

IQWiG-Berichte – Nr. 126

**Belatacept –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-03
Version: 1.0
Stand: 12.04.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.01.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-03

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Gerd Schwietzer, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Heike Kölsch
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber
- Tatjana Janzen
- Marloes Kamphuis
- Frank Sandmann
- Yvonne-Beatrice Schüler
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Belatacept, Nierentransplantation, Nutzenbewertung

Keywords: Belatacept, Kidney Transplantation, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.3.1 Eingeschlossene Studien	7
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	14
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	31
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	35
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	36
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	38
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	38
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	38
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	38
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	41
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	44
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	44
2.7.2.3.2 Studienpool	45
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	46

2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	47
2.7.2.4.3	Ergebnisse	47
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	54
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	54
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	54
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	54
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	54
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	55
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	56
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	56
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	56
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	57
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	57
3	Kosten der Therapie	62
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	62
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	62
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	62
3.1.4	Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	65
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	66
3.2.1	Behandlungsdauer	66
3.2.2	Verbrauch	66
3.2.3	Kosten.....	66
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	67
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	68
3.2.6	Versorgungsanteile	69

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	69
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	71
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	71
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	71
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	72
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	72
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	72
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	75
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
6	Literatur	78
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel, direkter Vergleich Belatacept vs. Ciclosporin A.....	7
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Belatacept vs. Ciclosporin A....	9
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – Belatacept vs. Ciclosporin A.....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – Belatacept vs. Ciclosporin A.....	13
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Belatacept vs. Ciclosporin A.....	14
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – Belatacept vs. Ciclosporin A	15
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – Belatacept vs. Ciclosporin A	16
Tabelle 9: Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (dichotome Endpunkte) – Belatacept vs. Ciclosporin A	18
Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (stetige Endpunkte) – Belatacept vs. Ciclosporin A.....	20
Tabelle 11: Anzahl (%) Patienten mit SUEs mit einer relativen Häufigkeit ≥ 3 % in mindestens einer Behandlungsgruppe – Belatacept vs. Ciclosporin A.....	21
Tabelle 12: Belatacept vs. Ciclosporin A – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
Tabelle 13: SCD: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen – Belatacept vs. Ciclosporin A.....	34
Tabelle 14: Belatacept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	35
Tabelle 15: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte – Belatacept vs. Ciclosporin A	48
Tabelle 16: Überprüfung der Validität der Evidenz zur Verwendung der GFR als Surrogat, vom pU genannte Publikationen	59
Tabelle 17: Zusammenfassung – Belatacept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	72
Tabelle 18: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	74
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Gesamtmortalität, 36 Monate	23
Abbildung 2: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Transplantatverlust, 36 Monate.....	23
Abbildung 3: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Patienten- und Transplantatüberleben, 36 Monate	24
Abbildung 4: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität, 36 Monate.....	24
Abbildung 5: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, kardiorenale Erkrankungen, 36 Monate.....	25
Abbildung 6: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Summenscore körperliche Gesundheit, 36 Monate. Vorzeichen der Mittelwerte gewechselt zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtung	26
Abbildung 7: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Summenscore psychische Gesundheit, 36 Monate. Vorzeichen der Mittelwerte gewechselt zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtung	26
Abbildung 8: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Gesamtraten UE, 36 Monate	27
Abbildung 9: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Gesamtraten SUE, 36 Monate ...	27
Abbildung 10: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Therapieabbrüche wegen UE, 36 Monate.....	28
Abbildung 11: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, PTLD, inkl. verlängerter Nachbeobachtung	29
Abbildung 12: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, PTLD, während der Studie	29
Abbildung 13: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, PTDM, 36 Monate.....	30
Abbildung 14: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Malignitäten, 36 Monate	30
Abbildung 15: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Infektionen, 36 Monate	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CAN	Chronische Allograftnephropathie
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitoren
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DDD	Defined Daily Dose
DTG	Deutsche Transplantationsgesellschaft
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Extended Criteria Donors (Spender mit erweiterten Kriterien)
eGFR	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IL	Interleukin
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KI _o	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
LI	Less Intensive (geringere Dosis von Belatacept)
MI	More Intensive (intensivere Dosis von Belatacept)
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MTSOSDS	Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale
MW	Mittelwert
NBZ	Nüchternblutzucker
OR	Odds Ratio
p. o.	per os (oral)
PRA	Panelreaktive Antikörper
PTDM	Post-Transplant Diabetes Mellitus
PTLD	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen

Abkürzung	Bedeutung
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SCD	Standard Criteria Donors (Spender mit Standardkriterien)
SCr	Serumkreatinin
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire (Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 16.01.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belatacept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war, ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4, die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Ergebnisse

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

Gesamtmortalität

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

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Belatacept wie folgt bewertet:

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

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

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

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Belatacept wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für die folgende Indikation durchgeführt: für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Der pU benennt Ciclosporin A als zweckmäßige Vergleichstherapie und entspricht damit der folgenden, vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie: *„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.“*

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

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

Da die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation eine Langzeittherapie ist, wurden vom Institut – abweichend vom Vorgehen des pU – primär Daten zur maximalen Studiendauer der eingeschlossenen Studien (Erhebungszeitpunkt 36 Monate) berücksichtigt. Der pU zog zusätzlich auch Daten aus diesen Studien zum Zeitpunkt 12 Monate heran. Dabei ergab sich für 2 Endpunkte (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, PTDM) ein Anhalt für unterschiedliche Effekte abhängig vom Erhebungszeitpunkt. Da der pU keine aussagekräftigen Daten für eine Bewertung dieser Endpunkte im Zeitverlauf vorgelegt hat, wurde auch für diese Endpunkte ausschließlich die Auswertung zu Monat 36 berücksichtigt.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 30.11.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Belatacept (Studienliste des pU)
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Belatacept (letzte Suche am 19.12.2011, Recherchen des pU)
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Belatacept in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (Suchdatum 03.02.2012). Zudem fand eine Überprüfung der Informationsbeschaffung des pU unter Anwendung der vom Institut festgelegten Einschlusskriterien, welche hinsichtlich der Population (Berücksichtigung des EBV-Status gemäß Zulassung) maßgeblich von denen des pU abwichen, statt.

Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine zusätzlichen relevanten Studien, jedoch folgende Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool (3 Studien: IM103008, IM103027 und IM103100):

Die seitens des pU eingeschlossene Studie IM103100 wurde aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, da ein Anteil von 43 % der eingeschlossenen Patienten einen negativen oder unbekanntem EBV-Serostatus aufwies. Für diese Patienten ist Belatacept gemäß Fachinformation kontraindiziert. Da der pU keine adäquaten Subgruppenanalysen zu den Patienten mit positivem EBV-Status vorgelegt hat, konnte diese Studie nicht berücksichtigt werden. Es konnten somit nur die Studien IM103008 und IM103027 in die Nutzenbewertung des Instituts einbezogen werden.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel, direkter Vergleich Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)
IM103008 (BENEFIT)	ja	ja	nein
IM103027 (BENEFIT-EXT)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Bewertung von Belatacept im direkten Vergleich mit Ciclosporin A bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation konnten 2 randomisierte kontrollierte Studien (IM103008 und IM103027) eingeschlossen werden.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 3 zeigt eine Charakterisierung der Studien, Tabelle 4 zeigt die Charakterisierung der in den Studien verwendeten Interventionen.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primäre Endpunkte; sekundäre Endpunkte ^b
IM103008	Randomisierte, partiell verblindete ^c , wirkstoffkontrollierte, multizentrische, klinische Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen (1:1:1)	Erwachsene <i>De-novo</i> -Nierentransplantatempfänger mit Transplantaten von nach Standardkriterien klassifizierten Spendern (SCD)	Belatacept MI (n=219) ^d Belatacept LI (n=226) Ciclosporin A (n=221)	3 Jahre mit Anschluss einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsperiode für Sicherheitsbewertungen	104 Studienzentren: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Türkei, Tschechische Republik, Ungarn, USA Januar 2006 – Juli 2010	Primär: 1. Kombiniertes Endpunkt (Patienten- und Transplantatüberleben), 2. Nierenfunktion, 3. akute Abstoßungsreaktion. Sekundär: Gesamtmortalität, Transplantatverlust, kardiovaskuläre Morbidität / Mortalität, kardiorenale Erkrankungen, unerwünschte Ereignisse, Posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung (PTLD), Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM), Malignität, Infektionen
IM103027	Randomisierte, partiell verblindete ^c , wirkstoffkontrollierte, multizentrische, klinische Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen. (1:1:1)	Erwachsene <i>De-novo</i> -Nierentransplantatempfänger mit Transplantaten von nach erweiterten Kriterien klassifizierten, verstorbenen Spendern (ECD)	Belatacept MI (n=184) ^d Belatacept LI (n=175) Ciclosporin A (n=184)	3 Jahre mit Anschluss einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsperiode für Sicherheitsbewertungen	79 Studienzentren: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, UK, USA März 2005 – Juni 2010	Primär: 1. Kombiniertes Endpunkt (Patienten- und Transplantatüberleben), 2. Nierenfunktion, 3. akute Abstoßungsreaktion. Sekundär: Gesamtmortalität, Transplantatverlust, kardiovaskuläre Morbidität / Mortalität, kardiorenale Morbidität, unerwünschte Ereignisse, Posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung (PTLD), Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM), Malignität, Infektionen

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

a: Patienten, bei denen eine Transplantation durchgeführt wurde.
b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
c: Studie für den Vergleich Belatacept (LI) vs. Ciclosporin A unverblindet.
d: Arm für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt (MI-Regime nicht zulassungskonform).
ECD: Spender mit erweiterten Kriterien; LI: geringere Dosis von Belatacept (less intensive); MI: intensivere Dosis von Belatacept (more intensive);
PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLT: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; SCD: Spender mit Standardkriterien

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Belatacept	Ciclosporin A	weitere Behandlungscharakteristika
IM103008	<p>0–1 Monate: Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4</p> <p>2–3 Monate: i.v. Belatacept 10 mg/kg in Woche 8 und 12</p> <p>4–12 Monate: Belatacept 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen</p> <p>Nach Monat 12 verblieben die Patienten bis Monat 36 auf der Erhaltungsdosis der Studienmedikation</p>	<p>Anfangs- Tagesdosis: Ciclosporin A oral 7 ± 3 mg/kg (4–10 mg/kg)</p> <p>0–1 Monate: Dosiseinstellung auf 150–300 ng/ml</p> <p>2–12 Monate: Dosiseinstellung auf 100–250 ng/ml</p>	<p>Alle Patienten erhielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i.v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ ▪ Mycophenolat-Mofetil: 2 g/Tag p.o. in geteilten Dosen ▪ Kortikosteroide (Startdosis 500 mg i.v. präoperativ; dann abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 2,5 mg/Tag oral bis Tag 15)
IM103027	<p>0–1 Monate: Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4</p> <p>2–3 Monate: Belatacept 10 mg/kg i.v. in Woche 8 und 12</p> <p>4–12 Monate: Belatacept 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen</p> <p>Nach Monat 12 verblieben die Patienten bis Monat 36 auf der Erhaltungsdosis der Studienmedikation</p>	<p>Anfangs- Tagesdosis: Ciclosporin A oral 7 ± 3 mg/kg (4–10 mg/kg)</p> <p>0–1 Monate: Dosiseinstellung auf 150–300 ng/ml</p> <p>2–12 Monate: Dosiseinstellung auf 100–250 ng/ml</p>	<p>Alle Patienten erhielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i.v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ ▪ Mycophenolat-Mofetil: 2 g/Tag p.o. in geteilten Dosen ▪ Kortikosteroide (Startdosis 500 mg i.v. präoperativ und dann abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 2,5 mg/Tag oral bis Tag 15)
i. v.: intravenously; p. o.: per os (oral)			

Bei den beiden eingeschlossenen Studien handelt es sich um Zulassungsstudien des pU bei Patienten mit Nierentransplantation. Beide Studien waren randomisiert, aktivkontrolliert und für die in der Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Studienarme (Belatacept LI und Ciclosporin A) nicht verblindet. Beide Studien schlossen neben der zulassungskonformen und für die Nutzenbewertung relevanten Belataceptdosierung (LI) noch einen weiteren Belataceptarm mit einer höheren Dosierung (MI) ein, der nicht der Zulassung entspricht und daher im Folgenden nicht weiter dargestellt wird (Tabelle 3 [3]). Die Verblindung der beiden Studien erfolgte lediglich für diese beiden Belataceptarme und ist somit für die vorliegende Bewertung nicht von Bedeutung. Die Studienaufnahme und Randomisierung der Patienten erfolgte in beiden Studien vor der Nierentransplantation. In der Studie IM103008 wurden initial 461 Patienten (Belatacept LI: 230 Patienten; Ciclosporin A: 231 Patienten) und in der Studie IM103027 385 Patienten (Belatacept LI: 193 Patienten, Ciclosporin A: 192 Patienten) in die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarme randomisiert. In die Bewertung eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, bei denen eine

Nierentransplantation durchgeführt wurde (IM103008: Belatacept LI 226 Patienten; Ciclosporin A 221 Patienten; IM103027: Belatacept LI 175 Patienten; Ciclosporin A 184 Patienten). Die Gesamtstudiendauer beider Studien umfasste eine Behandlungsperiode von 36 Monaten mit einer Nachbeobachtung von 8 Wochen für die Sicherheitsbewertungen. Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Studienmedikation (Belatacept oder Ciclosporin A) eine Induktionstherapie mit Basiliximab sowie Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroide. Nach Monat 12 verblieben die Patienten bis Monat 36 auf der Erhaltungsdosis der Studienmedikation.

Hinsichtlich der Vergleichsintervention Ciclosporin A ist anzumerken, dass die verabreichte Initialdosis von 7 ± 3 mg/kg (4 bis 10 mg/kg) unter der in der Fachinformation genannten Dosis von 10 bis 14 mg/kg liegt [4,5]. Nachfolgende Dosen wurden anhand der Serumkonzentrationen von Ciclosporin A adjustiert, die erste Serumspiegelbestimmung erfolgte an Tag 5 nach Transplantation. Auch die Gabe der Initialdosis konnte abweichend von der Fachinformation teils erst nach der Transplantation erfolgen. Auch wenn diese Vorgehensweisen von den Angaben der Fachinformation zu Ciclosporin A abweichen [4,5], so stellen sie nach Einschätzung des Instituts keine relevante Einschränkung dar. Zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.1.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie Gruppe	Patienteneigenschaften				Spendereigenschaften		
	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m (%)	Prätransplantation Anzahl: n (%)	EBV-Status positiv n (%)	Lebend- / Todspende (%)	Kalte Ischämiezeit [Stunden] MW (SD)
IM103008							
Belatacept	226	42,6 (13,4)	35,4 / 64,6	1–2: 5 (2,2) fehlend: 3 (1,3)	202 (89,4) ^b	57,1 / 42,9	lebend 1,3 (1,6) ^c verstorben 16,7 (6,4)
Ciclosporin A	221	43,5 (14,3)	25,3 / 74,7	1–2: 9 (4,1) fehlend: 4 (1,8)	184 (83,2) ^b	56,1 / 43,9	lebend 1,5 (2,8) ^d verstorben 16,7 (5,7)
IM103027							
Belatacept	175	56,1 (12,4)	36,3 / 73,7	nicht anwendbar ^e	156 (89,1) ^b	0,6 / 99,4 ^f	keine Lebendspende verstorben 21,2 (8,0) ^g
Ciclosporin A	184	55,7 (12,2)	37,0 / 63,0		168 (91,3) ^b	0 / 100	keine Lebendspende verstorben 19,4 (7,4) ^g
<p>a: Anzahl der randomisierten Patienten (ITT-Population). b: Prozentzahlen selbst berechnet. c: Keine Angaben zu den kalten Ischämiezeiten bei 2 Fällen. d: Keine Angaben zu den kalten Ischämiezeiten bei 3 Fällen. e: Prätransplantation war ein Ausschlusskriterium in der Studie IM103027. f: Berücksichtigung 1 Fall einer Lebendspende aufgrund einer Protokollabweichung, hierbei keine Angaben zur kalten Ischämiezeit. g: Standardabweichung selbst berechnet EBV: Epstein-Barr-Virus; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>							

In beiden Studien ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich Alter, Geschlecht und EBV-Status. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der Spenderkriterien. Während die Studie IM103008 Nierentransplantatempfänger mit Transplantaten von nach Standardkriterien klassifizierten Spendern (Standard Criteria Donors, SCD) einschloss, wurden in die Studie IM103027 Nierentransplantatempfänger mit Transplantaten von nach erweiterten Kriterien klassifizierten, verstorbenen Spendern (Extended Criteria Donors, ECD) eingeschlossen. Hieraus resultieren Unterschiede zwischen beiden Studienpopulationen; so ist das Alter der in die Studie IM103027 eingeschlossenen Patienten vergleichsweise höher als in der Studie IM103008. Der Anteil der Totspender und die kalten Ischämiezeiten sind in der Studie IM103008 geringer als in der Studie IM103027 (Tabelle 5).

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IM103008	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
IM103027	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie 4.3.2.1.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3):

- Gesamtmortalität
- Transplantatverlust
- Kombiniertes Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben
- Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Kombiniertes Endpunkt: kardiorenale Erkrankungen

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)
- Gesamtraten UE
- Gesamtraten SUE
- Therapieabbrüche wegen UE
- Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)
- Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)
- Malignitäten
- Infektionen

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte (Transplantatfunktion anhand der GFR, chronische Allograftnephropathie [CAN] und akute Abstoßungsreaktionen) heranzog. Zudem wurden seitens des Instituts zusätzlich folgende Endpunkte eingeschlossen: kombinierter Endpunkt: kardiorenale Erkrankungen, Malignitäten, Infektionen (zur Begründung der Auswahl von Endpunkten durch das Institut siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3).

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Gesamtmortalität	Transplantatverlust	Patienten- und Transplantatüberleben	Kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität	Kardiorenale Erkrankungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtraten UE	Gesamtraten SUE	Therapieabbrüche wegen UE	PTLD	PTDM	Malignitäten	Infektionen
IM103008	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
IM103027	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Studien- ebene	Endpunkt													
		Gesamtmortalität	Transplantatverlust	Patienten- und Transplantat- überleben	Kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität	Kardioresnale Erkrankungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtraten UE	Gesamtraten SUE	Therapieabbrüche wegen UE	PTLD	PTDM	Malignitäten	Infektionen	
IM103008	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
IM103027	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig

PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die seitens des Instituts als relevant erachteten Endpunkte kann von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden (siehe Tabelle 7). Dies gilt jedoch nicht für Subgruppenanalysen zu den vom Institut als relevant erachteten Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht, Status zu vorangegangenen Transplantationen und Status zu panelreaktiven Antikörpern (PRA-Wert). Im Dossier des pU waren zu diesen in den Studienprotokollen prädefinierten Subgruppen keine Daten zum bewertungsrelevanten Zeitpunkt 36 Monate verfügbar. Der pU legte nur Subgruppenanalysen zu 12 Monaten vor. Eine ggf. zu beobachtende Effektmodifikation in diesen Analysen wäre jedoch hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den Zeitpunkt 36 Monate nicht zu überprüfen gewesen und diese Analysen konnten daher nicht herangezogen werden. In der vorliegenden Bewertung konnte somit lediglich das Subgruppenmerkmal Spenderkriterium berücksichtigt werden, da dieses im Rahmen der Überprüfung auf Heterogenität zwischen den beiden eingeschlossenen Studien (IM103008: Standard Criteria Donors, IM103027: Extended Criteria Donors) zum Zeitpunkt 36 Monate untersucht werden konnte.

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde für beide Studien und alle Endpunkte mit einer Ausnahme als niedrig eingestuft. Die Ausnahme ist der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, der als subjektiver Endpunkt in offenen Studien grundsätzlich als hoch verzerrt anzusehen ist.

Diese Einschätzung stimmt für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nicht mit der Bewertung des pU überein, der für diese Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt hat. Das Institut schätzt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig ein, da es aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten von einer objektivierbaren Komponente ausgeht.

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl sowie zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Belatacept vs. Ciclosporin A bei Patienten mit Nierentransplantation zusammen. Die Daten aus Modul 4 des Dossiers des pU wurden um zusätzliche Endpunkte ergänzt. Seitens des Instituts wurden für alle Endpunkte Meta-Analysen (mit den verbleibenden 2 Studien) zur Berechnung der relativen Risiken durchgeführt.

Bei sehr geringen Ereignisraten (bei Ereigniszahlen von $\leq 1\%$ in mindestens 1 Zelle) pro Endpunkt (z. B. PTLD) wurde das Peto OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und für die Bewertung verwendet.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (dichotome Endpunkte) – Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunkt Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Gesamtmortalität						
IM103008	226	10 (4,4)	221	15 (6,8)	0,65 [0,30; 1,42]	0,289
IM103027	175	15 (8,6)	184	17 (9,2)	0,93 [0,48; 1,80]	0,839
Gesamt ^b	401	25 (6,2)	405	32 (7,9)	0,80 [0,48; 1,32]	0,386
Morbidität						
Transplantatverlust						
IM103008	226	9 (4,0)	221	10 (4,5)	0,88 [0,37; 2,12]	0,826
IM103027	175	21 (12,0)	184	23 (12,5)	0,96 [0,55; 1,67]	0,916
Gesamt ^b	401	30 (7,5)	405	33 (8,1)	0,94 [0,59; 1,50]	0,785
Patienten- und Transplantatüberleben^c						
IM103008	226	18 (8,0)	221	25 (11,3)	0,70 [0,40; 1,25]	0,245
IM103027	175	31 (17,7)	184	37 (20,1)	0,88 [0,57; 1,35]	0,583
Gesamt ^b	401	49 (12,2)	405	62 (15,3)	0,81 [0,58; 1,15]	0,240
Kardiovaskuläre Morbidität / Mortalität^d						
IM103008	226	11 (4,9)	221	12 (5,4)	0,90 [0,40; 1,99]	0,826
IM103027	175	7 (4,0)	184	11 (6,0)	0,67 [0,27; 1,69]	0,476
Gesamt ^b	401	18 (4,5)	405	23 (5,7)	0,79 [0,43; 1,45]	0,447
Kardiorenale Erkrankungen^e						
IM103008	226	24 (10,6)	221	26 (11,8)	0,90 [0,54; 1,52]	0,769
IM103027	175	33 (18,9)	184	38 (20,7)	0,91 [0,60; 1,39]	0,720
Gesamt ^b	401	57 (14,2)	405	64 (15,8)	0,91 [0,66; 1,26]	0,567
Nebenwirkungen						
UE						
IM103008	226	225 (99,6)	221	219 (99,1)	1,00 [0,99; 1,02]	0,577
IM103027	175	174 (99,4)	184	184 (100)	0,99 [0,98; 1,01]	0,356
Gesamt ^b	401	399 (99,5)	405	403 (99,5)	1,00 [0,99; 1,01]	0,930
SUE						
IM103008	226	131 (58,0)	221	150 (67,9)	0,85 [0,74; 0,99]	0,031
IM103027	175	139 (79,4)	184	146 (79,3) ^f	1,00 [0,90; 1,11]	1,00
Gesamt ^b					Heterogenität: Q = 3,34; df = 1; p = 0,068; I ² = 70,1 %	
Therapieabbrüche wegen UE						
IM103008	226	16 (7,1)	221	31 (14,0)	0,51 [0,28; 0,90]	0,018
IM103027	175	36 (20,6) ^f	184	44 (23,9) ^f	0,86 [0,58; 1,27]	0,5
Gesamt ^b					Heterogenität: Q = 2,29; df = 1; p = 0,130; I ² = 56,4 %	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (dichotome Endpunkte) – Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Endpunkt Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A	
	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
PTLD inkl. verlängerter Nachbeobachtung						
IM103008	226	2 (0,9)	221	1 (0,5)	1,91 [0,20; 18,46]	0,639
IM103027	175	4 (2,3) ^g	184	1 (0,5) ^g	3,54 [0,61; 20,67]	0,167
Gesamt ^b	401	6 (1,5)	405	2 (0,5)	2,81 [0,70; 11,30] ^h	0,146
PTLD während der Studie						
IM103008	226	2 (0,9)	221	1 (0,5)	1,91 [0,20; 18,46]	0,639
IM103027	175	3 (1,7) ⁱ	184	0 (0,0) ⁱ	4,78 [0,67; 34,21]	0,040
Gesamt ^b	401	5 (1,2)	405	1 (0,2)	3,22 [0,73; 14,25] ^h	0,123
PTDM						
IM103008	168 ^j	11 (6,5)	162 ^j	18 (11,1)	0,59 [0,29; 1,21]	0,154
IM103027	136 ^j	13 (9,6)	118 ^j	11 (9,3)	1,03 [0,48; 2,20]	0,994
Gesamt ^b	304	24 (7,9)	280	29 (10,4)	0,77 [0,44; 1,32]	0,333
Malignitäten						
IM103008	226	10 (4,4)	221	12 (5,4)	0,81 [0,36; 1,85]	0,647
IM103027	175	15 (8,6)	184	19 (10,3)	0,83 [0,44; 1,58]	0,588
Gesamt ^b	401	25 (6,2)	405	31 (7,7)	0,82 [0,50; 1,37]	0,454
Infektionen						
IM103008	226	185 (81,9)	221	176 (79,6)	1,03 [0,94; 1,13]	0,583
IM103027	175	144 (82,3)	184	151 (82,1)	1,00 [0,91; 1,10]	1,00
Gesamt ^b	401	329 (82,0)	405	327 (80,7)	1,02 [0,95; 1,09]	0,638
Angaben zu den Operationalisierungen aller Endpunkte finden sich in Abschnitt 2.7.2.4.3, Tabelle 15.						
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CZS-Methode nach [6]).						
b: Berechnung des Instituts, Gruppenunterschied und p-Wert aus einer Meta-Analyse.						
c: Operationalisierung Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1.3) des Dossiers, Anteil der Patienten mit Tod oder Transplantatverlust.						
d: Operationalisierung Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1.8) des Dossiers: kombinierter Endpunkt (definiert als Anteil der Patienten mit adjustiertem kardiovaskulärem Tod, adjustiertem Myokardinfarkt, adjustiertem ischämischem Schlaganfall oder Revaskularisierungseingriffen [chirurgisch oder perkutan]).						
e: Operationalisierung: Anteil der Patienten mit Tod, Transplantatverlust, nicht tödlichem Herzinfarkt, Schlaganfall.						
f: In Abweichung zu Modul 4 des pU wurden die korrekten Daten aus den Studienberichten entnommen.						
g: Daten Modul 4 des Dossiers, diese berücksichtigen jeweils einen zusätzlichen Fall von PTLD, der erst nach Monat 36 auftrat.						
h: Meta-Analyse, Modell mit festem Effekt für Peto OR bei Ereigniszahlen von 1 % und weniger in mindestens 1 Zelle.						
i: Daten aus Studienbericht, nur PTLD-Fälle, die innerhalb der Studiendauer von 36 Monaten auftraten.						
j: Anzahl der Patienten ohne Diabetes-mellitus-Vorerkrankung vor Transplantation.						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus						

Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (stetige Endpunkte) – Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunkt	Belatacept			Ciclosporin A			Belatacept vs. Ciclosporin A		
	Studie	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte zu Monat 36 MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte zu Monat 36 MW (SD)	Gruppenunterschied Differenz [KI]	p-Wert
SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit									
IM103008	203	42,7 (8,98)	49,1 (9,31)	190	42,3 (9,06)	47,4 (9,20)	1,6 [-0,2; 3,3]	0,077	
IM103027	143	43,2 (8,35)	46,2 (9,81)	145	43,4 (8,18)	43,7 (10,05)	2,6 [0,5; 4,7]	0,015	
Gesamt ^a						Hedges' g:	0,21 [0,06; 0,36]	0,006	
SF-36 Summenscore psychische Gesundheit									
IM103008	203	44,2 (12,93)	49,1 (10,63)	190	44,2 (12,30)	46,6 (11,71)	2,5 [0,4; 4,5]	0,0186	
IM103027	143	46,7 (12,40)	48,2 (11,85)	145	45,1 (12,13)	47,7 (11,43)	-0,2 [-2,5; 2,2]	0,8922	
Gesamt ^a						Hedges' g	0,14 [-0,03; 0,32]	0,111	
a: Berechnung des Instituts, Gruppenunterschied und p-Wert aus einer Meta-Analyse. KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung									

In Ergänzung zu den Ergebnissen zur Gesamtrate der SUEs zeigt die folgende Tabelle 11 die Anzahl der Patienten mit spezifischen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die Darstellung enthält alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die in mindestens einer Studie in einer der beiden Behandlungsgruppen bei ≥ 3 % der Patienten auftraten.

Bei der Sichtung dieser Daten wird deutlich, dass für den Endpunkt SUE – und damit auch analog für die Endpunkte UE und Therapieabbrüche wegen UE – Ereignisse miterfasst wurden, welche auch Nutzenparameter betreffen (z. B. Transplantatverlust). Die Ereignisraten bei den 3 Endpunkten UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE wurden somit durch den Nutzen von Belatacept und Ciclosporin A potenziell beeinflusst. Allerdings lässt sich anhand der nachfolgenden SUE-Darstellung zumindest abschätzen, ob durch die Erfassung dieser Nutzenparameter als SUEs das Ergebnis maßgeblich mitbestimmt wurde. Die Daten zeigen aus Sicht des Instituts, dass der Effekt nicht ausschließlich durch die Abbildung von potenziellen Nutzenparametern zustande kommt.

Tabelle 11: Anzahl (%) Patienten mit SUEs mit einer relativen Häufigkeit ≥ 3 % in mindestens einer Behandlungsgruppe – Belatacept vs. Ciclosporin A

Nebenwirkungen SUE ^a Studie	N	Belatacept		Ciclosporin A	
		Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N
Harnwegsinfektion					
IM103008	226	16 (7,1)	221	25 (11,3)	
IM103027	175	22 (12,6)	184	18 (9,8)	
Zytomegalievirus-Infektion					
IM103008	226	12 (5,3)	221	7 (3,2)	
IM103027	175	16 (9,1)	184	12 (6,5)	
Pyelonephritis					
IM103008	226	7 (3,1)	221	4 (1,8)	
IM103027	175	1 (0,6)	184	9 (4,9)	
Pneumonie					
IM103008	226	7 (3,1)	221	10 (4,5)	
IM103027	175	4 (2,3)	184	6 (3,3)	
Nierenfunktionsbeeinträchtigung					
IM103008	226	6 (2,7)	221	3 (1,4)	
IM103027	175	3 (1,7)	184	7 (3,8)	
Nierenversagen akut					
IM103008	226	3 (1,3)	221	8 (3,6)	
IM103027	175	4 (2,3)	184	8 (4,3)	
Nierenarterienstenose					
IM103008	226	2 (0,9)	221	2 (0,9)	
IM103027	175	5 (2,9)	184	6 (3,3)	
Urinfistel					
IM103008	226	0 (0)	221	0 (0)	
IM103027	175	0 (0)	184	6 (3,3)	
Diarrhoe					
IM103008	226	7 (3,1)	221	9 (4,1)	
IM103027	175	7 (4,0)	184	4 (2,2)	
Dysfunktion des Transplantats					
IM103008	226	7 (3,1)	221	12 (5,4)	
IM103027	175	6 (3,4)	184	11 (6,0)	
Transplantatverlust					
IM103008	226	1 (0,4)	221	0 (0)	
IM103027	175	4 (2,3)	184	6 (3,3)	
Komplikation eines Nierentransplantats					
IM103008	226	1 (0,4)	221	1 (0,5)	
IM103027	175	7 (4,0)	184	7 (3,8)	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Anzahl (%) Patienten mit SUEs mit einer relativen Häufigkeit ≥ 3 % in mindestens einer Behandlungsgruppe – Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Nebenwirkungen SUE ^a Studie	Belatacept		Ciclosporin A	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
Toxizität eines therapeutischen Mittels				
IM103008	226	0 (0)	221	7 (3,2)
IM103027	175	0 (0)	184	2 (1,1)
Basalzellkarzinom				
IM103008	226	3 (1,3)	221	4 (1,8)
IM103027	175	2 (1,1)	184	6 (3,3)
Fieber				
IM103008	226	10 (4,4)	221	11 (5,0)
IM103027	175	9 (5,1)	184	11 (6,0)
Kreatinin im Blut erhöht				
IM103008	226	10 (4,4)	221	12 (5,4)
IM103027	175	10 (5,7)	184	16 (8,7)
Anämie				
IM103008	226	2 (0,9)	221	5 (2,3)
IM103027	175	6 (3,4)	184	5 (2,7)
Lymphozele				
IM103008	226	2 (0,9)	221	8 (3,6)
IM103027	175	5 (2,9)	184	10 (5,4)

a: Vorzugsbezeichnung (Preferred Term) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities.
N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

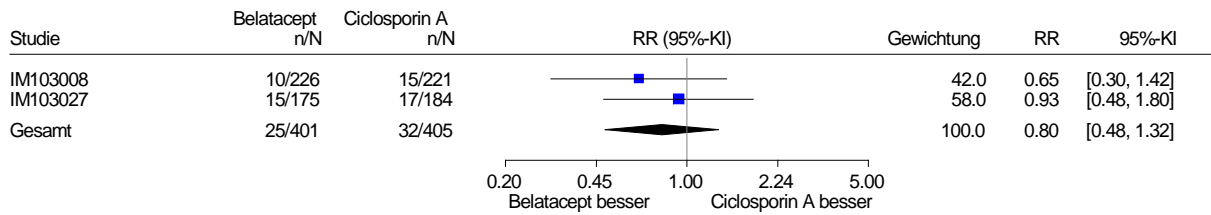
Durch die meta-analytische Zusammenfassung der 2 vorliegenden Studien ist grundsätzlich die Ableitung von Belegen, z. B. für einen Zusatznutzen, möglich. Diese Einschätzung entspricht der des pU. Auf eine eventuelle Abschwächung der Ergebnissicherheit durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

Gesamtmortalität

Die Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt Gesamtmortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 1). Ein Zusatznutzen von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Dabei ist zu berücksichtigen, dass beide Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür geeignet waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Gesamtmortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.46$, $df=1$, $p=0.499$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.87$, $p=0.386$, $\text{Tau}=0$

Abbildung 1: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Gesamtmortalität, 36 Monate

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

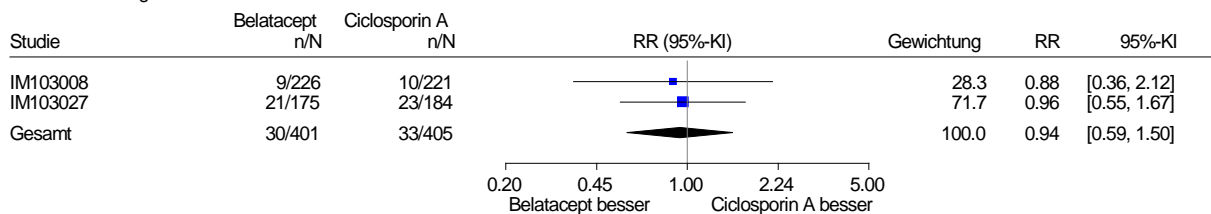
Morbidität

Transplantatverlust

Die Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt Transplantatverlust keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 2). Ein Zusatznutzen von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Transplantatverlust

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$, $p=0.870$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.27$, $p=0.785$, $\text{Tau}=0$

Abbildung 2: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Transplantatverlust, 36 Monate

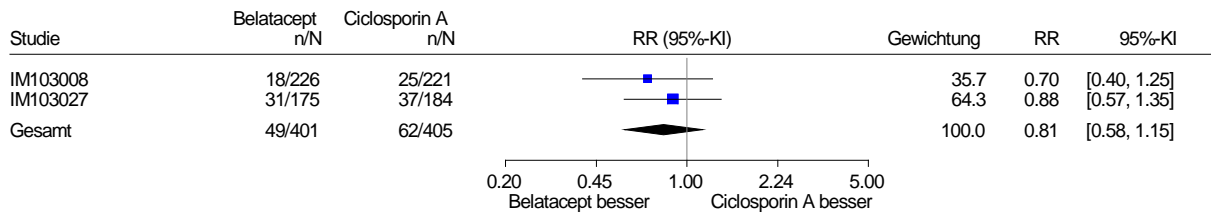
KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben

Die Meta-Analyse zeigte für den kombinierten Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 3). Ein Zusatznutzen von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Patienten- und Transplantatüberleben

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.37$, $df=1$, $p=0.541$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\ Score=-1.18$, $p=0.240$, $Tau=0$

Abbildung 3: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Patienten- und Transplantatüberleben, 36 Monate

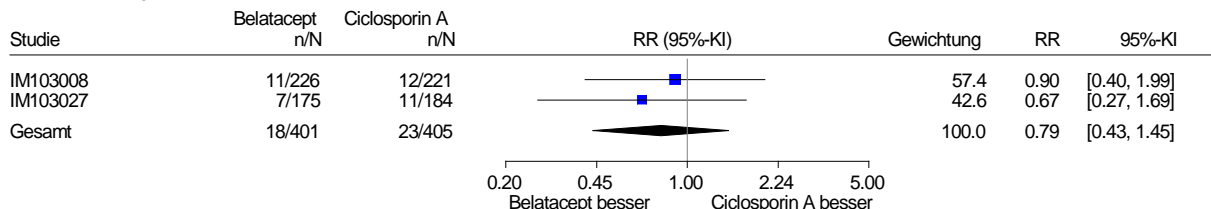
KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Die Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 4). Ein Zusatznutzen von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Der pU führte demgegenüber die Bewertung für diesen Endpunkt primär anhand der Daten zum Erhebungszeitpunkt 12 Monate durch und leitete einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.22$, $df=1$, $p=0.639$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\ Score=-0.76$, $p=0.447$, $Tau=0$

Abbildung 4: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität, 36 Monate

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

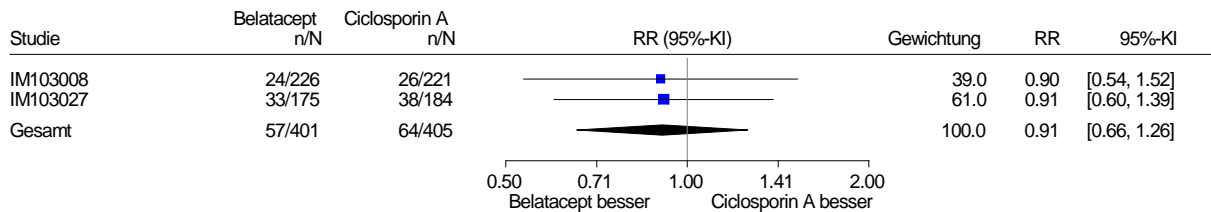
Kombinierter Endpunkt: kardiorenale Erkrankungen

Die Meta-Analyse zeigte für den kombinierten Endpunkt: kardiorenale Erkrankungen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor

(Abbildung 5). Ein Zusatznutzen von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dieser Endpunkt wurde vom pU nicht für die Bewertung berücksichtigt.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Kardioresnale Erkrankungen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.973$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.57, $p=0.567$, $Tau=0$

Abbildung 5: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, kardioresnale Erkrankungen, 36 Monate

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

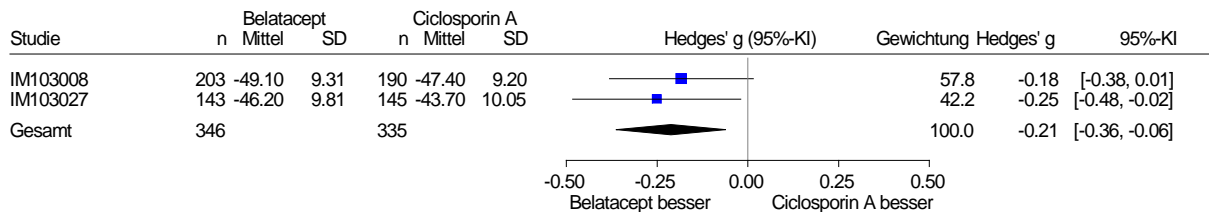
Dieser Endpunkt wurde anhand des SF-36-Fragebogens untersucht. Aus den abgefragten Items ergeben sich 2 Summenscores, körperliche und psychische Gesundheit, die in den Meta-Analysen getrennt untersucht wurden. In der Meta-Analyse für den Summenscore körperliche Gesundheit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 6). Bei der Betrachtung dieses Endpunktes, der mithilfe einer (komplexen) Skala operationalisiert wurde, ist es notwendig, neben der statistischen Signifikanz die Relevanz des Effektes zu bewerten. Da weder skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien für Gruppenunterschiede noch Responderanalysen auf Basis validierter bzw. etablierter Responseschwellen vorlagen, musste auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet. Als Irrelevanzschwelle wurde gemäß den Methoden des Instituts ein Wert von 0,2 verwendet [7]: Lag das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wurde davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann. Die Effektgröße bei den gepoolten Studien ergab mit 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,36]) Punkten somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag, sodass hierbei nicht hinreichend sicher von einem klinisch relevanten Effekt auszugehen und ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt ist. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das Ergebnis der Meta-Analyse für den Summenscore psychische Gesundheit war nicht statistisch signifikant und es lag keine wesentliche Heterogenität zwischen den

Einzelstudienergebnissen vor (Abbildung 7). Ein Zusatznutzen von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Summenscore körperliche Gesundheit

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



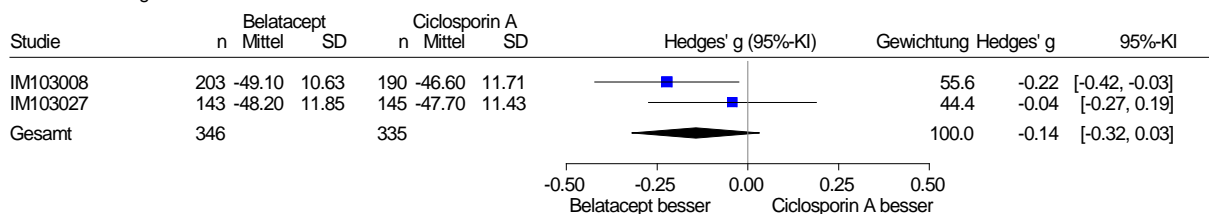
Heterogenität: $Q=0.19$, $df=1$, $p=0.663$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.76, $p=0.006$, $\tau=0$

Abbildung 6: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Summenscore körperliche Gesundheit, 36 Monate. Vorzeichen der Mittelwerte gewechselt zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtung

KI: Konfidenzintervall

Belatacept vs. Ciclosporin A - Summenscore psychische Gesundheit

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.35$, $df=1$, $p=0.245$, $I^2=26.0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.60, $p=0.111$, $\tau=0.065$

Abbildung 7: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Summenscore psychische Gesundheit, 36 Monate. Vorzeichen der Mittelwerte gewechselt zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtung

KI: Konfidenzintervall

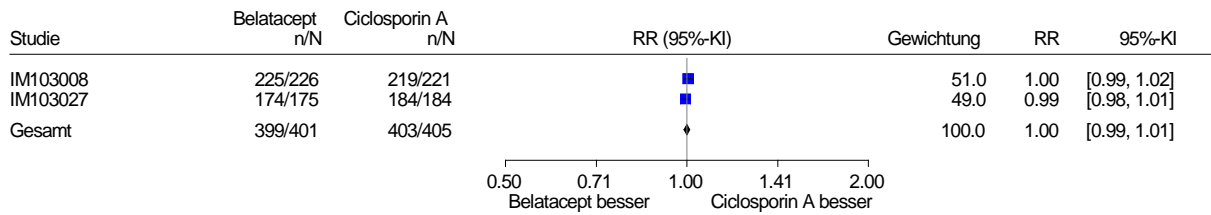
Nebenwirkungen

Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen vor (Abbildung 8). Ein größerer oder geringerer Schaden von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Gesamtraten UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.89$, $df=1$, $p=0.344$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.09, $p=0.930$, $\tau=0$

Abbildung 8: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Gesamtraten UE, 36 Monate

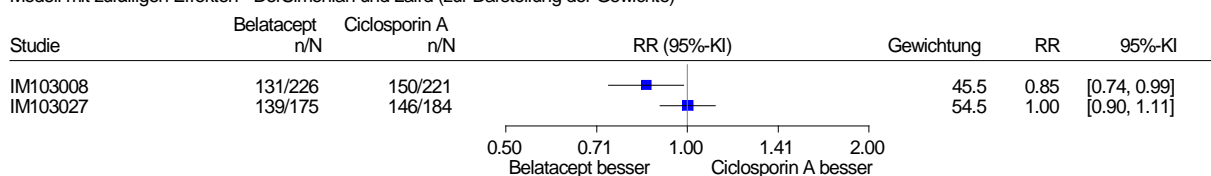
KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)

Die Ergebnisse schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden aufgrund einer bestehenden Heterogenität ($p < 0,2$) nicht meta-analytisch zusammengefasst. Es wurde daher kein Gesamteffektschätzer abgebildet (Abbildung 9). Im Falle von Heterogenität erfolgt im Rahmen dieser Bewertung eine Betrachtung der Einzelstudienresultate. Da sich die beiden Studien insbesondere hinsichtlich der angewandten Spenderkriterien unterscheiden (IM103008: SCD; IM103027: ECD), werden nachfolgend auf Endpunktebene getrennte Aussagen zu diesen Spenderpopulationen gemacht. Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der Studie IM103008 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Belatacept. In der Studie IM103027 war die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Belatacept und Ciclosporin A nahezu identisch, das Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Belatacept bei Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD, IM103008) für diesen Endpunkt. Bei Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD, IM103027) ist ein größerer oder geringerer Schaden von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt. Dieses Ergebnis entspricht in Teilen der Einschätzung des pU, der hier einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation beansprucht.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Gesamtraten SUE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=3.34$, $df=1$, $p=0.068$, $I^2=70.1\%$

Abbildung 9: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Gesamtraten SUE, 36 Monate

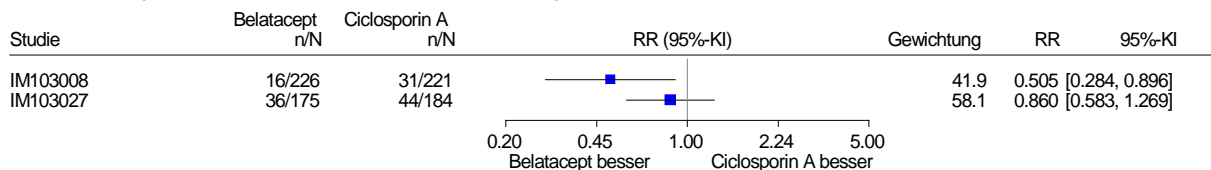
KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Therapieabbrüche wegen UE

Der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, unterschied sich zwischen Belatacept und Ciclosporin A bei beiden Studien. Die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UE wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) nicht meta-analytisch zusammengefasst. Es wurde daher kein Gesamteffektschätzer abgebildet (Abbildung 10). Im Falle von Heterogenität erfolgt im Rahmen dieser Bewertung somit eine Betrachtung der Einzelstudienresultate. Es werden nachfolgend auf Endpunktebene getrennte Aussagen zu den Spenderpopulationen SCD und ECD gemacht. Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der Studie IM103008 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Belatacept. In der Studie IM103027 war die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, unter Ciclosporin A zwar erhöht, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Belatacept bei Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD, IM103008) für diesen Endpunkt. Bei Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD, IM103027) ist ein größerer oder geringerer Schaden von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt. Der pU leitete keinen Zusatznutzen oder größeren Schaden von Belatacept hinsichtlich dieses Endpunkts ab.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Therapieabbrüche wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=2.29$, $df=1$, $p=0.130$, $I^2=56.4\%$

Abbildung 10: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Therapieabbrüche wegen UE, 36 Monate

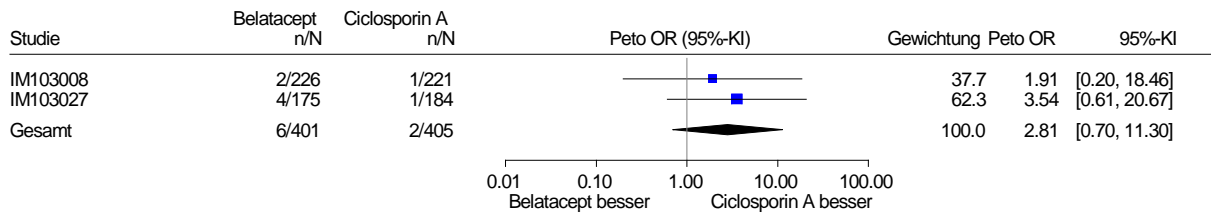
KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)

In Modul 4 des Dossiers des pU wurde für den Endpunkt PTLD für die Studie IM103027 jeweils ein zusätzlicher Fall in der Belatacept- und Ciclosporin-A-Gruppe aufgenommen, der erst nach Monat 36 auftrat. Seitens des Instituts wurden Meta-Analysen für beide Datenkonstellationen (mit und ohne diese Fälle) durchgeführt. Die Ergebnisse beider Analysen unterschieden sich nicht maßgeblich voneinander. Die Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt PTLD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 11 und Abbildung 12). Ein größerer oder geringerer Schaden von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Belatacept vs. Ciclosporin A - PTLD inkl. Nachbeobachtung

Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio



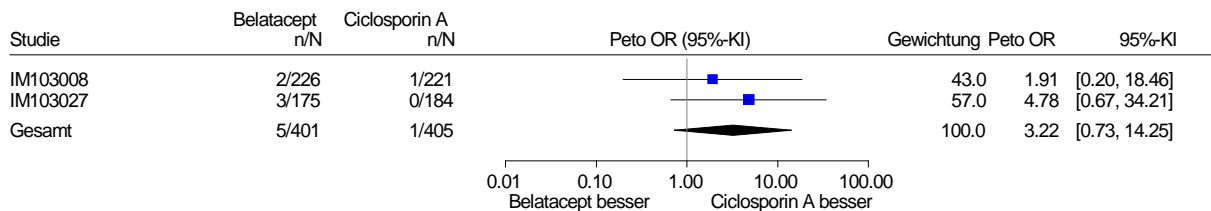
Heterogenität: $Q=0.18$, $df=1$, $p=0.673$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.45, $p=0.146$

Abbildung 11: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, PTLD, inkl. verlängerter Nachbeobachtung

KI: Konfidenzintervall, Peto OR: Peto Odds-Ratio

Belatacept vs. Ciclosporin A - PTLD während der Studie

Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio



Heterogenität: $Q=0.36$, $df=1$, $p=0.550$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.54, $p=0.123$

Abbildung 12: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, PTLD, während der Studie

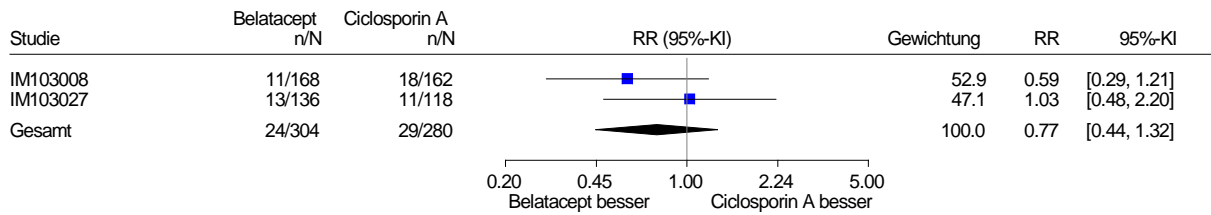
KI: Konfidenzintervall, Peto OR: Peto Odds-Ratio

Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)

Die Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt PTDM keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienenergebnissen vor (Abbildung 13). Ein größerer oder geringerer Schaden von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Der pU führte demgegenüber die Bewertung für diesen Endpunkt primär anhand der Daten zum Erhebungszeitpunkt 12 Monate durch und leitete einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept ab.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.07$, $df=1$, $p=0.300$, $I^2=6.7\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.97, $p=0.333$, $\tau=0.102$

Abbildung 13: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, PTDM, 36 Monate

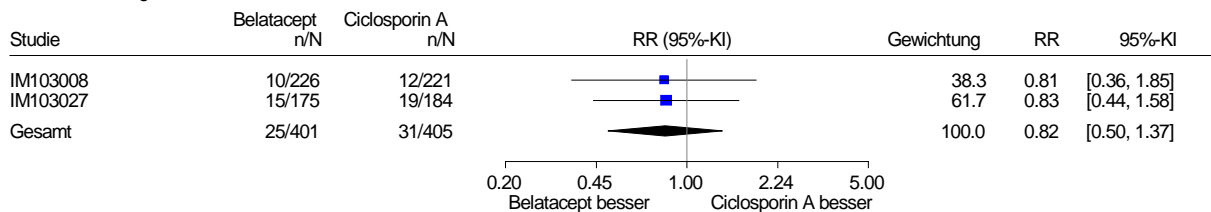
KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Malignitäten

Die Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt Malignitäten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 14). Ein größerer oder geringerer Schaden von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dieser Endpunkt wurde vom pU nicht für die Bewertung berücksichtigt.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Malignitäten

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.972$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.75, $p=0.454$, $\tau=0$

Abbildung 14: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Malignitäten, 36 Monate

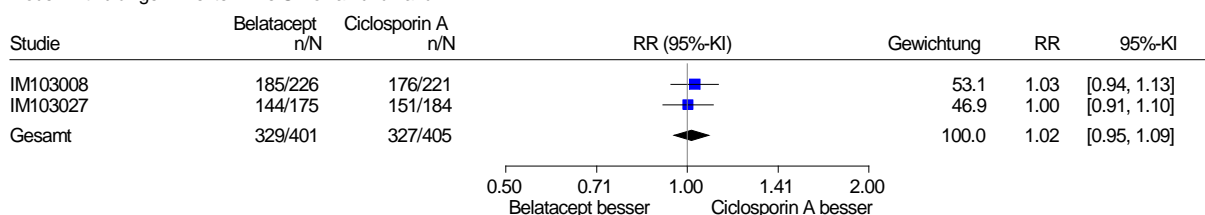
KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Infektionen

Die Meta-Analyse zeigte für den Endpunkt Infektionen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Belatacept und Ciclosporin A. Es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor (Abbildung 15). Ein größerer oder geringerer Schaden von Belatacept ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dieser Endpunkt wurde vom pU nicht für die Bewertung berücksichtigt.

Belatacept vs. Ciclosporin A - Infektionen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.14$, $df=1$, $p=0.713$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.47, $p=0.638$, Tau=0

Abbildung 15: Meta-Analyse, Belatacept vs. Ciclosporin A, Infektionen, 36 Monate

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2, 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für Patienten, die das Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten, Hinweise auf einen geringeren Schaden von Belatacept bezüglich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für Patienten, die das Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, wurde ein Zusatznutzen oder größerer / geringerer Schaden von Belatacept für keinen der untersuchten Endpunkte belegt.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Belatacept vs. Ciclosporin A – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Belatacept vs. Ciclosporin A / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	RR 0,80 [0,48; 1,32] 6,2 % vs. 7,9 % p = 0,386	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
Morbidität		
Transplantatverlust	RR 0,94 [0,59; 1,50] 7,5 % vs. 8,1 % p = 0,785	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	RR 0,81 [0,58; 1,15] 12,2 % vs. 15,3 % p = 0,240	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	RR 0,79 [0,43; 1,45] 4,5 % vs. 5,7 % p = 0,447	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
Kombinierter Endpunkt: kardiorenale Erkrankungen	RR 0,91 [0,66; 1,26] 14,2 % vs. 15,8 % p = 0,567	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36		
Summenscore körperliche Gesundheit	Hedges' g 0,21 [0,06; 0,36] ^c p = 0,006	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
Summenscore psychische Gesundheit	Hedges' g 0,14 [-0,03; 0,32] p = 0,111	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
Nebenwirkungen		
Gesamtraten UE	RR 1,00 [0,99; 1,01] 99,5 % vs. 99,5 % p = 0,930	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Gesamtraten SUE SCD ^d	RR 0,85 [0,74; 0,99] 58,0 % vs. 67,9 % p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Geringerer Schaden, Ausmaß: gering.
Gesamtraten SUE ECD ^d	RR 1,00 [0,90; 1,11] 79,4 % vs. 79,3 % p = 1,00	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Therapieabbrüche wegen UE SCD ^d	RR 0,50 [0,28; 0,90] ^c 7,1 % vs. 14,0 % p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,8 \leq KI_o < 0,9$ Geringerer Schaden, Ausmaß: gering.
Therapieabbrüche wegen UE ECD ^d	RR 0,86 [0,58; 1,27] 20,6 % vs. 23,9 % p = 0,5	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Belatacept vs. Ciclosporin A – Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Belatacept vs. Ciclosporin A / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
PTLD	Peto OR 3,22 [0,73; 14,25] ^f 1,2 % vs. 0,2 % p = 0,123	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
PTDM	RR 0,77 [0,44; 1,32] 7,9 % vs. 10,4 % p = 0,333	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Malignitäten	RR 0,82 [0,50; 1,37] 6,2 % vs. 7,7 % p = 0,454	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Infektionen	RR 1,02 [0,95; 1,09] 82,0 % vs. 80,7 % p = 0,638	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes. Lag das 95 %-Konfidenzintervall für die SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, wurde der Effekt als nicht relevant angesehen.</p> <p>d: Aufspaltung der Population nach Spenderkriterien aufgrund von Heterogenität in der Meta-Analyse der beiden eingeschlossenen Studien IM103008 (nur Patienten mit Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien – SCD) und IM103027 (nur Patienten mit Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien – ECD). Die dargestellten Effektschätzer entsprechen den Einzelstudienresultaten zum jeweiligen Endpunkt.</p> <p>e: Präzise obere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,9 (p-Wert aus Meta-Analyse = 0,896).</p> <p>f: Effektschätzer für alle Fälle bis zum Erhebungszeitpunkt 36 Monate. Nach diesem Zeitpunkt traten 2 weitere Fälle auf. Das Ergebnis der Meta-Analyse unter Berücksichtigung dieser Fälle ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.</p> <p>ECD: Extended Criteria Donors; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RR: relatives Risiko; SCD: Standard Criteria Donors; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: SCD: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen – Belatacept vs. Ciclosporin A

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUE)	
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse)	
SCD: Standard Criteria Donors; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau verbleiben 2 positive Ergebnisse zugunsten von Belatacept mit dem Ausmaß „gering“ und der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“. Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD) erhielten

Aus der Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene verbleiben weder positive noch negative Effekte.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD), erhielten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die Nutzenbewertung von Belatacept ergibt sich im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die relevanten Patientenpopulationen:

Tabelle 14: Belatacept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Population ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten	Ciclosporin A	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Belatacept
Erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD) erhielten	Ciclosporin A	Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept
<p>a: Diese Angaben gelten nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (<i>De-novo</i>), nicht jedoch für Patienten nach Umstellung auf Belatacept, da das Anwendungsgebiet von Belatacept auf Patienten nach <i>De-novo</i>-Nierentransplantation beschränkt ist. ECD: Extended Criteria Donors; SCD: Standard Criteria Donors</p>		

Diese Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben, unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen der Belatacept-Fachinformation [3].

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

IM103008

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT): study IM103008; clinical study report up to month 12 [unveröffentlicht]. 2009.

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT): study IM103008; clinical study report addendum up to month 24 [unveröffentlicht]. 2009.

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT): study IM103008; month 36 clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2010.

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression (BENEFIT) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.03.2011 [Zugriff: 07.11.2011]. URL: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00256750>.

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression (BENEFIT) [online]. In: WHO International Clinical Trials Registry Platform. 10.08.2010 [Zugriff: 20.12.2011]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00256750>.

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.

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.

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; 12(1): 210-217.

IM103027

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial: EXTended criteria donors (BENEFIT-EXT); study IM103027; clinical study report up to month 12 [unveröffentlicht]. 2009.

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial: EXTended criteria donors (BENEFIT-EXT); study IM103027; month 24 clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2009.

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial: EXTended criteria donors (BENEFIT-EXT); study IM103027; month 36 clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2010.

Bristol-Myers Squibb. Study of belatacept in subjects who are undergoing a renal transplant (BENEFIT-EXT) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.03.2011 [Zugriff: 07.11.2011]. URL: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00114777>.

Bristol-Myers Squibb. Study of belatacept in subjects who are undergoing a renal transplant BENEFIT-EXT [online]. In: WHO International Clinical Trials Registry Platform. 10.08.2010 [Zugriff: 20.12.2011]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00114777>.

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.

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.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Ciclosporin A in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil bestimmt. Die Wirkstoffe sollten in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Der pU benennt für das Anwendungsgebiet der Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen Ciclosporin A in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolsäure als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Hier besteht daher eine Abweichung zwischen dem G-BA und dem pU in Bezug auf die Nennung der Kombinationstherapie mit Mycophenolatmofetil (G-BA) bzw. Mycophenolsäure (pU).

Der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU wird seitens des Instituts prinzipiell gefolgt. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Im Rahmen der Bewertung ist jedoch zu prüfen, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien entsprechend der Festlegung durch den G-BA, d. h. in den zugelassenen Dosierungen und patientenindividuell optimiert, eingesetzt wurde. Außerdem ist zu prüfen ob die Verwendung von Mycophenolsäure anstelle von Mycophenolatmofetil erfolgte, und diese ggf. zu diskutieren.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Das Institut schließt sich weitgehend der vom pU gewählten Fragestellung bzw. den gewählten Einschlusskriterien an.

Die Fragestellung und das Einschlusskriterium E1 des pU fokussieren sich auf die Patientenpopulation erwachsener Patienten nach *De-novo*-Nierentransplantation. Der Formulierung zum Anwendungsgebiet in der Fachinformation ist eine solche Einschränkung zunächst nicht zu entnehmen („... indiziert zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben“ [3]), die offene Formulierung erlaubt ggf. auch eine Behandlung mit Belatacept nach Therapieumstellung von einer anderen immunsuppressiven Therapie. Das in der Fachinformation angegebene Therapieschema beschreibt jedoch lediglich die Initiierung der Belatacepttherapie mit bzw. direkt nach der

Transplantation. Zur Klärung des Zulassungsstatus hat das Institut das BfArM kontaktiert. Das BfArM bestätigt, dass die Zulassungsunterlagen eine Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum auf Belatacept bei nierentransplantierten Patienten nicht begründen. Das Institut führt die Nutzenbewertung deshalb übereinstimmend mit dem pU für erwachsene Patienten nach *De-novo*-Nierentransplantation durch.

Weiterhin ist hinsichtlich der zugelassenen Patientenpopulation darauf hinzuweisen, dass die Gabe von Belatacept bei Patienten, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist, kontraindiziert ist [3]. Diese Kontraindikation findet keine Berücksichtigung in den Ein- / Ausschlusskriterien des pU.

Die unter dem Einschlusskriterium E3 (Kontrollgruppe) vom pU gewählte Vergleichstherapie, Ciclosporin A, entspricht, wie bereits im Vorabschnitt ausgeführt, prinzipiell der vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich fordert der G-BA jedoch, dass die Wirkstoffe in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden sollen.

In Modul 4, Abschnitt 4.2.1 zur Fragestellung erläutert der pU zur Vergleichstherapie, dass Ciclosporin A in den Phase III-Studien gemäß der Fachinformation in Tagesdosen (getrennt in 2 Einzeldosen) von initial 7 ± 3 mg/kg angewandt wurde. Im ersten Monat war der angestrebte Talspiegel 150 bis 300 ng/mL, nach dem ersten Monat wurde ein Serumtalspiegel von 100 bis 250 ng/ml angestrebt. Da der pU hiermit bereits in der Fragestellung – der konkreten Studienbewertung vorgreifend – konkretisiert, dass das o. g. Therapieschema als zulassungsgemäß interpretiert wird, erfolgt die Kommentierung des Studiendesigns hinsichtlich der Vergleichsintervention an dieser Stelle, auch um die Angemessenheit der Fragestellung des pU in diesem Punkt zu untersuchen.

Die Fachinformation zu Ciclosporin A nennt für die Initiierung der Therapie eine Dosis von 10 bis 14 mg/kg Körpergewicht, die innerhalb von 12 Stunden vor der Transplantation verabreicht wird [4,5]. Diese Dosis sollte 1 bis 2 Wochen postoperativ beibehalten werden. Hiernach wird sie unter Blutspiegelkontrolle schrittweise vermindert, bis eine Erhaltungsdosis von 2 bis 6 mg Ciclosporin A pro kg Körpergewicht erreicht ist. Die Minimalblutspiegel sollen zwischen 100 und 400 ng Ciclosporin A pro ml liegen.

In seinen beiden Studien weicht der pU, wie oben beschrieben, von diesem Vorgehen teilweise ab. In beiden Studien wurde eine Initialdosis von Ciclosporin A von 7 ± 3 mg/kg (4 bis 10 mg/kg) verabreicht, die unter der in der Fachinformation genannten Dosis von 10 bis 14 mg/kg liegt. Nachfolgende Dosen wurden anhand der Serumkonzentrationen von Ciclosporin A adjustiert, die erste Serumspiegelbestimmung erfolgte an Tag 5 nach Transplantation. Die angestrebten Spiegel lagen bei 150 bis 300 ng/ml (Monate 0 bis 1) und 100 bis 250 ng/ml (Monate 2 bis 36) und sind damit in einem Bereich, der dem in den Fachinformationen genannten entspricht [4,5]. In der seitens des pU in die Bewertung eingeschlossenen Studie IM103008 konnte die Initialdosis 12 Stunden vor Transplantation

verabreicht werden. Das Studienprotokoll sah eine Ausnahme von diesem Vorgehen vor, sofern dies als medizinisch notwendig erachtet wurde. In diesem Fall durfte die Initialdosis von Ciclosporin A auch erst nach der Transplantation verabreicht werden, die Initiierung der Therapie sollte spätestens bis Tag 7 erfolgen. Bei der ebenfalls eingeschlossenen Studie IM103027 sollte die Initiierung der Ciclosporin-A-Therapie erst im Anschluss an eine Überprüfung der Transplantatfunktion erfolgen. Lag eine adäquate Funktion des Transplantats vor, wurde mit der Initiierung der Ciclosporin-A-Therapie begonnen, diese sollte bis spätestens Tag 7 erfolgen. Falls Patienten innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation keine Therapie mit Ciclosporin A aufgrund einer eingeschränkten Funktion des Transplantats erhalten konnten, erfolgte in beiden Studien die initiale immunsuppressive Therapie mittels polyklonaler Antikörper. Hierdurch wurde gewährleistet, dass auch diese Patienten eine adäquate immunsuppressive Therapie erhielten.

Auch wenn diese Vorgehensweisen von der Fachinformation zu Ciclosporin A abweichen [4], so stellen sie nach Einschätzung des Instituts keine relevante Einschränkung dar. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass die angestrebten Blutspiegel zulassungsgemäß sind und aus Sicht des Instituts durch die ggf. verzögerte Initiierung der Ciclosporin-A-Therapie bei gleichzeitig unmittelbar im Zusammenhang mit der Transplantation eingesetzter weiterer immunsuppressiver Therapie nicht von einem Einfluss auf Langzeiteffekte auszugehen ist. Das Institut akzeptiert daher die vom pU in der Fragestellung konkretisierte Vergleichsintervention.

Der pU führt in der Fragestellung bzw. den Einschlusskriterien (E4) alle Endpunkte an, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Aus Sicht des Instituts sind einige dieser Endpunkte hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz detailliert zu überprüfen (z. B. Transplantatfunktion anhand der GFR, chronische Allograftnephropathie [CAN], akute Abstoßungsreaktionen, siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Vonseiten des pU erfolgte keine Berücksichtigung des Epstein-Barr-Virus (EBV)-Serostatus der Patienten. Die Gabe von Belatacept ist bei Patienten, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist, kontraindiziert. Daher beschränkt sich diese Bewertung auf Patienten, die seropositiv für das Epstein-Barr-Virus sind, bzw. berücksichtigt lediglich Studien, die (überwiegend) seropositive Patienten einschließen. Dies ist bei der Selektion des Studienpools zu berücksichtigen.
- Die seitens des pU gewählten Endpunkte sind hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz detailliert zu überprüfen und ggf. zu erweitern, siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Bei der Darstellung der Methodik zur Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ist gemäß der Dossievorlage eine Liste der Patientencharakteristika und Endpunkte gefordert, zu denen Ergebnisse präsentiert werden. Der pU benennt einige Charakteristika zu Organempfängern und -spendern, deren Darstellung im Ergebnisteil erfolgen soll. Aus Sicht des Instituts fehlen jedoch relevante Charakteristika und es bleibt unklar, warum diese nicht adressiert wurden (Details zum Epstein-Barr-Virus-Status der Patienten und Informationen zu früheren Transplantationen).

Des Weiteren präsentiert der pU eine Tabelle mit aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkten und macht Angaben zu deren Validität (Tabelle 4-5, Modul 4). Da die Ergebnisdarstellung des pU im Dossier, Modul 4, der Endpunktauswahl an dieser Stelle folgt, werden nachfolgend die Endpunktentscheidungen des pU kommentiert, denen sich das Institut nicht anschließt. Eine detaillierte Übersicht über die – auch anhand dieses Bewertungsschritts – in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 zu entnehmen.

Transplantatfunktion gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate

Der pU zieht für den Endpunkt Transplantatfunktion die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) heran und benennt diese – auch in anderen Abschnitten des Dossiers (z. B. Modul 4, Abschnitt 4.1) – teils inkonsistent als validen Surrogatparameter bzw. patientenrelevanten Endpunkt an sich. Nach Einschätzung des Instituts handelt es sich bei der GFR nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt, sondern um einen Surrogatparameter. Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt [7]. Diese Kriterien erfüllt die GFR als Laborparameter aus Sicht des Instituts nicht. Der pU nennt in diesem Abschnitt (Modul 4,

Abschnitt 4.2.5.2) des Dossiers mehrere wissenschaftliche Arbeiten, die belegen sollen, dass die GFR ein validierter Surrogatparameter bzw. ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Diese Publikationen sind in Abschnitt 2.7.2.9.4 dargestellt und seitens des Instituts kommentiert. Nach Einschätzung des Instituts sind die vom pU genannten Argumente nicht ausreichend, um den Einschluss der GFR als patientenrelevanten Endpunkt oder validierten Surrogatparameter zu begründen.

Histologisch nachgewiesene chronische Allograftnephropathie (CAN)

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt, dass eine CAN in den Zulassungsstudien des pU durch eine im Studienprotokoll geplante Biopsie des Nierentransplantats in Woche 52 als histopathologischer Befund diagnostiziert wurde. Den Ausführungen des pU zufolge ist die CAN gleichbedeutend mit einem erhöhten Risiko für frühzeitigen Transplantatverlust. Aus Sicht des Instituts ist diese asymptomatische Veränderung des Nierentransplantats nicht als patientenrelevant anzusehen, da sie nicht die oben beschriebenen Kriterien der Patientenrelevanz erfüllt. Es handelt sich hierbei um einen Endpunkt, dessen Auftreten im „normalen“ Versorgungsalltag (ohne standardmäßige Nierentransplantatbiopsie) gar nicht detektiert würde. Aus Sicht des Instituts ist der patientenrelevante Endpunkt genau der Transplantatverlust, für den die CAN laut pU zwar einen Risikofaktor darstellen soll, der aber durch die CAN nicht unmittelbar operationalisiert ist.

Akute Abstoßungsreaktionen

Der pU beschreibt, dass die adäquate Prophylaxe der akuten Abstoßungsreaktion die Voraussetzung für den langfristigen Erfolg der Therapie nach einer Nierentransplantation darstelle und die Vermeidung akuter Abstoßungsreaktionen daher patientenrelevant sei. Dieser Argumentation folgt das Institut nicht. In der Regel erfolgt aufgrund einer festgestellten akuten Abstoßung eine adäquate Therapie des Patienten, deren Ziel der Erhalt des Transplantats ist. Die Vermeidung dieser anschließenden Therapie ist nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen [7]. Zudem ist die Patientenrelevanz dieses Endpunktes bereits aufgrund seiner Operationalisierung in den relevanten Studien aus Sicht des Instituts zu hinterfragen. Den Studienberichten ist zu entnehmen, dass akute Abstoßungsreaktionen anhand einer Biopsie zu diagnostizieren waren und die Durchführung einer solchen Biopsie allein aufgrund von Parametern wie z. B. Serumkreatinin und, Urinmenge oder auch allein aufgrund eines anderweitigen klinischen Verdachts erfolgte. Die Abstoßungsreaktion wie in den Studien operationalisiert war nicht zwingend mit einer für den Patienten wahrnehmbaren Symptomatik verbunden.

Aus Sicht des Instituts handelt es sich bei diesen akuten Abstoßungsreaktionen um einen potenziellen Surrogatparameter für andere Komplikationen, die im Rahmen der Bewertung Berücksichtigung finden. Ist die Therapie der akuten Abstoßung nicht erfolgreich und kommt es zum Verlust des Transplantats, wird dies bereits mit dem patientenrelevanten Endpunkt Transplantatverlust erfasst. Etwaige Nebenwirkungen, die mit der Therapie der akuten

Abstoßung möglicherweise verbunden wären, werden in den Daten zu patientenrelevanten Nebenwirkungen abgebildet.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Die vom pU aufgeführten Endpunkte Transplantatfunktion (GFR), chronische Allograftnephropathie und akute Abstoßungsreaktionen werden im Rahmen der Nutzenbewertung wegen fehlender Patientenrelevanz bzw. Validität nicht berücksichtigt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 die statistische Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen und zum Umgang mit Heterogenität. Für die Primäranalyse rechnet der pU ein Modell mit zufälligen Effekten.

Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen, mit denen die Ergebnisse der Meta-Analysen untersucht werden. Der pU untersuchte die methodischen Faktoren Verzerrungspotenzial, Modellwahl bei der Meta-Analyse (Modell mit festen Effekten vs. Modell mit zufälligen Effekten) sowie die Wahl des Effektmaßes. Nach den Angaben des pU wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen nur dann im Dossier berichtet, wenn die Ergebnisse von denen der Primäranalysen abwichen. Der pU nennt keine Kriterien (Signifikanz und / oder Ausmaß eines Effektes), mit denen eine Abweichung definiert wurde.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.5 die Methodik zur Durchführung von Subgruppenanalysen. Für die Subgruppenanalysen setzt der pU Interaktionstests zum Signifikanzniveau 0,2 ein. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Neben Alter und Geschlecht benennt der pU Subgruppen bezüglich der Spenderkriterien (SCD und ECD) als relevant. Der Trennwert von 50 Jahren für das Alter der Patienten ist in

beiden Studien präspezifiziert, aber nicht weiter begründet. Der pU berichtet im Dossier (Abschnitt 4.3.1.3.2) subgruppenbildende Faktoren für sicherheitsrelevante Endpunkte zum Zeitpunkt 36 Monate, z. B. Abstoßungsreaktion und Studienabbruch. Dies sind jedoch keine Faktoren, die zur Baseline zur Verfügung stehen. Seitens des Instituts werden jedoch weitere Subgruppen als relevant erachtet (Status zu vorangegangenen Transplantationen, Status zu panelreaktiven Antikörpern).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Das Institut erachtet folgende Subgruppenmerkmale als zusätzlich relevant für die Bewertung: Status zu vorangegangenen Transplantationen, Status zu panelreaktiven Antikörpern. Eine Prüfung der Verfügbarkeit dieser Analysen für die seitens des Instituts als relevant erachteten Endpunkte wird bei der Kommentierung der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) berücksichtigt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-B) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliografische Literaturrecherche

Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Belatacept war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Der pU hat richtigerweise auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCTs] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

In der Dokumentation der Suchstrategie zu ClinicalTrials.gov in Modul 4 findet sich ein Syntaxfehler. Der vom pU mitgelieferte Screenshot in Modul 5 lässt einen Übertragungsfehler vermuten, da der Screenshot diesen Fehler nicht zeigt.

Eine Überprüfung des Studienregisters ClinicalStudyResults.org durch das Institut war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde vom Institut eine Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov, auf dem ICTRP Search Portal sowie im Studienregister Clinical Trials Disclosure von Bristol-Myers Squibb durchgeführt.

Zu weiteren inhaltlichen Mängeln der Studienselektion und Konsequenzen für die Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool enthält insgesamt 3 Studien (IM103008, IM103027 und IM103100). Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 ausgeführt, basiert dieser Studienpool jedoch auf einem inadäquaten Einschlusskriterium zur Population (keine Berücksichtigung des EBV-Status der Patienten) und war zu überprüfen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der zu bemängelnden Einschlusskriterien war – neben der standardmäßigen Überprüfung der Informationsbeschaffung an sich (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) – eine Überprüfung der Studienselektion durch das Institut notwendig, um aus dem identifizierten Studienpool seitens des pU gegebenenfalls nicht eingeschlossene Studien zu identifizieren. Die Studie IM103010 wurde vom pU aufgrund des Einschlusses von Nicht-*De-novo*-Patienten aus der Bewertung ausgeschlossen. Zusätzlich wiesen in dieser Studie mehr als 20 % der eingeschlossenen Patienten (43 %) einen negativen oder unbekanntem EBV-Serostatus auf, was nach der Methodik des Instituts ein weiteres Ausschlusskriterium war [7]. Insgesamt ergaben sich aus der Überprüfung keine weiteren einzuschließenden Studien mit Belatacept.
- Die Studie IM103100 wurde seitens des Instituts aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, da ein Anteil > 20 % der eingeschlossenen Patienten einen negativen oder unbekanntem EBV-Serostatus aufwies und somit nicht die Einschlusskriterien für die Population nach der Methodik des Instituts erfüllte [7].
- Die Studien IM103008 und IM103027 wurden hinsichtlich des Einschlusskriteriums Anteil EBV-positiver Patienten überprüft. Mehr als 80 % wiesen einen positiven EBV-Serostatus auf.

Das Ergebnis der Überprüfung ergab somit eine Abweichung vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool, da nur die Studien IM103008 und IM103027 in die Nutzenbewertung des Instituts einbezogen werden.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: In den Kommentaren dieses Abschnittes wird eine Beschränkung der Nutzenbewertung auf bestimmte Endpunkte hergeleitet. Einige der weiteren Kommentierungen in diesem Abschnitt beziehen sich nachfolgend nur noch auf die Studien und Endpunkte, die für die Nutzenbewertung als relevant erachtet wurden.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation und des Studiendesigns ist im Wesentlichen nachvollziehbar.

Wie bereits erläutert, ist Belatacept laut Zulassung bei Patienten, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist, kontraindiziert [3]. Hinsichtlich der vom pU dargestellten Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation ist unklar, warum keine Details zum Epstein-Barr-Virus-Status der Patienten angegeben wurden. Zudem fehlen aus Sicht des Instituts Informationen zu früheren Transplantationen der eingeschlossenen Patienten.

Wie in Abschnitt 2.7.1 erwähnt, war seitens des Instituts zu prüfen, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in den eingeschlossenen Studien entsprechend der Festlegung durch den G-BA, d. h. in den zugelassenen Dosierungen und patientenindividuell optimiert, eingesetzt wurde. Dies wurde bereits in Abschnitt 2.7.2.1 adressiert und bejaht. Außerdem war zu prüfen, inwiefern die Verwendung von Mycophenolsäure anstelle von Mycophenolatmofetil erfolgte bzw. einen Einfluss hatte. Hierzu ist anzumerken, dass in den eingeschlossenen Studien der Einsatz von Mycophenolatmofetil – im Einklang mit den Vorgaben des G-BA – erfolgte.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Nutzenbewertung wurden die in Modul 4 teils fehlenden Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich des Epstein-Barr-Virus-Status und der Informationen zu früheren Transplantationen aus Modul 5 des Dossiers ergänzt (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.11, Anhang 4-F, 4-G) des Dossiers.

Da das Institut die vom pU betrachteten Endpunkte, die auf der GFR basieren, sowie die Endpunkte CAN und akute Abstoßungsreaktionen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen hat (siehe die Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.9.4), erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Transplantatverlust, kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben, kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität, Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM), Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, die im Dossier berichtet sind, ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung kann gefolgt werden.

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als hoch, da die Studien nicht verblindet sind. Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht. Das Institut schätzt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig ein, da es aufgrund der klaren Definitionen zu diesen Endpunkten wie beispielsweise für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche von einer objektivierbaren Komponente ausgeht.

Des Weiteren hat das Institut jedoch – über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus – weitere Endpunkte für die Bewertung herangezogen (siehe den nachfolgenden Abschnitt 2.7.2.4.3).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bewertet das Institut das Verzerrungspotenzial als niedrig.
- Für die seitens des Instituts für die Nutzenbewertung zusätzlich herangezogenen Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial vom Institut nachträglich bewertet.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu den Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Im Folgenden werden – im Sinne einer Gesamtübersicht – alle im Dossier (Modul 4) vom pU dargestellten Endpunkte gelistet, ihr Einschluss / Nichteinschluss in diese Nutzenbewertung dargelegt und vom Institut zusätzlich aufgenommene Endpunkte präsentiert. Bereits im vorangegangenen Abschnitt 2.7.2.2 erfolgte eine Darstellung der vom pU eingeschlossenen Endpunkte, die vom Institut nicht als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung angesehen wurden. Die inhaltliche Argumentation soll an dieser Stelle nicht wiederholt werden.

Tabelle 15: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte – Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunkt	Operationalisierung / Kommentar
<i>Vom pU als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte</i>	
Gesamtmortalität	Anzahl der Todesfälle im Zeitraum zwischen Randomisierung und Analyse-Cut-off, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache Die Gesamtmortalität wurde als eine Komponente des kombinierten Endpunktes Patienten- und Transplantatüberleben (<i>koprimärer Endpunkt</i>) dokumentiert, Todesursachen wurden von einem unabhängigen Komitee adjudiziert.
Transplantatverlust	Anteil der Patienten mit Transplantatverlust Funktionaler oder physikalischer Verlust (Nephrektomie) des Transplantats. Funktionsverlust wurde definiert als anhaltender SCr-Wert von $\geq 6,0$ mg/dl ($530 \mu\text{mol/l}$) gemäß Bestimmung durch das Zentrallabor für ≥ 4 Wochen oder Dialyse an ≥ 56 aufeinanderfolgenden Tagen oder Verschlechterung der Nierenfunktion in einem solchen Ausmaß, dass der Patient sich erneut einer Transplantation unterziehen muss
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	Anteil der Patienten, mit Tod oder Transplantatverlust gemäß Operationalisierung der Einzelkomponenten; bei unbekanntem Transplantat oder Patientenstatus erfolgte ein vorab festgelegter Ersatz der fehlenden Werte gemäß dem statistischen Analyseplan
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	Anteil der Patienten mit einem u. g. Ereignis Kombinierter Endpunkt definiert als adjudizierter kardiovaskulärer Tod, adjudizierter Myokardinfarkt, adjudizierter ischämischer Schlaganfall und Revaskularisierungs Eingriffe [chirurgisch oder perkutan]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SF-36, Summenscores körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit gemessen anhand der mittleren Veränderung des Summenscores beim Auswertungszeitpunkt zum Ausgangswert (Baseline) Der pU präsentierte zusätzlich zum SF-36 Daten zur Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale (<i>MTSOSDS</i>), machte jedoch keine Angaben zur Validität der Skala und zum zugrunde liegenden Symptomkonzept. Da diese Skala zudem nur in einer der beiden eingeschlossenen Studien erhoben wurde, der SF-36 jedoch in beiden, wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des eingeschlossenen SF-36 operationalisiert und seitens des Instituts als adäquat berücksichtigt angesehen.
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) ^a	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte – Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Endpunkt	Operationalisierung / Kommentar
<i>Vom pU als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte</i>	
Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) ^a	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis, das bei jeglicher Dosierung zum Tod führte, lebensbedrohlich war, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung / Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führte oder als medizinisch relevant definiert war.</p> <p>Das Institut hat zudem die SUEs zum Endpunkt Anzahl (%) Patienten mit SUEs mit einer relativen Häufigkeit $\geq 3\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe, dargestellt (siehe Tabelle 11), um Informationen darüber bereitzustellen, welche einzelnen SUEs dieser Endpunkt maßgeblich beinhaltet.</p>
Therapieabbrüche wegen UE ^a	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch geführt hat
Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das einem der folgenden präspezifizierten MedDRA Terms zugeordnet werden kann:</p> <p>PT Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom PT B-Zell-Lymphom PT Lymphom des Zentralnervensystems LLT Epstein-Barr-Virus-assoziiertes lymphoproliferatives Syndrom PT Hämatologische bösartige Erkrankung PT Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom PT Lymphom PT Lymphoproliferative Erkrankung</p>
Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)	Anteil der Patienten mit PTDM. Die Patienten mussten die folgenden Kriterien erfüllen, damit bei ihnen von einem PTDM ausgegangen wurde: 1) kein Diabetespatient bei Baseline, 2) unter antidiabetischer Medikation für ≥ 30 Tage oder mindestens 2 NBZ-Tests mit einem NBZ-Wert von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) nach Woche 4.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Darstellung aller in der Nutzenbewertung berücksichtigten und nicht berücksichtigten Endpunkte – Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Endpunkt	Operationalisierung / Kommentar
Zusätzliche in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	
Nachfolgend wird begründet dargestellt, welche Endpunkte zusätzlich zu den vom pU dargestellten in die Bewertung eingeschlossen wurden. Der pU hat diese Endpunkte nicht als patientenrelevante Endpunkte in seine Bewertung eingeschlossen.	
Kombinierter Endpunkt: kardiorenale Erkrankungen	Anteil der Patienten mit Tod, Transplantatverlust, nicht tödlichem Herzinfarkt und / oder Schlaganfall Das Institut hat diesen – in den Studienberichten verfügbaren – Endpunkt für seine Bewertung zusätzlich herangezogen, da die Zusammenfassung der einzelnen patientenrelevanten Ereignisse in diesem kombinierten Endpunkt in der vorliegenden Indikation gerechtfertigt erscheint und zudem aufgrund einer höheren Gesamtrate von Ereignissen eine höhere statistische Power erreicht wird.
Malignitäten	Standardisiertes MedDRA Query (SMQ) für maligne oder unspezifische Tumoren Malignitäten stellen eine schwerwiegende Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie dar. Daher wird dieser Endpunkt vom Institut als patientenrelevant für diese Bewertung erachtet.
Infektionen	MedDRA SOC für Infektionen und parasitäre Erkrankungen Infektionen stellen eine schwerwiegende und teilweise häufige Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie dar. Daher wird dieser Endpunkt vom Institut als patientenrelevant für diese Bewertung erachtet.
Vom pU als patientenrelevant bezeichnete aber in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigte Endpunkte	
Transplantatfunktion (GFR)	Vom pU herangezogene Endpunkte, die seitens des Instituts nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden (zur Argumentation siehe Abschnitt 2.7.2.2).
Chronische Allograftnephropathie (CAN)	
Akute Abstoßungsreaktionen	
a: Für die Endpunkte UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE ist zu beachten, dass Ereignisse miterfasst wurden, welche auch Nutzenparameter darstellen (z. B. Transplantatverlust). CAN: chronische Allograftnephropathie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HLT: MedDRA High-Level-Term; LLT: Lower-Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTSOSDS: Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale; NBZ: Nüchternblutzucker; PT: MedDRA Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCr: Serumkreatininwert; SF-36: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; SOC: MedDRA System-Organ-Class; SMQ: MedDRA-standardisierte Abfrage; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse	

Kommentare zu Ergebnissen

Berücksichtigter Erhebungszeitpunkt

Für die beiden vom Institut für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien (IM103008 und IM103027) stellt der pU im Dossier jeweils Daten einer Auswertung nach 12 und nach 36 Monaten Studienlaufzeit vor. Beide Studien waren mit einer Laufzeit von 3 Jahren geplant, die Auswertung zum Zeitpunkt 36 Monate stellt also die abschließende Analyse der Studien dar. Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation um eine Langzeittherapie handelt, schätzt das Institut die Studienergebnisse zu 36 Monaten Behandlungsdauer als besonders relevant ein und berücksichtigt primär diese Auswertungen für seine Nutzenbewertung. Darüber hinaus hat das Institut geprüft, ob die vom pU vorgelegten Analysen zu Monat 12 abweichende Ergebnisse im Vergleich zur Auswertung zu Monat 36 zeigten, die ggf. darauf hinweisen können, dass es zu einem verzögerten Auftreten von patientenrelevanten Ereignissen (z. B. Transplantatverlust) in einer der Behandlungsgruppen gekommen ist. Bei der Sichtung des Dossiers des pU zeigen sich lediglich für 2 Endpunkte unterschiedliche Ergebnisse für die beiden Erhebungszeitpunkte: So liegt laut Modul 4 für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept vor; nach 36 Monaten konnte dieser Unterschied jedoch nicht mehr nachgewiesen werden. Gleiches gilt für die in Modul 4 präsentierten Daten zum Endpunkt PTDM. Eine ausreichende Erklärung für diesen Befund gibt der pU hierbei nicht.

Für die Beurteilung eines Behandlungseffektes im Zeitverlauf hinsichtlich patientenrelevanter Ereignisse sind die vom pU in Modul 4 vorgelegten Analysen zu 2 verschiedenen Erhebungszeitpunkten nicht angemessen. Ein geeigneteres Vorgehen besteht aus Sicht des Instituts darin, die Zeiten der Patienten bis zum Eintreten der Ereignisse mittels statistischer Methoden der Überlebenszeitanalyse (z. B. Kaplan-Meier-Analyse, Logrank-Test, Cox-Regression) auszuwerten. Dadurch ließen sich Effekte im Zeitverlauf, insbesondere auch eine Verzögerung des Auftretens von Ereignissen angemessen beurteilen. Daher wurden die Studienberichte der eingeschlossenen Studien dahin gehend geprüft, ob entsprechende Auswertungen verfügbar waren. Für den Endpunkt PTDM war eine Kaplan-Meier-Kurve verfügbar, diese ließ jedoch aufgrund eines fehlenden Effektmaßes und p-Wertes keine valide Schlussfolgerung zu. Für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität war keine Kaplan-Meier-Auswertung verfügbar.

Zusammenfassend war aus Sicht des Instituts damit keine valide Quantifizierung der Effekte über den Zeitverlauf für diese beiden Endpunkte möglich.

Subgruppen

Der pU stellt im Dossier (Abschnitt 4.3.1.3.2) für den kombinierten Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben sowie für die Endpunkte Transplantatfunktion, CAN, akute Abstoßungsreaktionen und schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE) Ergebnisse zu den Merkmalen Alter (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre), Geschlecht und Spenderkriterien (SCD vs.

ECD) dar. Diese Subgruppenanalysen erfolgen jedoch nur für den Zeitpunkt 12 Monate. Die fehlende Darstellung von Subgruppenanalysen bzgl. dieser Merkmale zum Zeitpunkt 36 Monate wird nicht begründet. Des Weiteren werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse berichtet.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt dargestellt, zieht das Institut für die vorliegende Bewertung primär die Daten zum Erhebungszeitpunkt 36 Monate heran und begründet dies mit der besonderen Relevanz der Ergebnisse wegen der Langzeitbehandlung in der vorliegenden Indikation. Eine nähere Prüfung des Ergebnisses im Zeitverlauf erfolgte bei Endpunkten, für die sich ein Anhalt für unterschiedliche Effekte abhängig vom Erhebungszeitpunkt ergab. Die alleinige Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen zum Zeitpunkt 12 Monate erlaubt aus Sicht des Instituts keine umfassende Interpretation von Effektmodifikation. Zwar wäre eine Verwendung der Subgruppendaten zum Zeitpunkt 12 Monate prinzipiell möglich, die Übertragbarkeit einer ggf. zu beobachtenden Effektmodifikation in diesen Analysen auf den Zeitpunkt 36 Monate wäre jedoch nicht zu überprüfen. Insgesamt wäre auf Basis dieser Datenlage keine abschließende Interpretation zu potentiellen Subgruppeneffekten möglich. Da Subgruppenanalysen zu den o. g. Merkmalen zum Zeitpunkt 36 Monate seitens des pU nicht vorgelegt wurden, konnte in der Nutzenbewertung keine Analyse der Effektmodifikatoren Alter und Geschlecht erfolgen.

Die beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien IM103008 und IM103027 unterschieden sich primär hinsichtlich des Merkmals Spenderkriterium (IM103008: Standard Criteria Donors, IM103027: Extended Criteria Donors). Bei einer vorliegenden Heterogenität in der Meta-Analyse dieser beiden Studien führte das Institut die Bewertung auf der Ebene der Einzelstudie durch, d. h. für Patienten mit Transplantaten von Spendern nach Standardkriterien oder nach erweiterten Spenderkriterien getrennt. Durch dieses Vorgehen war es dem Institut im Rahmen dieser Nutzenbewertung möglich, den Einfluss des Merkmals Spenderkriterium zum Zeitpunkt 36 Monate zu analysieren.

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 ausgeführt, sind aus Sicht des Instituts folgende Subgruppenmerkmale (die in den Studien präspezifiziert, vom pU in Modul 4 jedoch nicht präsentiert wurden) zusätzlich relevant für die Bewertung: Status zu vorangegangenen Transplantationen, Status zu panelreaktiven Antikörpern. Eine Prüfung der Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen bezüglich dieser Merkmale in den vorgelegten Studienberichten erbrachte jedoch keine Daten zum bewertungsrelevanten Zeitpunkt 36 Monate.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

- Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte. Dieser Bewertungsschritt erbrachte folgende für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte:
 - Gesamtmortalität
 - Transplantatverlust
 - Kombiniertes Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben

- Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Kombiniertes Endpunkt: kardioresnale Erkrankungen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtraten UE
- Gesamtraten SUE
- Therapieabbrüche wegen UE
- Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)
- Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)
- Malignitäten
- Infektionen

Für die Endpunkte UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE ist zu beachten, dass Ereignisse miterfasst wurden, welche auch Nutzenparameter darstellen. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse ggf. berücksichtigt werden.

- Extraktion von Daten zur Darstellung der Anzahl (%) Patienten mit SUEs mit einer relativen Häufigkeit ≥ 3 % in mindestens einer Behandlungsgruppe, um die aufgetretenen SUEs zu beschreiben
- Wie oben ausgeführt, ist der Erhebungszeitpunkt 36 Monate aus Sicht des Instituts primär relevant. Es werden nur Daten zu diesem Zeitpunkt für die Bewertung herangezogen und – wo nicht in Modul 4 verfügbar – ggf. aus Studienberichten ergänzt. Für die beiden Endpunkte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie PTDM, die abweichende Ergebnisse zu Monat 12 und Monat 36 zeigten, war keine Kaplan-Meier-Analyse verfügbar, die eine Bewertung dieser Endpunkte im Zeitverlauf erlaubt hätte. Deshalb wurden auch für diese Endpunkte die Ergebnisse zu Monat 36 herangezogen.
- Die beiden eingeschlossenen Studien (IM103008: Standard Criteria Donors, IM103027: Extended Criteria Donors) werden meta-analytisch zusammengefasst. Bei bedeutsamer endpunktbezogener Heterogenität werden die jeweiligen Ergebnisse für die Patientenpopulationen mit Transplantaten von Spendern nach Standardkriterien oder nach erweiterten Spenderkriterien getrennt dargestellt. Seitens des Instituts kann lediglich das Subgruppenmerkmal Spenderkriterium analysiert werden, da hierzu eine Einschätzung zum Zeitpunkt 36 Monate möglich war. Darüber hinaus legte der pU nur Subgruppenanalysen zu Monat 12 vor. Eine ggf. zu beobachtende Effektmodifikation in diesen Analysen wäre jedoch hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den Zeitpunkt 36 Monate nicht zu überprüfen gewesen und diese Analysen können daher nicht herangezogen werden.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept eingesetzt.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [7].

Das Vorgehen des pU in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers ist zunächst mit diesen Methoden vereinbar. Die vom pU gelieferten Studien werden auf Basis eines niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte seitens des pU als hoch aussagekräftig beurteilt. Das Institut folgt dieser Einschätzung.

Um aus den vorgelegten Daten einen Beleg für einen Zusatznutzen ableiten zu können, besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichteten Effekten) zu einer Fragestellung vorhanden sind.

Für die Frage nach dem Zusatznutzen von Belatacept bei Patienten mit Nierentransplantation kann der Einschätzung des pU grundsätzlich gefolgt werden. Es liegen 2 Studien zur Bewertung vor, was die Ableitung von Belegen ermöglicht, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussage limitieren.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der 2 eingeschlossenen Studien mit hoher Ergebnissicherheit ist im Rahmen der durchgeführten Meta-Analysen für die vom Institut berücksichtigten Endpunkte grundsätzlich die Ableitung von Belegen für z. B. einen Zusatznutzen möglich.
- Bei auftretender endpunktbezogener Heterogenität zwischen den untersuchten Studien ist grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen auf z. B. einen Zusatznutzen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht in der Zusammenschau einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulation. Diese Bewertung basiert aus Sicht des pU maßgeblich:

- auf der Auswertung für den vom pU als patientenrelevant eingeschlossenen Endpunkt zur Nierenfunktion (GFR und kombinierter Endpunkt GFR), der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A zeige,
- auf der Auswertung von 2 vom pU als patientenrelevant eingeschlossenen Endpunkten (Post-Transplant Diabetes Mellitus [PTDM] sowie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität), die aus Sicht des pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A zeigen (Anmerkung des Instituts: statistisch signifikanter Gruppenunterschied ausschließlich zu Monat 12, nicht zu Monat 36),
- auf der Auswertung für den vom pU als patientenrelevant eingeschlossenen Endpunkt chronische Allograftnephropathie [CAN], der einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A zeige,
- auf der Auswertung für den vom pU als patientenrelevant eingeschlossenen Endpunkt Gesamtrate SUE, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A zeige.

Laut pU ergab sich aus den Subgruppenanalysen keine Patientengruppe, die deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Belatacept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitiert.

Die Aussagen des pU zum Zusatznutzen basieren auf den vom pU getroffenen Entscheidungen bezüglich des Einschlusses von Endpunkten, der Bewertung der Daten etc., welche bereits in den vorangegangenen Abschnitten dieses Berichts kommentiert wurden. Wie oben beschrieben, stuft das Institut die Nierenfunktion, gemessen mit der GFR, sowie die CAN nicht als patientenrelevante Endpunkte ein. Darüber hinaus ist aus Sicht des Instituts die Auswertung zum Zeitpunkt 36 Monate heranzuziehen. Aus diesen abweichenden

Einschätzungen zu Endpunkten und Auswertungen ergeben sich die Diskrepanzen zwischen den Aussagen zum Zusatznutzen des pU und denen des Instituts.

Zusätzlich diskutiert der pU in diesem Abschnitt ein Vorhersagemodell für allgemeines Transplantatversagen und stellt qualitative Überlegungen zum Zusatznutzen von Belatacept hinsichtlich pharmakokinetischer Interaktionen und von Compliance an. Es ist anzumerken, dass diese Aspekte in Abschnitt 4.4.2, Modul 4 des Dossiers zum ersten Mal vom pU aufgeführt und vorab, z.B. als patientenrelevante Endpunkte, nicht definiert werden. Die entsprechende Literatur / die entsprechenden Studien wird / werden nicht im Sinne einer Nutzenbewertung dargestellt und bewertet. Aus Sicht des Instituts sind daher diese Aspekte nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.3) ergeben sich somit maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens seitens des Instituts, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden.

- Die innerhalb der Nutzenbewertung heranzuziehenden Daten betreffen 13 Endpunkte für den Erhebungszeitpunkt 36 Monate, zweckmäßige Vergleichstherapie: Ciclosporin A.
- Für die Nutzenbewertung von Belatacept werden seitens des Instituts Daten meta-analytisch zusammengefasst. Bei auftretender Heterogenität wird das Ergebnis auf Ebene der beiden Einzelstudien beurteilt, was die Berücksichtigung des Subgruppenmerkmals Spenderkriterium zulässt.
- Patienten, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist, werden aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belatacept ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU zur Verwendung von Surrogatendpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) des Dossiers.

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten, beschreibt aber in diesem Abschnitt nicht, warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Der pU gibt hier „Nicht zutreffend“ an, da er für seine Bewertung keine Surrogatendpunkte identifiziert hat.

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 dargestellt, wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) seitens des Instituts als Surrogat identifiziert und findet in diesem Abschnitt näher Betrachtung.

Surrogatendpunkte werden im Rahmen der Nutzenbewertung des Institutes in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird [9,10].

Das Institut erwartet für eine Validierung des Surrogats in der Regel Ergebnisse von Meta-Analysen von mehreren randomisierten klinischen Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia, Evidenzklassifizierung gemäß der G-BA Verfahrensordnung, Kapitel 4, Abschnitt 2, § 7, Abs. 4 [2]). Die Studien, auf denen die Validierung basiert, müssen an Patientenkollektiven und mit Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen über das der Nutzenbewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet und die zu bewertende Intervention sowie die Vergleichsintervention erlauben. Zur Beurteilung der Übertragbarkeit sollten bei Validierungsstudien, die verschiedene Krankheitsentitäten oder Interventionen einschließen, mindestens geeignete Untersuchungen zur Heterogenität vorliegen [7].

Zur GFR benennt der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.1) des Dossiers Publikationen, die Assoziationen der GFR mit einer Reihe von Endpunkten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Gesamtmortalität, Langzeitüberleben des Transplantats, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Rückkehr zur Dialyse, berichten. Ein Hinweis auf die Rolle der GFR als Surrogat in der Hypertensiologie [11] ist insoweit irreführend, als in der zitierten Literatur nicht die GFR, sondern Mikroalbuminurie betrachtet wird.

Die weiteren vom pU genannten Publikationen wurden vom Institut dahin gehend untersucht, ob mit ihnen die Validität des Surrogats bewertet werden kann (Tabelle 16). Die vom pU zur GFR genannten Studien waren nicht auf die Validierung des Surrogats ausgerichtet und bilden keine systematisch zusammengestellte Datenbasis. Die dort verwendete Methodik ist nicht geeignet, die Validität von Surrogaten zu untersuchen. Des Weiteren werden in den Publikationen keine medikamentösen Interventionen (auch nicht mit den in diesem Bericht untersuchten Medikamenten Belatacept und Ciclosporin A) untersucht. Damit lassen sich die Ergebnisse der Studien nicht auf die diesem Bericht zugrunde liegende Fragestellung übertragen.

Tabelle 16: Überprüfung der Validität der Evidenz zur Verwendung der GFR als Surrogat, vom pU genannte Publikationen

Patientenrelevanter Endpunkt	Referenznummer Dossier, Modul 4, Abschnitt 4.5.4	Referenz	Studiendesign	Evidenz der Studie ^a	Population	GFR
Kardiovaskuläre Erkrankungen	5	Matsushita et al. 2010 [12]	Meta-Analyse von Beobachtungsstudien	IIa – III ^b	Gesamtbevölkerung	eGFR
Gesamtmortalität	5	Matsushita et al. 2010 [12]	Meta-Analyse von Beobachtungsstudien	IIa – III ^b	Gesamtbevölkerung	eGFR
	4	Schnitzler et al. 2011[13]	Retrospektiv, Registereinträge	III	Patienten mit Nierentransplantat, keine Altersbeschränkung	eGFR
	6	Kasiske et al. 2011 [14]	Retrospektive Beobachtungsstudie	III	Patienten mit Nierentransplantat, nur Erwachsene	eGFR
Langzeitüberleben des Transplantats	4	Schnitzler et al. 2011 [13]	Retrospektiv, Registereinträge	III	Patienten mit Nierentransplantat, keine Altersbeschränkung	eGFR
	6	Kasiske et al. 2011 [14]	Retrospektive Beobachtungsstudie	III	Patienten mit Nierentransplantat, nur Erwachsene	eGFR
	7	Lenihan et al. 2008 [15]	Retrospektiv, Registereinträge	III	Patienten mit Nierentransplantat, nur Erwachsene	eGFR
	8	Muscheites et al. 2009 [16]	Retrospektive Beobachtungsstudie	III	Patienten mit Nierentransplantat, <18 Jahre	eGFR
	19	Hariharan et al. 2002 [17]	Retrospektiv, Registereinträge	III	Patienten mit Nierentransplantat, nur Erwachsene	SCr
	20	Salvadori et al. 2006 [18]	Retrospektiv; Daten aus prospektiver, populationsbasierter Beobachtungsstudie	III	Patienten mit Nierentransplantat, nur Erwachsene	eGFR

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Überprüfung der Validität der Evidenz zur Verwendung der GFR als Surrogat, vom pU genannte Publikationen (Fortsetzung)

Patientenrelevanter Endpunkt	Referenznummer Dossier	Referenz	Studiendesign	Evidenz der Studie ^a	Population	GFR
Lebensqualität	9	Gorodetskaya et al. 2005 [19]	Retrospektiv, Verwendung von Daten aus einer Querschnittsstudie und einer Beobachtungsstudie	III	Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung Nur wenige Patienten mit Nierentransplantat	eGFR
	10	Neri et al. 2011 [20]	Querschnittsstudie	III	Patienten mit Nierentransplantat, 18–74 Jahre	eGFR
Rückkehr zur Dialyse	4	Schnitzler et al. 2011 [13]	Retrospektiv, Registereinträge	III	Patienten mit Nierentransplantat, keine Altersbeschränkung	eGFR
<p>a: Evidenzklassifizierung gemäß der G-BA-Verfahrensordnung, Kapitel 4, Abschnitt 2, § 7, Abs. 4 [2]</p> <p>b: Meta-Analyse von Beobachtungsstudien. Informationen, ob die Studien retrospektiv oder prospektiv durchgeführt wurden, liegen nicht vor.</p> <p>eGFR: errechnete GFR; basierend auf Serumkreatinin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCr: Serumkreatinin</p>						

Wie Tabelle 16 zeigt, wurden vom pU keine systematischen Übersichtsarbeiten zu randomisierten klinischen Studien zur Untersuchung der Korrelation von Interventionseffekten auf die GFR und patientenrelevante Endpunkte genannt. Es liegt bestenfalls Evidenz der Stufen IIa und III vor. Die Evidenzstufen der Studien sind in jedem Fall niedrig, sodass sich aus ihnen kein Beleg für die Validität der GFR als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt ableiten lässt.

Zusammenfassend ist die Validität der GFR als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte in der in diesem Dossier betrachteten Population nicht belegt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Das Institut betrachtet die GFR nicht als patientenrelevanten Endpunkt, sondern als Surrogat. Der pU weist die Validität der GFR als Surrogatparameter nicht nach. Daher wird die GFR vom Institut nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers. In diesem Abschnitt stellt der pU auch allgemeine Aspekte zur Anzahl von Spenderorganen und zu Wartelisten dar, die in der Dossievorlage nicht vorgesehen sind und daher vom Institut nicht berücksichtigt und auf Richtigkeit geprüft werden.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung und Zielpopulation werden vom pU plausibel beschrieben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf wird vom pU vor allem gegenüber den Calcineurininhibitoren (CNI), allen voran Ciclosporin A, wegen deren Nephrotoxizität herausgestellt. Auch das kardiotoxische und das stoffwechselftoxische Potenzial dieser Arzneimittel erfordern laut pU eine therapeutische Verbesserung in der Behandlung von Personen nach Nierentransplantation. Weiterhin interagierten die Calcineurininhibitoren pharmakokinetisch mit Arzneimitteln, die nierentransplantierte Personen teilweise ebenfalls benötigten. Die zum Teil als Ersatz eingesetzten mTOR-Inhibitoren, z. B. Sirolimus und Everolimus, hätten ebenfalls Nebenwirkungen wie Hyperlipidämie und Proteinurie. Insgesamt besteht laut pU auch ein Bedarf, die immunsuppressive Therapie so weit zu verbessern, dass sich längere Transplantatüberlebenszeiten ergäben. Der Darstellung der unterschiedlichen Aspekte des therapeutischen Bedarfs kann das Institut folgen.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Der pU macht Angaben zur Prävalenz der Nierenersatztherapie (Dialyse) und Inzidenz der Nierentransplantation. Belatacept ist laut Fachinformation indiziert für „die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben“. Dies wird vom pU so interpretiert, dass nur Patienten nach *De-novo*-Nierentransplantation in das Anwendungsgebiet fallen. Der Text der Fachinformation legt diese Interpretation aber nicht eindeutig nahe [3]. Zur Klärung des Zulassungsstatus hat das Institut das BfArM kontaktiert. Das BfArM bestätigt, dass die Zulassungsunterlagen eine Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum auf Belatacept bei nierentransplantierten Patienten nicht begründen. Insofern schließt sich das Institut der Sichtweise des pU an.

Daher werden nur die Daten zur jährlichen Inzidenz der Nierentransplantation berücksichtigt und nach den aus der Nutzenbewertung hervorgehenden relevanten Subgruppen aufgeteilt.

Die Prävalenz der Dialyse und die Inzidenz der Nierentransplantation für Deutschland werden vom pU in Tabelle 3-3 des Dossiers für die Jahre 2000 bis 2010 dargestellt. Die Daten der

Dialyseprävalenz entstammen bis 2006 dem letzten Bericht des Projekts zur Förderung der Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie, QuaSi Niere gGmbH iL [21]. Für 2007 bis 2010 rechnet der pU auf Basis der jährlichen Wachstumsraten für die Jahre 2001 bis 2006 die Daten mittels des geometrischen Mittelwerts hoch. Diese Herangehensweise ist plausibel. Die vom pU angegebenen jährlichen Wachstumsraten weichen für die Dialyseprävalenz von den Werten ab, die das Institut auf Basis dieser Daten ermittelt hat. Für den gesamten Zeitraum liegt der vom pU mit 4,0 % errechnete geometrische Mittelwert dennoch nahe bei dem des Instituts von 4,1 %.

Die Angaben zur Inzidenz der Nierentransplantation stützt der pU auf die Daten der Deutschen Stiftung Organtransplantation [22], die bis 2010 aktuell sind. Die Berechnungen der Wachstumsraten im Vergleich zum Vorjahr sind für die Nierentransplantation formal richtig.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU erläutert zunächst die Hochrechnung für die Prävalenz der Dialyse und die Inzidenz der Nierentransplantation für Deutschland bis 2015. Außerdem berechnet der pU die Gesamtzahl der Patienten, die ab 2012 zusätzlich zu den jährlichen *De-novo*-Transplantierten Belatacept zur Fortführung der Initial- als Erhaltungstherapie empfangen.

Die Prävalenz der Dialyse und die Inzidenz der Nierentransplantation für Deutschland werden vom pU in Tabelle 3-4 anhand des geometrischen Mittelwerts bis für das Jahr 2015 hochgerechnet. Hierbei wird für die Dialyse, basierend auf den Jahren 2001 bis 2006, ein Wachstum von jährlich 4,0 % angenommen, für die Nierentransplantation, basierend auf den Jahren 2002 bis 2010, ein Wachstum von jährlich 2,5 %. Die Hochrechnungen sind in ihrer Größenordnung plausibel.

Die Anzahl der Patienten, die ab 2012 zusätzlich zu den jährlichen *De-novo*-Transplantierten Belatacept zur Fortführung der Therapie erhalten, schätzt der pU analog zur durchschnittlichen Transplantatfunktionsrate nach 1 Jahr auf 90 % der im Vorjahr Transplantierten. Diese Angabe wird vom pU mit dem Bericht von QuaSi Niere belegt [21]. Der pU scheint aber keine abnehmende Transplantatfunktionsrate zu berücksichtigen, wobei laut QuaSi Niere die 5-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation in Deutschland bei 73,4 % liegt. Die Hochrechnung des pU überschätzt daher tendenziell die tatsächliche Patientenzahl für das Jahr 2015.

Zuletzt ist, wie vom pU ebenfalls angemerkt, aufgrund des demografischen Wandels mit der einhergehenden höheren Lebenserwartung zu erwarten, dass die Seniorenprogramme der Organspenden an Bedeutung gewinnen werden. Die zukünftige Entwicklung der Prävalenz der Nierentransplantation bleibt darum aus Sicht des Instituts ungewiss.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU schätzt, dass 2100 *De-novo*-Nierentransplantationspatienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für eine Therapie mit Belatacept im Jahr 2012 geeignet sind. Für das Jahr 2015 schätzt der pU eine Anzahl von maximal 7870 Nierentransplantationspatienten, die sowohl initial als auch in der Erhaltungsphase für eine Behandlung mit Belatacept infrage kommen.

Die Herleitung dieser Angaben erläutert der pU in Tabelle 3-6 des Dossiers. Das Institut weist darauf hin, dass einige der Annahmen des pU zur Berechnung der Zielpopulation strittig sind:

- a) die Ausschlussrate für Kinder und Jugendliche;
- b) die Ausschlussrate der für das Epstein-Barr-Virus seronegativen Patienten; und
- c) die Anzahl der GKV-Versicherten.

Ad a): Der pU führt an, dass auf seine Anfrage die Anzahl der Nierentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen von Eurotransplant auf 80 bis 100 geschätzt wird. Diese Angabe bleibt unbelegt, erscheint dem Institut aber plausibel. Jedoch schätzt der pU in seiner eigenen Berechnung eine ansteigende Anzahl Kinder und Jugendlicher von jährlich +2,5 % für die Jahre ab 2011. Die implizite Annahme des pU, dass die Anzahl der Transplantationen künftig stetig ansteigt, ist gerade bei dieser Altersgruppe angesichts der deutlich zurückgegangenen Geburtenzahlen wenig wahrscheinlich [23].

Ad b): Auf Grundlage der Fachinformation zu Belatacept ist die Gabe bei Transplantatempfängern, die für das Epstein-Barr-Virus seronegativ sind, kontraindiziert [3]. Der pU leitet aus der Publikation von Opelz et al. [24] ab, dass circa 17,5 % der Transplantatempfänger zu dieser Gruppe gehören. Dem kann sich das Institut nicht anschließen. Die der zitierten Publikation entnommene Abbildung 3-3 in Modul 3 des Dossiers schließt auch Personen unter 18 Jahre ein, die man abziehen muss, da für sie Belatacept nicht zugelassen ist. Dann ergibt sich aus der Abbildung ein ungefährender Mittelwert der für das Epstein-Barr-Virus seronegativen Transplantatempfänger von 10 %. Darüber hinaus handelt es sich hier um eine Mischpopulation aus Europa, den USA und Australien. Die Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland wird vom pU nicht diskutiert.

Ad c): Der pU rechnet mit einer Gesamtzahl von 85 % GKV-Versicherten, verweist aber selbst auf eine Quelle des GKV-Spitzenverbands, in der eine Anzahl von rund 90 % GKV-Versicherten erwähnt wird [25].

Basierend auf diesen Kritikpunkten errechnet das Institut für das Jahr 2012 eine GKV-Population von 2164 bis 2435 *De-novo*-Nierentransplantationspatienten. Der Wert des pU von 2100 *De-novo*-Nierentransplantationspatienten unterschreitet diese Spanne.

Für die Hochrechnung der Folgejahre nimmt der pU Abbruchraten für die Therapie mit Belatacept von 25 % an, da sich in klinischen Studien Abbruchraten von 20 bis 30 % nach 12 Monaten gezeigt hätten. Die vom pU zitierten Quellen beziffern die Abbruchrate präzise mit 19,9 % für Spendernieren die den Standard Criteria Donors entsprechen[26], und von 25,9 % für Spendernieren, die den Extended Criteria Donors entsprechen [27].

Basierend auf den vom pU leicht abweichenden Annahmen errechnet das Institut die folgenden Anzahlen von Nierentransplantationspatienten in der GKV (die Angaben des pU befinden sich in den Klammern): für 2011 von 1055 bis 1187 (pU: 1024), für 2012 von 2946 bis 3385 (pU: 2868), für 2013 von 4605 bis 5398 (pU: 4495), für 2014 von 6307 bis 7462 (pU: 6163), und für 2015 von 8052 bis 9579 (pU: 7873).

3.1.4 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU gibt an, dass sich keine Belege für oder Hinweise darauf finden, dass für Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation ein höherer oder niedrigerer Zusatznutzen unter Belatacept zu erwarten sei. Das Institut teilt diese Einschätzung nicht (siehe Abschnitt 2.5). Aufgrund der endpunktbezogenen Heterogenität in den Studien wurde die Zielpopulation nach der Herkunft des Spenderorgans (d. h. Standard Criteria Donors vs. Extended Criteria Donors) in 2 Patientengruppen geteilt.

Eine Unterteilung der Zielpopulation in Standard Criteria Donors und Extended Criteria Donors kann anhand der abweichenden Einschlusskriterien der relevanten Zulassungsstudien IM103008 und IM103027 erfolgen (zum Beispiel vorangegangene Transplantation, Lebend- oder Leichenspende, Spenderalter ≥ 60 Jahre oder ≥ 50 Jahre mit Komorbidität, kalte Ischämiezeit und Organspende nach Herzstillstand). Die Mehrheit dieser Kriterien lässt sich für Deutschland nicht ausreichend mit repräsentativen Daten quantifizieren. Berücksichtigt man jedoch, dass Lebendspenden nur für die Standard Criteria Donors infrage kommen, während ein fortgeschrittenes Spenderalter nur für die Extended Criteria Donors infrage kommt, lässt sich eine grobe Orientierung der Verteilung geben.

Das Institut stratifiziert in diesem Fall die Daten von Eurotransplant bei einem Alter von 55 Jahren aufgrund der Verfügbarkeit für Deutschland im Jahr 2010 [28]. Hieraus ergibt sich eine Verteilung von ungefähr 63 % für die Standard Criteria Donors und 37 % für die Extended Criteria Donors. Bezugnehmend auf die vorherige Neurechnung des Instituts zur Anzahl der *De-novo*-Nierentransplantationspatienten ergibt sich für das Jahr 2012 eine Spanne von ungefähr 1357 bis 1527 *De-novo*-Transplantationen von Nieren, die von einem Standard Criteria Donor stammen und deren Empfänger für eine Behandlung mit Belatacept geeignet sind.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Bei den Kosten der Therapie für die GKV werden alle Angaben des pU zu Therapien, die nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie betreffen, vom Institut nicht berücksichtigt und nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Behandlungsmodi gibt der pU für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Vorgaben der Fachinformationen an [3,4,29,30]. Für die Behandlungsdauer geht der pU korrekt von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird vom pU basierend auf den Angaben des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Defined Daily Dose (DDD) angegeben [31]. Der pU weist korrekterweise darauf hin, dass eine Dosierung nicht durch die DDD reflektiert wird (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.3.1). Das Institut teilt diese Einschätzung. Dass das Institut mit der Darstellung der DDDs eine Dosierung nach DDDs einfordern würde, ist ein Missverständnis seitens des pU. Das Institut fordert im Dossier nur ein, die Dosierung, die ein pU begründen kann, in DDDs umzurechnen, wenn dies möglich ist.

Somit folgt das Institut dem pU, den fach- und gebrauchsgetriebenen Verbrauch darzustellen. Dass der pU dies aber genau so verstanden hat, geht auch daraus hervor, dass er die DDD von Prednisolon mit 182,5 per annum in den Folgejahren angibt. Gleichermaßen hätte er z. B. den Jahresdurchschnittsverbrauch von Belatacept für das erste Jahr mit 589 DDD angeben können, nähme man einen Durchschnittspatienten von 70 kg an, wie es der pU dann in Tabelle 3-13 vorrechnet.

Den Jahresdurchschnittsverbrauch stellt der pU für Belatacept, Mycophenolsäure, Prednisolon und Ciclosporin A entsprechend den Angaben der fach- und gebrauchsgetriebenen Informationen dar [3,4,29,30]. Das Dosierungsschema von Ciclosporin A ist zudem durch die Deutsche Leitlinie gedeckt [32].

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.11.2011. Da für Ciclosporin A und Prednisolon Festbetragsgruppen bestehen, sollten aus Sicht des Instituts diese den Berechnungen zugrunde gelegt werden. Für Ciclosporin A fällt hierbei auf, dass sowohl das Originalpräparat als auch das Generikum unterhalb des Festbetrags liegt. Der generische Preis liegt hierbei noch mal deutlich unter dem des Originalpräparats. Gleichzeitig ist die

Behandlung mit generischem Mycophenolatmofetil gegenüber der Mycophenolsäure um über 2000 € günstiger, was sich aber nicht auswirken würde, da dieser Wirkstoff in beiden Armen verabreicht werden muss.

Zuletzt ist die Angabe zu Vangancyclovir für die Prophylaxe der Zytomegalie-Virus-Infektion aus Sicht des Instituts an dieser Stelle missverständlich, da die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation entstehen, erst im nächsten Abschnitt der Dossievorlage zu berücksichtigen sind.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt an, die zusätzlichen GKV Leistungen den jeweiligen Fachinformationen entnommen zu haben.

Für Belatacept ist die Angabe des pU plausibel. Die Zytomegalie-Virus-Infektions-Prophylaxe für mindestens 3 Monate wird für Belatacept in der Fachinformation explizit erwähnt [3], findet aber wie vom pU hingewiesen und in der Leitlinie belegt, auch Anwendung bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie [32]. Die Angabe der vorgenommenen Prophylaxe für 20 % der Patienten ist plausibel [33,34]. Zudem wird in der Fachinformation von Belatacept neben der CMV-Prophylaxe ebenfalls eine Pneumocystis-Pneumonia-Prophylaxe für mindestens 6 Monate empfohlen [3], die vom pU in diesem Abschnitt nicht erwähnt wird. Die Deutsche Transplantations Gesellschaft (DTG) empfiehlt, dass alle Nierentransplantierten eine solche Pneumocystis Pneumonia Prophylaxe für mindestens 4 bis 6 Monate erhalten [35]. Daher wäre diese zusätzliche Leistung in gleichem Umfang sowohl für Belatacept als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten.

Für Ciclosporin A ist zu beachten, dass die Abstände der Blutspiegelmessung weder in der Fachinformation noch in der Leitlinie quantifiziert wurden [4,32]. Der pU hat eine nicht näher erläuterte Expertenbefragung unter einer unbestimmten Anzahl von niedergelassenen und stationären Nephrologen durchgeführt, woraus sich ein angenommener Zeitraum von 4 bis 6 Wochen zwischen den Blutspiegelmessungen während der Erhaltungsphase ergibt. Der pU rechnet ohne Begründung im weiteren Verlauf mit einem Abstand von 6 Wochen. Es ist unklar, ob diese Annahme auch für das erste Jahr nach der Transplantation gelten kann.

Für Mycophenolsäure schreibt die Fachinformation vor, regelmäßig ein komplettes Blutbild während des ersten Behandlungsjahres zu erstellen [29]. Der pU berücksichtigt dies angemessen und berechnet die Jahrestherapiekosten mit 15 Blutbildern, obwohl irrtümlich 14 Leistungen in diesem Abschnitt angegeben werden.

Der pU weist darauf hin, dass die Kontrolle der Nieren- und Leberwerte und Blutdruckmessungen als Leistungen für beide zu vergleichende Therapieformen anfallen und deshalb nicht beachtet werden müssen. Dies ist aus Sicht des Instituts plausibel. In diesem Zusammenhang sollte jedoch auf die vom pU nicht gesondert ausgewiesenen fach- und gebrauchsgetriebenen regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen in 3-monatigen Abständen

hingewiesen werden, die bei einer lang dauernden Therapie mit Prednisolon angezeigt sind [30]. Diese hätten vom pU wenigstens dargestellt werden sollen.

Zuletzt werden vom pU auf Seite 67 in Modul 3 des Dossiers weitere GKV-Leistungen für gegebenenfalls zukünftige Folgen angegeben, die nicht von der Fach- und Gebrauchsinformation gedeckt sind. Diese Daten können nicht berücksichtigt und nicht bewertet werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Es ist aus Sicht des Instituts sinnvoll, wenn die Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro für 2 unterschiedliche Phasen unterschieden werden:

- a) das erste Jahr nach der Transplantation (exklusive des Krankenhausaufenthalts von durchschnittlich 17,2 Tagen); und
- b) die Folgejahre nach der Transplantation.

In den Berechnungen des pU und des Instituts sind diejenigen Zusatzkosten nicht enthalten, die für beide Vergleichsarme anfallen (zum Beispiel der CMV-Prophylaxe). Gleichzeitig beziehen sich diese Angaben nicht auf Patienten nach einer Umstellung auf Belatacept von einer anderen immunsuppressiven Initialtherapie.

Ad a): Für Belatacept in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 25 220 € im ersten Jahr nach der Transplantation. Das Institut errechnet unter Beachtung der vorherigen Anmerkungen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 23 345 €

Für Ciclosporin A in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 10 259 €(Originalpräparat) bzw. 8823 €(Generikum) im ersten Jahr nach der Transplantation. Das Institut errechnet unter Beachtung der vorherigen Anmerkungen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 8614 € für Ciclosporin A mit dem Festbetrag.

Ad b): Für Belatacept in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 23 238 € in den Folgejahren. Das Institut errechnet unter Beachtung der vorherigen Anmerkungen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 21 310 €

Für Ciclosporin A in Kombination mit Mycophenolsäure und Prednisolon beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 9918 €(Originalpräparat) bzw. 8632 €(Generikum) in den Folgejahren. Das Institut errechnet unter Beachtung der vorherigen Anmerkungen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 8232 € für Ciclosporin A mit dem Festbetrag.

3.2.6 Versorgungsanteile

Die Angaben des pU zur gegebenen Versorgungssituation, zu Kontraindikationen, Therapieabbruchraten, dem Versorgungskontext, Patientenpräferenzen sowie zum ambulanten und stationären Bereich sind plausibel. Der erwartete Versorgungsanteil von Belatacept für Patienten mit *De-novo*-Nierentransplantation wird vom pU auf 3 % bis 15 % in den nächsten 5 Jahren geschätzt. Der langsame Anstieg der Versorgungsanteile wird unter anderem begründet mit etablierten immunsuppressiven Therapieprinzipien in den Behandlungszentren, die jahrelang erprobt worden seien, sowie mit der Aussage dass die mTOR-Inhibitoren trotz umfangreicher Zulassung eine sehr geringe Marktdurchdringung zeigten.

Diese Einschätzung des pU erscheint als sehr konservative Annahme, wird vom pU doch selbst auf den „qualitativen Sprung in der Transplantationsmedizin“ durch Belatacept hingewiesen, das „eine neue Dimension der immunsuppressiven Behandlung nach Nierentransplantation ein[leitet]“ (Modul 3, Seite 27). Dieser Argumentation folgend ist davon auszugehen, dass die tatsächlichen Versorgungsanteile von Belatacept höher liegen werden als vom pU angenommen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Anwendungsgebiet von Belatacept umfasst „Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben“. Hierbei ist das Anwendungsgebiet auf Patienten nach *De-novo*-Nierentransplantation beschränkt.

Für die *De-novo*-Patienten kommt es aufgrund von Annahmen, die der pU zur Anzahl der Nierentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen, zur Anzahl der für das Epstein-Barr-Virus seronegativen Patienten und zu den Therapieabbruchraten unter Belatacept macht, die das Institut nicht teilt, zu einer leichten Unterschätzung der in den kommenden Jahren für Belatacept infrage kommenden Population. Das Institut geht in den eigenen Berechnungen aufgrund von Annahmen aus der vom pU selbst zitierten Literatur für das Jahr 2012 von 2164 bis 2435 *De-novo*-Nierentransplantationspatienten in der GKV aus. Im weiteren Verlauf ergibt sich eine Anzahl von *De-novo*-Nierentransplantationspatienten in der GKV von 2946 bis 3385 für 2012, von 4605 bis 5252 für 2013, von 6307 bis 7166 für 2014, und von 8052 bis 9130 für 2015 die mit Belatacept als Initial- oder Erhaltungstherapie behandelt werden könnten.

Bei den Kosten der Therapie für die GKV werden alle Angaben zu Therapien, die nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie betreffen, vom Institut nicht berücksichtigt und nicht bewertet. Da für Ciclosporin A und Prednisolon Festbetragsgruppen bestehen, sollten diese den Berechnungen zugrunde gelegt werden. Hierbei ist zu beachten, dass für Ciclosporin A sowohl das Originalpräparat als auch das Generikum unterhalb des Festbetrags liegt. Gleichzeitig liegt der generische Preis nochmal deutlich unter dem des Originalpräparats (circa 15 %). Die Behandlung mit generischem Mycophenolatmofetil

gegenüber der Mycophenolsäure ist um über 2000 € preisgünstiger, was sich aber nicht auswirken würde, da dieser Wirkstoff in beiden Armen verabreicht werden muss.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Der pU stellt die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechend umfassend dar.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Modul 3, Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind jedoch insbesondere im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen nicht umfassend.

In Modul 3, Abschnitt 3.4.2 (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels) wird lediglich angegeben, dass sich diese Bedingungen aus der aktuellen Fachinformation ergäben. Der pU benennt jedoch nicht, wie für diesen Abschnitt gefordert, die Anforderungen, die sich aus dem European Public Assessment Report (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Dem EPAR lässt sich im Abschnitt zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels entnehmen, dass eine „Alert Card“ für Patienten vorgesehen ist um wichtige Risiken zu referenzieren und darauf hinzuweisen, dass ein Patient mit Belatacept behandelt wird. Ein Hinweis auf die Details dieser Karte ist auch Modul 3, Abschnitt 3.4.1 (Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation) nicht zu entnehmen, auf den der pU verweist.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Belatacept ist in Kombination mit Korticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 mit Daten zur Nierenfunktion [3]). Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belatacept sind je nach den verwendeten Spenderkriterien unterschiedlich.

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Zusammenfassung – Belatacept: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Population ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten	Ciclosporin A	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Belatacept
Erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD) erhielten	Ciclosporin A	Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept

a: Diese Angaben gelten nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (*De-novo*), nicht jedoch für Patienten nach Umstellung auf Belatacept, da das Anwendungsgebiet von Belatacept auf Patienten nach *De-novo*-Nierentransplantation beschränkt ist.
ECD: Extended Criteria Donors; SCD: Standard Criteria Donors

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der pU beziffert die Anzahl der Patienten, die im Jahr 2012 mit Belatacept behandelt werden können, auf 2868. Hierzu zählt der pU sowohl die *De-novo*-Nierentransplantationspatienten,

die Belatacept erstmalig erhalten, als auch diejenigen aus dem Vorjahr, die kontinuierlich Belatacept zur Fortführung der Erhaltungstherapie erhalten.

Die Berechnung des pU zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation beruht in Teilen auf Annahmen, die kritisch zu betrachten sind. Daher bewertet das Institut die vom pU berechnete Anzahl der Patienten als leichte Unterschätzung der tatsächlich infrage kommenden Population. Das Institut errechnet eine Anzahl von circa 2946 bis 3385 GKV-Patienten in der Zielpopulation für 2012. Die Angabe des pU von 2868 unterschreitet diese Spanne. Diese Angaben gelten jedoch nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (*De-novo*).

Eine Unterteilung in Subgruppen kann auf Grundlage der Nutzenbewertung für die Kategorien Standard Criteria Donors und Extended Criteria Donors vorgenommen werden. Das Institut kann dazu nur orientierende Angaben machen, da die Stratifizierung ein Alter von 55 Jahren berücksichtigt und weitere Faktoren außer Acht lässt (wie zum Beispiel die kalte Ischämiezeit und Organspende nach Herzstillstand), deren Verteilung unter den Spendern bekannt sein müsste. Die zugänglichen Quellen geben jedoch keine Möglichkeit, diese Unterteilung exakt nachzuvollziehen.

Tabelle 18: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Belatacept	Zielpopulation allgemein	2868 ^a (2100 + 768 ^a)	Basierend auf 2164 bis 2435 ^b <i>De-novo</i> -Nierentransplantationspatienten geeignet für Belatacept und zusätzlich 782 bis 951 ^b Patienten in der Erhaltungsphase mit Belatacept ergeben sich 2946 bis 3385 ^b GKV Patienten in der Zielpopulation für 2012. Diese Kalkulation des Instituts berücksichtigt mehrere unsichere Faktoren und kann lediglich als grobe Orientierung dienen.
	davon:		
	Standard Criteria Donors	1847 - 2123 ^b	Standard Criteria Donors basieren auf 1357 bis 1527 ^b <i>De-novo</i> -Nierentransplantationspatienten geeignet für Belatacept und zusätzlich 490 bis 596 ^b Patienten in der Erhaltungsphase mit Belatacept für 2012.
	Extended Criteria Donors	1098 - 1262 ^b	Extended Criteria Donors basieren auf 807 bis 908 ^b <i>De-novo</i> -Nierentransplantationspatienten geeignet für Belatacept und zusätzlich 291 bis 355 ^b Patienten in der Erhaltungsphase mit Belatacept für 2012.
<p>a: Angaben des pU.</p> <p>b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 des Dossiers. Diese Angaben gelten nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (<i>De-novo</i>), nicht jedoch für Patienten nach einer Umstellung auf Belatacept, da das Anwendungsgebiet von Belatacept auf Patienten nach <i>De-novo</i>-Nierentransplantation beschränkt ist.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation (Angaben des pU)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben des pU)	Kommentar des Instituts
Belatacept + Mycophenolatmofetil + Prednisolon	Zielpopulation im ersten Jahr nach Transplantation	25 220 ^a	Unter Berücksichtigung der Kommentare in Abschnitt 3.2 ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro von 23 345 € ^b .
Ciclosporin A + Mycophenolatmofetil + Prednisolon	Zielpopulation im ersten Jahr nach Transplantation	8823 – 10 259 ^a	Unter Berücksichtigung der Kommentare in Abschnitt 3.2 ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro von 8614 € ^b .
Belatacept + Mycophenolatmofetil + Prednisolon	Zielpopulation in Folgejahren	23 238 ^a	Unter Berücksichtigung der Kommentare in Abschnitt 3.2 ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro von 21 310 € ^b .
Ciclosporin A + Mycophenolatmofetil + Prednisolon	Zielpopulation in Folgejahren	8632 – 9918 ^a	Unter Berücksichtigung der Kommentare in Abschnitt 3.2 ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro von 8232 € ^b .
<p>a: Angaben des pU. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 des Dossiers. Diese Angaben gelten nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (De-novo), nicht jedoch für Patienten nach einer Umstellung auf Belatacept, da das Anwendungsgebiet von Belatacept auf Patienten nach De-novo-Nierentransplantation beschränkt ist. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Die Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro des pU berücksichtigen keine Festbetragspreise für Arzneimittel für die eine Festbetragsgruppe gebildet wurde. Des Weiteren ist die Behandlung mit generischem Mycophenolatmofetil gegenüber der Mycophenolsäure um einiges preisgünstiger, weshalb das Institut generell niedrigere Preise als der pU ermittelt.

Die Jahrestherapiekosten gelten jedoch nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (*De-novo*).

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„Insgesamt stellt die Immunsuppression einen schweren Eingriff in das Immunsystem dar. Es ist empfohlen, nierentransplantierte Patienten engmaschig zu kontrollieren. Wie bei jeder Immunsuppression steigt auch unter Belatacept die Anfälligkeit für Infektionen sowie für bestimmte maligne Erkrankungen.

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

Aufgrund der langjährigen Erfahrung im Umgang mit immunsupprimierten Patienten herrscht sowohl in den Transplantationszentren als auch bei niedergelassenen Nephrologen eine qualitativ sehr hochwertige Versorgung vor. Die Einbestellung des Patienten alle 4 bis 6 Wochen ist Standard und ist u.a. bedingt durch die regelmäßigen Therapiespiegelmessungen bei den geläufigen Immunsuppressiva sowie therapiebedingten Nebenwirkungen, wie z.B. 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.

„Detaillierte Informationen sind der Fachinformation von Belatacept sowie dem Risk Management Plan aus dem European Public Assessment Report (EPAR) zu entnehmen.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-577/VerfO_2011-01-20_2011-12-17.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb. NULOJIX 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 09.2011 [Zugriff: 27.03.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Novartis Pharma. Sandimmun; Fachinformation [online]. 05.2010 [Zugriff: 2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Novartis Pharma. Sandimmun Optoral 100 mg / ml Lösung zum Einnehmen; Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
9. Baker SG. Surrogate endpoints: wishful thinking or reality? J Natl Cancer Inst 2006; 98(8): 502-503.
10. Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.
11. Sawicki PT. Patientenrelevante Endpunkte: Stand der Diskussion im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dtsch Med Wochenschr 2006; 131(19): 16-20.
12. Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, De Jong PE et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375(9731): 2073-2081.

13. 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.
14. 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.
15. Lenihan CR, O'Kelly P, Mohan P, Little D, Walshe JJ, Kieran NE et al. MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function. *Ren Fail* 2008; 30(4): 345-352.
16. Muscheites J, Wigger M, Drueckler E, Klaassen I, John U, Wygoda S et al. Estimated one-yr glomerular filtration rate is an excellent predictor of long-term graft survival in pediatric first kidney transplants. *Pediatr Transplant* 2009; 13(3): 365-370.
17. 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.
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. Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch C, Bostrom A, Hsu CY, Bindman A et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2801-2808.
20. Neri L, Dukes J, Brennan DC, Salvalaggio PR, Seelam S, Desiraju S et al. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. *Qual Life Res* 2011; 20(10): 1689-1698.
21. Frei U, Schober-Halstenberg JH. Nierenersatztherapie in Deutschland: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland; 2006/2007. Berlin: QuaSi-Niere; 2008. URL: http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf.
22. Deutsche Stiftung Organspende. Organspende und Transplantation in Deutschland: Jahresbericht 2010. Frankfurt: DSO; 2011. URL: http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/dso_jb2010_d_www.pdf.
23. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern [online]. 03.2011 [Zugriff: 28.03.2012]. (Demografischer Wandel in Deutschland; Band 1). URL: http://www.statistikportal.de/statistik-portal/demografischer_wandel_heft1.pdf.
24. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Döhler B. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation* 2009; 88(8): 962-967.

25. GKV-Spitzenverband. Verantwortung für die Gesundheitsversorgung: der Spitzenverband der Kranken- und Pflegekassen [online]. 04.2010 [Zugriff: 28.03.2012]. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/Selbstdarstellung_Brosch%C3%BCre_neu_2010_13092.pdf.
26. 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.
27. 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.
28. Oosterlee A, Rahmel A (Ed). Annual Report 2010. Leiden: Eurotransplant International Foundation; 2011.
29. Novartis Pharma. Myfortic 180 mg/- 360 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 01.2011 [Zugriff: 28.03.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Ratiopharm. Prednisolon-ratiopharm Tabletten: Fachinformation [online]. 08.2010 [Zugriff: 28.03.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012 [online]. 2012 [Zugriff: 27.03.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2012/atc-ddd-amtlich-2012.pdf>.
32. 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; 26(7): 2099-2106.
33. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000; 356 (9230): 645-649.
34. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degré 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.
35. Deutsche Transplantations Gesellschaft. Empfehlungen der Deutschen Transplantations Gesellschaft DTG zur Prophylaxe und Therapie der *Pneumocystis jirovecii* (carinii) Pneumonie (PCP) vom 30. April 2008 [online]. 30.04.2008 [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://www.d-t-g-online.de/pdf/PCP_2008_DTG_Final.pdf.

Anhang A– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schwietzer, Gerd	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Frenzel, Christian; Bundesverband Niere e. V.	ja	ja / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?