreicht. Die Dosierung richtet sich dabei nach der gewählten immunsuppressiven Medikation. (...)*

*Prophylaxe der Transplantatabstoßung –Erwachsene*

*Als orale Initialdosis sind 0,20 – 0,30 mg/kg/ Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Die orale Therapie sollte in den ersten 24 Stunden nach der Transplantation beginnen. Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss Prograf intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,05 – 0,10mg/kg/Tag gegeben werden. (...)*

*Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern:*

*Die Dosierung von Prograf wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient Prograf als Dualtherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von*

*Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.*

(...)

*Die Dosierung sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall beruhen. Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunassay (MEIA) herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen heute mit Immunassay-Methoden überwacht.*

*Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Bei oraler Behandlung soll die Bestimmung der Talspiegel ca. 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates, unmittelbar vor der nächsten Gabe, erfolgen. Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Prograf ein Medikament mit einer langsamen Clearance ist, können Veränderungen der Blutspiegel erst mehrere Tage nach Anpassung der Dosierung in Erscheinung treten. In der ersten Zeit nach der Transplantation sind die Talspiegel etwa zweimal wöchentlich zu kontrollieren. Im Verlauf der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Bestimmung zu empfehlen. Die Blutspiegel von Tacrolimus sind auch nach Dosisanpassungen, Veränderungen der immunsuppressiven Medikation oder nach gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen welche die Vollblutkonzentration von Tacrolimus verändern können, zu überwachen (...).“*

#### **d) Sirolimus (Rapamune®) (8)**

*„Initialtherapie (für 2 bis 3 Monate nach der Transplantation)*

*Die übliche Dosis für Rapamune besteht aus einer einzelnen 6mg Initialdosis, die so bald wie möglich nach der Transplantation gegeben wird, gefolgt von einmal täglich 2 mg, bis die Ergebnisse der therapeutischen Blutspiegel-Überwachung vorliegen (siehe Therapeutische Blutspiegel-Überwachung und Dosisanpassung ). Die Rapamune-Dosis sollte dann individuell angepasst werden, um Vollblut-Talspiegel von 4 bis 12 ng/ml zu erhalten (chromatographischer Nachweis). Die Behandlung mit Rapamune sollte durch eine langsam abnehmende Begleitbehandlung mit Steroiden und Ciclosporin Mikroemulsion optimiert werden. Der empfohlene Bereich für die Ciclosporin Talspiegel-Konzentration in den ersten 2 bis 3 Monaten nach der Transplantation liegt bei 150 bis 400 ng/ml (monoklonaler Nachweis oder gleichwertige Methode). (...)*

*Erhaltungstherapie*

*Ciclosporin sollte über 4 bis 8 Wochen stufenweise abgesetzt werden und die Rapamune-Dosis sollte so eingestellt sein, dass ein Vollblut-Talspiegel von 12 bis 20 ng/ml erreicht wird (chromatographischer Nachweis; siehe Therapeutische Blutspiegel Überwachung und Dosisanpassung). Rapamune sollte zusammen mit Kortikosteroiden angewendet*

werden. Patienten, bei denen das Absetzen von Ciclosporin misslungen ist oder nicht versucht werden kann, dürfen die Kombination von Ciclosporin und Rapamune nicht länger als 3 Monate nach der Transplantation erhalten. Bei diesen Patienten sollte, soweit klinisch angemessen, Rapamune abgesetzt und ein anderes immunsuppressives Behandlungsschema eingeleitet werden.“

#### e) Everolimus (Certican®) (9)

„Für die allgemeine Nieren- und Herz-Transplantationspopulation wird eine anfängliche Dosierung von 0,75 mg zweimal täglich empfohlen, beginnend sobald wie möglich nach der Transplantation. Die Tagesdosis von Certican sollte immer aufgeteilt auf zwei Dosen oral gegeben werden, durchgängig entweder mit oder ohne Nahrungsaufnahme (siehe Abschnitt 5.2) – und zur gleichen Zeit wie Ciclosporin-Mikroemulsion (...) Bei Patienten, die Certican erhalten, können in Abhängigkeit vom erreichten Blutspiegel, von der Verträglichkeit, dem individuellen Ansprechen, einer Änderung der Begleitmedikation und des klinischen Zustands Dosisanpassungen erforderlich sein. Dosisanpassungen können in Intervallen von 4 bis 5 Tagen erfolgen.“

#### Begleittherapien:

##### Mycophenolsäure (MPA) (Myfortic®) (10)

„Die empfohlene Dosierung beträgt 720 mg zweimal täglich (Tagesgesamtdosis 1440 mg).“

##### Prednisolon (Beispiel: Prednisolon ratiopharm®) (11)

„Pharmakotherapie:

Die folgenden Tabellen geben unter Verweis auf die aktuelle Fachliteratur eine Übersicht über die allgemeinen Dosierungsrichtlinien:

Dosierung	Dosis in mg / Tag	Dosis in mg/kg KG/Tag
a) Hohe	80-100 (250)	1,0-3,0
b) Mittlere	40-80	0,5-1,0
c) Niedrige	10-40	0,25-0,5
d) Sehr niedrige	1,5-7,5 (10)	./.

(...)“ (11).

Zur Dosierung von Corticosteroiden schreibt Schrem et al in seinem Artikel im Deutschen Ärzteblatt zur Nachsorge bei Organtransplantierten: „In der Initialphase werden häufig im Rahmen der Basisimmunsuppression Corticosteroide (Methyl-Prednisolon beziehungsweise Prednisolon) in abnehmender Dosierung eingesetzt. Im Langzeitverlauf wird in vielen Fällen eine Prednisolondosis zwischen 5 und maximal 10 mg pro Tag verwendet.“ (12).

Da sich die Behandlungsmodi mit Immunsuppressiva im ersten Jahr nach der Transplantation und den Folgejahren deutlich unterscheiden, sind im Folgenden die Anwendungen und Jahrestherapiekosten nach ersten Behandlungsjahr nach Transplantation **und** den Folgejahren getrennt angegeben und zur besseren Unterscheidung farblich hervorgehoben:

Erstes Jahr nach Transplantation (einschließlich Initialphase; ohne Induktionsphase im Krankenhaus)
Folgejahre (nur Erhaltungsphase)

*Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-10](#) die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe [Tabelle 3-9](#)). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie und Begleitmedikation)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Anzahl Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Erstes Jahr nach Transplantation</b> (einschließlich Initialphase)		
<b>Belatacept in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon</b>	<b>Nierentransplantatempfänger (de-novo Patienten)</b>	<b>16</b>
		<b>365</b>
<b>Ciclosporin A in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon</b>		<b>365</b>
		<b>365</b>
Weitere Vergleichstherapien		
Tacrolimus in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon		365
		365
Sirolimus in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon		365
		365
Everolimus in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon		365
		365
<b>Folgejahre nach Transplantation</b>		
<b>Belatacept in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon</b>	<b>Nierentransplantatempfänger (de-novo Patienten)</b>	<b>13</b>
		<b>365</b>
<b>Ciclosporin A in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon</b>		<b>365</b>
		<b>365</b>
Weitere Vergleichstherapien		
Tacrolimus in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon		365
		365
Sirolimus in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon		365
		365
Everolimus in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon		365
		365
Quelle: Fachinformationen (4), (5), (7), (8), (9), (10), (11), eigene Berechnungen		

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-11* den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>1</sup> (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Folgejahre nach Transplantation (nur Erhaltungsphase)</b>	
Belatacept	365 DDD <sup>2</sup>
Ciclosporin A	365 DDD
Mycophenolsäure (in Kombination)	365 DDD <sup>3</sup>
Prednisolon (in Kombination)	182,5 DDD
<b>Weitere Vergleichstherapien</b>	
Tacrolimus	365 DDD
Sirolimus	365 DDD
Everolimus	365 DDD
Quellen: (4), (5), (7), (8), (9), (10), (11); (14); (15).	

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-11* unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die DDD wurden dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen (14). Es wurde die Annahme gemacht, dass für Ciclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus eine DDD je Tag für die Aufrechterhaltung des therapeutischen Blutspiegelbereichs adäquat ist. Für die Mycophenolsäure sind im Gegensatz zu Mycophenolatmofetil keine DDD festgelegt, laut Fachinformation Myfortic<sup>®</sup> sind 1.440 mg Mycophenolsäure äquivalent zu 2.000 mg Mycophenolatmofetil. Die DDD für Mycophenolatmofetil ist mit 2.000 mg festgelegt, so dass die DDD für Mycophenolsäure mit 1.440 mg angenommen wurde. Für Belatacept (DDD=12,5mg) wären 364 DDD korrekt aufgrund der Rundung auf eine Nachkommastelle bei der Errechnung der DDD. Zur Prednisolon-Dosierung siehe (15).

### Angaben zur Dosierung nach DDD und nach Fachinformation

Um die Frage nach dem Verbrauch etwas differenzierter betrachten zu können, werden in [Tabelle 3-12](#) die **Dosierungen gemäß der Fachinformationen** der Vergleichsmedikationen den DDD gegenübergestellt. Diese zusätzliche Darstellung wurde gewählt, um die komplexen Dosierungsregimes bei Immunsuppressiva transparenter zu machen. So werden in nahezu allen Fachinformationen keine Angaben für die Erhaltungstherapie gemacht. Die Dosierung in der Erhaltungsphase orientiert sich nahezu ausschließlich an den **Blutspiegelmessungen** und ist von den gewählten Regimes abhängig (z.B. Ersatz von Ciclosporin A bei Everolimusgabe etc.). Aus diesen Gründen werden im Folgenden die DDD zur Information angegeben, für die **Berechnung des Verbrauchs** werden jedoch **mg-Angaben** gemacht und für **alle Arzneimittel der Verbrauch auf Packungsebene** dargestellt.

Tabelle 3-12: Tagesdurchschnittsverbrauch pro Patient; Gegenüberstellung der Dosierungen aus den Fachinformationen und der DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Angaben der Fachinformationen		DDD in mg
	Initialphase	Erhaltungsphase	
<b>Belatacept</b>	<b>10mg/kg an Tag 1, 5, 14, 28, 56 und 84</b>	<b>5mg/kg ab Tag 112 alle 4 Wochen (+/- 3Tage)</b>  <b>Entsprechen 1 DDD</b>	<b>12,5mg</b>
<b>Ciclosporin A</b>	<b>Die Initialdosis von 10 bis 14mg/kg Körpergewicht in 2 Einzeldosen sollte für 1 bis 2Wochen postoperativ beibehalten werden. Danach wird unter Blutspiegel- kontrolle die Dosierung schrittweise vermindert, bis eine Erhaltungsdosis von 2 bis 6mg Ciclosporin A pro kg Körpergewicht täglich erreicht ist.</b>	<b>2 bis 6mg pro kg Körpergewicht täglich unter Blutspiegelkontrolle</b>  <b>Dosierung von 140mg – 420mg entsprechen 0,56 bis 1,68 DDD</b>	<b>250mg</b>
<b>Mycophenolsäure (in Kombination)</b>	<b>2x täglich 720mg</b>	<b>2x täglich 720mg</b>  <b>Entsprechen 1 DDD</b>	<b>2000mg für Mycophenolatmofetil, = 1440mg Mycophenolsäure</b>
<b>Prednisolon (in Kombination)</b>	<b>Tag 1-2 100 mg / Tag= 200mg Tag 3: 80 mg= 80mg Tag 4-7: 50 mg= 200mg Tag 8-30: 20 mg= 460mg Nach 1. Monat 10 mg / Tag= 300mg</b>	<b>Ab 3. Monat 5 mg / Tag</b>  <b>Entsprechen 0,5 DDD</b>	<b>10mg</b>
Weitere Vergleichstherapien			
Tacrolimus	Orale Initialdosis: 0,20 - 0,30mg/kg/ Tag in zwei Tagesgaben unter Blutspiegelkontrolle, schrittweise Reduktion	Unter Blutspiegelkontrolle Umrechnung in DDD nicht möglich	5mg
Sirolimus	1 Initialdosis 6mg, gefolgt von 2 mg täglich, Anpassung unter Blutspiegelkontrolle	Unter Blutspiegelkontrolle 2 mg entsprechen 0,67 DDD	3mg
Everolimus	0,75mg 2x täglich, unter Blutspiegelkontrolle	0,75mg 2x täglich, unter Blutspiegelkontrolle Entsprechen 1 DDD	1,5mg
Quelle: Fachinformationen (4), (5), (7-11) ATC-Index (14); Zur Prednisolon-Dosierung siehe (15).			

Tabelle 3-13: Herleitung der Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Dosierungsannahme (70kg Körpergewicht)
<b>Belatacept</b>	<b>700 mg an Tag 1, 5, 14, 28, 56 und 84, 350 mg ab Tag 112 alle 4 Wochen</b>
<b>Ciclosporin A</b>	<b>Woche 1+2: 700 mg täglich Woche 3+4: 600 mg täglich Monat 2: 500 mg täglich Monat 3: 350 mg täglich ab Monat 4: 250 mg täglich</b>
<b>Mycophenolsäure (zur Kombination)</b>	<b>1.440 mg täglich</b>
<b>Prednisolon<sup>1</sup> (zur Kombination)</b>	<b>Tag 1-2 100 mg / Tag Tag 3: 80 mg Tag 4-7: 50 mg Tag 8-30: 20 mg Nach 1. Monat 10 mg Ab Monat 3: 5mg</b>
Weitere Vergleichstherapien	
Tacrolimus	Woche 1+2: 17,5mg täglich Woche 3+4: 14mg täglich Monat 2: 10mg täglich Monat 3: 7,5mg täglich ab Monat 4: 5mg täglich
Sirolimus	Tag 1: 6mg ab Tag 2: 2mg ab Monat 2: 3mg
Everolimus	1,5mg täglich
Annahmen beruhen auf den Angaben der Fachinformationen (siehe Tabelle). Für die Dosierung in der Erhaltungsphase wurden die offiziellen DDD-Werte angenommen. Annahme der Zeitspanne zum Erreichen der Zielblutspiegel drei Monate (z.B. (16)), ausgenommen ist Sirolimus, da hier die Fachinformation ein Erreichen der Zielblutspiegel im zweiten Monat nahelegt. Bitte beachten, dass es sich um Durchschnittsverbräuche von durchschnittlichen Patienten handelt (Annahme: 70kg) (17). Zusätzlich gilt die Annahme, dass in der Erhaltungsphase die Dosierung der blutspiegelgesteuerten Arzneimittel mit einer DDD adäquat abgebildet ist, um den therapeutischen Blutspiegelbereich aufrecht zu erhalten. <sup>1</sup> (15).	

**Tabelle 3-13** zeigt die getroffenen Annahmen aus denen die Dosierungsangaben für die Initialphase berechnet wurden. Es wurde bei den nach Zielblutspiegeln gesteuerten Arzneimitteln davon ausgegangen, dass die Zielwerte nach drei Monaten erreicht werden und die dazu notwendige Dosis den DDD entspricht. Über die drei Monate der Initialphase wird eine stufenweise Reduktion der Dosis bis zum Erreichen der DDD-Dosis angenommen. Für Sirolimus wurde von der 3-Monats-Initialphase abgewichen, da die Fachinformation die Erreichung der Zielblutspiegel im zweiten Monat beschreibt. Die hier dargestellten Verbräuche bilden die Basis der Berechnung der Kosten im ersten Jahr nach Transplantation. Bis auf Prednisolon entsprechen die Werte den DDD, für Prednisolon wird ein Wert von 5mg für die Erhaltungsphase angenommen (15).

In (13) sind die sich aus den Annahmen in **Tabelle 3-13** ergebenden Verbräuche auf Packungsbasis dargestellt. Das Dokument zeigt die Berechnungsschritte von den

Jahresdurchschnittsverbräuchen über die Packungsverbräuche zu den Jahrestherapiekosten pro Patient und Patientenpopulation.

### Krankenhausaufenthalt

Die in [Tabelle 3-14](#) dargestellte **Krankenhausverweildauer** ist bei der finalen Betrachtung der Packungsverbräuche nicht berücksichtigt (s.u.)

Tabelle 3-14: DRGs und Krankenhausverweildauer

Population / Patientengruppe	DRG Code	Bezeichnung	VD
Nierentransplantatempfänger ( <i>de-novo</i> Patienten)	A17B	Nierentransplantation ohne postoperatives Versagen des Nierentransplantates, Alter > 15 Jahre oder ohne AB0-inkompatible Transplantation	17,2
Quelle: (18)§ 21 KHEntgG Stand: 01. Februar 2011 VD: Durchschnittliche Krankenhausverweildauer			

Für die Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde berücksichtigt, dass die Akutbehandlung der Nierentransplantatempfänger im Krankenhaus erfolgt. So wird die immunsuppressive Induktionstherapie (z.B. Kombination mit einem Interleukin-2-Rezeptorantagonisten) ausschließlich während des Krankenhausaufenthaltes gegeben. Die Kosten der medikamentösen Behandlung sind Bestandteil der *Diagnosis-Related Group* (DRG)-Fallpauschalen. Daher wurde die durchschnittliche Krankenhausverweildauer (VD) von der Behandlungsdauer abgezogen. Die VD wurden dem vom *Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus* (InEK) veröffentlichten Report Browser für die Kalkulationsergebnisse bei der Versorgung durch Hauptabteilungen für 2009/2011 (Stand: 01.02.2011) entnommen. Es wurde die DRG mit der größten Anzahl von Fällen in der Patientengruppe berücksichtigt.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in [Tabelle 3-15](#) an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie, Begleitmedikation)	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach §130 Abs. 1 und §130a Abs. 1a SGB V in Euro
Nulojix 250mg Flaschen	1	820,30	717,61
Nulojix 250mg Flaschen	2	1.626,72	1.423,39
SANDIMMUN <sup>®</sup> Optoral 10 mg Kapseln	100	60,34	58,29
SANDIMMUN <sup>®</sup> Optoral 25 mg Kapseln	50	70,22	68,17
SANDIMMUN <sup>®</sup> Optoral 25 mg Kapseln	100	139,37	136,00
SANDIMMUN <sup>®</sup> Optoral 50 mg Kapseln	50	132,95	130,90
SANDIMMUN <sup>®</sup> Optoral 50 mg Kapseln	100	273,68	265,00
SANDIMMUN <sup>®</sup> Optoral 100 mg Kapseln	50	260,60	255,02
SANDIMMUN <sup>®</sup> Optoral 100 mg Kapseln	100	547,05	523,64
CICLOSPORIN Pro 25 mg	30	33,83	31,78
CICLOSPORIN Pro 25 mg	50	52,05	50,00
CICLOSPORIN Pro 25 mg	60	61,46	59,41
CICLOSPORIN Pro 25 mg	90	90,54	88,49
CICLOSPORIN Pro 25 mg	100	100,45	98,40
CICLOSPORIN Pro 50 mg	30	58,91	56,86
CICLOSPORIN Pro 50 mg	50	95,95	93,90
CICLOSPORIN Pro 50 mg	60	115,08	113,03
CICLOSPORIN Pro 50 mg	90	174,26	172,21
CICLOSPORIN Pro 50 mg	100	194,46	192,41
CICLOSPORIN Pro 100 mg	30	109,87	107,82
CICLOSPORIN Pro 100 mg	50	185,32	183,27
CICLOSPORIN Pro 100 mg	60	224,27	222,22
CICLOSPORIN Pro 100 mg	90	344,71	342,66
CICLOSPORIN Pro 100 mg	100	385,83	383,78
<b>Weitere Vergleichstherapien</b>			
ADVAGRAF <sup>®</sup> 0,5 mg Hartkapseln retardiert	50	184,09	160,38
ADVAGRAF <sup>®</sup> 0,5 mg Hartkapseln retardiert	100	358,55	313,18
ADVAGRAF <sup>®</sup> 1 mg Hartkapseln retardiert	50	258,75	225,78
ADVAGRAF <sup>®</sup> 1 mg Hartkapseln retardiert	100	507,80	443,91
ADVAGRAF <sup>®</sup> 3 mg Hartkapseln retardiert	50	756,94	662,12
ADVAGRAF <sup>®</sup> 3 mg Hartkapseln retardiert	100	1.504,24	1.316,64

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie, Begleitmedikation)</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach §130 Abs. 1 und §130a Abs. 1a SGB V in Euro</b>
ADVAGRAF® 5 mg Hartkapseln retardiert	50	1.050,44	919,18
ADVAGRAF® 5 mg Hartkapseln retardiert	100	2.060,72	1.800,25
PROGRAF® 0,5 mg Kapseln	50	184,09	160,38
PROGRAF® 0,5 mg Kapseln	100	358,55	313,19
PROGRAF® 1 mg Kapseln	50	258,75	225,77
PROGRAF® 1 mg Kapseln	100	507,80	443,91
PROGRAF® 5 mg Kapseln	50	1.050,44	919,18
PROGRAF® 5 mg Kapseln	100	2.060,72	1.800,25
TACROLIMUS Hexal® 0.5 mg Kapseln	50	137,96	129,94
TACROLIMUS Hexal® 0.5 mg Kapseln	100	268,69	254,58
TACROLIMUS Hexal® 1 mg Kapseln	50	203,43	192,36
TACROLIMUS Hexal® 1 mg Kapseln	100	399,23	379,04
TACROLIMUS Hexal® 5 mg Kapseln	50	880,96	838,35
TACROLIMUS Hexal® 5 mg Kapseln	100	1.751,74	1.668,04
RAPAMUNE® 0,5 mg Tabl. ueberzogen	30	209,65	182,77
RAPAMUNE® 0,5 mg Tabl. ueberzogen	100	676,35	591,53
RAPAMUNE® 1 mg/ml Loesung Flasche	60	557,68	487,59
RAPAMUNE® 1 mg Tabl.	30	295,37	257,85
RAPAMUNE® 1 mg Tabl.	100	962,08	841,79
RAPAMUNE® 2 mg Tabl.	100	1.894,06	1.655,53
CERTICAN® 0,1 mg Tabl. z. Herst. e. Suspens.	100	133,76	116,30
CERTICAN® 0,25 mg Tabl.	100	418,42	330,68
CERTICAN® 0,25 mg Tabl. z. Herstellung e. Suspens.	100	319,92	279,35
CERTICAN® 0,5 mg Tabl.	50	418,42	329,59
CERTICAN® 0,5 mg Tabl.	100	827,18	651,58
CERTICAN® 0,75 mg Tabl.	100	1.235,96	970,33
CERTICAN® 1 mg Tabl.	50	827,18	647,24
CERTICAN® 1 mg Tabl.	100	1.639,69	1.281,84
MYFORTIC® 180 mg magensaftresist. Filmtabl.	100	200,85	165,10
MYFORTIC® 180 mg magensaftresist. Filmtabl.	5X50	477,90	399,17
MYFORTIC® 360 mg magensaftresist. Filmtabl.	100	384,25	320,86

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie, Begleitmedikation)	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach §130 Abs. 1 und §130a Abs. 1a SGB V in Euro
MYFORTIC® 360 mg magensaftresist. Filmtabl.	5X50	946,17	790,76
CELLCEPT® 250 mg Kapseln	100	200,85	171,55
CELLCEPT® 250 mg Kapseln	300	571,56	489,43
CELLCEPT® 500 mg Pulver Durchstechfl.	4	100,85	85,81
CELLCEPT® 500 mg Tabl.	50	200,85	171,55
CELLCEPT® 500 mg Tabl.	150	571,56	489,43
CELLCEPT® Suspension	110	277,31	237,12
PREDNISOLON RATIOPHARM® 5 mg Tabletten	30	11,03	8,98
PREDNISOLON RATIOPHARM® 5 mg Tabletten	100	13,76	11,71
VALCYTE® 450 mg Filmtabletten	60	2.261,10	1.903,05
Quelle: Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer Taxe), Stand 1.11.2011, Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte berechnet basierend auf den in der Lauer Taxe ausgewiesenen Hersteller- und Apothekenrabatten			

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-15* unter Nennung der verwendeten Quellen.

**Ciclosporin A** unterliegt einem Festbetrag, wobei das Originalprodukt (Sandimmun® von Novartis) preislich unter Festbetrag angeboten wird. Um das Preisniveau realistisch abzubilden, wurden für Ciclosporin A sowohl die Preise der generischen Anbieter (TEVA und Hexal mit identischen Preisen) als auch die des Marktführers Sandimmun® von Novartis angegeben. Auch für **Tacrolimus** wurden die generischen Preise (Tacrolimus von Hexal) und die Preise des Originals (identisch für Prograf® /Advagraf® von Astellas) gewählt. Für **MPA/MMF** wurden die beiden auf dem Markt befindlichen Produkte dargestellt (**Myfortic®** und **Cellcept®**), deren Preise jedoch identisch sind. **Prednisolon ratiopharm®** wurde stellvertretend aus der Vielzahl der verfügbaren Prednisolon Produkte ausgewählt. Zusätzlich sind die Preise für das zur Prophylaxe der Cytomegalie-Virus-Infektion eingesetzte **Valgancyclovir** (Valcyte®) angegeben (siehe hierzu 3.3.4). Die tatsächlich anfallenden Herstellerrabatte (z.B. 10%, 16%) wurden der Lauer Taxe entnommen und zusammen mit dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,05 Euro bei der Berechnung der Nettokosten berücksichtigt (Information der Apothekenpreise inkl. Rabatte abgerufen am 01.11.2011 unter <http://www.lauer-fischer.de>, Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer Taxe)).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-16](#) an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr <sup>1</sup>
<b>Erstes Jahr nach Transplantation (einschließlich Initialphase)</b>				
<b>Belatacept</b>	<b>Nierentransplantatempfänger (de-novo-Patienten)</b>	<b>Intravenöse Gabe</b>	<b>1 x</b>	<b>13</b>
<b>Ciclosporin A</b>		<b>CsA-Blutspiegelmessung</b>	<b>Annahme: alle 6 Wochen</b>	<b>8</b>
<b>Kombination mit Mycophenolsäure</b>		<b>Großes Blutbild</b>	<b>Im ersten Behandlungsjahr Monat 1: wöchentlich Monat 2/3: zweiwöchentlich Ab Monat 4 monatlich</b>	<b>14</b>
<b>Weitere Vergleichstherapien</b>				
Tacrolimus	Erwachsene, die ein Nierentransplantat erhalten haben	Tacrolimus-Blutspiegelmessung	Annahme: alle 6 Wochen	8
Sirolimus		Sirolimus-Blutspiegelmessung	Annahme: alle 6 Wochen	8
Everolimus		Everolimus-Blutspiegelmessung	Annahme: alle 6 Wochen	8
Belatacept Ciclosporin A Tacrolimus Sirolimus Everolimus	Nierentransplantatempfänger (de-novo-Patienten) Hochrisiko-Patienten (D+/R-)	CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir (Valcyte <sup>®*</sup> )	3 Monate Prophylaxe	72,8 Tage
Fachinformationen (4), (5), (7-11), (19); D+/R-, d.h. CMV-seropositiver Spender und seronegativer Empfänger * Information abgerufen unter <a href="http://www.fachinfo.de/">http://www.fachinfo.de/</a> am 04.01.2012. 1: Leistungen während des initialen stationären Aufenthalts sind von der Nierentransplantation-DRG abgedeckt und bleiben hier unberücksichtigt.				
<b>Erhaltungsphase - Folgejahre nach Transplantation</b>				
<b>Belatacept</b>	<b>Nierentransplantatempfänger (de-novo-Patienten)</b>	<b>Intravenöse Gabe</b>	<b>1 x</b>	<b>13</b>
<b>Ciclosporin A</b>		<b>CsA-Blutspiegelmessung</b>	<b>Annahme: alle 6 Wochen</b>	<b>9</b>
<b>Weitere Vergleichstherapien</b>				
Tacrolimus	Nierentransplantatempfänger	Tacrolimus-Blutspiegelmessung	Annahme: alle 6 Wochen	9
Sirolimus	Erwachsene, die ein Nierentransplantat erhalten haben	Sirolimus-Blutspiegelmessung	Annahme: alle 6 Wochen	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr <sup>1</sup>
Everolimus	Erwachsene, die ein Nierentransplantat erhalten haben	Everolimus-Blutspiegelmessung	Annahme: alle 6 Wochen	9

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-17](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im [Abschnitt 3.3.1](#) angegeben) heran.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden aus den jeweiligen Fachinformationen der Vergleichsmedikamente genommen (z.B. Blutspiegelmessungen) bzw. gemäß der therapeutischen Praxis dargestellt: heutzutage werden MPA und häufig auch Corticosteroide bei allen Immunsuppressiva zusätzlich gegeben – auch wenn dies nicht explizit in den jeweiligen Fachinformationen der Vergleichstherapien (die bereits vor Entwicklung dieses Therapiealgorithmus formuliert wurden) vermerkt ist. Die Hinzunahme von MPA und Corticosteroiden sowohl zu Belatacept als auch zur zweckmäßigen Vergleichsmedikation ist im Beratungsgespräch gem. §10 Abs. 1 AM-NutzenV von Seiten des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gewünscht worden (20). Die Cytomegalievirus (CMV) Infektionsprophylaxe ist ebenso wie die Gabe von MPA und Corticosteroiden von der Gabe des Basisimmunsuppressivums unabhängig und wird analog zu allen dargestellten Immunsuppressiva hinzugenommen. Eine CMV Prophylaxe wird bei ca. 20% der nierentransplantierten Patienten vorgenommen.

Zu der Häufigkeit der Blutspiegelmessung sind in den Fachinformationen keine Angaben. Die Häufigkeiten und die Art der Blutspiegelmessungen wurden mit Experten (niedergelassener Nephrologe und Klinik-Nephrologen) diskutiert. Aus der klinischen Praxis wurden als Blutspiegelmessungen Zeitabstände von vier bis sechs Wochen in der Erhaltungsphase angegeben; hier wurde der 6-Wochenabstand gewählt. Das Große Blutbild bei MPA ist gemäß Fachinformation nur im ersten Jahr erforderlich und wird deswegen in der Erhaltungsphase bei der Berechnung der Kosten nicht mehr berücksichtigt. Desweiteren werden unter Immunsuppression standardmäßig Nieren- und Leberwerte sowie der Blutdruck gemessen. Diese Leistungen werden im niedergelassenen Bereich für alle Patienten erbracht und überwiegend innerhalb der *Nephrologischen Nachsorgepauschale* pro Quartal abgegolten. Aus diesem Grund werden hier keine weiteren Kosten für diese Leistungen aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-17](#) an, wie hoch die Kosten der in [Tabelle 3-16](#) benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
i.v. Gabe	5,60
Blutspiegelmessung von Ciclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus	51,90
Großes Blutbild bei MPA-Gabe	2,60
CMV Prophylaxe <sup>1</sup>	63,44
Quelle: (21)	
1: Valgancyclovir DDD 900mg. Kosten je DDD = 63,44 Euro (Berechnung aus 1.903,05 Euro pro 60 Tabletten x 2 Stück)	

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-17](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die **Gabe einer Infusion** (>10 Minuten, <60 Minuten) wird gemäß *Einheitlichen Bewertungsmaßstab* (EBM) – Ziffer 02100 – mit 160 Punkten honoriert. Gemäß dem durchschnittlichen Bewertungssatz von 3,5 Cent ergibt dies 5,60 Euro pro Gabe. Jedoch gibt es unterschiedliche Regelungen in den Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen. So sind Infusionen in vielen Kassenärztlichen Vereinigungen nur noch zum Teil gesondert abrechenbar und es fallen mit einer i.v.-Gabe nicht immer Kosten zu Lasten der GKV an. Hier wurde der konservative Ansatz gewählt und die 5,60 Euro jeder i.v.-Gabe zugeschlagen. (21)

Die **Blutspiegelmessung** von Ciclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus wird nach Rückfrage bei labormedizinischen Praxen gemäß EBM 32314 mit 51,90 Euro abgerechnet. („32314 Bestimmung von Substanzen mittels DC, GC und/oder HPLC und anschließender Massenspektrometrie und EDV-Auswertung, je Körpermaterial unter Angabe der Art der Untersuchung“ (21)). Zusätzlich fallen noch Versandkosten und Porto an, welche hier nicht in Betracht gezogen werden.

Das **Große Blutbild** bei MPA Gabe wird gemäß EBM Ziffern 32051, 32120, 32121, 32122 mit insgesamt 2,60 Euro abgerechnet (21).

Zur **CMV-Prophylaxe** wird nach der Transplantation eine 90tägige Behandlung mit Valgancyclovir bei Hochrisikopatienten empfohlen. Als Hochrisikopatienten werden Nierentransplantatempfänger mit negativer CMV Antikörperstatus, welche ein Organ von einem Spender mit positivem CMV Antikörperstatus erhalten, definiert (=D+/R-). Der Anteil dieser Patienten an der Gesamtzahl der Nierentransplantatempfänger wird mit 20 % angenommen ((22), (23)). Die Kosten von VALCYTE wurden aus der Lauer Taxe entnommen: 450 mg Filmtabletten (60 Stück) kosten 2.261,10 Euro bzw. 1.903,05 nach Abzug der relevanten Rabatte.

Geben Sie in [Tabelle 3-18](#) an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus [Tabelle 3-15](#) (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), [Tabelle 3-17](#) (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) [Tabelle 3-5](#) (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

und [Tabelle 3-8](#) (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe <sup>1</sup> insgesamt in Euro
<b>Erstes Jahr nach Transplantation</b> (einschließlich Initialphase)				
<b>Belatacept</b>	<b>Nierentransplantatempfänger (de-novo)</b>	<b>i.v.-Gabe</b>	<b>72,80</b>	<b>152.880</b>
<b>Ciclosporin A</b>		<b>Blutspiegelmessung</b>	<b>415,20</b>	<b>871.920</b>
Weitere Vergleichstherapien:				
Tacrolimus	Nierentransplantatempfänger (de-novo)	Blutspiegelmessung	415,20	871.920
Sirolimus		Blutspiegelmessung	415,20	871.920
Everolimus		Blutspiegelmessung	415,20	871.920
<b>Begleittherapie</b>				
In Kombination mit Mycophenolsäure	Nierentransplantatempfänger (de-novo)	Blutbildkontrolle	36,40	76.440
Belatacept Ciclosporin A Tacrolimus Sirolimus Everolimus	Nierentransplantatempfänger (de-novo Patienten) Hochrisiko Patienten (D+/R-)	CMV Prophylaxe mit Valganciclovir Annahme 20 % D+/R-Patienten <sup>2,3</sup>	4.618,43	1.939.741
1: Annahme für 2012: 2.100 de-novo Patienten im ersten Jahr nach Transplantation (siehe <a href="#">Tabelle 3-7</a> ) 2: (22), (23) 3: 20 % von 2.100 = 420 Patienten				
<b>Folgejahre nach Transplantation (Erhaltungsphase)</b>				
<b>Belatacept</b>	<b>Nierentransplantatempfänger (de-novo)</b>	<b>i.v.-Gabe</b>	<b>72,80</b>	<b>55.910</b>
<b>Ciclosporin A</b>		<b>Blutspiegelmessung</b>	<b>467,10</b>	<b>358.733</b>
Weitere Vergleichstherapien:				
Tacrolimus	Nierentransplantatempfänger (de-novo)	Blutspiegelmessung	467,10	358.733
Sirolimus		Blutspiegelmessung	467,10	358.733
Everolimus		Blutspiegelmessung	467,10	358.733
1: Annahme für 2012: 768 Patienten im Folgejahr nach Transplantation (Erhaltungsphase); <a href="#">Tabelle 3-7</a>				
<u>Zusätzliche Kosten nach Nierentransplantation</u> Neben den hier gelisteten zusätzlichen Leistungen fallen regulär weitere GKV-relevante Kosten unter Immunsuppression nach Nierentransplantation an. Dies sind vor allem Ausgaben, die mit den Komorbiditäten nach Nierentransplantation sowie mit den Folgekomplikationen in Zusammenhang stehen:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kosten der Hyperlipidämie- und Hypertoniebehandlung</li> <li>• Kosten der Diabetesbehandlung</li> <li>• Kosten für die Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen</li> <li>• Kosten einer Re-Transplantation nach Transplantatversagen</li> <li>• Kosten der Dialyse nach Transplantatversagen.</li> </ul>				

Tabelle 3-19: Weitere GKV-Leistungen, die im Zusammenhang mit Nierentransplantation und Immunsuppression stehen – Kosten pro Einheit

Zusätzliche Kosten	Kosten pro Einheit	Quelle
Behandlung der Hyperlipidämie und Hypertonie	106 Euro/Jahr (Lipidsenkende Therapie) 256 Euro/Jahr (Anti-Hypertensive Therapie)	(24)
Behandlung des Diabetes	2.507 Euro direkte Kosten pro Jahr aus der KoDiM-Erhebung von 2006	(26)
Akute Abstoßung	2.978 Euro	(27)
Re-Transplantation	17.560 Euro	(27)
Dialyse	54.777 Euro/Jahr	(29)

Die weiterführenden Kosten sind der Literatur entnommen. Die Behandlung der **Hyperlipidämie** und der **Hypertonie** wurden anhand einer Generika-basierten Arzneimitteltherapie berechnet. DDD-Kosten von Simvastatin = 0,29 Euro, dies entspricht 106 Euro/Jahr; Tagestherapiekosten der Hypertonie (Kombinationsprodukt) beläuft sich auf 0,70 Euro DDD-Kosten oder 256 Euro Jahrestherapiekosten (24). Auch die Entwicklung eines neuen **Diabetes** (PTDM) unter immunsuppressiver Therapie wird häufig beschrieben und ist mit zusätzlichen Kosten verbunden. Eine Erhebung ergab direkte Kosten i.H.v. 2.507 Euro pro Jahr und Patient mit Diabetes Mellitus (25). Jedoch sind diese Kosten eher niedrig, so geht die CODE-2-Studie von 3.576 Euro pro Jahr und Patient aus (beide Studien zitiert in (26)).

Die Kosten für die Behandlung einer durch Biopsie festgestellten **akuten Abstoßungsreaktion** werden mit 2.978 Euro angegeben (27). Eine ältere Quelle spricht von höheren Kosten (9.638 Euro, (28)) für die Behandlung einer akuten Rejektion; es ist wahrscheinlich, dass diese Kosten für akute Abstoßungsreaktionen auf das frühere stationäre Erstattungssystem vor Einführung von DRGs zurückzuführen sind. So wurden für die Krankenhauskosten der DKG-NT benutzt, der nicht die Perspektive der GKV darstellt.

Die **Re-Transplantation** nach Verlust eines bereits transplantierten Organs wird bei Jürgensen et al (27) mit knapp 18.000 Euro angegeben, basierend auf den DRG-Katalog von 2007.

Die **Kosten der Dialyse** sind einer Publikation neueren Datums entnommen (29), in der die gesamten GKV-relevanten Kosten der Dialyse basierend auf allen Dialysepatienten eines Zentrums in Nordrhein-Westfalen erhoben wurden. Die Gesamtkosten von 54.777 Euro pro Jahr (Basisjahr 2006) beinhalten die Dialyse als solche (55 %), die Medikation (22 %; den größten Anteil haben dabei die Antianämika mit durchschnittlichen Kosten von 10.622 Euro pro Patient und Jahr), Krankenhausaufenthalte (14 %) und Transporte (8 %). Die Kosten stiegen signifikant mit steigendem Alter.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in *Tabelle 3-20* die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten *3.3.1* bis *3.3.4* entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d.h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt *3.2.3*, *Tabelle 3-5*, sowie Abschnitt *3.2.4*, *Tabelle 3-8*) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Während des stationären Aufenthalts sind die benötigten Immunsuppressiva durch die **DRG-Fallpauschale** abgedeckt. Die Fallpauschale umfasst alle Leistungen während dem stationären Aufenthalt (außer Zusatzentgelten), in der medikamentösen Behandlung vor allem die Induktionstherapie mit Antikörpern sowie die Gabe der häufig hoch dosierten Basisimmunsuppressiva. Gemäß der Fachinformation von Belatacept soll in der Induktionsphase ein Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonist der Belatacept-Behandlung hinzugefügt werden. In Deutschland steht derzeit nur Basiliximab als IL-2-Rezeptorantagonist zur Verfügung. Basiliximab wird ausschließlich stationär eingesetzt und führt somit nicht zu zusätzlichen Kosten in der ambulanten Berechnung. Die Fallpauschale gilt unabhängig von der Verwendung eines bestimmten immunsuppressiven Regimes, so dass der Versicherungsgemeinschaft der GKV im stationären Bereich durch die Verwendung eines neuen Immunsuppressivums keine zusätzlichen Kosten entstehen. **Aus diesem Grund werden stationäre Aufenthalte bzw. die dort anfallenden Arzneimittelgaben nicht in die Jahrestherapiekosten eingerechnet.**

Um die Vergleichbarkeit der immunsuppressiven Therapien in Bezug auf ihre Jahrestherapiekosten zu gewährleisten, werden das **erste Therapiejahr nach Transplantation** (einschließlich Initialphase) und die **Folgejahre** (nur Erhaltungsphase) getrennt dargestellt. Allerdings bleiben die große Unsicherheit in Bezug auf die individualisierten Regime sowie die mangelnden Informationen bzgl. der Art und der Häufigkeit der Blutspiegelmessungen sowie anderer engmaschiger Kontrollen erhalten. Auch das Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen in den ersten Monaten nach Transplantation beeinflusst die Behandlungsregime und kann in dem hier geforderten Vergleich der Kosten aufgrund der dadurch bedingten Variation der Therapie nicht abgebildet werden. Im ersten Jahr nach Transplantation sind bei allen Immunsuppressiva noch zusätzlich die Kosten der CMV-Prophylaxe (bei 20% der Patienten) anzusetzen. Diese Kosten summieren sich für die 20% der Patienten auf knapp 2 Mio. Euro.

Für die Berechnung der Kosten der Kombinationstherapie mit Mycophenolsäure und Prednisolon wurde sowohl für Belatacept als auch die Vergleichstherapien angenommen, dass die Dosierung der Begleittherapie identisch ist.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie, Begleitmedikation)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Erstes Jahr nach Transplantation</b> (einschließlich Initialphase)			
Belatacept (Nulojix) <sup>1</sup>	Nierentransplantatempfänger Erstes Jahr nach Trans- plantation (einschließlich Initialphase) <sup>2</sup> <b>(Annahme für 2012: 2.100 de-novo Patienten)</b>	<b>20.730</b>	<b>43.533.000</b>
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )		4.441	9.326.100
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		49	102.900
<b>Summe Belatacept + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>25.220</b>	<b>52.962.000</b>
Ciclosporin A (z.B. Sand- immun <sup>®</sup> Optoral)		5.769	12.114.900
Ciclosporin A (z.B. Ciclosporin Pro)		4.333	9.099.300
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )		4.441	9.326.100
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		49	102.900
<b>Summe Ciclosporin A (z.B. Sandimmun<sup>®</sup> Optoral) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>10.259</b>	<b>21.543.900</b>
<b>Summe Ciclosporin A (z.B. Ciclosporin Pro) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>8.823</b>	<b>18.528.300</b>
Weitere Vergleichstherapien			
Tacrolimus (z.B. Prograf <sup>®</sup> )	Nierentransplantatempfänger Erstes Jahr nach Trans- plantation (einschließlich Initialphase) <sup>2</sup> <b>(Annahme für 2012: 2.100 de-novo Patienten)</b>	8.520	17.892.000
Tacrolimus (z.B. Tacro- limus Hexal <sup>®</sup> )		7.478	15.703.800
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )		4.441	9.326.100
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		49	102.900
<b>Summe Tacrolimus (z.B. Prograf<sup>®</sup>) + Mycophenol- säure + Prednisolon</b>		<b>13.010</b>	<b>27.321.000</b>
<b>Summe Tacrolimus (z.B. Tacrolimus Hexal) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>11.968</b>	<b>27.072.541</b>
Sirolimus (Rapamune <sup>®</sup> )		8.862	18.610.200

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie, Begleitmedikation)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )		4.441	9.326.100
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		49	102.900
<b>Summe Sirolimus (z.B. Rapamune) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>13.352</b>	<b>28.039.200</b>
Everolimus (Certican <sup>®</sup> )		7.169	15.054.900
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )		4.441	9.326.100
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		49	102.900
<b>Summe Everolimus (z.B. Certican<sup>®</sup>) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>11.659</b>	<b>24.483.900</b>
Zusätzlich fallen im ersten Jahr nach Transplantation bei allen Immunsuppressiva noch die Kosten der CMV-Prophylaxe (bei 20 % der Patienten) an = 1.939.741 Euro gesamt.			
<b>Folgejahre nach Transplantation - Erhaltungsphase</b>			
Belatacept (Nulojix <sup>TM</sup> ) <sup>1</sup>	Nierentransplantatempfänger	<b>18.577</b>	<b>14.267.136</b>
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )	Folgejahr nach Transplantation (ausschließlich Erhaltungsphase) <sup>2</sup> <b>(Annahme für 2012: 768 Patienten in Erhaltungsphase)</b>	4.618	3.546.624
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		43	33.024
<b>Summe Belatacept + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>23.238</b>	<b>17.846.784</b>
Ciclosporin A (z.B. Sandimmun <sup>®</sup> Optoral)		5.257	4.037.376
Ciclosporin A (z.B. Ciclosporin Pro)		3.971	3.049.728
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )		4.618	3.546.624
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		43	33.024
<b>Summe Ciclosporin A (z.B. Sandimmun Optoral) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>9.918</b>	<b>7.617.024</b>
<b>Summe Ciclosporin A (z.B. Ciclosporin Pro) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>	<b>8.632</b>	<b>6.629.376</b>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie, Begleitmedikation)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Weitere Vergleichstherapien			
Tacrolimus (z.B. Prograf <sup>®</sup> )	Nierentransplantatempfänger Folgejahr nach Transplantation (ausschließlich Erhaltungsphase) <sup>2</sup> <b>(Annahme für 2012: 768 Patienten in Erhaltungstherapie)</b>	8.568	6.580.224
Tacrolimus (z.B. Tacrolimus Hexal <sup>®</sup> )		7.385	5.671.680
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )		4.618	3.334.196
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		43	33.024
<b>Summe Tacrolimus (z.B. Prograf<sup>®</sup>) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>13.229</b>	<b>10.159.872</b>
<b>Summe Tacrolimus (z.B. Tacrolimus Hexal) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>12.046</b>	<b>9.251.328</b>
Sirolimus (Rapamune <sup>®</sup> )		9.582	7.358.976
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )		4.618	3.546.624
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		43	33.024
<b>Summe Sirolimus (z.B. Rapamune) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>14.243</b>	<b>10.938.624</b>
Everolimus (Certican <sup>®</sup> )		7.551	5.799.168
Mycophenolsäure (Myfortic <sup>®</sup> )		4.618	3.546.624
Prednisolon (z.B. Prednisolon ratiopharm <sup>®</sup> )		43	33.024
<b>Summe Everolimus (z.B. Certica n<sup>®</sup>) + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>		<b>12.212</b>	<b>9.378.816</b>
1: Annahme: Restmengen werden verworfen			
2: Basierend auf den Annahmen zur Patientenpopulation im Jahr 2012 (Kapitel 3.2)			
<b>a:</b> Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Mycophenolsäure (Myfortic<sup>®</sup>) wurde aufgrund geringerer Kosten durch die verfügbaren größeren Packungen ausgewählt.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten aus den Dosierungen und Packungsverbräuchen (basierend auf Tabelle 3-13) sind in (13) detaillierter erklärt.

Tabelle 3-21: Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation in 2012: Summe Initial- und Erhaltungsphase

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten Initialphase (erstes Jahr nach Transplantation) für die Gesamtpopulation (2.100 Patienten <sup>1</sup> ) in Euro	Jahrestherapiekosten Erhaltungsphase (Folgejahr nach Transplantation) für die Gesamtpopulation (768 Patienten <sup>1</sup> ) in Euro	Summe Jahrestherapiekosten (Gesamtpopulation) in Euro
<b>Belatacept + Mycophenolsäure + Prednisolon<sup>1</sup></b>	<b>52.962.000</b>	<b>17.846.784</b>	<b>70.808.784</b>
<b>Ciclosporin gewichtet<sup>2</sup> + Mycophenolsäure + Prednisolon</b>	<b>20.940.780</b>	<b>7.419.494</b>	<b>28.360.274</b>
Ciclosporin A (z.B. Sandimmun <sup>®</sup> Optoral) + Mycophenolsäure + Prednisolon	21.543.900	7.617.024	29.160.924
Ciclosporin A (z.B. Ciclosporin Pro) + Mycophenolsäure + Prednisolon	18.528.300	6.629.376	25.157.676
Weitere Vergleichstherapien			
Tacrolimus gewichtet <sup>3</sup> + Mycophenolsäure + Prednisolon	27.211.590	10.114.445	<b>37.326.035</b>
Tacrolimus (z.B. Prograf <sup>®</sup> ) + Mycophenolsäure + Prednisolon	27.321.000	10.159.872	<b>37.480.872</b>
Tacrolimus (z.B. Tacrolimus Hexal) + Mycophenolsäure + Prednisolon	27.072.541	9.251.328	<b>36.323.869</b>
Sirolimus (Rapamune <sup>®</sup> ) + Mycophenolsäure + Prednisolon	28.039.200	10.938.624	<b>38.977.824</b>
Everolimus (Certican <sup>®</sup> ) + Mycophenolsäure + Prednisolon	24.483.900	9.378.816	<b>33.862.716</b>
1: Basierend auf den Annahmen zur Patientenpopulation im Jahr 2012 (Kapitel 3.2)			
2: 80% Original Ciclosporin und 20% generisches Ciclosporin (2)			
3: 95% Original Tacrolimus und 5% generisches Ciclosporin (basierend auf (2))			
Kosten der CMV-Prophylaxe, die bei allen immunsuppressiven Therapien bei 20% der Patienten durchgeführt wird, sind nicht inkludiert.			

Es wäre wünschenswert an dieser Stelle eine genauere Abwägung der Kostenseite, z.B. durch eine umfassende **Krankheitskostenstudie** oder ein **Kosten-Effektivitätsmodell**, darstellen zu können. Diese würden erlauben, das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie sowohl in ihrem klinisch nachgewiesenen Nutzen als auch in den mit ihrer Anwendung assoziierten Kosten

gegenüberzustellen, um so eine transparente Analyse zu erhalten. Die Abfrage von Jahrestherapiekosten allein basierend auf den Anschaffungskosten des Arzneimittels sowie in der Fachinformation regelhaft genannter Leistungen greift zu kurz und kann in keinem Fall die für die Gesetzliche Krankenversicherung relevanten Kosten einer so schweren Erkrankung wie der terminale Niereninsuffizienz mit ihren zwei Behandlungsoptionen (Dialyse und Transplantation) sowie die Auswirkungen unterschiedlicher immunsuppressiver Therapien sachgerecht widerspiegeln.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Einstellung aller neu nierentransplantierten Patienten auf ein Belatacept-Regime (soweit sie nicht in den Gegenanzeigen der Fachinformation ausgeschlossen ist) ist theoretisch möglich, jedoch unwahrscheinlich. **Die medizinische Praxis als auch die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zeigen eine vorsichtige Selektion der immunsuppressiven Therapie durch die Transplantationsmediziner basierend auf den individuellen Risikofaktoren der Patienten.**

Die Zulassung von Belatacept hebt keine Patientengruppe speziell hervor und die Daten aus den klinischen Studien geben keinen Hinweis auf Subpopulationen, bei der oder bei denen der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre. Es ist dennoch davon auszugehen, dass Ärzte bei denjenigen Patienten Belatacept einsetzen, bei denen sie annehmen, dass sie von der Vermeidung der Nephrotoxizität und dem guten kardiovaskulären Profil besonders profitieren. Aufgrund der Erfahrungen in der Vergangenheit (vor allem die langsame Verbreitung der mTOR-Inhibitoren) ist mit einem **langsamen Anstieg der Versorgungsanteile** zu rechnen.

Folgende Besonderheiten in der immunsuppressiven Therapie beeinflussen die zu erwartenden Versorgungsanteile in den nächsten Jahren:

- Die Immunsuppression ist ein pharmakologisch komplexes und sensibles Therapiegebiet;
- Die Therapie wird individuellen Patientencharakteristika angepasst (vorsichtige Patientenauswahl);
- Es bestehen etablierte immunsuppressive Therapieprinzipien in den Behandlungszentren, die jahrelang erprobt wurden; ein hoher Anteil von Belatacept-Neueinstellungen ist unwahrscheinlich;

- Belatacept ist ein neues Therapieprinzip, welches nur bei *de-novo* Patienten eingesetzt werden kann;
- Die mTOR-Inhibitoren zeigen auch nach vielen Jahren eine sehr geringe Marktdurchdringung, und dies bei einem Zulassungsstatus, der auch den Wechsel von CNI-behandelten Patienten zulässt, also umfangreicher als der Status von Belatacept ist.

Aus diesen Gründen wird der Versorgungsanteil von Belatacept in den nächsten fünf Jahren bei den *de-novo* nierentransplantierten Patienten mit **3 % bis 15 % der für die Behandlung mit Belatacept geeigneten Patienten** angenommen. Diese Annahmen basieren auf der langsamen Entwicklung der zwei auf den Markt befindlichen mTOR-Inhibitoren, welche vor ca. zehn bzw. sieben Jahren auf dem deutschen Markt eingeführt wurden. Sie verfügen zusammen derzeit über einen Marktanteil in der Immunsuppression von ca. 18 % (in Euro) bzw. 7 % (in Einheiten) (30).

Versorgungskontext: Die Marktanteile der Immunsuppressiva können Hinweise zu den derzeitigen Versorgungsanteilen geben (Daten gemäß des IMS *Deutscher Pharmamarkt*, April 2011; (30)), jedoch nicht spezifisch für die Indikation Nierentransplantation. Die Daten geben auch keine Auskunft zu evtl. Kombinationstherapien aus CNI und mTOR-Inhibitoren. Ebenfalls sind keine Daten zur Neu-Einstellung nierentransplantierte Patienten auf ein immunsuppressives Regime verfügbar (*de-novo* Behandlung). Da die Nierentransplantation jedoch die häufigste Organtransplantation darstellt, können die Versorgungsanteile als Annäherung genommen werden. Demnach wird der Großteil der Patienten mit CNIs als Basisimmunsuppressiva behandelt (Ciclosporin hält ca. 48% Marktanteil in Zählseinheiten, Tacrolimus ca. 44%). Wie oben erwähnt konnten mTOR-Inhibitoren nur ca. 7% Marktanteil in Einheiten erreichen. Da Belatacept nur für erwachsene *de-novo* transplantierte Patienten zugelassen ist, kann es Versorgungsanteile nur aus dem sehr kleinen Bereich der Neueinstellungen erhalten. Gemäß den Berechnungen zu Inzidenz und Prävalenz sowie unter Beachtung der Belatacept Gegenanzeigen und Warnhinweise können maximal ca. 2.100 Patienten pro Jahr auf Belatacept eingestellt werden.

Kontraindikationen: Alle auf dem Markt befindlichen Immunsuppressiva müssen unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen eingesetzt und in dem Fall, dass Wechselwirkungen mit parallel gegebenen Arzneimitteln oder andere Nebenwirkungen auftreten, durch ein neues Behandlungsregime ersetzt werden. Wichtige Nebenwirkungen sind das Nachlassen der Nierenfunktion, schwere akute Abstoßungen, Infektionen, Verschlechterung des kardio-vaskulären Profils oder auch die Entwicklung einer bösartigen Erkrankung. Für Belatacept ist die EBV negative Serologie als Gegenanzeige aufgenommen; insgesamt werden keine weiteren Kontraindikationen genannt. Des Weiteren ist für Patienten, die unter aktiven Infektionen leiden oder einen positiven Tuberkulose-Test aufweisen, Belatacept nicht empfohlen. Auch sollte die Behandlung mit Belatacept bei Patienten mit einem Titer für Panel-reaktive Antikörper (PRA) >30 % nur sehr vorsichtig erwogen werden (4). Obwohl die Fachinformation keinen vollständigen Ausschluss dieser Patienten von der Belatacept-Behandlung fordert, kann davon ausgegangen werden, dass Ärzte diese Patienten nur in Ausnahmefällen mit Belatacept behandeln.

Abbruchraten: In der BENEFIT-Studie haben ca. 20 % der Patienten in den ersten 12 Monaten die Studie abgebrochen, und zwar sowohl in der Belatacept als auch in der Ciclosporin A-Gruppe

(31). Etwas höhere Abbruchraten zeigt die BENEFIT-EXT-Studie, die nur die Transplantation von ECD Organen untersuchte: hier lag die Diskontinuationsrate in den ersten 12 Monaten bei Belatacept bei 27 %, in der Ciclosporin A-Gruppe bei 30 %. (32). Die überwiegenden Gründe für den Studienabbruch waren bei beiden Medikamenten „Adverse Events“ und „Lack of efficacy“. Im zweiten Studienjahr brachen nur noch wenige Patienten die Studie ab. Nach 24 Monaten waren in der BENFIT Studie 78 % der Patienten im Belatacept LI Arm (also im Behandlungsarm mit der niedrigeren Dosierung, für welchen auch nur die Zulassung beantragt wurde) und 71 % im Ciclosporin A-Arm noch in der Studie; in der BENEFIT-EXT verblieben 68 % im Belatacept LI Arm und 63 % im CsA-Arm in der Studie (33). Die soeben veröffentlichten 3-Jahres-Daten der BENEFIT-Studie zeigen, dass insgesamt 25 % der Patienten im Belatacept LI Arm die Studie abbrachen, im Ciclosporin A-Arm waren es 33 % (34).

Unter Beachtung der Abbruchraten in den klinischen Studien BENFIT und BENEFIT-EXT kann die Annahme getroffen werden, dass ca. 75 % der auf Belatacept eingestellten Patienten im Jahr nach Transplantation eine Erhaltungstherapie mit Belatacept erhalten. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass es zu keinen weiteren Abbrüchen in den Folgejahren kommt.

Die Annahmen zu den **Versorgungsanteilen** in den Jahren 2011 bis 2015 kann [Tabelle 3-22](#) entnommen werden.

Tabelle 3-22: Erwartete Versorgungsanteile für Belatacept und Anzahl der Patienten bis 2015

	Zielpopulation (de-novo Nierentransplantation gemäß Belatacept Fachinformation)			Patienten auf Belatacept			
	De-novo	Erhaltungstherapie (75 %)	Gesamt	Erwarteter Versorgungsanteil von Belatacept	De-novo	Erhaltungstherapie (75 %)	Gesamt
2011	1.024*	0	<b>1.024</b>	3 %	31	0	<b>31</b>
2012	2.100	768	<b>2.868</b>	4 %	84	23	<b>107</b>
2013	2.152	2.343	<b>4.495</b>	6 %	129	86	<b>215</b>
2014	2.206	3.957	<b>6.163</b>	10 %	221	183	<b>403</b>
2015	2.261	5.612	<b>7.873</b>	15 %	339	348	<b>688</b>

\*Hälfte der errechneten Patientenpopulation, da Nulojix erst am 15.07.2011 in Deutschland eingeführt wurde

Patientenpräferenzen: Es kann keine Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich unterschiedlicher immunsuppressiver Therapien gemacht werden, da keine Informationen hierfür identifiziert werden konnten (siehe Informationsbeschaffung). Untersuchungen zu Patientenpräferenzen beziehen sich überwiegend auf den Vergleich transplantierte Patienten (die eine höhere

Lebensqualität aufweisen) mit Patienten, die eine (Hämo- oder Peritonial-) Dialyse erhalten (z.B. (35), (36))

Bzgl. des stationären und ambulanten Sektors sind bei der Transplantation beide Sektoren involviert: die Transplantation sowie die medikamentöse Einleitungsphase finden ausschließlich im Krankenhaus (Transplantationszentrum) statt. Ca. zwei bis drei Wochen dauert die stationäre Phase, im Anschluss wird der Patient meist im ambulanten Bereich des Transplantationszentrums weiterbehandelt, da dort die immunsuppressive Therapie beobachtet und ggf. angepasst wird. In den meisten Fällen wird der Patient nach ca. 3 bis 6 Monaten im niedergelassenen Bereich weiterbehandelt (Erhaltungsphase). Eine erneute Hospitalisierung findet bei schweren akuten Abstoßungsreaktionen, bei Transplantatversagen oder bei Re-Transplantation statt. Da Belatacept nur bei *de-novo* Patienten gegeben wird, findet die Einstellung zu 100 % in den Transplantationszentren statt. Gemäß der bereits existierenden Zusammenarbeit zwischen niedergelassenen Nephrologen und den Transplantationszentren, kann davon ausgegangen werden, dass die Versorgung qualitätskonform im niedergelassenen Bereich weitergeführt wird. Eine Ersteinstellung auf Belatacept im ambulanten oder niedergelassenen Bereich ist nicht vorgesehen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die beschriebenen Jahrestherapiekosten fallen unter Berücksichtigung realistischer erwarteter Versorgungsanteile um ein Vielfaches geringer aus. Die **erwarteten Jahrestherapiekosten** machen zwischen 3% und 9% der Jahrestherapiekosten basierend auf der gesamten möglichen Patientenpopulation in den ersten fünf Jahren nach Einführung von Belatacept aus (Tabelle 3-23)

Tabelle 3-23: Zu erwartende GKV-relevante Kosten bis 2015 unter Belatacept-Therapie

	Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation (de-novo Nierentransplantierte gemäß Belatacept Fachinformation) in Euro	Jahrestherapiekosten der Patienten auf Belatacept gemäß erwarteten Versorgungsanteilen (de-novo Nierentransplantierte gemäß Belatacept Fachinformation) in Euro	Realistische / Gesamtannahme in %
<b>De-novo und Patienten in Erhaltungsphase</b>			
2011	<b>25.831.592</b>	<b>774.948</b>	3,0%
2012	<b>70.808.784</b>	<b>2.653.725</b>	3,7%
2013	<b>108.724.628</b>	<b>5.256.046</b>	4,8%
2014	<b>147.591.314</b>	<b>9.813.471</b>	6,6%
2015	<b>187.429.667</b>	<b>16.648.631</b>	8,9%
Kosten der CMV-Prophylaxe, die bei allen immunsuppressiven Therapien bei 20% der Patienten durchgeführt wird, sind nicht inkludiert.			

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Kostensituation bei Immunsuppression zu identifizieren sowie die korrekten Kosten pro Einheit zu recherchieren. Dazu wurden im Mai und Juni 2011 **orientierende Literaturrecherchen** in den Datenbanken **EMBASE** und **PubMed** durchgeführt sowie relevante Websites (z.B. Kassenärztliche Bundesvereinigung) durchsucht. Eine Nachrecherche zu bestimmten Themen wurde in EMBASE und PubMed in der 47. KW 2011 vollzogen (letzte Suche am 23.11.2011). Einschlusskriterien für die Artikelauswahl waren: Indikation: „Nierentransplantation“, Patientenpopulation: „Anwendung am Menschen“, Alter: „über 18 Jahre“, Suchzeitraum: „2001-2011“ und Sprache: englisch; deutsch. Ausschlusskriterien waren nicht-renale Transplantationen, experimentelle Fragestellungen und „Anwendung bei Kindern“. Es wurden jeweils die Abstracts gesichtet und von zwei unabhängigen Reviewern auf Relevanz geprüft. Es wurden auch Freihandsuchen im Internet durchgeführt sowie weitere Primärliteratur aus den Bibliographien identifizierter Referenzen verwendet. Zusätzlich wurden zu Validierungszwecken Expertengespräche geführt, sowohl mit niedergelassenen als auch mit in Klinik tätigen Nephrologen (jeweils den Leitern der Nephrologischen Abteilung), die nierentransplantierte Patienten in Deutschland versorgen. Ziel war, die aus internationalen wissenschaftlichen Artikeln gewonnen Aussagen ggf. in Bezug auf die deutsche Behandlungswirklichkeit zu ergänzen.

Die Fachinformationen waren die Grundlage für die Aussagen zur Behandlungsdauer und zu den Dosierungen (4-11). Ebenfalls wurden die vom G-BA angefragten DDD für die Verbräuche der Arzneimittel aus der aktuellsten Veröffentlichung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (14) hinzugezogen. Bzgl. der Arzneimittelpreise wurde eine Abfrage der IFA-Datenbank am 1.11.2011 gemacht, andere Kosten wurden aus den aktuellen Nachschlagewerken (Einheitlicher Bewertungsmaßstab über KBV website, DRG-Katalog 2011) genommen. Die Markt- bzw. Versorgungsanteile der Basisimmunsuppressiva im April 2011 (gemessen an ihrem Umsatz in Euro und in Einheiten) wurden von der IMS Health GmbH & Co. bezogen (30); die Gewichtung zwischen generischem Ciclosporin und Originalciclosporin, sowie zwischen generischem und Original Tacrolimus wurde im November 2011 von der IMS Health bezogen (2).

Um die immunsuppressive Behandlung mit Prednisolon und MPA in der deutschen Behandlungswirklichkeit richtig zu beschreiben, wurde eine Internet Recherche durchgeführt, die den Behandlungsalgorithmus von Suwelack (15) (Transplantationszentrum Münster) hervorbrachte sowie den Übersichtsartikel von Schrem et al (12) aus dem Deutschen Ärzteblatt.

Die Suche nach dem Anteil der Patienten, welche einer CMV-Prophylaxe zugeführt werden, wurde am 23.11.2011 in PubMed ohne Limitierung bzgl. der Jahreszahlen durchgeführt (#CMV-prophylaxis AND #transplantation). Es wurden die Artikel von Sagedal et al. (22) und Limaye et al. (23) ausgewählt. Um die durchschnittliche Dauer der CMV Prophylaxe nach

Nierentransplantation bestimmen zu können, wurde am 23.11.2011 eine zusätzliche orientierende Internet Recherche durchgeführt, welche das Behandlungsprotokoll des Transplantationszentrums Freiburg (19) ergab. Eine gezielte Suche nach dem durchschnittlichen Gewicht von Nierentransplantatempfängern in Embase führte zur Identifizierung von (17) (Suchterms: body mass index; kidney transplantation; renal transplantation; graft function).

Eine weiterführende Recherche in PubMed zu den **Kosten der Therapie** für die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland führte zu 16 Ergebnisse (Durchführung der Recherche am 3.6.2011; Suchbegriffe: #cost and #Germany and # renal/kidney transplantation) sowie 23 Treffern (Suchbegriffe: #cost and #Germany and #dialysis). Aus den Ergebnislisten wurden Hagenmeyer (28) und Icks (29) ausgewählt, da sie für das Kapitel 3.3. als relevant eingestuft wurden. (27) war bereits in der Recherche zu 3.1 identifiziert worden. Die spezielle Suche nach Studien zu den Kosten des Diabetes Mellitus in Deutschland erbrachten die Publikationen (25) (26).

Zu 3.3.6. wurden für die Diskussion der Abbruchraten die Publikationen der zwei Phase III Studien zu Belatacept herangezogen. Die Artikel wurden bereits in einer früheren Recherche identifiziert. Für die Diskussion um Patientenpräferenzen wurden mehrere PubMed und Embase Recherchen am 23.11.2011 durchgeführt (Schlagworte: #renal or kidney transplantation and # immunosuppression and #preferences or # patient preferences or # quality of life). Die Ergebnisse wurden anhand ihrer Abstracts durchsucht, jedoch konnten keine Publikationen zu Präferenzen bezüglich der immunsuppressiven Therapie identifiziert werden.

Zur detaillierten Darstellung der allgemeinen Informationsbeschaffung und zur Verschlagwortung in MedLine (PubMed) siehe auch Abschnitt 3.2.5 sowie Modul 2. Einige Artikel, die in 3.3. Eingang finden, wurden bereits in den Recherchen zu den vorherigen Kapiteln identifiziert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) WHO, whocc.no. Drug costs [Last Access: 21.12.2011]. [www.whocc.no](http://www.whocc.no) . 11-5-2011.
- (2) IMS Health. IMS-DPM Original Generika-Split Oktober 2011.
- (3) Charité Transplantationszentrum. Immunsuppression [Last Access: 21.12.2011]. <http://transplantation-cbf.charite.de/patienten/transplantation/immunsuppression/> . 14-11-2011.
- (4) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1-9-2011.
- (5) TEVA. Ciclosporin Pro. 2011.
- (6) Novartis Pharma. Fachinformation Sandimmun®. 2010.
- (7) Astellas. Fachinformation Prograf® Hartkapseln. 2010.
- (8) Pfizer. Fachinformation Rapamune® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. 2011.
- (9) Novartis Pharma. Fachinformation Certican® Tabletten. 2009.
- (10) Novartis Pharma. Fachinformation Myfortic® 180 mg/- 360 mg Tabletten. 1-1-2011.
- (11) Ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednisolon-ratiopharm® Tabletten. 1-8-2010.
- (12) Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Nachsorge bei Organtransplantierten. Deutsches Ärzteblatt 2009; 106(9):148-156.
- (13) Bristol-Myers Squibb. Berechnungsschritte von den Jahresdurchschnittsverbräuchen über die Packungsverbräuche zu den Jahrestherapiekosten pro Patient und Patientenpopulation. 2011.
- (14) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. 2011. Wissenschaftliches Institut der AOK; Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
- (15) Suwelack B. Standard Immunsuppression nach Nierentransplantation. 1-1-2011.
- (16) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007; 357:2562-2575.
- (17) Rettkowski O, Wienke A, Hamza A, Osten B, Fornara P. Low body mass index in kidney transplant recipients: risk or advantage for long-term graft function? Transplant Proc 2007; 39(5):1416-1420.
- (18) G-DRG Browser. A17B. 1-1-2010.

- (19) Röthele E, Schwertfeger E. CMV-Infektion nach NTX/PTX [Last Access: 21.12.2011]. [http://skl13.ukl.uni-freiburg.de/k/med/aim4/de/pix/pdf/standard\\_cmv-infektionen-nach-ntx\\_200412.pdf](http://skl13.ukl.uni-freiburg.de/k/med/aim4/de/pix/pdf/standard_cmv-infektionen-nach-ntx_200412.pdf) . 1-12-2004.
- (20) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 10 Abs. 1 AM-NutzenV (Übergangsregelung). 6-10-2011.
- (21) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Arztgruppen EBM, Laborarzt. 8-6-2011.
- (22) Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 70(8):1166-1174.
- (23) Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *The Lancet* 2000; 356:645-649.
- (24) Schwabe U, Paffrath D. Antihypertonika; Lipidsenkende Mittel. *Arzneiverordnungsreport 2010*. Heidelberg: Springer Verlag GmbH, 2010: 389-407; 665 - 680.
- (25) Köster I, von Ferber L, Hauner H, Die Kosten des Diabetes mellitus - Ergebnisse der KoDiM-Studie). 2005.
- (26) Neubauer AS, Deuschle M, Marshall D, Wener C, L'Italien G-J. Gesellschaftliche und krankenkassenspezifische Kosten von Diabetes und koronarer Herzerkrankung als Folgeerkrankungen der Schizophrenietherapie in Deutschland. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2009;95-103.
- (27) Jürgensen JS, Arns W, Haß B. Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *Eur J Health Econ* 2009; 11(1):15-25.
- (28) Hagemeyer EG, Häussler B, Hempel E, Grannas G, Kalo Z, Kilburg A et al. Resource use and treatment costs after kidney transplantation: impact of demographic factors, comorbidities, and complications. *Transplantation* 2004; 77(10):1545-1550.
- (29) Icks A, Haastert B, Gandjour A, Chernyak N, Rathmann W, Giani G et al. Costs of dialysis - a regional population - based analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 25(5):1647-1652.
- (30) IMS. IMS DPM (Der Pharmazeutische Markt). April 2011.
- (31) Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3):535-546.
- (32) Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3):547-557.

- (33) Larsen CP, Grinyo J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Breshahan B et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation* 2010; 90(12):1528-1535.
- (34) Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J et al. Three-Year Outcomes from BENEFIT, a Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group Study in Adult Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2011.
- (35) Liem Y, Bosch J, Hurst FP. Preference-Based Quality of Life of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in Health* 2008; 11(4):733-741.
- (36) Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhanelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc* 2011; 43(1):376-379.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Behandlung mit Belatacept sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung im Umgang mit einer immunsupprimierenden Therapie und Nierentransplantationspatienten verfügt. (1)

Insgesamt stellt die Immunsuppression einen schweren Eingriff in das Immunsystem dar und sollte engmaschig kontrolliert werden. Aufgrund der langjährigen Erfahrung im Umgang mit immunsupprimierten Patienten herrscht sowohl in den Transplantationszentren als auch bei niedergelassenen Nephrologen eine qualitative sehr hochwertige Versorgung vor. Die Einbestellung des Patienten alle 4 bis 6 Wochen ist Standard und ist u.a. bedingt durch die regelmäßigen Therapiespiegelmessung bei den geläufigen Immunsuppressiva sowie therapiebedingten Nebenwirkungen, wie z.B. den Bluthochdruck oder Diabetes. Viele dieser Kontrollen sind unter Belatacept nicht nötig, jedoch sorgt die 4-wöchentliche intravenöse Gabe dafür, dass die Patienten auch weiterhin in der notwendigen Nachsorge verbleiben. Belatacept wird 4-wöchentlich als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.

Die Gegenanzeigen und Warnhinweise sind in der **Fachinformation** von Belatacept aufgeführt. U.a. werden potentielle Gefahren aus infusionsbedingten Reaktionen, von Infektionen sowie der sehr seltenen Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung (PTLD) erläutert. Letztere Gefahr wurde durch den Ausschluss EBV negativer Patienten von der Behandlung mit Belatacept begegnet. Des Weiteren ist eine Cytomegalie-Virus-Infektion Prophylaxe und eine Pneumocystis pneumonia-Prophylaxe empfohlen. Auch sollten Patienten vor Beginn der Therapie auf Tuberkulose und eine latente Infektion untersucht werden.

Da immunsupprimierte Patienten ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs aufweisen, sollte auch unter Belatacept die Exposition gegenüber UV-Licht begrenzt werden.

Bei gleichzeitiger Verwendung von Belatacept und anderen immunsupprimierenden Mitteln soll beachtet werden, dass keine höheren Dosen als die empfohlenen eingesetzt werden, um das Risiko für Malignome und opportunistische Infektionen nicht zu erhöhen. Zur Verhinderung akuter Abstoßungsreaktionen sollten Lymphozyten-depletierende Therapien nur mit großer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten, die möglicherweise von Belatacept auf ein anderes immunsupprimierendes Arzneimittel umgestellt werden, sollten Ärzte die Halbwertszeit von 8 bis

10 Tagen von Belatacept beachten, um eine Unter- oder Über-Immunsuppression nach dem Abbruch von Belatacept zu vermeiden.

Auch kann eine immunsupprimierende Therapie die Antwort auf eine Impfung beeinflussen. Daher können Impfungen während der Behandlung mit Belatacept weniger wirksam sein. Die Verwendung von Lebendvakzinen sollte vermieden werden.

Für die ausführliche Beschreibung spezieller Situationen möchten wir auf die **Fachinformation von Nulojix und die Informationen zum Risiko-Management Plan** gemäß EPAR ([Tabelle 3-24](#)) verweisen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Bedingungen für den sicheren und wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse. (1)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Tabelle 3-24: Zusammenfassung Risk Management Plan gem. EPAR

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Wichtige identifizierte Risiken:</b>		
<p>Wichtiges identifiziertes Risiko 1 – PTLD, überwiegend im ZNS lokalisiert</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für PTLD und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologie-Studien nach der Markteinführung (Protokolle IM103089 und IM103075)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gegenanzeigen bei Patienten, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist. (SPC, Abschnitt 4.3) (zusätzlich).</li> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig).</li> </ul> <p><i>In den Phase 2- und 3-Studien (3 Studien) war die Inzidenz einer PTLD bei Belatacept-behandelten Patienten höher als bei Ciclosporin-behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Belatacept-behandelte Transplantatempfänger, die seronegativ bezüglich EBV sind, haben ein höheres PTLD-Risiko als EBV-positive Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Die EBV-Serologie sollte vor der Gabe von Belatacept abgeklärt werden. Transplantatempfänger, die EBV-seronegativ sind oder deren Serostatus unbekannt ist, sollten Belatacept nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).</i></p> <p><i>Zusätzlich zum negativen EBV-Serostatus umfassen andere bekannte Risikofaktoren für eine PTLD eine Cytomegalie-Virus-Infektion (CMV) und eine T-Zell-depletierende Therapie, welche in Phase 3-Studien bei Belatacept-behandelten Patienten häufiger angewendet wurde, um eine akute Abstoßung zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).</i></p> <p><i>Eine PTLD trat bei Belatacept-behandelten Patienten am häufigsten im Zentralnervensystem (ZNS) auf. Ärzte sollten bei der Differentialdiagnose von Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen eine PTLD in Betracht ziehen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>• Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtiges identifiziertes Risiko 2 – Infektionen Schwere Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für ausgewählte Infektionen</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <i>Die Verwendung von Immunsuppressiva, einschließlich Belatacept, kann die Anfälligkeit für Infektionen, einschließlich tödlichen Infektionen, opportunistischen Infektionen, Tuberkulose und Herpes (siehe Warnhinweis unten für Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)) erhöhen.</i></li> <li>• Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>• Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>
Schwere Virusinfektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“.</li> <li>• Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>• Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>
Schwere Herpesinfektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig) Siehe „Schwere Infektionen“.</li> <li>• Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>• Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>
Schwere CMV-Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“. <i>Eine CMV-Prophylaxe wird für mindestens 3 Monate nach der Transplantation empfohlen, besonders für Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine CMV-Infektion. Eine Pneumocystis pneumonia-Prophylaxe wird für mindestens 6 Monate nach der Transplantation empfohlen.</i></li> <li>• Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>• Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Schwere Polyoma-Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“.</li> <li>Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>
ZNS-Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für Infektionen und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“.</li> <li>Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>
Schwere Pilzinfektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“.</li> <li>Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>
Tuberkulose	<ul style="list-style-type: none"> <li>Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für Infektionen und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien</li> <li>Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“.</li> </ul> <p><i>In klinischen Studien wurde Tuberkulose häufiger bei Patienten, die Belatacept erhielten, als bei Patienten, die Ciclosporin erhielten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Tuberkulose-Fälle trat bei Patienten auf, die derzeit oder vorher in Ländern mit einer hohen Tuberkulose-Prävalenz leben oder gelebt haben. Patienten sollten vor Beginn der Belatacept-Therapie auf Tuberkulose und eine latente Infektion untersucht werden. Vor der Anwendung von Belatacept sollte eine angemessene Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion eingeleitet werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtiges identifiziertes Risiko 3 – PML	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für ausgewählte Infektionen und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien für ausgewählte Infektionen</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <i>PML ist eine seltene, oft schnell voranschreitende und tödliche opportunistische Infektion des ZNS, die durch das JC-Polyomavirus hervorgerufen wird. In klinischen Studien mit Belatacept traten 2 PML-Fälle bei Patienten auf, die mit einer höheren Dosis Belatacept als dem empfohlenen Regime behandelt wurden. In den Belatacept-Studien zur Nierentransplantation wurde ein PML-Fall bei einem Patienten berichtet, der einen IL-2-Rezeptor-Antagonisten, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Corticosteroide als Begleittherapie erhalten hatte. In der Studie zur Lebertransplantation hatte der Patient MMF und Corticosteroide als Begleittherapie erhalten. Da eine hohe umfassende Immunsuppression mit einem erhöhten Risiko für PML und andere Infektionen assoziiert ist, sollte die empfohlene Dosis Belatacept und die der begleitenden Immunsuppressiva, einschließlich MMF oder MPA, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).</i></li> </ul> <p><i>Eine frühe Diagnose und Behandlung kann die Auswirkung einer PML möglicherweise abschwächen. Ärzte sollten bei der Differentialdiagnose von Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen eine PML in Betracht ziehen. PML wird normalerweise durch eine Untersuchung des Gehirns mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert, einschließlich Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), und durch einen Test auf das JC-Polyomavirus in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) durch Polymerasekettenreaktion (PCR). Wenn ein starker klinischer Verdacht auf PML besteht und die Diagnose einer PML nicht durch eine CSF-PCR und bildgebende Verfahren gestellt werden kann, sollte eine Biopsie des Gehirns in Betracht gezogen werden. Die Beratung mit einem Neurologen wird bei jedem vermuteten oder bestätigten Fall einer PML empfohlen.</i></p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p><i>Wenn eine PML diagnostiziert wird, wird eine Reduzierung oder der Abbruch der Immunsuppression unter Berücksichtigung des Risikos für das Transplantat empfohlen. Eine Plasmapherese kann die Entfernung von Belatacept beschleunigen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> <li>• Patienteninformationskarte (zusätzlich).</li> </ul>
<b>Mögliche bedeutende Risiken:</b>		
Mögliches bedeutendes Risiko 1 – Malignitäten (außer PTLD) einschließlich Hauttumore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig).</li> <li>• Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> </ul> <p><i>Zusätzlich zur PTLD haben Patienten, die immunsupprimierende Regimes, einschließlich Belatacept, erhalten, ein erhöhtes Risiko für Malignome, einschließlich Hautkrebs (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultraviolettem (UV) Licht sollte durch das Tragen von schützender Kleidung und durch die Verwendung einer Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor begrenzt werden.</i></p>
Mögliches bedeutendes Risiko 2 – Autoimmunprozesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen zu Autoimmunprozessen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig).</li> </ul> <p><i>Es gibt theoretische Bedenken, dass die Behandlung mit Belatacept das Risiko von Autoimmunprozessen erhöhen kann</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen – SPC, Abschnitt 4.8 (routinemäßig).</li> </ul>
Mögliches bedeutendes Risiko 3– Immunogenität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz – Überwacht in laufenden Phase-III-Studien</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – während des ersten Jahres neuer klinischer Studien monatliche Erfassung von Immunogenitätsproben vor der Infusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig).</li> </ul> <p><i>Die Sicherheit und Wirksamkeit einer erneuten Behandlung mit Belatacept wurden nicht untersucht. Wenn eine erneute Behandlung mit Belatacept nach einer längeren Behandlungspause in Betracht gezogen wird, sollte der potenzielle Einfluss vorbestehender Belatacept-Antikörper berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten, die keine kontinuierliche Immunsuppression erhalten haben.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen – SPC, Abschnitt 4.8</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Mögliches bedeutendes Risiko 4 – Infusionsbezogene Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen zu Überempfindlichkeit/infusionsbezogenen Reaktionen und Modul für eine erweiterte Erfassung von Patienten, bei denen bis 48 Stunden nach der Infusion Ereignisse auftraten (Immunogenitätsproben zu jedem Infusionszeitpunkt in Jahr 1 erfasst)</li> </ul>	<p>(routinemäßig).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <i>Bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf Belatacept oder einen der sonstigen Bestandteile in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten. In klinischen Studien wurde keine Anaphylaxie berichtet. Falls eine schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, sollte die NULOJIX-Therapie unverzüglich abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.</i></li> <li>• Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> </ul>
Mögliches bedeutendes Risiko 5 – Anwendung außerhalb der Zulassungsinformation (Off-Label-Anwendung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologie-Studien nach der Markteinführung (Protokolle IM103077 und IM103074) erfassen die Off-Label-Anwendung, insbesondere die Anwendung bei Lebertransplantatempfängern und Kindern.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gegenanzeigen (SPC, Abschnitt 4.3) Gegenanzeigen bei Patienten, die EBV-negativ sind oder deren Serostatus unbekannt ist (zusätzlich) und Anwendungsgebiete (Abschnitt 4.1) bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern (routinemäßig). <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Die Sicherheit und Wirksamkeit von Belatacept bei Lebertransplantatempfängern ist nicht nachgewiesen, deswegen wird die Anwendung nicht empfohlen. In einer Klinischen Phase 2-Studie in de novo Lebertransplantatempfängern wurde eine erhöhte Anzahl an Todesfällen bei 2 von 3 der untersuchten Belatacept-enthaltenden Behandlungsregimes beobachtet. Diese Belatacept-enthaltenden Behandlungsregime unterschieden sich von denen, die bei Nierentransplantatempfängern untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.1).</i></li> <li>• Unter „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ (SPC, Abschnitt 4.2) wird festgestellt, dass keine Daten für Kinder und Jugendliche vorliegen (routinemäßig).</li> </ul>
Mögliches bedeutendes Risiko 6 – Transplantatthrombose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• mit zielgerichtetem Fragebogen zu Allotransplantat-Thrombose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <i>Nach der Transplantation wurde bei Empfängern von Transplantaten von Spendern mit erweiterten Kriterien eine erhöhte Häufigkeit von Transplantatthrombose beobachtet (siehe</i></li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>Abschnitt 4.8).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8) (routinemäßig).</li> </ul>
<b>Wichtige fehlende Informationen:</b>		
Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz mit Überwachungsformular für Schwangerschaft und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung im US-Protokoll IM103061</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnungen und Risikoinformationen bei Schwangerschaft siehe „Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit“ (Abschnitt 4.6) (routinemäßig).</li> </ul> <p><i>Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Belatacept und bis zu 8 Wochen nach der letzten Behandlungsdosis wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen, da das mögliche Risiko für die embryonale/fötale Entwicklung unbekannt ist.</i></p>
Kinder und Jugendliche < 18 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologie-Studien nach der Markteinführung (Protokolle IM103089, IM103077 und IM103074)</li> <li>• Ein PIP (Pediatric Investigational Plan) wurde zur Prüfung durch die PDCO in der EU eingereicht. Der PIP wurde am 3. November 2008 angenommen (EMEA-Beschluss P/99/2008). Die Compliance-Prüfung des PIP wurde am 24. Juli 2009 abgeschlossen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ (SPC, Abschnitt 4.2) wird festgestellt, dass keine Daten für Kinder und Jugendliche vorliegen (routinemäßig).</li> </ul>
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (SPC, Abschnitt 4.2) (routinemäßig)</li> </ul> <p><i>In den Studien zur Nierentransplantation wurden keine Patienten mit Leberschäden untersucht, deswegen können bei Leberschäden keine Dosisänderungen von Belatacept empfohlen werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetische Eigenschaften (SPC, Abschnitt 5.2) (routinemäßig).</li> </ul> <p><i>Für Patienten mit Leberschäden sind keine Daten verfügbar.</i></p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Erneute Behandlung nach einer längeren Behandlungspause	<ul style="list-style-type: none"> <li>Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit einer erneuten Behandlung mit Belatacept wurden nicht untersucht. Wenn eine erneute Behandlung mit Belatacept nach einer längeren Behandlungspause in Betracht gezogen wird, sollte der potenzielle Einfluss vorbestehender Belatacept-Antikörper berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten, die keine kontinuierliche Immunsuppression erhalten haben.</i></li> </ul>

Quelle: Übersetzung aus (2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Bei Patienten, die möglicherweise von Belatacept auf ein anderes immunsupprimierendes Arzneimittel umgestellt werden, sollten Ärzte die Halbwertszeit von 8 bis 10 Tagen von Belatacept beachten, um eine Unter- oder Über-Immunsuppression nach dem Abbruch von Belatacept zu vermeiden. (1). Es sind keine Verlaufskontrollen (z.B. Blutspiegelmessungen) nötig.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurde ausschließlich auf die empfohlenen Dokumente zugegriffen: FI Nulojix und EPAR Nulojix 2011.

**3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- (1) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1-9-2011.
- (2) European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report Nulojix. 2011.