



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Belatacept

Vom 7. Januar 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss	18
6. Anhang	25
6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger.....	25
B. Bewertungsverfahren.....	29
1. Bewertungsgrundlagen	29
2. Bewertungsentscheidung.....	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2 Nutzenbewertung	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	29
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
2.2.4 Therapiekosten.....	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	36
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37

5.1	Stellungnahme von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA	37
5.2	Stellungnahme der Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) und des Verbands der Deutschen Nierenzentren (DN)	112
5.3	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	147
D.	Anlagen	153
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	153
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	162
3.	Addendum zur Nutzenbewertung	176

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Belatacept als Wirkstoff des Arzneimittels NulojixTM wurde erstmals am 15. Juli 2011 in den Verkehr gebracht.

In seiner Sitzung am 5. Juli 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Belatacept gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 5. Juli 2015 befristet.

Am 1. Juli 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Belatacept beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums (A15-25) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Belatacept nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belatacept (Nulojix™) gemäß Fachinformation:

In Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßungsreaktion bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, einen Interleukin(IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Als Vergleichstherapie kommen Arzneimittelanwendungen in Betracht, die für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach erfolgter Nierentransplantation in Erwachsenen zugelassen sind. Dies ist zutreffend für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Basiliximab, Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus, Azathioprin und Mycophenolsäure.
- zu 2. Kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse zum patientenrelevanten Nutzen vor.
- zu 4. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gehören Ciclosporin und Tacrolimus zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Von der Evidenzlage ausgehend sind beide Wirkstoffe vergleichbar.

Wie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V zu Belatacept vom 5. Juli 2012 ausgeführt, wurde Ciclosporin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da es sich um die wirtschaftlichere Therapieoption handelt. Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet. Da die Wirkstoffe Ciclosporin und Tacrolimus hinsichtlich der Evidenzlage als vergleichbar angesehen werden, sind nunmehr Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belatacept wie folgt bewertet:

Für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßungsreaktion in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil vor.

Begründung:

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Ergebnisse der beiden randomisierten kontrollierten Studie BENFIT (IM103008) sowie BENEFIT-EXT (IM103027) vorgelegt. Bei diesen beiden Studien handelt es sich um randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Studien, deren Langzeit-Extensionsphase 36 Monate nach Nierentransplantation begann und in der die Patienten bis zu 84 Monate nach Transplantation behandelt werden konnten.

In der Studie BENEFIT wurden erwachsene Nierentransplantat-Empfänger (≥ 18 Jahre) von

nach Standardkriterien (Standard Criteria Donors, SCD) klassifizierten Spendern und in der Studie BENEFIT-EXT von verstorbenen, nach erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors, ECD) klassifizierten Spendern, untersucht. Die Behandlung mit Belatacept (in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil (MMF)) bzw. im Vergleichsarm mit Ciclosporin (in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil) erfolgte jeweils de novo nach Transplantation, also ohne vorherige Umstellung von einem anderen Immunsuppressivum. Die Aufnahme in die Studie und Randomisierung (im Verhältnis 1:1:1 (Belatacept *less intensive*: Belatacept *more intensive*: Ciclosporin A, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil) der Patienten erfolgte vor der Nierentransplantation. Für die Bewertung relevant ist jeweils nur der zulassungskonforme Interventionsarm der Studie BENEFIT bzw. BENEFIT-EXT, in dem Belatacept in der geringeren Dosierung entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurde (Monat 0-3: Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1,5 und in Woche 2,4,8 und 12, ab Monat 4 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen); der weitere Interventionsarm der beiden Studien mit der höheren Belatacept-Dosierung entspricht nicht der Zulassung und blieb daher für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt. Die Verblindung der Studie erfolgte ausschließlich gegenüber der Belatacept-Dosierung, nicht jedoch für den für die Nutzenbewertung relevanten Therapievergleich.

Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Belatacept vom 16. Januar 2012, dem die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Monat 36 der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT zugrunde lagen, legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten (60 Monate und 84 Monate nach Transplantation) dieser beiden Studien vor. Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation um eine Langzeittherapie handelt, werden der Bewertung zum Zusatznutzen die Ergebnisse zu Monat 84 zugrunde gelegt.

Des Weiteren wurden mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Ausführungen und Auswertungen (Subgruppenanalysen u.a. nach Alter (10-Jahres-Zeiträume) sowie Sensitivitätsanalysen (Adjustierung der Ergebnisse gemäß der Altersverteilung der Patientenpopulation in Deutschland)) zum Datenschnitt zu Monat 36 vorgelegt, welche die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT auf die Versorgungsrealität in Deutschland klären sollten. So führte insbesondere das ungewöhnlich junge Alter der Transplantatempfänger in der BENEFIT-Studie dazu, dass von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden konnte. Zudem wurde aufgrund des deutlich geringeren Alters der Patienten in der Studie BENEFIT gegenüber der Studie BENEFIT-EXT sowie weiterer Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika wie bspw. Spenderkriterien eine separate Betrachtung der Patientengruppen der beiden Studien im Zuge der Nutzenbewertung als sinnvoll erachtet. Diese Befunde rechtfertigten es, den Beschluss vom 5. Juli 2012 zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Auf Basis der mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 vorgelegten Angaben zum Vergleich der Patientencharakteristika der vorgelegten Studien mit der deutschen Patientenpopulation der Nierentransplantatempfänger sowie altersstandardisierten Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen nach Alter ist davon auszugehen, dass weder die Population der Studie BENEFIT noch der Studie BENEFIT-EXT für sich allein gesehen die deutsche Versorgungsrealität abbildet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität nicht wegen des jungen Alters der SCD-Transplantatempfänger in der Studie BENEFIT infrage gestellt wird.

Die Population der Studie BENEFIT setzt sich ausschließlich aus Patienten mit SCD-Transplantaten zusammen, während in der Studie BENEFIT-EXT ausschließlich Patienten mit ECD-Transplantaten untersucht wurden. Empfänger von SCD-Nieren sind im Mittel deut-

lich jünger als Empfänger von ECD-Nieren, was das im Vergleich zur deutschen Zielpopulation (Mittelwerte gemäß AQUA-Auswertung²: 52,8 Jahre (2012), 51,9 Jahre (2013)) ungewöhnlich junge Alter der Patienten der Studie BENEFIT (Mittelwert 43,0 Jahre) sowie das höhere Alter der Patientenpopulation der Studie BENEFIT-EXT (Mittelwert 55,9 Jahre) erklären kann.

In der deutschen Zielpopulation werden jedoch weder ausschließlich SCD- noch ausschließlich ECD-Nieren transplantiert (ECD-Anteil: 32% (2012), 28,4% (2013))³ und die Klassifizierung der Transplantate im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant findet laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers keine Anwendung. Die gemeinsame Betrachtung der beiden Studienpopulationen ergibt einen Lebendspenderanteil von 31,4%. Dieser Anteil spiegelt unter Berücksichtigung der AQUA-Auswertung¹ den Anteil der Lebendspender in Deutschland im Jahr 2013 (33,7%) wider. Auf Basis der AQUA-Auswertung¹ leitet der pharmazeutische Unternehmer zudem ab, dass im Jahr 2013 die Altersverteilung der deutschen Patientenpopulation, deren Transplantat der SCD-Kategorie zuzuordnen ist, weitestgehend mit der Altersverteilung der Patientenpopulation der Studie BENEFIT sowie die Altersverteilung der aus beiden Studien zusammengefassten Patientenpopulation mit derjenigen der deutschen Patientenpopulation im Jahr 2013 übereinstimmen. Unklar bleibt, ob sich die Verteilung des Spenderkriteriums ECD in der aus beiden Studien zusammengesetzten Population maßgeblich von der deutschen Zielpopulation unterscheidet. Trotz dieser Limitation wird insgesamt jedoch von einer Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen.

Die vorgelegten Subgruppenanalysen zum Alter zeigten, dass für keinen Endpunkt zu Monat 36 und zu keinem der drei untersuchten Endpunkte zu Monat 84 (kombinierter Endpunkt Tod oder Transplantatverlust, kombinierter Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität, Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorlag. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen zu Monat 36 mit direkter Standardisierung der Studiendaten in Abhängigkeit vom Patientenalter, basierend auf der vom pharmazeutischen Unternehmer beim AQUA-Institut angeforderten Altersverteilung der Nierentransplantatempfänger in Deutschland¹, zeigen, dass die in den Studien vorliegenden Effekte auch unter Annahme der Altersverteilung der deutschen Zielpopulation bestehen bleiben. Insgesamt werden die Studiendaten und die altersstandardisierten Daten als ausreichend ähnlich bewertet.

Diese Ergebnisse rechtfertigen es insgesamt, die beiden aus den aufgeführten Erwägungen heraus mit Beschluss vom 5. Juli 2012 separat betrachteten Patientengruppen der Patienten mit Transplantat nach Standardkriterien (SCD) und nach erweiterten Kriterien (ECD) nunmehr gemeinsam zu betrachten. Die Ergebnisse der beiden Studien wurden daher metaanalytisch zusammengefasst; bei Hinweisen auf Heterogenität erfolgte, wenn erforderlich, eine separate Interpretation der Ergebnisse auf Studienebene.

Aussagesicherheit

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

In der Extensionsphase der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT endete die Beobachtungszeit der Patienten für alle Endpunkte bei Therapieabbruch (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) oder 8 Wochen nach Therapieabbruch (UE). Die Entscheidung für einen Therapieabbruch wird individuell aufgrund des jeweiligen Zustands des Pati-

² Institut für angewandte Qualitätssicherung und Forschung im Gesundheitswesen. Zusatzanalysen zu „Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013; NTX: Nierentransplantation; Qualitätsindikatoren; Basisauswertung. 2015 (unveröffentlicht)

³ Angaben aus Modul 4 A, Tabelle 4-15

enten getroffen und ist somit nicht zufällig. Da sich die Anteile an Therapieabbrüchen zwischen den beiden bewertungsrelevanten Behandlungsarmen der Studie BENEFIT sowie der Studie BENEFIT-EXT unterscheiden (44,9% im Belatacept-Arm und 63,5% im Ciclosporin-Arm), ist von unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen auszugehen, die sich anhand der bekannten Anzahl an Therapieabbrüchen zu den Monaten 36, 60 und 84 abschätzen lässt; demnach ist davon auszugehen, dass die Beobachtungszeit im Ciclosporin-Arm kürzer ist als im Belatacept-Arm (ca. zwischen 77 und 89% der Beobachtungszeit im Belatacept-Arm). Somit sind die Ergebnisse für alle bewertungsrelevanten Endpunkte durch die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei informativer Zensierung oder unklarem Anteil fehlender Werte beeinflusst.

Es wird daher von einem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene ausgegangen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 sind nicht geeignet, die diesbezüglich bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da die vorgelegten Auswertungen lediglich auf Basis der stetigen Messwerte der GFR durchgeführt wurden und somit keine Aussagen zum interessierten Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 erlauben.

Zudem führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse zu Endpunkten mit subjektiver Komponente wie der mehrheitlich als nicht schwerwiegende UE dokumentierten Infektionen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bei MMF-Intoleranz durften in der Extensionsphase (nach Monat 36) als Ersatz Sirolimus und Azathioprin verabreicht und Kortikosteroide unterhalb der Mindestdosis verabreicht oder abgesetzt werden. Dieses Vorgehen weicht im Belatacept-Arm von der Fachinformation und im Ciclosporin-A-Arm von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Aus den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ging nicht hervor, wie viele Patienten von dieser Abweichung betroffen waren. Den mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Angaben ist zu entnehmen, dass der Anteil der Patienten im Belatacept-Arm, bei denen MMF durch Azathioprin oder Sirolimus ersetzt wurde oder bei denen Kortikosteroide unter 2,5 mg/Tag dosiert oder abgesetzt wurden, maximal 4,8% (Studie BENEFIT) bzw. 2,7% (Studie BENEFIT-EXT) sowie im Ciclosporin-Arm 5,1% (Studie BENEFIT) bzw. 3,3% (Studie BENEFIT-EXT) beträgt. Die Gründe für eine Umstellung wurden nicht erfasst. Da der Anteil der Patienten mit Abweichung von der Fachinformation zu Belatacept bzw. von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gering ist und sich nicht deutlich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet, ist insgesamt nicht davon auszugehen, dass diese Abweichungen einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse der Exentionsphase (nach Monat 36) hat.

Zu dem der Bewertung zugrunde gelegten Zeitpunkt (Monat 84 nach Transplantation) lagen keine Sensitivitätsanalysen (altersstandardisierte Auswertungen) vor; somit ist unbekannt, ob die Effektschätzer zu Monat 84 nach direkter Standardisierung maßgeblich von den Daten zu Monat 36 abweichen würden.

Es verbleiben somit insgesamt Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studien BENFIT und BENEFIT-EXT aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotentials, trotz der methodischen Güte der Studien, zu dem bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt Monat 84. Eine Einstufung als Beleg ist daher nicht gerechtfertigt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 66,2\%$; $\tau^2 = 0,159$; $p = 0,085$) auf Einzelstudien­ebene betrachtet.

Für keine der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Studie BENEFIT:HR: 0,55, 95%-KI: [0,3; 1,04]; $p = 0,062$; Studie BENEFIT-EXT: HR: 1,10, 95%-KI [0,68; 1,80]; $p=0,1692$). Ein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A ist daher für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

Transplantatverlust

Für den Endpunkt Transplantatverlust zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,67, 95%-KI [0,43; 1,04]; $p = 0,076$). Somit ergibt sich für den Endpunkt Transplantatverlust keine Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

Tod oder Transplantatverlust⁴

Die Ergebnisse zu dem kombinierten Endpunkt „Tod oder Transplantatverlust“ wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 56,5\%$; $\tau^2 = 0,065$; $p = 0,13$) auf Einzelstudien­ebene betrachtet.

Dabei zeigte sich nur für die Studie BENEFIT (Patienten mit SCD-Transplantat) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A (HR: 0,57, 95%-KI [0,35; 0,93], $p = 0,023$). Für Patienten mit ECD-Transplantat Studie (BENEFIT-EXT) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A (HR:0,92, 95%-KI [0,63; 1,35]; $p = 0,670$). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR:0,86, 95%-KI [0,52; 1,41]; $p = 0,555$). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

Kardioresnale Morbidität und Mortalität

Für den kombinierten Endpunkt „kardioresnale Morbidität und Mortalität“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR 0,83, 95%-KI [0,62; 1,11]; $p = 0,215$). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5

Die Auswertung der Ergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) zeigt, unter Verwendung der *Chronic Kidney Disease (CKD)*-Stadieneinteilung, nach einer Behandlungsdauer von 84 Monaten einen statistisch signifikant geringeren Anteil von Patienten mit einer Nierenin-

⁴ Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde dieser kombinierte Endpunkt unzutreffender weise als „Patienten- und Transplantatüberleben“ bezeichnet. Die zugrunde liegenden Daten beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse Tod oder Transplantatverlust.

suffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 unter der Behandlung mit Belatacept als unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Studie BENEFIT: HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,62]; $p < 0,001$; Studie BENEFIT-EXT: HR: 0,60, 95%-KI [0,46; 0,78]; $p < 0,001$; Gesamt: RR: 0,58, 95%-KI [0,43; 0,78]; $p < 0,001$). Es wurden in beiden Studien gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte vergleichbarer Größenordnung beobachtet, so dass trotz eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 51,5\%$; $\tau^2 = 0,025$; $p = 0,151$) eine gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Patienten mit SCD und ECD-Transplantat möglich ist.

Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Belatacept unabhängig vom Spendertyp gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

Nierenfunktion (cGFR)

Vom IQWiG wurde der Endpunkt „Transplantatfunktion“, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (cGFR), nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da es sich nach Einschätzung des IQWiG bei der GFR weder um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, noch um einen hinreichend validierten Surrogatparameter. Gegenüber dem ersten Dossier wurde keine neue Evidenz hierzu vorgelegt, die zu einer anderen Einschätzung führte.

Die Ausführungen hierzu im Dossier und die zu diesem Punkt angeführten Studien beschreiben eine Assoziation der GFR mit verschiedenen Endpunkten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Gesamtmortalität und Transplantatüberleben. Die angeführten Studien waren jedoch nicht auf die Validierung des Surrogats ausgerichtet. Sowohl den Ausführungen im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer als auch der Stellungnahmen liegt keine geeignete Methodik zur Validierung eines Surrogatparameters zugrunde. Insbesondere fehlen Auswertungen und Studienergebnisse zu der Fragestellung, ob ein Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf patientenrelevante Endpunkte ersetzen kann.

Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, inwieweit dem IQWiG bezüglich der Einschätzung zur Validität der GFR als Surrogat gefolgt werden soll bzw. ob die Nierenfunktion, gemessen anhand der GFR, einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als solcher in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen wäre. Als Konsequenz für den Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Endpunkt „Nierenfunktion (cGFR)“ zwar dargestellt, jedoch wird angemerkt, dass dieser Endpunkt kein entscheidungsrelevanter Faktor für das Bewertungsergebnis darstellt, weil die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auch bei Einschluss dieses Endpunktes unverändert bliebe. Darüber hinaus finden die Studienergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) - als Determinante der Nierenfunktionsstörung - durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ bereits Einzug in die Nutzenbewertung.

Lebensqualität

Zu Monat 84 wurden keine Daten zur Lebensqualität erfasst. Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zum dem der Bewertung zugrunde gelegten Zeitpunkt vor. Die zu Monat 60 vorliegenden Daten zur Lebensqualität beziehen sich nicht auf die Intention-to-treat (ITT)-Population und sind daher ebenfalls für eine Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept für diesen Endpunkt nicht geeignet; ergänzend ist anzumerken, dass sich auch aus den Daten zu Monat 36 kein Zusatznutzen von Belatacept hinsichtlich der Lebensqualität ableiten ließ (siehe Beschluss zu Belatacept vom 5. Juli 2012).

Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Belatacept ist daher hinsichtlich der Lebensqualität insgesamt nicht belegt.

Nebenwirkungen

UE

Aufgrund der Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse wurden auch Ereignisse in die Auswertung mit einbezogen, die nicht patientenrelevant sind. Deshalb lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

SUE

Die Ergebnisse zu SUE, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, wurden aufgrund eines Belegs für Heterogenität zu Monat 84 auf Einzelstudienebene betrachtet (Q = 3,93; df = 1; p = 0,048; I² = 74,5%).

Dabei zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie BENEFIT zu Monat 84 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Belatacept für Patienten mit SCD-Transplantat gegenüber Ciclosporin A (HR: 0,74, 95%-KI [0,60; 0,93]; p = 0,008). Für Patienten mit ECD-Transplantat zeigte sich in der Studie BENEFIT-EXT dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,02 [0,82; 1,27]; p = 0,870). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE⁵“ lagen nur Auswertungen für die Patientenspopulation vor, die den Übergang in die Extensionsphase vollzogen hat. Die zu Monat 84 vorgelegten Daten beziehen sich nicht auf die ITT-Population und sind somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A nicht geeignet.

Post-Transplant Diabetes mellitus

Für den Endpunkt „Post-Transplant Diabetes mellitus“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,96, 95%-KI [0,61; 1,53]; p = 0,879). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

Infektionen

Für den Endpunkt „Infektionen“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,95, 95%-KI [0,82; 1,10]; p = 0,488). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

Malignitäten

Für den Endpunkt „Malignitäten“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,73, 95%-KI [0,49; 1,09];

⁵ Dieser Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier als „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist unzutreffend, da sich die zugrunde liegenden Daten auf Therapieabbrüche wegen UE beziehen.

p = 0,126). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung

Für den Endpunkt „Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (RR: 3,39, 95%-KI [0,69; 16,69]; p = 0,133). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse werden unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als in ihrem Ausmaß beträchtliche Verringerung überwiegend nicht schwerwiegender Symptome bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept (in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil) gegenüber Ciclosporin A (in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil) fest.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Dabei ist von ca. 1 850 - 2 120 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten sowie von ca. 1 100 - 1 260 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, auszugehen.

Der G-BA berücksichtigt die im bereits getroffenen Beschluss nach § 35a SGB V Belatacept angegebene Patientenzahl der entsprechenden Therapiesituation. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vom 25. Juni 2015 angegebenen Patientenzahlen ist mit Unsicherheiten verbunden, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer Patienten unberücksichtigt lässt, die Belatacept in einer Erhaltungstherapie erhalten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu NULOJIX® (Wirkstoff: Belatacept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002098/WC500108355.pdf

Die Anwendung von Belatacept ist beschränkt auf Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung, von der Anwendung nicht umfasst ist eine Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum bei nierentransplantierten Patienten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2015).

Auf eine gesonderte Darstellung der Dosierung in der Einleitungsphase wurde verzichtet und zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten die Dosierung in der Erhaltungsphase zugrunde gelegt, da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Langzeittherapie handelt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)				
Belatacept	alle 4 Wochen	kontinuierlich	13	13
Mycophenolatmofetil	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ciclosporin oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)				
Ciclosporin A oder Tacrolimus	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Mycophenolatmofetil	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Gemäß Fachinformation⁶ liegt die Dosis von Belatacept in der Erhaltungsphase bei 5 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen. Belatacept sollte in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil und Corticosteroiden eingesetzt werden. Die tägliche Dosierung von Mycophenolat-Mofetil liegt laut Fachinformation bei 2 000 mg, aufgeteilt auf 2 Einzelgaben. Die Dosierung des Glucocorticoids Prednisolon beträgt 5 mg pro Tag.

Ciclosporin A ist gemäß Fachinformation in einer Dosierung von ca. 2 - 6 mg pro kg Körpergewicht pro Tag einzusetzen.

Die Dosierung für Tacrolimus beträgt laut Fachinformation 0,2 - 0,3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag. Um diese Dosierung mit den zur Verfügung stehenden Wirkstärken zu erreichen, werden die Angaben zum Verbrauch gerundet.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln (hier: Belatacept, Ciclosporin A und Tacrolimus) legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/ Behandlungstag	Menge pro Packung ⁷	Jahres-durchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)				
Belatacept	250 mg	381,5 mg	2 Flaschen	26 Flaschen
Mycophenolat-mofetil	500 mg	2 000 mg	250 Tabletten	1 460 Tabletten
Prednisolon	5 mg	5 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ciclosporin oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)				
Ciclosporin A	50 mg	ca. 150 - 450 mg	100 Weichkapseln	365 Weichkapseln
	100 mg		100 Weichkapseln	365 - 1 460 Weichkapseln
oder Tacrolimus	1 mg	ca. 15 - 23 mg	100 Hartkapseln	0 - 1095 Hartkapseln
	5 mg		100 Hartkapseln	1095 - 1460 Hartkapseln
Mycophenolat-mofetil	500 mg	2 000 mg	250 Tabletten	1 460 Tabletten
Prednisolon	5 mg	5 mg	100 Tabletten	365 Tabletten

⁶ Fachinformation zu Nujolix™, Stand: Dezember 2014

⁷ jeweils größte Packung

Kosten:

Bei der Kostenermittlung wurden für Belatacept der Taxe-Verkaufspreis, zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer, sowie für die Wirkstoffe Ciclosporin A und Prednisolon der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Tabletten/Flaschen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Tabletten/Flaschen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro (jeweils größter) Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs 1 SGB V, erhoben.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)			
Belatacept	250 mg	1108,94 € ⁸	1 046,38 € [1,77 € ⁹ ; 60,79 € ¹⁰]
Mycophenolatmofetil	500 mg	472,47 €	448,80 € [1,77 € ⁹ ; 21,90 € ¹⁰]
Prednisolon	5 mg	15,10 € ¹¹	13,00 € [1,77 € ⁹ ; 0,33 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ciclosporin oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)			
Ciclosporin A	50 mg	202,93 € ¹¹	185,98 € [1,77 € ⁹ ; 15,18 € ¹⁰]
	100 mg	398,29 € ¹¹	365,89 € [1,77 € ⁹ ; 30,63 € ¹⁰]
oder Tacrolimus	1 mg	391,18 €	371,37 € [1,77 € ⁹ ; 18,04 € ¹⁰]
	5 mg	1721,35 €	1 638,12 € [1,77 € ⁹ ; 81,46 € ¹⁰]
Mycophenolatmofetil	500 mg	472,47 €	448,80 € [1,77 € ⁹ ; 21,90 € ¹⁰]
Prednisolon	5 mg	15,10 € ¹¹	13,00 € [1,77 € ⁹ ; 0,33 € ¹⁰]

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

⁸ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹¹ Festbetrag

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 25. Februar 2013, eingegangen am 27. Februar 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. April 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. Mai 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Juni 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. Juli 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Bewertungsverfahrens des Wirkstoffs Belatacept gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerFO ist der 15. Juli 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Juli 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Belatacept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 24. November 2015 statt.

Mit Schreiben vom 24. November 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Dezember 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Dezember 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. November 2015	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö- rung
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Be- wertung von Unterlagen
AG § 35a	1. Dezember 2015 15. Dezember 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2015	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	7. Januar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Belatacept

Vom 7. Januar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Januar 2016 (BAnz AT 29.01.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Belatacept in der Fassung des Beschlusses vom 5. Juli 2012 (BAnz AT 27.08.2012 B1) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Belatacept wie folgt ergänzt:

Belatacept

Beschluss vom: 7. Januar 2016
In Kraft getreten am: 7. Januar 2016
BAnz AT 16.02.2016 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

NULOJIX ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept basierten Regime einen Interleukin-(IL)-2 Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse^{1,2}:

Endpunkt	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	Effektschätzer (HR ^b) [95 %-KI]; p-Wert
<u>Mortalität</u>					
Gesamtmortalität					
Studie BE-NEFIT	226	8,2 [5,0; 13,1]	221	14,4 [9,8; 20,9]	0,55 [0,3; 1,04] ^d ; 0,062 ^d

¹ Studie BENEFIT (IM103008), Daten zu Monat 84 nach Transplantation; eingeschlossen wurden erwachsene Empfänger von Nierentransplantaten nach Standardkriterien (SCD) klassifizierten Spendern

² Studie BENEFIT-EXT (IM103027), Daten zu Monat 84 nach Transplantation; eingeschlossen wurden erwachsene Empfänger von Nierentransplantaten nach erweiterten Kriterien (ECD) klassifizierten Spendern

Endpunkt	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	Effektschätzer (HR ^b) [95 %-KI]; p-Wert
BENEFIT-EXT	175	26,7 [20,0; 35,2]	184	22,4 [15,7; 31,4]	1,10 [0,68; 1,80] ^d ; 0,692 ^d
Gesamt	Heterogenität: I ² = 66,2%; tau ² = 0,159; p = 0,085				
Morbidität					
Transplantatverlust					
BENEFIT	226	5,4 [3,0; 9,6]	221	10,2 [6,4; 15,9]	0,55 [0,26; 1,16] ^d ; 0,109 ^d
BENEFIT-EXT	175	13,6 [9,3; 19,9]	184	19,7 [13,9; 27,6]	0,75 [0,44; 1,30] ^d ; 0,306 ^d
Gesamt	0,67 [0,43; 1,04] ^d ; 0,076 ^d				
Tod oder Transplantatverlust					
BENEFIT	226	12,8 [8,8; 18,3]	221	21,7 [16,3; 28,7]	0,57 [0,35; 0,93] ^d ; 0,023 ^d
BENEFIT-EXT	175	34,7 [27,6; 42,9]	184	35,5 [27,9; 44,4]	0,92 [0,63; 1,35] ^d ; 0,670 ^d
Gesamt	Heterogenität: I ² = 56,4%; tau ² = 0,065; p = 0,13				
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ^e					
BENEFIT	226	6,3 [3,7; 10,7]	221	8,9 [5,4; 14,5]	0,74 [0,35; 1,54] ^d ; 0,415 ^d
BENEFIT-EXT	175	14,6 [9,3; 22,5]	184	12,0 [7,3; 19,6]	0,98 [0,50; 1,93] ^d ; 0,961 ^d
Gesamt	0,86 [0,52; 1,41] ^d ; 0,555 ^d				
Kardiorenale Morbidität und Mortalität ^f					
BENEFIT	226	15,4 [11,1; 21,2]	221	22,1 [16,6; 29,1]	0,70 [0,44; 1,11] ^d ; 0,127 ^d
BENEFIT-EXT	175	36,5 [29,3; 44,8]	184	37,4 [29,6; 46,4]	0,93 [0,64; 1,35] ^d ; 0,718 ^d
Gesamt	0,83 [0,62; 1,11] ^d ; 0,215 ^d				
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5					
BENEFIT	226	25,3 [19,9; 31,9]	221	50,7 [43,6; 58,2]	0,44 [0,32; 0,62] ^d ; <0,001 ^d

Endpunkt	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	Effektschätzer (HR ^b) [95 %-KI]; p-Wert
BENEFIT-EXT	175	58,8 [51,3; 66,4]	184	75,3 [68,4; 81,7]	0,60 [0,46; 0,78] ^d ; <0,001 ^d
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5					
Gesamt	RR 0,58 [0,43; 0,78]; <0,001 ^{c,g} ; Heterogenität: I ² = 51,5%; tau ² = 0,025; p = 0,151				
Nierenfunktion (cGFR) ^h					
	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a
	N	Post-Baseline MW (SD)	N	Post-Baseline MW (SD)	Mittelwertdifferenz Hedges' g [95 %-KI]
BENEFIT	226	72,3 (27,6)	221	43,1 (24,59)	29,2 [21,9; 36,4]; 1,10 [0,81; 1,40]
BENEFIT-EXT	175	46,3 (29,65)	184	35,0 (24,03)	11,3 [2,6; 20,0]; 0,41 [0,09; 0,72]
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>					
Summenscore körperliche Gesundheit (SF-36)					
BENEFIT	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zu Monat 84 vor.				
BENEFIT-EXT					
Summenscore psychische Gesundheit (SF-36)					
BENEFIT	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zu Monat 84 vor.				
BENEFIT-EXT					
<u>Nebenwirkungen</u>					
Gesamtraten UE					
BENEFIT	k.A.				

Endpunkt	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	Effektschätzer (HR ^b) [95 %-KI]; p-Wert
BENEFIT-EXT					
Gesamtrate SUE ^l					
BENEFIT	226	71,1 [64,8; 77,2]	221	80,1 [73,9; 85,6]	0,74 [0,60; 0,93]; 0,008
BENEFIT-EXT	175	92,7 [87,5; 96,3]	184	87,9 [82,0; 92,7]	1,02 [0,82; 1,27]; 0,870
Gesamt	Heterogenität: Q = 3,93; df = 1; p = 0,048; I ² = 74,5%				
Abbruch wegen UE ^l					
BENEFIT	226	k.A.	221	k.A.	k.A.
BENEFIT-EXT	175	k.A.	184	k.A.	k.A.
Gesamt	k.A.				
Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung ^k					
BENEFIT	226	2 (0,9)	221	1 (0,5)	RR ^c 1,96 [0,18; 21,41] k.A.
BENEFIT-EXT	175	5 (2,9) ^l	184	1 (0,5)	RR ^c 5,26 [0,62; 44,55] k.A.
Gesamt	RR ^{c,d} 3,39 [0,69; 16,69] ^d ; 0,133 ^d				
Post-Transplant Diabetes Mellitus ^l					
BENEFIT	226	8,3 [5,3; 12,9]	221	9,3 [6,1; 14,0]	0,85 [0,45; 1,60]; 0,604
BENEFIT-EXT	175	11,3 [7,2; 17,5]	184	11,0 [6,6; 18,0]	1,12 [0,57; 2,20]; 0,743
Gesamt	0,96 [0,61; 1,53]; 0,879 ^l				
Malignitäten ^l					
BENEFIT	226	10,3 [6,6; 16,0]	221	15,9 [10,8; 22,9]	0,58 [0,32; 1,07]; 0,079
BENEFIT-EXT	175	20,6 [14,3; 29,1]	184	23,0 [15,6; 33,2]	0,87 [0,51; 1,50]; 0,620

Endpunkt	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	Effektschätzer (HR ^d) [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt	0,73 [0,49; 1,09]; 0,126 ^f				
Infektionen ^l					
BENEFIT	226	93,5 [89,1; 96,6]	221	90,8 [84,2; 95,4]	1,00 [0,82; 1,22]; 0,990
BENEFIT-EXT	175	91,8 [85,1; 96,3]	184	100 [n.b; n.b.]	0,89 [0,71; 1,11]; 0,293
Gesamt	0,95 [0,82; 1,10]; 0,488 ^f				

a: in Kombination mit Mykophenolatmofetil und Corticosteroiden

b: sofern nicht anders angegeben

c: eigene Berechnung des IQWiG

d: Ergebnisse aus Metaanalyse

e: Zu den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Revaskularisierung lagen zu Monat 84 keine Daten vor.

f: Zu den Einzelkomponenten nicht tödlich verlaufender Herzinfarkt und Schlaganfall lagen zu Monat 84 keine Daten vor.

g: altersstandardisierte Daten

h: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4

i: Überlebenszeitanalyse, Monat 84; Angaben aus dem Addendum des IQWiG (A15-51) zu Auftrag (A15-25)

j: Therapieabbruch wegen UE

k: da keine Auswertungen für Patienten mit positivem EBV-Serostatus vorliegen, erfolgt die Berechnung über alle Patienten. Mind. 2 Patienten wurden nicht zulassungskonform behandelt, da deren EBV-Serostatus negativ war. Der Effekt fällt bei Berücksichtigung von nur zulassungskonform behandelten Patienten kleiner aus.

l: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse

Verwendete Abkürzungen: cGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate; CKD = Chronic Kidney Disease; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 2 950 - 3 380 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu NULOJIX™ (Wirkstoff: Belatacept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002098/WC500108355.pdf

Die Anwendung von Belatacept ist beschränkt auf Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung, von der Anwendung nicht umfasst ist eine Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum bei nierentransplantierten Patienten.

4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)	
Belatacept	13 602,49 €
Mycophenolatmofetil	2 620,99 €
Prednisolon	47,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ciclosporin A oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)	
Ciclosporin A oder Tacrolimus	2 014,33 - 6 020,82 € oder 17 937,41 - 27 983,05 €
Mycophenolatmofetil	2 620,99 €
Prednisolon	47,45 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Januar 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 16. Februar 2016
BAnz AT 16.02.2016 B3
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Belatacept**

Vom 7. Januar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Januar 2016 (BAnz AT 29.01.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Belatacept in der Fassung des Beschlusses vom 5. Juli 2012 (BAnz AT 27.08.2012 B1) werden aufgehoben.
- Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Belatacept wie folgt ergänzt:

Belatacept

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

NULOJIX ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept basierten Regime einen Interleukin-(IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse^{1,2}:

Endpunkt	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a Effektschätzer (HR) ^d [95 %-KI]; p-Wert
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Studie BENEFIT	226	8,2 [5,0; 13,1]	221	14,4 [9,8; 20,9]	0,55 [0,3; 1,04] ^d ; 0,062 ^d
BENEFIT-EXT	175	26,7 [20,0; 35,2]	184	22,4 [15,7; 31,4]	1,10 [0,68; 1,80] ^d ; 0,692 ^d
Gesamt	Heterogenität: I ² = 66,2 %; tau ² = 0,159; p = 0,085				
Morbidität					
Transplantatverlust					
BENEFIT	226	5,4 [3,0; 9,6]	221	10,2 [6,4; 15,9]	0,55 [0,26; 1,16] ^d ; 0,109 ^d
BENEFIT-EXT	175	13,6 [9,3; 19,9]	184	19,7 [13,9; 27,6]	0,75 [0,44; 1,30] ^d ; 0,306 ^d
Gesamt	0,67 [0,43; 1,04] ^d ; 0,076 ^d				

¹ Studie BENEFIT (IM103008), Daten zu Monat 84 nach Transplantation; eingeschlossen wurden erwachsene Empfänger von Nierentransplantaten nach Standardkriterien (SCD) klassifizierten Spendern

² Studie BENEFIT-EXT (IM103027), Daten zu Monat 84 nach Transplantation; eingeschlossen wurden erwachsene Empfänger von Nierentransplantaten nach erweiterten Kriterien (ECD) klassifizierten Spendern

© 2016 durch den Bundesanzeiger, ein Unternehmen der Bundesdruckerei GmbH. Alle Rechte vorbehalten. BAnz AT 16.02.2016 B3



Endpunkt	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	Effektschätzer (HFP) [95 %-KI]; p-Wert
Tod oder Transplantatverlust					
BENEFIT	226	12,8 [8,8; 18,3]	221	21,7 [16,3; 28,7]	0,57 [0,35; 0,93] ^d ; 0,023 ^d
BENEFIT-EXT	175	34,7 [27,6; 42,9]	184	35,5 [27,9; 44,4]	0,92 [0,63; 1,35] ^d ; 0,670 ^d
Gesamt	Heterogenität: $I^2 = 56,4$ %; $\tau^2 = 0,065$; $p = 0,13$				
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität^a					
BENEFIT	226	6,3 [3,7; 10,7]	221	8,9 [5,4; 14,5]	0,74 [0,35; 1,54] ^d ; 0,415 ^d
BENEFIT-EXT	175	14,6 [9,3; 22,5]	184	12,0 [7,3; 19,6]	0,98 [0,50; 1,93] ^d ; 0,961 ^d
Gesamt	0,86 [0,52; 1,41] ^d ; 0,555 ^d				
Kardioresale Morbidität und Mortalität^f					
BENEFIT	226	15,4 [11,1; 21,2]	221	22,1 [16,6; 29,1]	0,70 [0,44; 1,11] ^d ; 0,127 ^d
BENEFIT-EXT	175	36,5 [29,3; 44,8]	184	37,4 [29,6; 46,4]	0,93 [0,64; 1,35] ^d ; 0,718 ^d
Gesamt	0,83 [0,62; 1,11] ^d ; 0,215 ^d				
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5					
BENEFIT	226	25,3 [19,9; 31,9]	221	50,7 [43,6; 58,2]	0,44 [0,32; 0,62] ^d ; < 0,001 ^d
BENEFIT-EXT	175	58,8 [51,3; 66,4]	184	75,3 [68,4; 81,7]	0,60 [0,46; 0,78] ^d ; < 0,001 ^d
Gesamt	RR 0,58 [0,43; 0,78]; < 0,001 ^e ; $p = 0,151$ Heterogenität: $I^2 = 51,5$ %; $\tau^2 = 0,025$; $p = 0,151$				
Nierenfunktion (cGFR)^h					
	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a
	N	Post-Baseline MW (SD)	N	Post-Baseline MW (SD)	Mittelwertdifferenz Hedges' g [95 %-KI]
BENEFIT	226	72,3 (27,6)	221	43,1 (24,59)	29,2 [21,9; 36,4]; 1,10 [0,81; 1,40]
BENEFIT-EXT	175	46,3 (29,65)	184	35,0 (24,03)	11,3 [2,6; 20,0]; 0,41 [0,09; 0,72]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Summenscore körperliche Gesundheit (SF-36)					
BENEFIT	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zu Monat 84 vor.				
BENEFIT-EXT					
Summenscore psychische Gesundheit (SF-36)					
BENEFIT	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zu Monat 84 vor.				
BENEFIT-EXT					
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE					
BENEFIT	k. A.				
BENEFIT-EXT					
Gesamtrate SUEⁱ					
BENEFIT	226	71,1 [64,8; 77,2]	221	80,1 [73,9; 85,6]	0,74 [0,60; 0,93]; 0,008
BENEFIT-EXT	175	92,7 [87,5; 96,3]	184	87,9 [82,0; 92,7]	1,02 [0,82; 1,27]; 0,870
Gesamt	Heterogenität: $Q = 3,93$; $df = 1$; $p = 0,048$; $I^2 = 74,5$ %				



Endpunkt	Belatacept ^a		Ciclosporin A ^a		Belatacept ^a vs. Ciclosporin A ^a
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^c	Effektschätzer (HR) ^e [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch wegen UE^f					
BENEFIT	226	k. A.	221	k. A.	k. A.
BENEFIT-EXT	175	k. A.	184	k. A.	k. A.
Gesamt	k. A.				
Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung^k					
BENEFIT	226	2 (0,9)	221	1 (0,5)	RR ^c 1,96 [0,18; 21,41] k. A.
BENEFIT-EXT	175	5 (2,9) ^j	184	1 (0,5)	RR ^c 5,26 [0,62; 44,55] k. A.
Gesamt	RR ^{c,d} 3,39 [0,69; 16,69] ^d ; 0,133 ^d				
Post-Transplant Diabetes Mellitus^l					
BENEFIT	226	8,3 [5,3; 12,9]	221	9,3 [6,1; 14,0]	0,85 [0,45; 1,60]; 0,604
BENEFIT-EXT	175	11,3 [7,2; 17,5]	184	11,0 [6,6; 18,0]	1,12 [0,57; 2,20]; 0,743
Gesamt	0,96 [0,61; 1,53]; 0,879 ^l				
Malignitäten^l					
BENEFIT	226	10,3 [6,6; 16,0]	221	15,9 [10,8; 22,9]	0,58 [0,32; 1,07]; 0,079
BENEFIT-EXT	175	20,6 [14,3; 29,1]	184	23,0 [15,6; 33,2]	0,87 [0,51; 1,50]; 0,620
Gesamt	0,73 [0,49; 1,09]; 0,126 ^l				
Infektionen^l					
BENEFIT	226	93,5 [89,1; 96,6]	221	90,8 [84,2; 95,4]	1,00 [0,82; 1,22]; 0,990
BENEFIT-EXT	175	91,8 [85,1; 96,3]	184	100 [n.b.; n.b.]	0,89 [0,71; 1,11]; 0,293
Gesamt	0,95 [0,82; 1,10]; 0,488 ^l				

a: In Kombination mit Mykophenolatmofetil und Corticosteroiden

b: sofern nicht anders angegeben

c: eigene Berechnung des IQWiG

d: Ergebnisse aus Metaanalyse

e: Zu den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Revaskularisierung lagen zu Monat 84 keine Daten vor.

f: Zu den Einzelkomponenten nicht tödlich verlaufender Herzinfarkt und Schlaganfall lagen zu Monat 84 keine Daten vor.

g: altersstandardisierte Daten

h: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens, Modul 4

i: Überlebenszeitanalyse, Monat 84; Angaben aus dem Addendum des IQWiG (A15-51) zu Auftrag (A15-25)

j: Therapieabbruch wegen UE

k: Da keine Auswertungen für Patienten mit positivem EBV-Serostatus vorliegen, erfolgt die Berechnung über alle Patienten. Mindestens 2 Patienten wurden nicht zulassungskonform behandelt, da deren EBV-Serostatus negativ war. Der Effekt fällt bei Berücksichtigung von nur zulassungskonform behandelten Patienten kleiner aus.

l: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse

Verwendete Abkürzungen: eGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate; CKD = Chronic Kidney Disease; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 2 950 – 3 380 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu NULOJIXTM (Wirkstoff: Belatacept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. November 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-Product_Information/human/002098/WC500108355.pdf



Die Anwendung von Belatacept ist beschränkt auf Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung, von der Anwendung nicht umfasst ist eine Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum bei nierentransplantierten Patienten.

4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)	
Belatacept	13 602,49 €
Mycophenolatmofetil	2 620,99 €
Prednisolon	47,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ciclosporin A oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)	
Ciclosporin A oder Tacrolimus	2 014,33 – 6 020,82 € oder 17 937,41 – 27 983,05 €
Mycophenolatmofetil	2 620,99 €
Prednisolon	47,45 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Januar 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Juli 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Belatacept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belatacept (Neubewertung... <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/178/#tab/stellun...>

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Belatacept \(Neubewertung nach Fristablauf\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belatacept (Neubewertung nach Fristablauf)

Steckbrief

- ◆ **Wirkstoff:** Belatacept
- ◆ **Handelsname:** Nulojx™
- ◆ **Therapeutisches Gebiet:** Nierentransplantation (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- ◆ **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- ◆ **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2015
- ◆ **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2015
- ◆ **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2015
- ◆ **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2016
- ◆ **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-07-15-D-173)

- [Modul 1 \(672,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-992/2015-06-03_Modul1_Belatacept.pdf)

- [Modul 2 \(589.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-893/2015-06-25_Modul2_Belatacept.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-893/2015-06-25_Modul2_Belatacept.pdf)
- [Modul 3 \(1.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-894/2015-06-26_Modul3A_Belatacept.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-894/2015-06-26_Modul3A_Belatacept.pdf)
- [Modul 4 \(9.0 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-895/2015-06-25_Modul4A_Belatacept.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-895/2015-06-25_Modul4A_Belatacept.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(158.2 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-178/Info_zVT_Belatacept.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-178/Info_zVT_Belatacept.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Belatacept (Nulojix™)

NULOJIX ist in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierenden System einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.

Zweckmäßige 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.

Stand der Information: August 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(777.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-896/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Belatacept.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-896/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Belatacept.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2015
- Mündliche Anhörung: 24.11.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Belatacept - 2015-07-15-D-173*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)**
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.11.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Belatacept - 2015-07-15-D-173*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.11.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.11.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.07.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/27/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.11.2015 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Belatacept (Ablauf Befristung)

Stand: 16.11.2015

Ablauf

- 1. Allgemeine Aspekte**
- 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4. Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6. Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA	05.11.2015
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG) Verband der Deutschen Nierenzentren (DN)	03.11.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	05.11.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA	Dierk Neugebauer Prof. Dr. Ulf Meier-Kriesche Dr. Kirsten H. Herrmann Doris Böhm
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	Prof. Dr. Klemens Budde
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Dr. Sebastian Werner Dr. Andrej Rasch

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA						
Dierk Neugebauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Ulf Meier-Kriesche	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Kirsten H. Herrmann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Doris Böhm	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und Deutsche Transplantationsgesellschaft						
Prof. Dr. Klemens Budde	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Datum	05.11.2015
Stellungnahme zu	Belatacept/Nulojix
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p>Im IQWiG-Bericht Nr. 330 wird Belatacept (Nulojix™) auf der Basis des von der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) vorgelegten Nutzendossiers nach Ablauf der Befristung bewertet. Belatacept wird hinsichtlich Zusatznutzen mit Ciclosporin A in Kombination mit Kortikosteroiden und Mykophenolatmofetil (MMF) bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung verglichen. Belatacept ist ein selektiver Kostimulationsblocker und repräsentiert eine neue Klasse in der Immunsuppression nach Transplantation.</p> <p>Im eingereichten Dossier werden aktuelle Ergebnisse der Langzeitbeurteilung bis zu 7 Jahren aus 2 RCTs dargestellt. In der IQWiG Bewertung wird unabhängig von den Spenderkriterien zusammen aus beiden Studien IM103008 und IM103027 ein Zusatznutzen von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A berichtet, besonders für den Endpunkt Nierenschwäche aufgrund einer fortgeschrittenen chronischen Nierenerkrankung (Hinweis).</p> <p>BMS nimmt die Dossierbewertung des IQWiG positiv zur Kenntnis, in der die Analysen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext akzeptiert werden. Für diese Bewertung werden deskriptive Auswertungen (Basisauswertungen) der in Deutschland isoliert nierentransplantierten Patienten herangezogen, die das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) ergänzend in seinen jährlichen Berichten zur externen stationären Qualitätssicherung für den Leistungsbereich Nierentransplantation</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belatacept wie folgt bewertet:</p> <p>Für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßungsreaktion in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Ergebnisse der beiden randomisierten kontrollierten Studie BENFIT (IM103008) sowie BENEFIT-EXT (IM103027) vorgelegt. Bei diesen beiden Studien handelt es sich um randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Studien, deren Langzeit-Extensionsphase 36 Monate nach Nierentransplantation begann und in der die Patienten bis zu 84 Monate nach Transplantation behandelt werden konnten.</p> <p>In der Studie BENEFIT wurden erwachsene Nierentransplantat-Empfänger (≥ 18 Jahre) von nach Standardkriterien (Standard Criteria Donors, SCD) klassifizierten Spendern und in der Studie BENEFIT-EXT von verstorbenen, nach erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors, ECD) klassifizierten Spendern, untersucht. Die Behandlung mit Belatacept (in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil (MMF)) bzw. im Vergleichsarm mit Ciclosporin (in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil) erfolgte jeweils de-novo nach</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>veröffentlicht. Es kann gezeigt werden, dass die Effekte von Belatacept-LI unter Berücksichtigung der Altersstruktur der in Deutschland transplantierten Patientenpopulation im Wesentlichen unverändert bleiben.</p> <p>BMS begrüßt die Sichtweise des IQWiG, dass der Zusatznutzen unabhängig von Spenderkriterien (Spendertyp postmortal/ lebend) zu sehen ist. Die Verteilung der Transplantate in Deutschland aus dem Jahr 2013 veranschaulicht, dass die Einzelbetrachtung der Studien nicht ausreicht, um die deutsche Versorgungsrealität repräsentativ abzubilden. Die zusammengefasste Population aus beiden Studien mit einem Lebendspenderanteil spiegelt deutlich den Anteil lebender Spender der deutschen Versorgungsrealität wider.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme möchte BMS insbesondere die Aussagesicherheit des Zusatznutzens einordnen und wird u.a. zu folgenden Aspekten Stellung nehmen:</p> <p>BMS legt im Dossier Daten über einen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren (84 Monaten) vor. Nach einem Beobachtungszeitraum von 36 Monaten wurde z. B. auf Studienebene mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Für den Beobachtungszeitraum 84 Monate wird für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Das Vorgehen das Verzerrungspotenzial lediglich aus 84 Monaten abzuleiten, wird als nicht adäquat angesehen. Auch die Ergebnisse aus den 36 Monatsdaten sind zur Beurteilung der Aussagesicherheit heranzuziehen und somit ist das Verzerrungspotenzials von hoch auf niedrig zu setzen.</p> <p>Zur Diskussion der potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zu Monat 84 auf Studienebene wurden Auswertungen der Studien-Datenbanken durchgeführt. BMS stuft das Verzerrungspotenzial zu Monat 84 auf Studienebene durch Modifikationen der begleitenden immunsuppressiven</p>	<p>Transplantation, also ohne vorherige Umstellung von einem anderen Immunsuppressivum. Die Aufnahme in die Studie und Randomisierung (im Verhältnis 1:1:1 (Belatacept <i>less intensive</i>: Belatacept <i>more intensive</i>: Ciclosporin A, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil) der Patienten erfolgte vor der Nierentransplantation. Für die Bewertung relevant ist jeweils nur der zulassungskonforme Interventionsarm der Studie BENEFIT bzw. BENEFIT-EXT, in dem Belatacept in der geringeren Dosierung entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurde (Monat 0-3: Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1,5 und in Woche 2,4,8 und 12, ab Monat 4 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen); der weitere Interventionsarm der beiden Studien mit der höheren Belatacept-Dosierung entspricht nicht der Zulassung und blieb daher für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt. Die Verblindung der Studie erfolgte ausschließlich gegenüber der Belatacept-Dosierung, nicht jedoch für den für die Nutzenbewertung relevanten Therapievergleich.</p> <p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Belatacept vom 16. Januar 2012, dem die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Monat 36 der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT zugrunde lagen, legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten (60 Monate und 84 Monate nach Transplantation) dieser beiden Studien vor. Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation um eine Langzeittherapie handelt, werden der Bewertung zum Zusatznutzen die Ergebnisse zu Monat 84 zugrunde gelegt.</p> <p>Des Weiteren wurden mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Ausführungen und Auswertungen (Subgruppenanalysen u.a. nach Alter (10-Jahres-Zeiträume) sowie Sensitivitätsanalysen (Adjustierung der Ergebnisse gemäß der Altersverteilung der Patientenpopulation in Deutschland)) zum Datenschnitt</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie als gering ein.</p> <p>Zur Diskussion der potenziellen Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 legt BMS zwei Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt cGFR vor: Eine Analyse mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurement MMRM) sowie deskriptive Analysen zur terminalen Nierenfunktion. Aufgrund der sehr guten Übereinstimmung der im Dossier präsentierten Resultate und der Resultate aus den statistischen Modellen, ist von einer geringen Verzerrung durch fehlende Werte aufgrund Studienabbruchraten von >10% auszugehen. Hinsichtlich der Richtung einer möglichen Verzerrung deuten die Sensitivitätsanalysen eher auf Verzerrungen zuungunsten von Belatacept-LI hin. Daher ist die Sicherheit der im Dossier getroffenen Nutzensaussagen für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 für beide präsentierten Datenschnitte (Monat 36 und Monat 84) als ausreichend hoch zu bewerten.</p> <p>Der Endpunkt CKD-Stadium 4 und 5 ist als schwere Komplikation beziehungsweise Symptomatik zu sehen. Verschiedene Angaben in der Literatur bestätigen, dass nierentransplantierte Patienten beim Erreichen der CKD-Stadien 4 und 5 in beiden Stadien wesentliche patientenrelevante Einschränkungen und Risiken aufweisen, daher müssen sowohl CKD-Stadium 4 als auch 5 als schwerwiegend eingeschätzt werden. Diese Symptome müssen sowohl im CKD-Stadium 4 als auch 5 als schwerwiegend eingeschätzt werden. Der G-BA folgte dieser Einschätzung bereits bei der ersten Nutzenbewertung 2012.</p> <p>Für das Subgruppenmerkmal nach Regionen stellt BMS erforderliche Untersuchungen von Effektmotifikatoren vor und somit sind Aussagen zum Subgruppenmerkmal „geografische Region“ möglich. Es zeigen sich weitgehend konsistente Effektschätzer über die Subgruppen nach</p>	<p>zu Monat 36 vorgelegt, welche die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT auf die Versorgungsrealität in Deutschland klären sollten. So führte insbesondere das ungewöhnlich junge Alter der Transplantatempfänger in der BENEFIT-Studie dazu, dass von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden konnte. Zudem wurde aufgrund des deutlich geringeren Alters der Patienten in der Studie BENEFIT gegenüber der Studie BENEFIT-EXT sowie weiterer Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika wie bspw. Spenderkriterien eine separate Betrachtung der Patientengruppen der beiden Studien im Zuge der Nutzenbewertung als sinnvoll erachtet. Diese Befunde rechtfertigten es, den Beschluss vom 5. Juli 2012 zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p> <p>Auf Basis der mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 vorgelegten Angaben zum Vergleich der Patientencharakteristika der vorgelegten Studien mit der deutschen Patientenpopulation der Nierentransplantatempfänger sowie altersstandardisierten Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen nach Alter ist davon auszugehen, dass weder die Population der Studie BENEFIT noch der Studie BENEFIT-EXT für sich allein gesehen die deutsche Versorgungsrealität abbildet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutschen Versorgungsrealität nicht wegen des jungen Alters der SCD-Transplantatempfänger in der Studie BENEFIT infrage gestellt wird.</p> <p>Die Population der Studie BENEFIT setzt sich ausschließlich aus Patienten mit SCD-Transplantaten zusammen, während in der Studie BENEFIT-EXT ausschließlich Patienten mit ECD-Transplantaten unter-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Region hinweg. Die in Einzelfällen variierenden Effekte sind nicht fazit-relevant.</p> <p>BMS stellt zudem die erforderliche Time-to-event Analysen zur Verfügung, um eine Aufwertung der Ergebnisse der Sicherheits-Endpunkte zu ermöglichen. Die Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen der Inzidenzraten pro 100 Patientenjahren überein und stärken somit die von BMS im Dossier vorgelegten Ergebnisse. Insbesondere bestätigt sich auf der Basis dieser Analysen für SCD Patienten die signifikante Reduktion des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A.</p> <p>Insgesamt begrüßt BMS die positive Bewertung des IQWiG und legt in Würdigung der vom IQWiG gemachten Anmerkungen mit dieser Stellungnahme weitere Analysen vor, die die Aussagesicherheit des beträchtlichen Zusatznutzens bestätigen und damit belegen.</p>	<p>sucht wurden. Empfänger von SCD-Nieren sind im Mittel deutlich jünger als Empfänger von ECD-Nieren, was das im Vergleich zur deutschen Zielpopulation (Mittelwerte gemäß AQUA-Auswertung¹: 52,8 Jahre (2012), 51,9 Jahre (2013)) ungewöhnlich junge Alter der Patienten der Studie BENEFIT (Mittelwert 43,0 Jahre) sowie das höhere Alter der Patientenpopulation der Studie BENEFIT-EXT (Mittelwert 55,9 Jahre) erklären kann.</p> <p>In der deutschen Zielpopulation werden jedoch weder ausschließlich SCD- noch ausschließlich ECD-Nieren transplantiert (ECD-Anteil: 32% (2012), 28,4% (2013))² und die Klassifizierung der Transplantate im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant findet laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers keine Anwendung. Die gemeinsame Betrachtung der beiden Studienpopulationen ergibt einen Lebendspenderanteil von 31,4%. Dieser Anteil spiegelt unter Berücksichtigung der AQUA-Auswertung¹ den Anteil der Lebendspender in Deutschland im Jahr 2013 (33,7%) wider.</p> <p>Auf Basis der AQUA-Auswertung¹ leitet der pharmazeutische Unternehmer zudem ab, dass im Jahr 2013 die Altersverteilung der deutschen Patientenpopulation, deren Transplantat der SCD-Kategorie zuzuordnen ist, weitestgehend mit der Altersverteilung der Patientenpopulation der Studie BENEFIT sowie die Altersverteilung der aus beiden Studien zusammengefassten Patientenpopulation mit derjenigen der deutschen Patientenpopulation im Jahr 2013 übereinstimmen. Unklar</p>

¹ Institut für angewandte Qualitätssicherung und Forschung im Gesundheitswesen. Zusatzanalysen zu „Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013; NTX: Nierentransplantation; Qualitätsindikatoren; Basisauswertung. 2015 (unveröffentlicht)

² Angaben aus Modul 4 A, Tabelle 4-15

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bleibt, ob sich die Verteilung des Spenderkriteriums ECD in der aus beiden Studien zusammengesetzten Population maßgeblich von der deutschen Zielpopulation unterscheidet. Trotz dieser Limitation wird insgesamt jedoch von einer Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen.</p> <p>Die vorgelegten Subgruppenanalysen zum Alter zeigten, dass für keinen Endpunkt zu Monat 36 und zu keinem der drei untersuchten Endpunkte zu Monat 84 (kombinierter Endpunkt Tod oder Transplantatverlust, kombinierter Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität, Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorlag. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen zu Monat 36 mit direkter Standardisierung der Studiendaten in Abhängigkeit vom Patientenalter, basierend auf der vom pharmazeutischen Unternehmer beim AQUA-Institut angeforderten Altersverteilung der Nierentransplantatempfänger in Deutschland¹, zeigen, dass die in den Studien vorliegenden Effekte auch unter Annahme der Altersverteilung der deutschen Zielpopulation bestehen bleiben. Insgesamt werden die Studiendaten und die altersstandardisierten Daten als ausreichend ähnlich bewertet.</p> <p>Diese Ergebnisse rechtfertigen es insgesamt, die beiden aus den aufgeführten Erwägungen heraus mit Beschluss vom 5. Juli 2012 separat betrachteten Patientengruppen der Patienten mit Transplantat nach Standardkriterien (SCD) und nach erweiterten Kriterien (ECD) nunmehr gemeinsam zu betrachten. Die Ergebnisse der beiden Studien wurden daher metaanalytisch zusammengefasst; bei Hinweisen auf Heterogenität erfolgte, wenn erforderlich, eine separate Interpretation der Ergebnisse auf Studienebene.</p> <p><u>Aussagesicherheit</u></p> <p>Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznut-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>In der Extensionsphase der Studien BENEFIT und BENFIT-EXT endete die Beobachtungszeit der Patienten für alle Endpunkte bei Therapieabbruch (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) oder 8 Wochen nach Therapieabbruch (UE). Die Entscheidung für einen Therapieabbruch wird individuell aufgrund des jeweiligen Zustands des Patienten getroffen und ist somit nicht zufällig. Da sich die Anteile an Therapieabbrüchen zwischen den beiden bewertungsrelevanten Behandlungsarmen der Studie BENEFIT sowie der Studie BENEFIT-EXT unterscheiden (44,9% im Belatacept-Arm und 63,5% im Ciclosporin-Arm), ist von unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen auszugehen, die sich anhand der bekannten Anzahl an Therapieabbrüchen zu den Monaten 36, 60 und 84 abschätzen lässt; demnach ist davon auszugehen, dass die Beobachtungszeit im Ciclosporin-Arm kürzer ist als im Belatacept-Arm (ca. zwischen 77 und 89% der Beobachtungszeit im Belatacept-Arm). Somit sind die Ergebnisse für alle bewertungsrelevanten Endpunkte durch die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei informativer Zensurierung oder unklarem Anteil fehlender Werte beeinflusst. Es wird daher von einem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene ausgegangen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 sind nicht geeignet, die diesbezüglich bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da die vorgelegten Auswertungen lediglich auf Basis der stetigen Messwerte der GFR durchgeführt wurden und somit keine Aussagen zum interessierten Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 erlauben. Zudem führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspo-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tential der Ergebnisse zu Endpunkten mit subjektiver Komponente wie der mehrheitlich als nicht schwerwiegende UE dokumentierten Infektionen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Bei MMF-Intoleranz durften in der Extensionsphase (nach Monat 36) als Ersatz Sirolimus und Azathioprin verabreicht und Kortikosteroide unterhalb der Mindestdosis verabreicht oder abgesetzt werden. Dieses Vorgehen weicht im Belatacept-Arm von der Fachinformation und im Ciclosporin-A-Arm von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Aus den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ging nicht hervor, wie viele Patienten von dieser Abweichung betroffen waren. Den mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Angaben ist zu entnehmen, dass der Anteil der Patienten im Belatacept-Arm, bei denen MMF durch Azathioprin oder Sirolimus ersetzt wurde oder bei denen Kortikosteroide unter 2,5 mg/Tag dosiert oder abgesetzt wurden, maximal 4,8% (Studie BENEFIT) bzw. 2,7% (Studie BENEFIT-EXT) sowie im Ciclosporin-Arm 5,1% (Studie BENEFIT) bzw. 3,3% (Studie BENEFIT-EXT) beträgt. Die Gründe für eine Umstellung wurden nicht erfasst. Da der Anteil der Patienten mit Abweichung von der Fachinformation zu Belatacept bzw. von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gering ist und sich nicht deutlich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet, ist insgesamt nicht davon auszugehen, dass diese Abweichungen einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse der Exentionsphase (nach Monat 36) hat.</p> <p>Zu dem der Bewertung zugrunde gelegten Zeitpunkt (Monat 84 nach Transplantation) lagen keine Sensitivitätsanalysen (altersstandardisierte Auswertungen) vor; somit ist unbekannt, ob die Effektschätzer zu Monat 84 nach direkter Standardisierung maßgeblich von den Daten zu Monat 36 abweichen würden.</p> <p>Es verbleiben somit insgesamt Unsicherheiten in der Aussagekraft der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studien BENFIT und BENEFIT-EXT aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotentials, trotz der methodischen Güte der Studien, zu dem bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt Monat 84. Eine Einstufung als Beleg ist daher nicht gerechtfertigt.</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p> <p>Die Ergebnisse wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 66,2\%$; $\tau^2 = 0,159$; $p = 0,085$) auf Einzelstudienebene betrachtet.</p> <p>Für keine der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Studie BENEFIT:HR: 0,55, 95%-KI: [0,3; 1,04]; $p = 0,062$; Studie BENEFIT-EXT: HR: 1,10, 95%-KI [0,68; 1,80]; $p=0,1692$). Ein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A ist daher für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Transplantatverlust</i></p> <p>Für den Endpunkt Transplantatverlust zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,67, 95%-KI [0,43; 1,04]; $p = 0,076$). Somit ergibt sich für den Endpunkt Transplantatverlust keine Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Tod oder Transplantatverlust³</i></p> <p>Die Ergebnisse zu dem kombinierten Endpunkt „Tod oder Transplantatverlust“ wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 56,5\%$; $\tau^2 = 0,065$; $p = 0,13$) auf Einzelstudienenebene betrachtet.</p> <p>Dabei zeigte sich nur für die Studie BENEFIT (Patienten mit SCD-Transplantat) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A (HR: 0,57, 95%-KI [0,35; 0,93], $p = 0,023$). Für Patienten mit ECD-Transplantat Studie (BENEFIT-EXT) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A (HR:0,92, 95%-KI [0,63; 1,35]; $p = 0,670$). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p><i>Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</i></p> <p>Für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR:0,86, 95%-KI [0,52; 1,41]; $p = 0,555$). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p>

³ Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde dieser kombinierte Endpunkt unzutreffender weise als „Patienten- und Transplantatüberleben“ bezeichnet. Die zugrunde liegenden Daten beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse Tod oder Transplantatverlust.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kardiorenale Morbidität und Mortalität</i></p> <p>Für den kombinierten Endpunkt „kardiorenale Morbidität und Mortalität“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR 0,83, 95%-KI [0,62; 1,11]; p = 0,215). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5</i></p> <p>Die Auswertung der Ergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) zeigt, unter Verwendung der <i>Chronic Kidney Disease (CKD)</i>-Stadieneinteilung, nach einer Behandlungsdauer von 84 Monaten einen statistisch signifikant geringeren Anteil von Patienten mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 unter der Behandlung mit Belatacept als unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Studie BENEFIT: HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,62]; p < 0,001; Studie BENEFIT-EXT: HR: 0,60, 95%-KI [0,46; 0,78]; p < 0,001; Gesamt: RR: 0,58, 95%-KI [0,43; 0,78]; p<0,001). Es wurden in beiden Studien gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte vergleichbarer Größenordnung beobachtet, so dass trotz eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 51,5\%$; $\tau^2 = 0,025$; p = 0,151) eine gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Patienten mit SCD und ECD-Transplantat möglich ist.</p> <p>Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Belatacept unabhängig vom Spendertyp gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Nierenfunktion (cGFR)</i></p> <p>Vom IQWiG wurde der Endpunkt „Transplantatfunktion“, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (cGFR), nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da es sich nach Einschätzung des IQWiG bei der GFR weder um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, noch um einen hinreichend validierten Surrogatparameter. Gegenüber dem ersten Dossier wurde keine neue Evidenz hierzu vorgelegt, die zu einer anderen Einschätzung führte.</p> <p>Die Ausführungen hierzu im Dossier und die zu diesem Punkt angeführten Studien beschreiben eine Assoziation der GFR mit verschiedenen Endpunkten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Gesamtmortalität und Transplantatüberleben. Die angeführten Studien waren jedoch nicht auf die Validierung des Surrogats ausgerichtet. Sowohl den Ausführungen im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer als auch der Stellungnahmen liegt keine geeignete Methodik zur Validierung eines Surrogatparameters zugrunde. Insbesondere fehlen Auswertungen und Studienergebnisse zu der Fragestellung, ob ein Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf patientenrelevante Endpunkte ersetzen kann.</p> <p>Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, inwieweit dem IQWiG bezüglich der Einschätzung zur Validität der GFR als Surrogat gefolgt werden soll bzw. ob die Nierenfunktion, gemessen anhand der GFR, einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als solcher in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen wäre. Als Konsequenz für den Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Endpunkt „Nierenfunktion (cGFR)“ zwar dargestellt, jedoch wird angemerkt, dass dieser Endpunkt kein entscheidungsrelevanter Faktor für das Bewertungsergebnis darstellt, weil die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auch bei Einschluss dieses Endpunktes unverändert bleibt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dert bliebe. Darüber hinaus finden die Studienergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) - als Determinante der Nierenfunktionsstörung - durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ bereits Einzug in die Nutzenbewertung.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Zu Monat 84 wurden keine Daten zur Lebensqualität erfasst. Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zum dem der Bewertung zugrunde gelegten Zeitpunkt vor. Die zu Monat 60 vorliegenden Daten zur Lebensqualität beziehen sich nicht auf die Intention-to-treat (ITT)-Population und sind daher ebenfalls für eine Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept für diesen Endpunkt nicht geeignet; ergänzend ist anzumerken, dass sich auch aus den Daten zu Monat 36 kein Zusatznutzen von Belatacept hinsichtlich der Lebensqualität ableiten ließ (siehe Beschluss zu Belatacept vom 5. Juli 2012). Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Belatacept ist daher hinsichtlich der Lebensqualität insgesamt nicht belegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>UE</i></p> <p>Aufgrund der Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse wurden auch Ereignisse in die Auswertung mit einbezogen, die nicht patientenrelevant sind. Deshalb lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>Die Ergebnisse zu SUE, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, wurden aufgrund eines Belegs für Heterogenität zu Monat 84 auf Einzelstudienebene betrachtet (Q = 3,93: df = 1; p = 0,048; I² = 74,5%).</p> <p>Dabei zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie BENEFIT zu Monat 84 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Belatacept für Patienten mit SCD-Transplantat gegenüber Ciclosporin A (HR: 0,74, 95%-KI [0,60; 0,93]; p = 0,008). Für Patienten mit ECD-Transplantat zeigte sich in der Studie BENEFIT-EXT dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,02 [0,82; 1,27]; p = 0,870). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE⁴“ lagen nur Auswertungen für die Patientenpopulation vor, die den Übergang in die Extensionsphase vollzogen hat. Die zu Monat 84 vorgelegten Daten beziehen sich nicht auf die ITT-Population und sind somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A nicht geeignet.</p> <p><i>Post-Transplant Diabetes mellitus</i></p> <p>Für den Endpunkt „Post-Transplant Diabetes mellitus“ zeigte sich, ba-</p>

⁴ Dieser Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier als „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist unzutreffend, da sich die zugrunde liegenden Daten auf Therapieabbrüche wegen UE beziehen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,96, 95%-KI [0,61; 1,53]; p = 0,879). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Infektionen</i></p> <p>Für den Endpunkt „Infektionen“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,95, 95%-KI [0,82; 1,10]; p = 0,488). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Malignitäten</i></p> <p>Für den Endpunkt „Malignitäten“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,73, 95%-KI [0,49; 1,09]; p = 0,126). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung</i></p> <p>Für den Endpunkt „Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (RR: 3,39, 95%-KI [0,69; 16,69]; p = 0,133). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse werden unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als in ihrem Ausmaß beträchtliche Verringerung überwiegend nicht schwerwiegender Symptome bewertet.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept (in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmo-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fetil) gegenüber Ciclosporin A (in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil) fest.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 75, Z. 11ff	<p>1. GKV Patienten in der Zielpopulation</p> <p>1.1. Patienten, die sich in 2015 in einer Belatacept Erhaltungstherapie befinden</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u> Das IQWiG stellt unter Punkt 3.1.3 fest: „Da Belatacept seit Juni 2011 in Deutschland für erwachsene Patienten nach einer Nierentransplantation zugelassen ist, müssten jedoch zusätzlich Patienten berücksichtigt werden, die sich im Jahr 2015 in einer Erhaltungstherapie mit Belatacept befinden. Hierzu finden sich keine Angaben im Dossier. Unter der Voraussetzung, dass sich im Jahr 2015 Patienten in einer Folgetherapie mit Belatacept befinden, ist die vom pU ausgewiesene GKV-Zielpopulation somit unterschätzt“.</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u> Wie das IQWiG korrekter Weise feststellt, ist Belatacept seit 2011 in Deutschland für Patienten nach einer Nierentransplantation als Therapiemöglichkeit verfügbar (Bristol-Myers Squibb, 2014). Im Dossier wurde von BMS die Zielpopulation eines Jahres (Inzidenz) angegeben, bezogen auf das Jahr der Neubewertung nach Fristablauf 2015. Dies erfolgte, da die Dossievorlage des gemeinsamen Bundesausschusses für Modul 3 unter Punkt 3.2.4. ausführt: „<i>Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten</i></p>	<p>Bei den Angaben im Beschluss zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Dabei ist von ca. 1 850 - 2 120 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten sowie von ca. 1 100 - 1 260 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, auszugehen.</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im bereits getroffenen Beschluss nach § 35a SGB V Belatacept angegebene Patientenzahl der entsprechenden Therapiesituation. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vom 25. Juni 2015 angegebenen Patientenzahlen ist mit Unsicherheiten verbunden, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer Patienten unberücksichtigt lässt, die Belatacept in einer Erhaltungstherapie erhalten.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen.“</i> Würden diesbezüglich für Neubewertungen die in den Jahren zuvor infrage kommenden Patienten für die Zielpopulation berücksichtigt, so käme es zu einer systematischen Verzerrung bei der Angabe der Größe der Zielpopulation. Beispielsweise erhielte ein Produkt mit einer Neubewertung nach 5 Jahren eine höhere Zielpopulation als dasselbe Produkt nach 3 Jahren, und dieses wiederum eine -etwa dreifach- höhere Zielpopulation als bei Erstbewertung. Ein solches Vorgehen wird für mit dem Konzept der Zielpopulation und dem geforderten „Jahreszeitraum“ für nicht vereinbar gehalten.</p> <p>Würde man hingegen -dem Kommentar des IQWiG folgend- die tatsächlich mit Belatacept behandelten Patienten aufsummiert berücksichtigen, so erhielte man nur eine geringe Änderung der Zielpopulation. In Modul 3A sind unter 3.3.6 die Versorgungsanteile gemäß Arzneiverordnungsreport abgeleitet: für das Jahr 2013 errechnen sich gemäß der angegebenen DDDs maximal 98 Patienten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Beibehaltung der im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 75, Z. 18ff	<p>1.2. Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten mit isolierter Nierentransplantation</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG stellt unter Punkt 3.1.3 fest: „Zu 1) Der pU ermittelt ausschließlich Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation erhalten haben. Eine Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten mit isolierter Nierentransplantation geht aus der Fachinformation nicht hervor [4].“ Und weiterhin: „Im Qualitätsreport 2013 wird der Anteil der Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation erhalten haben, mit 97,7 % beziffert [19]. Die entstehende Abweichung ist somit als geringfügig zu bewerten.“</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Es ist korrekt, dass die Fachinformation nicht explizit die Zielpopulation auf eine isolierte Nierentransplantation einschränkt (Bristol-Myers Squibb, 2014). Im Falle einer Transplantation von mehreren Organen ist jedoch eine Immunsuppression für alle transplantierten Organe notwendig, nicht lediglich für die Niere. Belatacept darf gemäß Fachinformation nur für die Nierentransplantation eingesetzt werden (Bristol-Myers Squibb, 2014). Im Falle einer Transplantation von mehreren Organen ist jedoch eine Immunsuppression für alle transplantierten Organe notwendig, nicht lediglich für die Niere. Belatacept darf gemäß Fachinformation nur für die Nierentransplantation eingesetzt werden (Bristol-Myers Squibb, 2014). Deshalb wäre für die jeweils zweite Transplantation, beispielsweise eine Pankreas- oder Lebertransplantation eine gesonderte, hierfür zuge-</p>	<p>Bei den Angaben im Beschluss zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Dabei ist von ca. 1 850 - 2 120 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten sowie von ca. 1 100 - 1 260 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, auszugehen.</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im bereits getroffenen Beschluss nach § 35a SGB V Belatacept angegebene Patientenzahl der entsprechenden Therapiesituation. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vom 25. Juni 2015 angegebenen Patientenzahlen ist mit Unsicherheiten verbunden, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer Patienten unberücksichtigt lässt, die Belatacept in einer Erhaltungstherapie erhalten.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lassene Immunsuppression notwendig. Diese Zulassung für andere Organtransplantationen wird insbesondere von Ciclosporin A erfüllt (Novartis, 2015), das jedoch als zweckmäßige Vergleichstherapie – also alternativ zu Belatacept - zum Einsatz kommt. Aufgrund der fehlenden Zulassung von Belatacept für andere Transplantationen als die Nierentransplantation ist deshalb insgesamt nicht von einem Einsatz bei kombinierten Transplantationen auszugehen. Wie das IQWiG auch feststellt, wäre zudem die mögliche Abweichung der Zielpopulation „als geringfügig zu bewerten“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beibehaltung der im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen.</p>	
S. 75, Z. 26ff	<p>1.3. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG stellt unter Punkt 3.1.3 ferner fest: „Zu 2) Bei der vom pU herangezogenen Studie von Opelz 2009 zur Bestimmung des EBV-Serostatus handelt es sich um Daten einer Mischpopulation aus Europa, Nordamerika und Australien. Die Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland ist damit unsicher. Dies wird vom pU diskutiert.“</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Das IQWiG weist in seiner Dossierbewertung auf eine wichtige Einschränkung der zur Bestimmung des EBV-Serostatus herangezo-</p>	<p>Bei den Angaben im Beschluss zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Dabei ist von ca. 1 850 - 2 120 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten sowie von ca. 1 100 - 1 260 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, auszugehen.</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im bereits getroffenen Beschluss nach § 35a SGB V Belatacept angegebene Patientenzahl der entsprechenden Therapiesituation. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vom 25. Juni 2015 angegebenen Patientenzah-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genen Studie hin. Von BMS wird diese Kritik geteilt, es konnte jedoch in der Literatur keine bessere Quelle identifiziert werden. Für die Berechnung der Zielpopulation wurden auf der Basis der zitierten Quelle (Opelz et al., 2009) mit einer Mischpopulation aus Europa, USA und Australien und altersgewichtet insgesamt 9,8% EBV negative Patienten von BMS angenommen. Diese Zahlen sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da spezifische Werte für Deutschland nicht vorliegen. Aufgrund fehlender weiterer Publikationen erfolgte auch beispielsweise keine Schätzung einer Spanne, da hierfür keine verlässlichen Informationen vorliegen. Es wird insgesamt davon ausgegangen, dass die internationalen Daten aus Europa, den USA und Australien auf Deutschland -mit gewisser Unsicherheit- doch übertragbar sind. Auch das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung 2012 diese Quelle zur Berechnung der Zielpopulation verwendet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Änderung der im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen.</p>	<p>len ist mit Unsicherheiten verbunden, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer Patienten unberücksichtigt lässt, die Belatacept in einer Erhaltungstherapie erhalten.</p>
	<p>2. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>2.1. Angaben zum Verbrauch von Ciclosporin A</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u> Das IQWiG stellt unter Punkt 3.2.2 fest: „Die Angaben des pU zum</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2015).</p> <p>Auf eine gesonderte Darstellung der Dosierung in der Einleitungsphase wurde verzichtet und zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten die Dosierung in der Erhaltungsphase zugrunde gelegt, da es</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 76, Z. 13ff	<p><i>Verbrauch für Ciclosporin sind nicht nachvollziehbar. Die Fachinformation von Ciclosporin empfiehlt eine Tagesdosis von etwa 2 bis 6 mg/kg in zwei getrennten Einzeldosen [5]. Auf Grundlage eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß Mikrozensus ist ein Verbrauch von 2-mal täglich 75 mg bis 2-mal täglich 225 mg anzusetzen [22].“</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Das IQWiG legt seinen Berechnungen zum Verbrauch für Ciclosporin A strikt die Angaben der Fachinformation zugrunde und legt deshalb eine Spanne zwischen 2 und 6 mg/kg zugrunde (Novartis, 2015). Es ergeben sich aus der Berechnung des IQWiG insgesamt 150mg bis 450mg Ciclosporin A pro Tag, aufgeteilt auf 2 Tagesdosen. Im Gegensatz dazu geht BMS im Dossier lediglich von der DDD gemäß ATC-Index, d.h. 250mg pro Tag aus. Dies impliziert die Annahme für Ciclosporin A, dass die DDD je Tag für die Aufrechterhaltung des therapeutischen Blutspiegelbereichs adäquat ist (siehe (Bristol-Myers Squibb, 2015a), S. 66). Mit dieser Annahme wurde von BMS den Angaben im Beschlusses des G-BA zu Belatacept aus dem Jahr 2012 gefolgt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a), was so auch im Dossier begründet wurde (siehe (Bristol-Myers Squibb, 2015a), S. 66).</p> <p>Es ist aus Sicht von BMS richtig, dass für Ciclosporin A patientenindividuell von individuell unterschiedlich notwendigen Dosierungen auszugehen ist, was im Vorschlag des IQWiGs durch die angesetzte Spannweite zum Ausdruck kommt. Es gilt jedoch auch zu beden-</p>	<p>sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Langzeittherapie handelt.</p> <p>Ciclosporin A ist gemäß Fachinformation in einer Dosierung von ca. 2 - 6 mg pro kg Körpergewicht pro Tag einzusetzen. Die Dosierung für Tacrolimus beträgt laut Fachinformation 0,2 - 0,3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag. Um diese Dosierung mit den zur Verfügung stehenden Wirkstärken zu erreichen, werden die Angaben zum Verbrauch gerundet.</p> <p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln (hier Ciclosporin A) legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen.</p> <p>Bei den Kosten wurde für Ciclosporin A der Festbetrag zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ken, dass u.a. aufgrund unterschiedlicher Pharmakokinetik selbst gleiche Dosierungen bei unterschiedlicher Formulierung von Ciclosporin A zu unterschiedlichen Wirkspiegeln im Blut führen können, weshalb der G-BA beschlossen hat, dass für Ciclosporin A (und auch Tacrolimus) ein Ersatz durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014). Dies verdeutlicht, wie problematisch die Quantifizierung einer korrekten, konkreten Verbrauchsdosis für Ciclosporin A ist. Aufgrund dieser schwierigen Quantifizierbarkeit hält BMS deshalb den Vorschlag des IQWiGs zur Angabe einer Spanne auf der Basis der Fachinformation statt Verwendung der DDD für inhaltlich sinnvoll.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Verwendung der Dosis-Spanne von täglich 150mg bis 450mg Ciclosporin A gemäß Fachinformation, wie vom IQWiG vorgeschlagen.</p>	
S. 76, Z. 24ff	<p>2.2. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG stellt unter Punkt 3.2.4 fest, dass Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Dossier nicht quantifiziert werden. Das IQWiG merkt diesbezüglich an, dass für Belatacept Kosten für die Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100) anfallen und dass für Ciclosporin A die Kosten für routinemäßige Kontrollen des Blutspiegels gemäß EBM-Ziffer 32374 (29,60€) 4- bis 12-mal pro Jahr anfallen und des weiteren Kosten für eine re-</p>	Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behand-

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sowie der Leberfunktion anfallen, insgesamt für Ciclosporin A 136,40 € bis 373,20 € pro Jahr.</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Im eingereichten Dossier wurden von BMS keine zusätzlich notwendigen Leistungen quantifiziert. Auch im Beschluss des G-BA im Jahr 2012 zu Belatacept wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a). Die Problematik der Quantifizierung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen werden für die Blutspiegelmessungen von Ciclosporin A von BMS im Dossier dargestellt, weshalb diese Leistung als „nicht quantifizierbar“ begründet und beschrieben wurden ((Bristol-Myers Squibb, 2015a), S. 72).</p> <p>In seiner Dossierbewertung hingegen nennt und quantifiziert das IQWiG 4 bis 12 Blutspiegelmessungen sowie Nieren- und Leberkontrollen für Ciclosporin A und die intravenöse Gabe von Belatacept-LI. Bei der Blutspiegelmessung bezieht sich das IQWiG dabei auf eine internationale Konsensuskonferenz aus dem Jahr 1995. Diese stellt fest: <i>„for example, in renal transplant recipients with an uncomplicated clinical course, CsA should be monitored once a month during the first year and at 1 to 3-month intervals thereafter. However, there are no hard and fast rules, and measurements should be performed if the clinical signs of symptoms suggest that dosage adjustment might be necessary”</i> (Oellerich et al., 1995). In dem vom IQWiG zitierten Paper wird nach Auffassung</p>	<p>lung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von BMS die Variabilität bestätigt, die auch von BMS im Dossier bezüglich des Monitorings auf der Basis der aktuellen Fachinformation sowie aktuellen Leitlinien dargestellt wurde ((Bristol-Myers Squibb, 2015a), S. 72). Entsprechend ist die vom IQWiG angegebene Spanne von 4-12 Messungen pro Jahr zwar grundsätzlich plausibel, jedoch aus Sicht von BMS nicht ausreichend evidenzbasiert begründbar um sie quantitativ in die Kostenberechnung einzu-beziehen.</p> <p>Hinsichtlich der zusätzlich notwendigen Leistungen Infusionskosten für Belatacept wurden im Dossier basierend auf dem G-BA Beschluss zu Belatacept (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen insgesamt für alle Therapien, d.h. auch zu Infusionskosten aufgenommen. Dies gilt analog für die vom IQWiG bei Ciclosporin A angeführten gemäß Fachinformation notwendigen Blutwerte (z.B. Nieren- und Leberwerte, aber auch Blutdruck), die ohnehin im Rahmen der nephrologischen Nachsorge -unabhängig von der gewählten Therapie- durchgeführt werden, so dass die zusätzlichen Kosten hierfür kaum sinnvoll quantifizierbar sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine Quantifizierung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen. Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Ciclosporin A als „nicht quantifizierbar“.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 76, Z. 18f S. 77, Z. 7f	<p>2.3. Verbrauch von Prednisolon</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Für Prednisolon wird vom IQWiG unter Punkt 3.2.2 ein Verbrauch von 5-15mg täglich gemäß Fachinformation vorgeschlagen. Zusätzlich seien augenärztliche Kontrollen gemäß EBM Ziffer 06211 notwendig, was pro Jahr 52,20 € Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entspricht (Punkt 3.2.4).</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Die von BMS im Dossier angenommene Steroiddosis ((Bristol-Myers Squibb, 2015a), S. 66) liegt mit einer halben DDD täglich im Bereich einer „sehr niedrigen Dosierung“ gemäß Fachinformation (Ratiopharm, 2010). Diese Dosis ist mit der Verordnungspraxis nach Nierentransplantation in Deutschland vereinbar (Decker et al., 2009). Der G-BA hatte in seinem Beschluss des Jahres 2012 ebenfalls 5mg täglich angesetzt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a). In Abweichung von der DDD (10mg) wurde dieser Dosierung im aktuellen Dossier von BMS gefolgt, sie liegt gemäß Fachinformation am unteren Ende des Bereichs der empfohlenen Dosis von 5-15 mg (Ratiopharm, 2010). Der Vorschlag des IQWiGs, die gesamte Spanne aus der Fachinformation zu verwenden, ist für BMS grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings betreffen die Kosten für eine Steroidgabe gleichermaßen das zu bewertende Therapie-regimen mit Belatacept als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie und die untere Grenze von 5mg entspricht am ehesten der tatsächlichen Verordnungspraxis.</p>	<p>Die Dosierung des Glucocorticoids Prednisolon beträgt lt. Fachinformation 5 mg pro Tag.</p> <p>Bei den Kosten wurde für Prednisolon der Festbetrag zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies betrifft auch zusätzliche Kosten gemäß Fachinformation wie die vom IQWiG genannten augenärztlichen Kontrollen gemäß EBM Ziffer 06211. Diesbezüglich gilt es aus Sicht von BMS auch zu berücksichtigen, dass ab einem Patientenalter von 60 Jahren die EBM Ziffer 06212 (Grundpauschale ab 60. Lebensjahr) anzuwenden ist, was Kosten von 4x15,41 € = 61,64 € bedingt. Es ergäbe sich deshalb eine Spanne von 52,20 € bis 61,64 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgrund der Steroidgabe sowohl für Belatacept als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beibehaltung der im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Steroiddosis von 5mg. Nichtberücksichtigung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Prednisolon.</p>	
S. 79, Z. 25ff	<p>3. Qualitätsgesicherte Anwendung</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG stellt unter Punkt 4.3 fest: „Dem EPAR lässt sich im Abschnitt zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels entnehmen, dass eine Patienteninformationskarte (alert card) vorgesehen ist, um wichtige Risiken zu referenzieren und darauf hinzuweisen, dass ein Patient mit Belatacept behandelt wird. In Abschnitt 3.4.4 erwähnt der pU diese Patienteninformationskarte, geht jedoch nicht auf deren Inhalt ein.“</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die in jeder Packung enthaltenen Patient Alert Card (Patienteninformationskarte) wurde im Rahmen des Abschnittes 3.4 im Dossier mehrfach und an allen relevanten Stellen erwähnt. Sie dient der Information des Patienten über die Behandlung mit Belatacept und beinhaltet keine zusätzlichen Informationen. Der komplette Inhalt der Patientenkarte ist in den Bewertungsunterlagen auf der EMA Website bei den Produktinformationen frei zugänglich (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002098/WC500108355.pdf; Link überprüft 26.10.2015). Zur Information ist dieser Stellungnahme eine farbige Kopie der Patienteninformationskarte (alert card) als PDF-Druckfile beigelegt (Bristol-Myers Squibb, 2011).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Informative Kenntnisnahme der Inhalte der Patienteninformationskarte (alert card), die auch vollumfänglich im frei zugänglichen E-PAR enthalten ist.</p>	
S. 16, Z. 22ff	<p>4. 3-Jahres Ergebnisse zur Stärkung der Aussagesicherheit</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>„Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation um eine Langzeittherapie handelt, wurde von den beiden letzten Datenschnitten (60 Monate nach Transplantation [im Weiteren kurz: Monat 60] und Monat 84) in der aktuellen Nutzenbewertung derjenige zu Monat 84 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</i></p>	<p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Belatacept vom 16. Januar 2012, dem die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Monat 36 der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT zugrunde lagen, legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten (60 Monate und 84 Monate nach Transplantation) dieser beiden Studien vor. Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation um eine</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24, Z. 15	<p><i>Für die Ableitung eines Zusatznutzens waren nur Daten zu Monat 84 relevant.“</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Das IQWiG weist in seiner Stellungnahme richtigerweise daraufhin, dass es sich bei immunsuppressiver Therapie nach Organtransplantation um eine dauerhafte Therapie handelt. Folglich sind die Langzeitdaten aus RCTs in Hinblick auf die Bewertung eines Zusatznutzens von Belatacept-LI von entscheidender Bedeutung. Das IQWiG fokussiert jedoch in seiner Analyse ausschließlich auf die Daten zu Monat 84 und lässt andere Datenschnitte, auch die zu Monat 36, unberücksichtigt.</p> <p>Nach Auffassung von BMS sollten auch frühere Datenschnitte, besonders die zu Monat 36, ergänzend zur Bewertung der Nutzenaussagen herangezogen werden, da zum Zeitpunkt Monat 36 neue Auswertungen vorgelegt wurden.</p> <p>Die vom BMS in diesem Dossier vorgelegten Daten des 3-Jahresschnittes enthalten neue Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen, die für die erste Nutzenbewertung noch nicht vorlagen, insbesondere Analysen der Niereninsuffizienz in Stadien 4 und 5. So konnte gezeigt werden, dass das Relative Risiko (RR) für diesen Endpunkt bereits nach 36 Monaten sowohl in einzelnen Studienpopulationen als auch in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI belegt. Dieser Unterschied hat Bestand; er ist auch zu Monat 60 und zu Monat 84 eindrucksvoll vorhanden. In der Studie IM 103008 konnte gezeigt wer-</p>	Langzeittherapie handelt, werden der Bewertung zum Zusatznutzen die Ergebnisse zu Monat 84 zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den, dass sich in der Langzeit-Beobachtung (M60, M84) die konstant bessere Nierenfunktion in der Belatacept-LI Behandlungsgruppe in ein verbessertes Patienten- und Transplantatüberleben transformiert.</p> <p>Die 3-Jahresdaten aus der primären ITT-Population stärken damit die Aussagesicherheit und die Konsistenz der Langzeitergebnisse. Ihre Berücksichtigung ist notwendig, um die zeitliche Dimension des Zusatznutzens adäquat zu würdigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Frühere Datenschnitte (36 und 60 Monate) zur Bewertung des Zusatznutzens heranziehen.</p>	
S. 19, Z. 1ff S. 56, Z. 33f S. 12, Tab. 5	<p>5. Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Monat 84 auf Studienebene</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG stuft das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Monat 84 auf Studienebene als hoch ein (2.7.2.3.2 Studienpool, Seite 56; vgl. dazu auch 2.3.2 Studiencharakteristika, Tabelle 5, Seite 12)</p> <p>Dies wird damit begründet, dass in der Extensionsphase (nach Monat 36) eine unbekannte Anzahl an Patienten im Behandlungsarm Belatacept-LI nicht zulassungskonform und im Behandlungsarm Ciclosporin A nicht gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie behandelt wurde. Weiterhin wurde angemerkt, dass unbekannt ist, ob sich die Anteile der Patienten zwischen den Behandlungsarmen bedeutsam unterscheiden.</p>	<p>Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>In der Extensionsphase der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT endete die Beobachtungszeit der Patienten für alle Endpunkte bei Therapieabbruch (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) oder 8 Wochen nach Therapieabbruch (UE). Die Entscheidung für einen Therapieabbruch wird individuell aufgrund des jeweiligen Zustands des Patienten getroffen und ist somit nicht zufällig. Da sich die Anteile an Therapieabbrüchen zwischen den beiden bewertungsrelevanten Behandlungsarmen der Studie BENEFIT sowie der Studie BENEFIT-EXT unterscheiden (44,9% im Belatacept-Arm und 63,5% im Ciclosporin-Arm), ist von unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen auszugehen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>BMS möchte zunächst hierzu festhalten, dass unter endpunktübergreifenden Verzerrungs- Aspekten (bzw. solche, die das Potenzial für eine Verzerrung haben) solche zu verstehen sind, die eine Verzerrung des Effektschätzers bewirken können, also die "interne Validität" der Studie betreffen. Die Analyse einer RCT kann aber nicht per se als (potentiell) verzerrt beurteilt werden, nur weil es keine strikte Übereinstimmung mit den Vorgaben der Fachinformation gibt. BMS sieht Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext oder die Zulassungskonformität betreffen, nicht als Teil dieser endpunktübergreifenden Bewertung an. Für beide BENEFIT-Studien ist die interne Validität als hoch einzustufen, die jeweiligen Effektschätzer sind nicht als verzerrt anzusehen.</p> <p>Gleichwohl stimmt BMS dem IQWiG zu, dass in der Extensionsphase sowohl eine Reduktion der Steroide als auch eine Ersetzung von MMF möglich war. Die Ergänzung zum Studienprotokoll erlaubte Patienten aller Behandlungsgruppen bei einer MMF-Intoleranz dieses zu ersetzen bzw. auf Entscheidung des Prüfarzts Kortikosteroide zu reduzieren oder abzusetzen. Das IQWiG bemängelt, dass Angaben dazu fehlen, wie viele Patienten von diesen Abweichungen betroffen waren. Diese Angaben werden im Folgenden nachgereicht:</p> <p>Um die Zahl der Patienten zu ermitteln, die im Behandlungsarm Belatacept-LI nicht zulassungskonform und im Behandlungsarm Ciclosporin A nicht gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie be-</p>	<p>men auszugehen, die sich anhand der bekannten Anzahl an Therapieabbrüchen zu den Monaten 36, 60 und 84 abschätzen lässt; demnach ist davon auszugehen, dass die Beobachtungszeit im Ciclosporin-Arm kürzer ist als im Belatacept-Arm (ca. zwischen 77 und 89% der Beobachtungszeit im Belatacept-Arm). Somit sind die Ergebnisse für alle bewertungsrelevanten Endpunkte durch die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei informativer Zensierung oder unklarem Anteil fehlender Werte beeinflusst.</p> <p>Es wird daher von einem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene ausgegangen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 sind nicht geeignet, die diesbezüglich bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da die vorgelegten Auswertungen lediglich auf Basis der stetigen Messwerte der GFR durchgeführt wurden und somit keine Aussagen zum interessierten Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 erlauben.</p> <p>Zudem führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse zu Endpunkten mit subjektiver Komponente wie der mehrheitlich als nicht schwerwiegende UE dokumentierten Infektionen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Bei MMF-Intoleranz durften in der Extensionsphase (nach Monat</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handelt wurden, erfolgte eine Auswertung der Datenbank für das Zeitintervall nach Monat 36 bis Monat 84. Es wurden ermittelt:</p> <p>6. Die Zahl der Patienten, bei denen im beschriebenen Zeitraum MMF abgesetzt und durch Azathioprin oder Sirolimus ersetzt wurde</p> <p>6. Die Zahl der Patienten, bei denen im beschriebenen Zeitraum Kortikosteroide abgesetzt oder in täglichen Dosen unter 2,5mg Prednisolon-Äquivalent eingesetzt wurden.</p> <p>Für alle Patienten unter Beobachtung lagen Angaben zur begleitenden Immunsuppression vor. Es wurden Patienten ermittelt, bei denen im Intervall nach Monat 36 bis Monat 84 permanent oder vorübergehend MMF abgesetzt und durch Azathioprin oder Sirolimus ersetzt worden war (Tabelle 1). Ebenfalls wurden Patienten ermittelt, bei denen im Intervall nach Monat 36 bis Monat 84 Kortikosteroide permanent oder vorübergehend abgesetzt oder in einer täglichen Dosis unter 2,5mg verabreicht worden waren (Tabelle 2). Im Sinne einer konservativen Schätzung wurde davon ausgegangen, dass bei Patienten, für die kein numerischer Eintrag zu Kortikosteroid-Dosis vorlag, die Kortikosteroide abgesetzt worden waren. Als Bezugsgröße für die Prozentuierung wurde die Zahl der Patienten verwendet, die in der Extensionsphase der Studien eingetreten waren.</p>	<p>36) als Ersatz Sirolimus und Azathioprin verabreicht und Kortikosteroide unterhalb der Mindestdosis verabreicht oder abgesetzt werden. Dieses Vorgehen weicht im Belatacept-Arm von der Fachinformation und im Ciclosporin-A-Arm von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Aus den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ging nicht hervor, wie viele Patienten von dieser Abweichung betroffen waren. Den mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Angaben ist zu entnehmen, dass der Anteil der Patienten im Belatacept-Arm, bei denen MMF durch Azathioprin oder Sirolimus ersetzt wurde oder bei denen Kortikosteroide unter 2,5 mg/Tag dosiert oder abgesetzt wurden, maximal 4,8% (Studie BENEFIT) bzw. 2,7% (Studie BENEFIT-EXT) sowie im Ciclosporin-Arm 5,1% (Studie BENEFIT) bzw. 3,3% (Studie BENEFIT-EXT) beträgt. Die Gründe für eine Umstellung wurden nicht erfasst. Da der Anteil der Patienten mit Abweichung von der Fachinformation zu Belatacept bzw. von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gering ist und sich nicht deutlich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet, ist insgesamt nicht davon auszugehen, dass diese Abweichungen einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse der Exentionsphase (nach Monat 36) hat.</p> <p>Zu dem der Bewertung zugrunde gelegten Zeitpunkt (Monat 84 nach Transplantation) lagen keine Sensitivitätsanalysen (altersstandardisierte Auswertungen) vor; somit ist unbekannt, ob die Effektschätzer zu Monat 84 nach direkter Standardisierung maßgeblich von den Daten zu Monat 36 abweichen würden.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>Tabelle 1: Patienten, bei denen MMF durch Azathioprin oder Sirolimus ersetzt wurde</p> <table border="1" data-bbox="277 560 1149 847"> <thead> <tr> <th></th> <th>Belatacept-LI n (%)</th> <th>Ciclosporin A n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studie IM 103008</td> <td>N=165</td> <td>N=137</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 (3,0%)</td> <td>1 (0,7%)</td> </tr> <tr> <td>Studie IM 103027</td> <td>N=113</td> <td>N=90</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3 (2,7%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>LI: less intensive regimen; N: Anzahl Patienten zu Beginn der Extensi- onsphase; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015b)</p> <p>Tabelle 2: Patienten, bei denen Kortikosteroide unter 2,5mg/Tag dosiert oder abgesetzt wurden</p> <table border="1" data-bbox="277 1110 1149 1394"> <thead> <tr> <th></th> <th>Belatacept-LI n (%)</th> <th>Ciclosporin A n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studie IM 103008</td> <td>N=165</td> <td>N=137</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3 (1,8%)</td> <td>6 (4,4%)</td> </tr> <tr> <td>Studie IM 103027</td> <td>N=113</td> <td>N=90</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0 (0%)</td> <td>3 (3,3%)</td> </tr> </tbody> </table>		Belatacept-LI n (%)	Ciclosporin A n (%)	Studie IM 103008	N=165	N=137		5 (3,0%)	1 (0,7%)	Studie IM 103027	N=113	N=90		3 (2,7%)	0 (0%)		Belatacept-LI n (%)	Ciclosporin A n (%)	Studie IM 103008	N=165	N=137		3 (1,8%)	6 (4,4%)	Studie IM 103027	N=113	N=90		0 (0%)	3 (3,3%)	<p>Es verbleiben somit insgesamt Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studien BENFIT und BENEFIT-EXT aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotentials, trotz der methodischen Güte der Studien, zu dem bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt Monat 84. Eine Einstufung als Beleg ist daher nicht gerechtfertigt.</p>
	Belatacept-LI n (%)	Ciclosporin A n (%)																														
Studie IM 103008	N=165	N=137																														
	5 (3,0%)	1 (0,7%)																														
Studie IM 103027	N=113	N=90																														
	3 (2,7%)	0 (0%)																														
	Belatacept-LI n (%)	Ciclosporin A n (%)																														
Studie IM 103008	N=165	N=137																														
	3 (1,8%)	6 (4,4%)																														
Studie IM 103027	N=113	N=90																														
	0 (0%)	3 (3,3%)																														

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>LI: less intensive regimen; N: Anzahl Patienten zu Beginn der Extensi- onsphase; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>(Bristol-Myers Squibb, 2015c)</p> <p>Tabelle 3: Patienten, bei denen MMF durch Azathioprin oder Sirolimus ersetzt wurde oder bei denen Kortikosteroide unter 2,5mg/Tag dosiert oder abgesetzt wurden</p> <table border="1" data-bbox="277 772 1151 1059"> <thead> <tr> <th></th> <th>Belatacept-LI n (%)</th> <th>Ciclosporin A n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studie IM 103008</td> <td>N=165</td> <td>N=137</td> </tr> <tr> <td></td> <td>8 (4,8%)</td> <td>7 (5,1%)</td> </tr> <tr> <td>Studie IM 103027</td> <td>N=113</td> <td>N=90</td> </tr> <tr> <td></td> <td>6 (5,3%)</td> <td>3 (3,3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>LI: less intensive regimen; N: Anzahl Patienten zu Beginn der Extensi- onsphase; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>Quellen: (Bristol-Myers Squibb, 2015b; Bristol-Myers Squibb, 2015c)</p> <p>Zur Diskussion der potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zu Mo- nat 84 auf Studienebene wurden Auswertungen der Studien- Datenbanken durchgeführt. Die Absolutzahl sowie der Prozentsatz der Patienten, die abweichend von der Zulassungsinformation für</p>		Belatacept-LI n (%)	Ciclosporin A n (%)	Studie IM 103008	N=165	N=137		8 (4,8%)	7 (5,1%)	Studie IM 103027	N=113	N=90		6 (5,3%)	3 (3,3%)	
	Belatacept-LI n (%)	Ciclosporin A n (%)															
Studie IM 103008	N=165	N=137															
	8 (4,8%)	7 (5,1%)															
Studie IM 103027	N=113	N=90															
	6 (5,3%)	3 (3,3%)															

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Belatacept-LI bzw. von der festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt (Tabelle 3) wurden ist gering (3-8 Patienten, 3,3-5,3%). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind ebenfalls gering und erfüllen nicht die Kriterien statistischer Signifikanz.</p> <p>BMS stuft das Verzerrungspotenzial zu Monat 84 auf Studienebene durch Modifikationen der begleitenden immunsuppressiven Therapie (Ersatz von MMF durch Azathioprin oder Sirolimus, Absetzen der Kortikosteroide oder Verabreichung der Kortikosteroide in einer täglichen Dosis von weniger als 2,5mg) als gering ein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für alle Datenschnitte als niedrig anzusehen.</p>	
S. 61, Z. 31ff	<p>6. Änderung der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Monat 84 (auf Endpunktebene) dahingehend, dass das Verzerrungspotenzial zwar gesehen wird, jedoch aufgrund von Zusatzanalysen in seiner Richtung und seiner Stärke so eingeschätzt wird, dass es nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Nutzensaussagen zum Endpunkt CKD-Stadium 4/5 führt.</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG stuft das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Niereninsuffizienz im <i>Chronic Kidney Disease</i> (CKD) Stadium 4/5 wegen des Anteils an fehlenden Werten von über 10 % zu Monat 36</p>	Siehe Ausführungen, Seite S.42/43 ff.

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 63, Z. 1ff	<p>als hoch ein (Punkt 2.7.2.4.2).</p> <p>Zusätzlich wurden die Analysen zu Monat 84 als hoch verzerrt eingestuft, da die Voraussetzung für das Cox-Modell, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, potenziell nicht gegeben ist.</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Um fehlende Werte und Patienten mit Studienabbruch zu Beginn der Extensionsphase sowie das <i>Intention-to-treat</i>-Prinzip angemessen zu berücksichtigen hat BMS Time-to-Event-Analysen für die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität über den gesamten Studienzeitraum (84 Monate) verwendet. Das IQWiG folgt diesem Vorgehen, merkt aber zugleich an, dass das Verzerrungspotenzial für die Zeit bis zum Auftreten einer Niereninsuffizienz im CKD Stadium 4/5 wegen des Anteils an fehlenden Werten von über 10 % als hoch einzustufen sei.</p> <p>Die Analysen des Endpunkts Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 basieren auf den Resultaten zur Nierenfunktion beurteilt anhand der errechneten glomerulären Filtrationsrate (cGFR). Aussagen zum Verzerrungspotenzial des Endpunkts cGFR lassen sich somit auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CKD-Stadium 4/5 übertragen.</p> <p>Um die Robustheit der im Dossier präsentierten Ergebnisse zur cGFR und die Auswirkung einer potenziellen Verzerrung durch fehlende cGFR-Werte zu untersuchen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Sensitivitätsanalyse 1: Untersuchung der Nierenfunktion im Zeitverlauf anhand von repeated measures Analysen in Modellen mit gemischten Effekten (MMRM; PROC MIXED)</p> <p>2. Sensitivitätsanalyse 2: Deskriptive Analyse der terminalen Nierenfunktionswerte für Patienten, die die Studie vorzeitig abbrechen.</p> <p>Sensitivitätsanalyse 1: Modelle mit gemischten Effekten für die Nierenfunktion</p> <p>Eine Möglichkeit, fehlende Werte bei der Analyse longitudinal gemessener kontinuierlicher Daten zu berücksichtigen bietet das <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM), das eine Alternative zur klassischen Varianzanalyse (ANOVA) darstellt. Während die ANOVA (z.B. mit PROC GLM) eine <i>complete case</i> Analyse ist, also eine Analyse, bei der Beobachtungen mit fehlenden Messungen aus der Datenmatrix gestrichen werden, stellt die MMRM-Analyse eine vollständige und flexible Art der Analyse longitudinaler Daten auch bei fehlenden Werten dar (Molenberghs, 2007).</p> <p>Das MMRM berücksichtigt zum einen die Tatsache, dass Messwerte innerhalb eines Patienten stärker korreliert sind, und zum anderen, dass Messungen näher zusammenliegender Untersuchungszeitpunkte stärker korreliert sind als solche, die weiter auseinanderliegen. Patienten werden nicht von der Analyse ausgeschlossen, wenn für sie Messungen wiederholt fehlen. Stattdessen werden Daten aller Patienten zu allen Zeitpunkten eingeschlossen. Unter der <i>missing at random</i> Annahme – die für den vorliegenden Datensatz plausibel erscheint – kann von einer unverzerrten Schätzung</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgegangen werden (European Medicines Agency (EMA), 2010). Beim Umgang mit fehlenden Werten wird eine Analyse auf Basis eines MMRM gegenüber einer LOCF-Analyse vermehrt bevorzugt eingesetzt (Molenberghs, 2007).</p> <p>Die hier vorgelegten Analysen umfassen zum einen eine <i>repeated measures</i> Analyse (PROC MIXED), bei der Zeit als CLASS Variable (fester Faktor) in das Modell eingeschlossen wurde sowie eine Analyse, bei der die Zeit als zufälliger Effekt in das Modell einging. Bei der Modellierung wurde jeweils die unstrukturierte Kovarianzstruktur angenommen. Bei Nicht-Konvergenz wurde alternativ die Toeplitz Kovarianzmatrix angenommen.</p> <p>Das erste Modell schließt die Faktoren Behandlung, Zeit (kategorial, als CLASS-Variable) sowie die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit ein. Darüber hinaus wurde keine zusätzliche Adjustierung vorgenommen, um nicht durch fehlende Werte in Kovariablen den Ausschluss von Beobachtungen herbeizuführen. Zu jedem der betrachteten Zeitpunkte wurde der Unterschied der cGFR zwischen den Behandlungsarmen sowie das zugehörige 95%-Konfidenzintervall geschätzt. Es wurden sowohl Analysen mit Imputation als auch ohne Imputation (cGFR=0) für Patienten mit Tod oder Transplantatverlust durchgeführt. Während die Analyse mit Imputation primär dem Vergleich der MMRM-Analysen mit den in den jeweiligen Studienberichten dargestellten Analysen dient, ist die Analyse ohne Imputation eher von praktischer Relevanz.</p> <p>Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Schätzer für die mittlere cGFR in</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	<p>den beiden Behandlungsgruppen sowie die Schätzer für die Behandlungsunterschiede mit und ohne Imputation der cGFR durch Null für Patienten mit Tod oder Transplantatverlust. Sowohl in der Studie IM103008 als auch in der Studie IM103027 zeigte sich im Behandlungsarm Belatacept-LI zu allen Zeitpunkten eine deutlich und signifikant bessere mittlere Nierenfunktion als im Behandlungsarm Ciclosporin A (jeweils $p \leq 0,0040$). Die jeweiligen Schätzer für den Behandlungsunterschied sind in ihrer Richtung, Signifikanz und insbesondere auch in ihrer Stärke weitgehend konsistent mit den Ergebnissen der Primäranalyse. Zum Zeitpunkt 84 Monate ist der im MMRM geschätzte Behandlungseffekt sogar stärker als der auf <i>complete cases</i> basierende Effektschätzer aus der Primäranalyse. Die MMRM-Analysen stützten somit die Ergebnisse der primären Analyse und deuten insbesondere nicht auf eine Verzerrung zugunsten von Belatacept-LI hin.</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt Nierenfunktion cGFR (ml/min/1,73m²) aus MMRM (ohne Imputation)</p> <table border="1" data-bbox="286 1118 1144 1364"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>Bela-LI</th> <th>CsA</th> <th colspan="3">Differenz Bela-LI vs. CsA</th> </tr> <tr> <th>MW (SE)</th> <th>MW (SE)</th> <th>MW (SE)</th> <th>95%-KI</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IM103008</td> <td>N=226</td> <td>N=215</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Monat 1</td> <td>61,53 (1,48)</td> <td>49,04 (1,52)</td> <td>12,49 (2,12)</td> <td>[8,32; 16,65]</td> <td><0,0001</td> </tr> </tbody> </table>		Bela-LI	CsA	Differenz Bela-LI vs. CsA			MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	95%-KI	p-Wert	Studie						IM103008	N=226	N=215				Monat 1	61,53 (1,48)	49,04 (1,52)	12,49 (2,12)	[8,32; 16,65]	<0,0001	
	Bela-LI		CsA	Differenz Bela-LI vs. CsA																											
	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	95%-KI	p-Wert																										
Studie																															
IM103008	N=226	N=215																													
Monat 1	61,53 (1,48)	49,04 (1,52)	12,49 (2,12)	[8,32; 16,65]	<0,0001																										

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Monat 12	65,95 (1,32)	52,48 (1,34)	13,47 (1,88)	[9,77; 17,17]	<0,0001	
	Monat 24	67,90 (1,32)	51,26 (1,36)	16,64 (1,90)	[12,91; 20,36]	<0,0001	
	Monat 36	68,94 (1,34)	48,59 (1,39)	20,35 (1,93)	[16,56; 24,15]	<0,0001	
	Monat 60	70,28 (1,47)	46,85 (1,60)	23,44 (2,17)	[19,17; 27,71]	<0,0001	
	Monat 84	72,15 (1,65)	44,86 (1,86)	27,29 (2,49)	[22,41; 32,17]	<0,0001	
	Studie IM103027	N=174	N=179				
	Monat 1	39,89 (1,4)	32,13 (1,36)	7,76 (1,95)	[3,93; 11,59]	<0,0001	
	Monat 12	47,81 (1,35)	40,33 (1,35)	7,49 (1,91)	[3,74; 11,23]	<0,0001	
	Monat 24	49,03 (1,42)	39,42 (1,42)	9,61 (2,01)	[5,66; 13,55]	<0,0001	
	Monat 36	50,11 (1,4)	38,01 (1,42)	12,1 (2)	[8,18; 16,03]	<0,0001	
	Monat 60	54,41 (2,2)	34,4 (2,39)	20,01 (3,25)	[13,63; 26,38]	<0,0001	
	Monat 84	55,41	34,28	21,13	[14,71;	<0,0001	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<p style="text-align: center;">(2,2) (2,41) (3,27) 27,55]</p> <p>MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell enthält die Faktoren Behandlung, Zeit (kategorial als CLASS Variable) sowie die Interaktion von Behandlung und Zeit.</p> <p>Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen); CsA: Ciclosporin A</p> <p>Quelle. (Bristol-Myers Squibb, 2015d)</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse zum Endpunkt Nierenfunktion cGFR (ml/min/1,73m²) aus MMRM (mit Imputation*)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bela-LI</th> <th>CsA</th> <th colspan="3">Differenz Bela-LI vs. CsA</th> </tr> <tr> <th></th> <th>MW (SE)</th> <th>MW (SE)</th> <th>MW (SE)</th> <th>95%-KI</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studie</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IM103008</td> <td>N=226</td> <td>N=215</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Monat 1</td> <td>61,56 (1,70)</td> <td>48,17 (1,73)</td> <td>13,39 (2,43)</td> <td>[8,64; 18,15]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Monat 12</td> <td>63,83 (1,72)</td> <td>49,80 (1,74)</td> <td>14,03 (2,44)</td> <td>[9,24; 18,82]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Monat 24</td> <td>64,80 (1,73)</td> <td>47,11 (1,76)</td> <td>17,68 (2,47)</td> <td>[12,84; 22,53]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Monat 36</td> <td>65,15 (1,75)</td> <td>44,26 (1,80)</td> <td>20,89 (2,51)</td> <td>[15,97; 25,80]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Monat 60</td> <td>65,16</td> <td>39,07</td> <td>26,09</td> <td>[20,96;</td> <td><0,0001</td> </tr> </tbody> </table>		Bela-LI	CsA	Differenz Bela-LI vs. CsA				MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	95%-KI	p-Wert	Studie						IM103008	N=226	N=215				Monat 1	61,56 (1,70)	48,17 (1,73)	13,39 (2,43)	[8,64; 18,15]	<0,0001	Monat 12	63,83 (1,72)	49,80 (1,74)	14,03 (2,44)	[9,24; 18,82]	<0,0001	Monat 24	64,80 (1,73)	47,11 (1,76)	17,68 (2,47)	[12,84; 22,53]	<0,0001	Monat 36	65,15 (1,75)	44,26 (1,80)	20,89 (2,51)	[15,97; 25,80]	<0,0001	Monat 60	65,16	39,07	26,09	[20,96;	<0,0001	
	Bela-LI	CsA	Differenz Bela-LI vs. CsA																																																					
	MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)	95%-KI	p-Wert																																																			
Studie																																																								
IM103008	N=226	N=215																																																						
Monat 1	61,56 (1,70)	48,17 (1,73)	13,39 (2,43)	[8,64; 18,15]	<0,0001																																																			
Monat 12	63,83 (1,72)	49,80 (1,74)	14,03 (2,44)	[9,24; 18,82]	<0,0001																																																			
Monat 24	64,80 (1,73)	47,11 (1,76)	17,68 (2,47)	[12,84; 22,53]	<0,0001																																																			
Monat 36	65,15 (1,75)	44,26 (1,80)	20,89 (2,51)	[15,97; 25,80]	<0,0001																																																			
Monat 60	65,16	39,07	26,09	[20,96;	<0,0001																																																			

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>(1,81)</td> <td>(1,89)</td> <td>(2,61)</td> <td>31,21]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Monat 84</td> <td>63,35 (1,87)</td> <td>36,62 (2,00)</td> <td>26,73 (2,74)</td> <td>[21,36; 32,10]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Studie IM103027</td> <td>N=174</td> <td>N=179</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Monat 1</td> <td>39,44 (1,81)</td> <td>31,78 (1,76)</td> <td>7,66 (2,53)</td> <td>[2,71; 12,61]</td> <td>0,0024</td> </tr> <tr> <td>Monat 12</td> <td>44,13 (1,83)</td> <td>36,14 (1,79)</td> <td>8,00 (2,56)</td> <td>[2,97; 13,02]</td> <td>0,0018</td> </tr> <tr> <td>Monat 24</td> <td>43,24 (1,84)</td> <td>34,44 (1,82)</td> <td>8,81 (2,59)</td> <td>[3,73; 13,88]</td> <td>0,0007</td> </tr> <tr> <td>Monat 36</td> <td>42,46 (1,86)</td> <td>32,06 (1,86)</td> <td>10,40 (2,63)</td> <td>[5,24; 15,56]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Monat 60</td> <td>41,45 (1,91)</td> <td>27,39 (1,98)</td> <td>14,06 (2,75)</td> <td>[8,66; 19,46]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Monat 84</td> <td>36,30 (1,96)</td> <td>25,46 (2,10)</td> <td>10,84 (2,87)</td> <td>[5,21; 16,46]</td> <td>0,0002</td> </tr> </table>		(1,81)	(1,89)	(2,61)	31,21]		Monat 84	63,35 (1,87)	36,62 (2,00)	26,73 (2,74)	[21,36; 32,10]	<0,0001	Studie IM103027	N=174	N=179				Monat 1	39,44 (1,81)	31,78 (1,76)	7,66 (2,53)	[2,71; 12,61]	0,0024	Monat 12	44,13 (1,83)	36,14 (1,79)	8,00 (2,56)	[2,97; 13,02]	0,0018	Monat 24	43,24 (1,84)	34,44 (1,82)	8,81 (2,59)	[3,73; 13,88]	0,0007	Monat 36	42,46 (1,86)	32,06 (1,86)	10,40 (2,63)	[5,24; 15,56]	<0,0001	Monat 60	41,45 (1,91)	27,39 (1,98)	14,06 (2,75)	[8,66; 19,46]	<0,0001	Monat 84	36,30 (1,96)	25,46 (2,10)	10,84 (2,87)	[5,21; 16,46]	0,0002	
	(1,81)	(1,89)	(2,61)	31,21]																																																				
Monat 84	63,35 (1,87)	36,62 (2,00)	26,73 (2,74)	[21,36; 32,10]	<0,0001																																																			
Studie IM103027	N=174	N=179																																																						
Monat 1	39,44 (1,81)	31,78 (1,76)	7,66 (2,53)	[2,71; 12,61]	0,0024																																																			
Monat 12	44,13 (1,83)	36,14 (1,79)	8,00 (2,56)	[2,97; 13,02]	0,0018																																																			
Monat 24	43,24 (1,84)	34,44 (1,82)	8,81 (2,59)	[3,73; 13,88]	0,0007																																																			
Monat 36	42,46 (1,86)	32,06 (1,86)	10,40 (2,63)	[5,24; 15,56]	<0,0001																																																			
Monat 60	41,45 (1,91)	27,39 (1,98)	14,06 (2,75)	[8,66; 19,46]	<0,0001																																																			
Monat 84	36,30 (1,96)	25,46 (2,10)	10,84 (2,87)	[5,21; 16,46]	0,0002																																																			
	<p>MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Das Modell enthält die Faktoren Behandlung, Zeit (kategorial als CLASS Variable) sowie die Interaktion von Behandlung und Zeit.</p> <p>*Imputation der cGFR durch Null für Patienten mit Tod oder Transplantatverlust.</p> <p>Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen); CsA: Ciclosporin A</p>																																																							

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

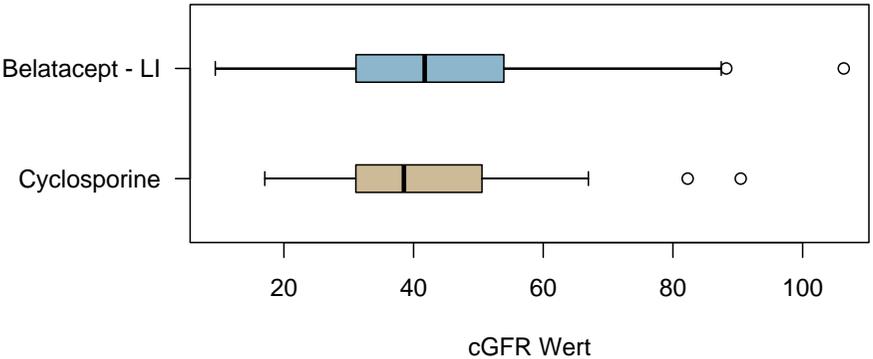
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015e)</p> <p>Das zweite Modell, ein lineares gemischtes Modell (<i>Linear Mixed Model</i>), wurde - basierend auf den Resultaten des MMRM - zur Schätzung der Steigungen (<i>slopes</i>) der cGFR-Kurven der Behandlungsarme verwendet. Dieses Modell ging von zufälligen Regressionskonstanten (<i>Intercepts</i>) aus und schloss Behandlung (fixer Effekt), Zeit in Jahren als kontinuierliche Variable (zufälliger Effekt) und die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit ein. Fehlende cGFR-Werte für Patienten mit Tod oder Transplantatverlust wurden nicht mit Null ersetzt.</p> <p>Für die Studie IM103008 betrug die geschätzte Steigung der cGFR-Kurve im Zeitintervall von Monat 1 bis Monat 84 im Behandlungsarm Belatacept-LI 1,39 ml/min/1,73 m² (95%-KI: [0,93; 1,84]) und im Behandlungsarm Ciclosporin A -1,04 ml/min/1,73 m² (95%-KI: [-1,53; -0,54]). Das heißt, während bei Belatacept-LI im Mittel von einer Verbesserung der Nierenfunktion von jährlich 1,39 ml/min/1,73 m² verglichen mit dem Wert zu Monat 1 ausgegangen werden kann, verschlechtert sich die Nierenfunktion im Behandlungsarm Ciclosporin A um durchschnittlich 1,04 ml/min/1,73 m² pro Jahr relativ zum Wert zu Monat 1. Der geschätzte Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Belatacept-LI (p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Zeit <0,001). Für die Studie IM103027 ergaben die entsprechenden Werte für Belatacept-LI 1,51 ml/min/1,73 m² (95%-KI: [1,02; 2,01]) bzw. für Ciclosporin A -0,01 ml/min/1,73 m² (95%-KI: [-0,55; 0,52]).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

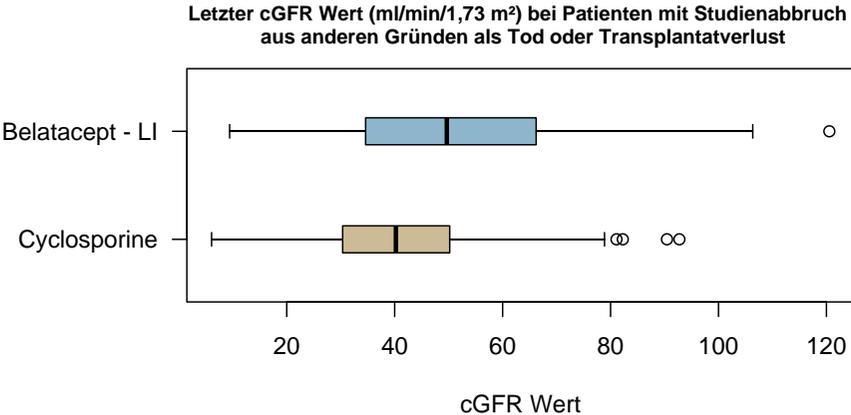
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Belatacept-LI (p-Wert für die Interaktion von Behandlung und Zeit <0,001).</p> <p>Zusammenfassend stimmen die Ergebnisse aus dem linearen gemischten Modell sehr gut mit denen des ANOVA-Modells überein. Deshalb ist nicht davon auszugehen, dass die in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1.4) des Dossiers präsentierten Daten zum Endpunkt cGFR relevant zugunsten von Belatacept-LI verzerrt sind. Die vorgelegten Analysen zu cGFR deuten insgesamt auf eine geringe Verzerrung hin. Folglich sind auch die Ergebnisse des auf der cGFR basierenden Endpunkts Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 mit hoher Aussagesicherheit bei der Nutzensaussage zu berücksichtigen.</p> <p>Sensitivitätsanalyse 2: Deskriptive Analysen der terminalen Nierenfunktion</p> <p>In beiden Belatacept-LI Studien lag der Anteil der Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch - und somit der Anteil fehlender cGFR-Werte - oberhalb von 10%. Um den Einfluss fehlender Messungen dieser Patienten auf die Verzerrung des Endpunkts Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu überprüfen, wurde der terminale Nierenfunktionswert (letzter erhobener cGFR-Wert) der Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch untersucht.</p> <p>Rationale: Die letzte Messung vor Zensurierung dieser Patienten dient als Indikator für die Wahrscheinlichkeit, mit der diese bei weiterer Beobachtung innerhalb der Studie eine Niereninsuffizienz im</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

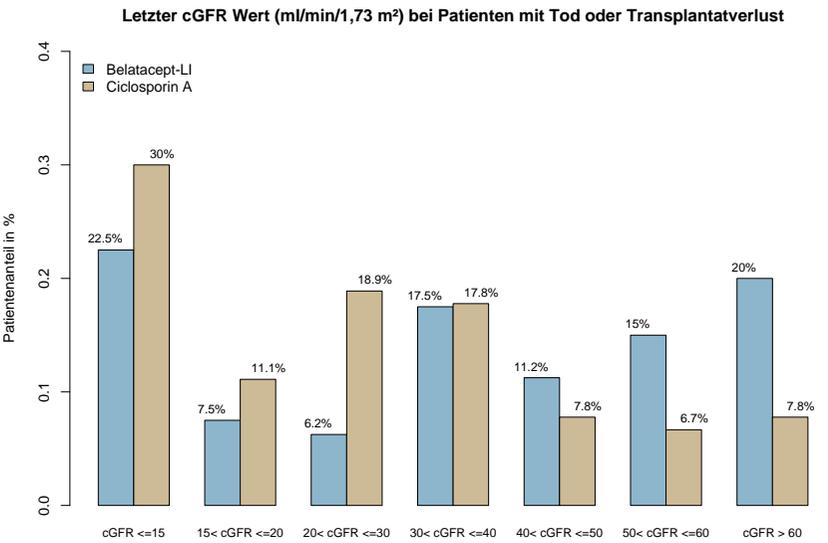
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CKD-Stadium 4 bzw. 5 entwickelt hätten. Dabei wird angenommen, dass die weitere Entwicklung des cGFR-Werts nach Zensierung unabhängig vom Behandlungsarm ist.</p> <p>Es wurden Patientengruppen mit verschiedenen Zensierungsgründen untersucht:</p> <ol style="list-style-type: none">1 Patienten, die Monat 36 abgeschlossen haben, aber nicht in LTE übergetreten sind.2 Patienten mit Studienabbruch aus anderen Gründen als Tod oder Transplantatverlust.3 Patienten mit Tod oder Transplantatverlust. <p>Alle nachfolgenden Grafiken Abbildung 1, Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen deskriptive Analysen der terminalen Nierenfunktion. Dabei wurden die beiden Belatacept-LI Studien, jeweils für die Arme Belatacept-LI und Ciclosporin A, zusammengefasst.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 1: Patienten, die Monat 36 abgeschlossen haben, aber nicht in LTE übergetreten sind</p> <p style="text-align: center;">Letzter cGFR Wert (ml/min/1,73 m²) bei Patienten die Monat 36 abgeschlossen haben, aber nicht in LTE übergetreten sind</p>  <p style="text-align: center;">cGFR Wert</p> <p>Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015f)</p> <p>Die Zahl der Patienten aus den Studien IM103008 und IM103027, die diese zu Monat 36 abgeschlossen haben, aber nicht in die LTE übergetreten sind, ist unter Ciclosporin A (n=81) deutlich höher als unter Belatacept-LI (n=48). Die Boxplots (Abbildung 1) zeigen, dass der terminale Nierenfunktionswert unter Ciclosporin A (Median 38,5 ml/min/1,73 m²) deutlich niedriger als unter Belatacept-LI (Median 41,7 ml/min/1,73 m²) ist. Die potenzielle Verzerrung des</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>Effektschätzers zum CKD-Stadium 4/5 fällt somit nicht zugunsten sondern eher zuungunsten von Belatacept-LI aus.</p> <p>Abbildung 2: Patienten mit Studienabbruch aus anderen Gründen als Tod oder Transplantatverlust</p>  <p>Letzter cGFR Wert (ml/min/1,73 m²) bei Patienten mit Studienabbruch aus anderen Gründen als Tod oder Transplantatverlust</p> <table border="1"> <caption>Estimated data from Abbildung 2 box plot</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Min</th> <th>Q1</th> <th>Median</th> <th>Q3</th> <th>Max</th> <th>Outliers</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Belatacept - LI</td> <td>~15</td> <td>~35</td> <td>~49.7</td> <td>~65</td> <td>~105</td> <td>~115</td> </tr> <tr> <td>Cyclosporine</td> <td>~15</td> <td>~30</td> <td>~40.2</td> <td>~50</td> <td>~80</td> <td>~85, ~90</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015f)</p> <p>In der Patientenpopulation, die aus anderen Gründen als Tod oder Transplantatverlust zensiert wurde, ist noch deutlicher als in Punkt 1 zu erkennen (Abbildung 2): vor Studienabbruch haben Patienten unter Ciclosporin A (Median 40,2 ml/min/1,73 m²) eine wesentlich schlechtere Nierenfunktion als Patienten unter Belatacept-LI (Median 49,7 ml/min/1,73 m²). Eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt CKD-Stadium 4/5 wäre wiederum zuungunsten</p>	Group	Min	Q1	Median	Q3	Max	Outliers	Belatacept - LI	~15	~35	~49.7	~65	~105	~115	Cyclosporine	~15	~30	~40.2	~50	~80	~85, ~90	
Group	Min	Q1	Median	Q3	Max	Outliers																	
Belatacept - LI	~15	~35	~49.7	~65	~105	~115																	
Cyclosporine	~15	~30	~40.2	~50	~80	~85, ~90																	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																								
	<p>von Belatacept-LI zu sehen.</p> <p>Abbildung 3: Patienten mit Tod oder Transplantatverlust</p> <p>Letzter cGFR Wert (ml/min/1,73 m²) bei Patienten mit Tod oder Transplantatverlust</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>cGFR Wert (ml/min/1,73 m²)</th> <th>Belatacept-LI (%)</th> <th>Cyclosporin A (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cGFR <=15</td> <td>22.5%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>15 < cGFR <=20</td> <td>7.5%</td> <td>11.1%</td> </tr> <tr> <td>20 < cGFR <=30</td> <td>6.2%</td> <td>18.9%</td> </tr> <tr> <td>30 < cGFR <=40</td> <td>17.5%</td> <td>17.8%</td> </tr> <tr> <td>40 < cGFR <=50</td> <td>11.2%</td> <td>7.8%</td> </tr> <tr> <td>50 < cGFR <=60</td> <td>15%</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>cGFR > 60</td> <td>20%</td> <td>7.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015g)</p> <p>Das Histogramm (Abbildung 3) zeigt, dass Patienten, die aufgrund von Tod oder Transplantatverlust zensiert wurden, mit erwartungs-</p>	cGFR Wert (ml/min/1,73 m ²)	Belatacept-LI (%)	Cyclosporin A (%)	cGFR <=15	22.5%	30%	15 < cGFR <=20	7.5%	11.1%	20 < cGFR <=30	6.2%	18.9%	30 < cGFR <=40	17.5%	17.8%	40 < cGFR <=50	11.2%	7.8%	50 < cGFR <=60	15%	6.7%	cGFR > 60	20%	7.8%	
cGFR Wert (ml/min/1,73 m ²)	Belatacept-LI (%)	Cyclosporin A (%)																								
cGFR <=15	22.5%	30%																								
15 < cGFR <=20	7.5%	11.1%																								
20 < cGFR <=30	6.2%	18.9%																								
30 < cGFR <=40	17.5%	17.8%																								
40 < cGFR <=50	11.2%	7.8%																								
50 < cGFR <=60	15%	6.7%																								
cGFR > 60	20%	7.8%																								

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemäß hohen Anteilen einen sehr schlechten terminalen Nierenfunktionswert aufwiesen. Auch hier sieht man, dass der Patientenanteil mit schlechter Nierenfunktion (cGFR Wert<30) unter Ciclosporin A (60%) höher ist als unter Belatacept-LI (36%). Dagegen ist der Anteil der Patienten mit vergleichsweise guter letzter Nierenfunktion (cGFR>60) unter Belatacept-LI höher als unter Ciclosporin A (20% vs. 7,8%). Entsprechend haben Patienten unter Belatacept-LI bis zum Zeitpunkt ihres Todes oder Transplantatverlustes eine bessere Nierenfunktion, was ihnen länger eine schwerwiegende Beeinträchtigung durch Dialysepflichtigkeit (GFR<15 ml/min/1,73m²) erspart.</p> <p>Zieht man die Werte der terminalen Nierenfunktion als Hinweis für den weiteren Verlauf der cGFR heran, so ist unabhängig der Gründe, aus denen die Patienten zensiert wurden (und somit für die restliche Dauer der Studie keine verfügbaren Daten zur cGFR hatten) die Verzerrung des Effektschätzers des Endpunkts Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 angesichts der hohen Rate fehlender Werte nicht zugunsten der Belatacept-LI Gruppe zu vermuten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zur Diskussion der potenziellen Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 wurden zwei Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt cGFR durchgeführt: Modelle mit gemischten Effekten (MMRM) sowie deskriptive Analysen zur terminalen Nierenfunktion. Das MMRM bekräftigt die Ergebnisse des präspezifizierten ANOVA-Modells, da beide Modelle konsisten-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>te Trends zeigen. Anhand der Analysen der terminalen Nierenfunktion lässt sich ausschließen, dass die Richtung der Verzerrung des Endpunkts cGFR (und damit auch des Endpunkts Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5) zugunsten des Behandlungsarms Belatacept-LI ausfällt.</p> <p>BMS ist sich des Potenzials für Verzerrung aufgrund des Anteils an Patienten mit fehlenden cGFR-Werten von über 10% bewusst, auch wenn dies durch die lange Dauer der beiden Studien von jeweils 7 Jahren keine außergewöhnliche Erscheinung ist. Im Gegensatz zum Vorgehen des IQWiG, sieht BMS aber nicht die Notwendigkeit, die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu diesem Endpunkt herabzustufen. Es besteht eine sehr gute Übereinstimmung der im Dossier präsentierten Resultate und der in dieser Stellungnahme vorgelegten umfangreichen statistischen Sensitivitätsanalysen, die geeignet sind, fehlende Werte adäquat zu berücksichtigen. Daher ist von einer eher geringen Verzerrung durch fehlende Werte aufgrund hoher Studienabbruchraten auszugehen. Hinsichtlich der Richtung einer möglichen Verzerrung deuten die Sensitivitätsanalysen eher auf Verzerrungen zuungunsten von Belatacept-LI hin. Daher stuft BMS die Sicherheit der in Modul 4 des Dossiers getroffenen Nutzensaussagen für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 für beide präsentierten Datenschnitte (Monat 36 und Monat 84) als ausreichend hoch ein.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 65, Z. 16ff	<p>7. Der Endpunkt CKD-Stadium 4/5 ist als schwere Komplikation/Symptomatik zu sehen</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG macht in der Dossierbewertung A15-25 vom 13.10.2015 unter Punkt 2.7.2.4.3 „Ergebnisse“ zur Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 auf Seite 65 folgende Aussage: <i>„Dieser Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da sowohl Stadium 4 als auch 5 mit Symptomen verbunden sind. (National Kidney Foundation, 16) .Die Symptome werden im Stadium 4 als nicht schwerwiegend und im Stadium 5 als schwerwiegend eingeschätzt...“</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>CKD Stadium 4 wird als severely decreased GFR beschrieben (Levey et al., 2003; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members, 2013). Die Nierenleistung ist in Vergleich zum Normalwert um mindestens 70% reduziert (GFR 15-29 ml/min/1,73m²). Der Patient wird in diesem Stadium auf eine Nierenersatztherapie vorbereitet. Stadium 5 wird als „<i>kidney failure</i>“ beschrieben und geht mit einer Nierenersatztherapie einher (GFR<15 ml/min/1,73m²) (Levey et al., 2003; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members, 2013). In der Fachliteratur werden beide Stadien häufig als severe CKD stages oder</p>	<p>Die Ergebnisse werden unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als in ihrem Ausmaß beträchtliche Verringerung überwiegend nicht schwerwiegender Symptome bewertet.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>more severe CKD stages zusammengefasst (Marcen et al., 2009; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members, 2013). Wie das IQWiG richtigerweise feststellt sind beide Stadien im Gegensatz zu Stadien 1-3 mit Symptomen verbunden.</p> <p>In Bezug auf die CKD-Stadien bei nierentransplantierten Patienten lassen sich in der wissenschaftlichen Literatur folgende Angaben und Einschätzungen finden:</p> <p>Marcen et al. (Marcen et al., 2005) beschreiben in der Querschnittsanalyse einer nicht-selektierten Population von Patienten mit Nierentransplantat (12 Monate nach Transplantation) die Prävalenz des CKD-Stadium 4 mit 7,8% und des CKD-Stadium 5 mit 1,6%. In der folgenden Analyse werden die CKD-Stadien 4 und 5 als eine Entität angesprochen. Die CKD-Stadien 4/5 haben mit weitem Abstand das höchste Risiko für Transplantatverlust in der folgenden Dekade. Die CKD-Stadien 4/5 haben deutlich erhöhte Komplikationsraten für Hypertonie, Anämie, Hypertriglyceridämie, Hypocalcämie und Hyperphosphatämie (renale Knochenkrankung).</p> <p>Marcen et al. (Marcen et al., 2009) beschreiben in der Querschnittsanalyse einer nicht-selektierten Population von Patienten mit Nierentransplantat die Prävalenz des CKD-Stadium 4 mit 13% und des CKD-Stadium 5 mit 2,3%. Sowohl Patienten im CKD-Stadium 4 als auch Patienten im CKD-Stadium 5 zeigen erhöhte Raten von Anämie, Notwendigkeit einer EPO-Behandlung, Hypo-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>calcämie, Hypophosphatämie und metabolischer Azidose auf. Die Autoren klassifizieren sowohl CKD-Stadium 4 als auch CKD-Stadium 5 als „severe CKD“.</p> <p>Fernandez-Fresnedo et al. (Fernandez-Fresnedo et al., 2006) beschreiben in der Querschnittsanalyse einer nicht-selektierten Population von stabilen Patienten mit Nierentransplantat die Prävalenz des CKD-Stadium 4 mit 9% und des CKD-Stadium 5 mit 0,9%. Patienten in den CKD-Stadien 4 und 5 unterscheiden sich erheblich von den CKD-Stadien 1-3. Patienten in den CKD-Stadien 4 und 5 haben vergleichbare Prävalenzen für Anämie, EPO-Therapie, Hypocalcämie und Hyperphosphatämie.</p> <p>Karthikeyan et al. (Karthikeyan et al., 2004) beschreiben in der Querschnittsanalyse einer nicht-selektierten Population von Patienten mit Nierentransplantat mit einem minimalen Intervall von 6 Monaten nach Transplantation die Prävalenz des CKD-Stadium 4 mit 14,4% und des CKD-Stadium 5 mit 1,3%. Die Summe der Komplikationen infolge eingeschränkter Nierenfunktion (Hypertonie, Hypocalcämie, Hyperphosphatämie, Anämie, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie, Azidose) ist in den CKD-Stadien 4 und 5 vergleichbar und deutlich höher als in den CKD-Stadien 1-3.</p> <p>Ansell et al. (Ansell et al., 2007) vergleichen in einer großen Studie der UK Renal Registry den Status nierentransplanterter Patienten in unterschiedlichen CKD-Stadien mit dem Status von Dialysepatienten. Sie beschreiben in der Querschnittsanalyse einer nicht-selektierten Population von Patienten mit Nierentransplantat die</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prävalenz des CKD-Stadium 4 mit 15,7% und des CKD-Stadium 5 mit 3,1%. Sowohl Patienten im CKD-Stadium 4 als auch im CKD-Stadium 5 hatten einen höheren Grad von Hypertonie als Dialyspatienten. Für Patienten im CKD-Stadium 4 und 5 war die Ausprägung von Anämie, Hypocalcämie und Hyperphosphatämie vergleichbar der von Dialyspatienten. Die jährliche Reduktion der GFR war bei Patienten der CKD-Stadien 3, 4 und 5 vergleichbar und lag bei 1,1 bis 1,2 mL/min. 15,8% der Patienten mit CKD-Stadium 4 und 52,5% der Patienten mit CKD-Stadium 5 erlitten ein Ereignis von Transplantatverlust oder Tod innerhalb der folgenden 12 Monate. Die Autoren schlussfolgern, dass viele nierentransplantierte Patienten in den CKD-Stadien 4 und 5 in ihrem gesundheitlichen Status vergleichbar, wenn nicht schlechter gestellt sind als Dialyspatienten.</p> <p>In der Zusammenschau der Literatur wird deutlich, dass nierentransplantierte Patienten beim Erreichen der CKD-Stadien 4 und 5 ein erhebliches Ausmaß an gesundheitlichen Einschränkungen und Risiken aufweisen. Diese Symptome müssen sowohl im CKD-Stadium 4 als auch im CKD-Stadium 5 als schwerwiegend eingeschätzt werden.</p> <p>Der G-BA folgte dieser Einschätzung bereits bei der ersten Nutzenbewertung 2012. In der entsprechenden Stellungnahme heißt es:</p> <p><i>„Aufgrund der unmittelbar klinisch relevanten als auch subjektiv vom Patienten wahrnehmbaren Auswirkungen einer schweren Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 auf den Gesundheitszustand, wurde der Anteil der Patienten mit einer schweren Nierenin-</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>suffizienz als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt in die Nutzenbewertung aufgenommen“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012b).</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt CKD-Stadium 4/5 ist als schwere Komplikation/Symptomatik zu sehen.</p>	
S. 52-54	<p>8. Subgruppen nach Region – konsistente Effekte</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Bewertung des Dossiers an, dass BMS für das Subgruppenmerkmal Region zu Monat 84 ausschließlich p-Werte aus dem Interaktionstest für die Vergleiche von Nordamerika, Südamerika und Asien/Pazifik jeweils vs. Europa liefert, jedoch keine der für jede Studie und jede Subgruppe erforderlichen Effektschätzer.</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>BMS stellt nachfolgend Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Region zu Monat 84 dar (Bristol-Myers Squibb, 2015h). Tabelle 6 gibt eine Übersicht der p-Werte der Interaktionstests zwischen Behandlung und Region für die Endpunkte Mortalität, Transplantatverlust, Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Post-Transplantat Diabetes Mellitus (PTDM), Malignitäten und Infektionen, jeweils operationalisiert als</p>	<p>Die Ergebnisse zu SUE, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, wurden aufgrund eines Belegs für Heterogenität zu Monat 84 auf Einzelstudienebene betrachtet ($Q = 3,93$; $df = 1$; $p = 0,048$; $I^2 = 74,5\%$).</p> <p>Dabei zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie BENEFIT zu Monat 84 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Belatacept für Patienten mit SCD-Transplantat gegenüber Ciclosporin A (HR: 0,74, 95%-KI [0,60; 0,93]; $p = 0,008$). Für Patienten mit ECD-Transplantat zeigte sich in der Studie BENEFIT-EXT dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,02 [0,82; 1,27]; $p = 0,870$). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeit bis zum Ereignis. Die Interaktions-p-Werte für die anderen Endpunkte lagen bereits im Dossier vor. Die Tabellen 7 bis 13 zeigen die entsprechenden Effektschätzer des Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm (inklusive 95%-Konfidenzintervall) je Studie und Subgruppe, sowie die aus beiden Studien kombinierte Schätzung (Modell stratifiziert nach Studie).</p> <p>Für die meisten Endpunkte ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region, in der die Patienten transplantiert wurden (Tabelle 6).</p> <p>Für die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, PTDM und Malignitäten ergaben sich bei insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten Hinweise auf Effektmodifikation durch die Region. Für beide Studien zeigte sich aber in keiner der betrachteten Regionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabellen 9, 11 und 12).</p> <p>Für den Endpunkt Infektionen ergab sich in der Studie IM103008 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Region (paarweiser Interaktionstest für Südamerika versus Europa; $p=0,014$). Die beiden Effektschätzer sind hier gegenläufig, jedoch in keiner der Regionen signifikant (Tabelle 13).</p> <p>Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich in der Studie IM103008 ein Beleg für variierende Effekte in den Regionen ($p=0,038$). In Europa zeigte sich ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für SUE mit Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A (HR [95%-KI]: 0,531 [0,350; 0,804]), ebenso in Südamerika (HR</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>[95%-KI]: 0,533 [0,306; 0,930]). In den Regionen Nordamerika und Asien/Pazifik zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie IM103027 zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Region, die Behandlungsunterschiede waren jedoch in keiner der Regionen signifikant (Tabelle 10).</p> <p>Tabelle 6: Übersicht der Interaktionstests (p-Werte der Interaktion zwischen Behandlung und Region)</p> <table border="1" data-bbox="277 863 1158 1393"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Interaktion zwischen Behandlung und Region¹²</th> <th>IM103008</th> <th>IM103027</th> <th>IM103008 + IM103027</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Mortalität</td> <td>Nordamerika vs. Europa</td> <td>0,320</td> <td>0,343</td> <td>0,467</td> </tr> <tr> <td>Südamerika vs. Europa</td> <td>0,266</td> <td>0,895</td> <td>0,722</td> </tr> <tr> <td>Asien/Pazifik vs. Europa</td> <td>0,285</td> <td>n. b.²</td> <td>0,996</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Transplantatverlust</td> <td>Nordamerika vs. Europa</td> <td>0,903</td> <td>0,544</td> <td>0,786</td> </tr> <tr> <td>Südamerika vs. Europa</td> <td>0,893</td> <td>0,577</td> <td>0,645</td> </tr> <tr> <td>Asien/Pazifik vs. Europa</td> <td>0,604</td> <td>n. b.²</td> <td>0,604</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</td> <td>Nordamerika vs. Europa</td> <td>0,601</td> <td>0,115</td> <td>0,272</td> </tr> <tr> <td>Südamerika vs. Europa</td> <td>0,986</td> <td>0,545</td> <td>0,274</td> </tr> <tr> <td>Asien/Pazifik vs. Europa</td> <td>0,162</td> <td>n. b.²</td> <td>0,364</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Interaktion zwischen Behandlung und Region ¹²	IM103008	IM103027	IM103008 + IM103027	Mortalität	Nordamerika vs. Europa	0,320	0,343	0,467	Südamerika vs. Europa	0,266	0,895	0,722	Asien/Pazifik vs. Europa	0,285	n. b. ²	0,996	Transplantatverlust	Nordamerika vs. Europa	0,903	0,544	0,786	Südamerika vs. Europa	0,893	0,577	0,645	Asien/Pazifik vs. Europa	0,604	n. b. ²	0,604	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	Nordamerika vs. Europa	0,601	0,115	0,272	Südamerika vs. Europa	0,986	0,545	0,274	Asien/Pazifik vs. Europa	0,162	n. b. ²	0,364	
Endpunkt	Interaktion zwischen Behandlung und Region ¹²	IM103008	IM103027	IM103008 + IM103027																																										
Mortalität	Nordamerika vs. Europa	0,320	0,343	0,467																																										
	Südamerika vs. Europa	0,266	0,895	0,722																																										
	Asien/Pazifik vs. Europa	0,285	n. b. ²	0,996																																										
Transplantatverlust	Nordamerika vs. Europa	0,903	0,544	0,786																																										
	Südamerika vs. Europa	0,893	0,577	0,645																																										
	Asien/Pazifik vs. Europa	0,604	n. b. ²	0,604																																										
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	Nordamerika vs. Europa	0,601	0,115	0,272																																										
	Südamerika vs. Europa	0,986	0,545	0,274																																										
	Asien/Pazifik vs. Europa	0,162	n. b. ²	0,364																																										

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SUE	Nordamerika vs. Europa	0,038	0,197	0,789	
		Südamerika vs. Europa	0,788	0,093	0,152	
		Asien/Pazifik vs. Europa	0,137	n. b. ²	0,625	
	PTDM	Nordamerika vs. Europa	0,739	0,155	0,373	
		Südamerika vs. Europa	0,094	0,382	0,698	
		Asien/Pazifik vs. Europa	0,251	n. b. ²	0,720	
	Malignitäten	Nordamerika vs. Europa	0,517	0,975	0,750	
		Südamerika vs. Europa	0,241	0,969	0,390	
		Asien/Pazifik vs. Europa	0,171	n. b. ²	0,143	
	Infektionen	Nordamerika vs. Europa	0,351	0,673	0,969	
		Südamerika vs. Europa	0,014	0,892	0,136	
		Asien/Pazifik vs. Europa	0,334	n. b. ²	0,886	
	<p>p-Werte aus Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept–LI vs. Ciclosporin A) und Subgruppenfaktor aus Cox-Proportional Hazards Modell. ¹ Kein Interaktionsterm Afrika vs. Europa im Modell da in IM103008 und IM103027 nur je 1 Patient in der Subgruppe Afrika; ² Kein Interaktionsterm Asien/Pazifik vs. Europa im Modell der Studie IM103027 da nur 1 Patient in der Subgruppe Asien/Pazifik; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; PTDM: Post-Transplantat Diabetes Mellitus; n.b.: nicht berechenbar</p>					
	Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015h)					

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																															
	<p>Tabelle 7: Ergebnisse für Mortalität stratifiziert nach Region zu Monat 84</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie Subgruppe</th> <th colspan="2">Bela-LI</th> <th colspan="2">CsA</th> <th colspan="4">Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>HR</th> <th>LB 95%-KI</th> <th>UB 95%-KI</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">IM103008</td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>96</td> <td>7</td> <td>98</td> <td>10</td> <td>0,653</td> <td>0,248</td> <td>1,718</td> <td>0,3839</td> </tr> <tr> <td>Südamerika</td> <td>36</td> <td>3</td> <td>33</td> <td>3</td> <td>0,907</td> <td>0,183</td> <td>4,495</td> <td>0,9051</td> </tr> <tr> <td>Europa</td> <td>60</td> <td>2</td> <td>54</td> <td>6</td> <td>0,243</td> <td>0,049</td> <td>1,216</td> <td>0,0624</td> </tr> <tr> <td>Asien/Pazifik</td> <td>33</td> <td>4</td> <td>34</td> <td>5</td> <td>0,736</td> <td>0,197</td> <td>2,745</td> <td>0,6464</td> </tr> <tr> <td colspan="9">IM103027</td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>41</td> <td>5</td> <td>46</td> <td>7</td> <td>0,657</td> <td>0,207</td> <td>2,080</td> <td>0,4715</td> </tr> <tr> <td>Südamerika</td> <td>47</td> <td>11</td> <td>50</td> <td>10</td> <td>1,162</td> <td>0,494</td> <td>2,737</td> <td>0,7304</td> </tr> <tr> <td>Europa</td> <td>85</td> <td>20</td> <td>88</td> <td>12</td> <td>1,103</td> <td>0,533</td> <td>2,284</td> <td>0,7913</td> </tr> <tr> <td colspan="9">IM103008 + IM103027</td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>137</td> <td>12</td> <td>144</td> <td>17</td> <td>0,654</td> <td>0,312</td> <td>1,373</td> <td>0,2585</td> </tr> <tr> <td>Südamerika</td> <td>83</td> <td>14</td> <td>83</td> <td>13</td> <td>1,100</td> <td>0,517</td> <td>2,342</td> <td>0,8043</td> </tr> <tr> <td>Europa</td> <td>145</td> <td>22</td> <td>142</td> <td>18</td> <td>0,821</td> <td>0,436</td> <td>1,546</td> <td>0,5408</td> </tr> <tr> <td>Asien/Pazifik</td> <td>34</td> <td>5</td> <td>34</td> <td>5</td> <td>0,736</td> <td>0,197</td> <td>2,745</td> <td>0,6464</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hazard Ratio (HR) aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Kovariable Behandlung. p-Wert aus Logrank-Test. Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen);</p>	Studie Subgruppe	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA				N	n	N	n	HR	LB 95%-KI	UB 95%-KI	p-Wert	IM103008									Nordamerika	96	7	98	10	0,653	0,248	1,718	0,3839	Südamerika	36	3	33	3	0,907	0,183	4,495	0,9051	Europa	60	2	54	6	0,243	0,049	1,216	0,0624	Asien/Pazifik	33	4	34	5	0,736	0,197	2,745	0,6464	IM103027									Nordamerika	41	5	46	7	0,657	0,207	2,080	0,4715	Südamerika	47	11	50	10	1,162	0,494	2,737	0,7304	Europa	85	20	88	12	1,103	0,533	2,284	0,7913	IM103008 + IM103027									Nordamerika	137	12	144	17	0,654	0,312	1,373	0,2585	Südamerika	83	14	83	13	1,100	0,517	2,342	0,8043	Europa	145	22	142	18	0,821	0,436	1,546	0,5408	Asien/Pazifik	34	5	34	5	0,736	0,197	2,745	0,6464	
Studie Subgruppe	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA																																																																																																																																												
	N	n	N	n	HR	LB 95%-KI	UB 95%-KI	p-Wert																																																																																																																																									
IM103008																																																																																																																																																	
Nordamerika	96	7	98	10	0,653	0,248	1,718	0,3839																																																																																																																																									
Südamerika	36	3	33	3	0,907	0,183	4,495	0,9051																																																																																																																																									
Europa	60	2	54	6	0,243	0,049	1,216	0,0624																																																																																																																																									
Asien/Pazifik	33	4	34	5	0,736	0,197	2,745	0,6464																																																																																																																																									
IM103027																																																																																																																																																	
Nordamerika	41	5	46	7	0,657	0,207	2,080	0,4715																																																																																																																																									
Südamerika	47	11	50	10	1,162	0,494	2,737	0,7304																																																																																																																																									
Europa	85	20	88	12	1,103	0,533	2,284	0,7913																																																																																																																																									
IM103008 + IM103027																																																																																																																																																	
Nordamerika	137	12	144	17	0,654	0,312	1,373	0,2585																																																																																																																																									
Südamerika	83	14	83	13	1,100	0,517	2,342	0,8043																																																																																																																																									
Europa	145	22	142	18	0,821	0,436	1,546	0,5408																																																																																																																																									
Asien/Pazifik	34	5	34	5	0,736	0,197	2,745	0,6464																																																																																																																																									

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																													
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>CsA: Ciclosporin A; LB/UB: obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.</p> <p>Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015h)</p> <p>Tabelle 8: Ergebnisse für Transplantatverlust stratifiziert nach Region zu Monat 84</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie Subgruppe</th> <th colspan="2">Bela-LI</th> <th colspan="2">CsA</th> <th colspan="4">Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>HR</th> <th>LB 95%-KI</th> <th>UB 95%-KI</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">IM103008</td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>96</td> <td>5</td> <td>98</td> <td>10</td> <td>0,460</td> <td>0,157</td> <td>1,348</td> <td>0,1467</td> </tr> <tr> <td>Südamerika</td> <td>36</td> <td>1</td> <td>33</td> <td>2</td> <td>0,439</td> <td>0,040</td> <td>4,838</td> <td>0,4888</td> </tr> <tr> <td>Europa</td> <td>60</td> <td>2</td> <td>54</td> <td>3</td> <td>0,574</td> <td>0,096</td> <td>3,437</td> <td>0,5381</td> </tr> <tr> <td>Asien/Pazifik</td> <td>33</td> <td>3</td> <td>34</td> <td>3</td> <td>0,956</td> <td>0,193</td> <td>4,747</td> <td>0,9562</td> </tr> <tr> <td colspan="9">IM103027</td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>41</td> <td>9</td> <td>46</td> <td>11</td> <td>0,845</td> <td>0,349</td> <td>2,043</td> <td>0,7074</td> </tr> <tr> <td>Südamerika</td> <td>47</td> <td>7</td> <td>50</td> <td>8</td> <td>0,878</td> <td>0,318</td> <td>2,423</td> <td>0,8017</td> </tr> <tr> <td>Europa</td> <td>85</td> <td>7</td> <td>88</td> <td>11</td> <td>0,625</td> <td>0,242</td> <td>1,616</td> <td>0,3281</td> </tr> <tr> <td colspan="9">IM103008 + IM103027</td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>137</td> <td>14</td> <td>144</td> <td>21</td> <td>0,655</td> <td>0,332</td> <td>1,290</td> <td>0,2173</td> </tr> <tr> <td>Südamerika</td> <td>83</td> <td>8</td> <td>83</td> <td>10</td> <td>0,785</td> <td>0,310</td> <td>1,990</td> <td>0,6090</td> </tr> </tbody> </table>	Studie Subgruppe	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA				N	n	N	n	HR	LB 95%-KI	UB 95%-KI	p-Wert	IM103008									Nordamerika	96	5	98	10	0,460	0,157	1,348	0,1467	Südamerika	36	1	33	2	0,439	0,040	4,838	0,4888	Europa	60	2	54	3	0,574	0,096	3,437	0,5381	Asien/Pazifik	33	3	34	3	0,956	0,193	4,747	0,9562	IM103027									Nordamerika	41	9	46	11	0,845	0,349	2,043	0,7074	Südamerika	47	7	50	8	0,878	0,318	2,423	0,8017	Europa	85	7	88	11	0,625	0,242	1,616	0,3281	IM103008 + IM103027									Nordamerika	137	14	144	21	0,655	0,332	1,290	0,2173	Südamerika	83	8	83	10	0,785	0,310	1,990	0,6090	
Studie Subgruppe	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA																																																																																																																										
	N	n	N	n	HR	LB 95%-KI	UB 95%-KI	p-Wert																																																																																																																							
IM103008																																																																																																																															
Nordamerika	96	5	98	10	0,460	0,157	1,348	0,1467																																																																																																																							
Südamerika	36	1	33	2	0,439	0,040	4,838	0,4888																																																																																																																							
Europa	60	2	54	3	0,574	0,096	3,437	0,5381																																																																																																																							
Asien/Pazifik	33	3	34	3	0,956	0,193	4,747	0,9562																																																																																																																							
IM103027																																																																																																																															
Nordamerika	41	9	46	11	0,845	0,349	2,043	0,7074																																																																																																																							
Südamerika	47	7	50	8	0,878	0,318	2,423	0,8017																																																																																																																							
Europa	85	7	88	11	0,625	0,242	1,616	0,3281																																																																																																																							
IM103008 + IM103027																																																																																																																															
Nordamerika	137	14	144	21	0,655	0,332	1,290	0,2173																																																																																																																							
Südamerika	83	8	83	10	0,785	0,310	1,990	0,6090																																																																																																																							

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
	Europa	145	9	142	14	0,614	0,265	1,420	0,2492
	Asien/Pazifik	34	3	34	3	0,956	0,193	4,747	0,9562
	Hazard Ratio (HR) aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Kovariable Behandlung. p-Wert aus Logrank-Test. Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen); CsA: Ciclosporin A; LB/UB: obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.								
	Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015h)								
	Tabelle 9: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stratifiziert nach Region zu Monat 84								
	Studie	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA			
	Subgruppe	N	n	N	n	HR	LB	UB	p-Wert
							95%-KI	95%-KI	
	IM103008								
	Nordamerika	96	7	98	10	0,668	0,254	1,756	0,4100
	Südamerika	36	1	33	0	n. b.	n. b.	n. b.	0,3384
	Europa	60	2	54	4	0,377	0,068	2,075	0,2440
	Asien/Pazifik	33	3	34	1	2,992	0,311	28,804	0,3189
	IM103027								
	Nordamerika	41	1	46	5	0,189	0,022	1,631	0,0909
	Südamerika	47	4	50	2	2,214	0,405	12,100	0,3466
	Europa	85	13	88	9	1,061	0,446	2,520	0,8936
	IM103008 +								

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
	IM103027								
	Nordamerika	137	8	144	15	0,509	0,215	1,202	0,1165
	Südamerika	83	5	83	2	2,697	0,522	13,924	0,2174
	Europa	145	15	142	13	0,848	0,399	1,804	0,6688
	Asien/Pazifik	34	3	34	1	2,992	0,311	28,804	0,3189
	Hazard Ratio (HR) aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Kovariable Behandlung. p-Wert aus Logrank-Test. Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen); CsA: Ciclosporin A; LB/UB: obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; n.b.: nicht berechenbar								
	Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015h)								
	Tabelle 10: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) stratifiziert nach Region zu Monat 84								
	Studie	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA			
	Subgruppe	N	n	N	n	HR	LB	UB	p-Wert
							95%-KI	95%-KI	
	IM103008								
	Nordamerika	96	62	98	65	0,902	0,637	1,279	0,5638
	Südamerika	36	24	33	27	0,533	0,306	0,930	0,0245
	Europa	60	44	54	48	0,531	0,350	0,804	0,0024
	Asien/Pazifik	33	23	34	26	0,885	0,505	1,552	0,6694
	IM103027								

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>												
	Nordamerika	41	33	46	42	0,653	0,409	1,042	0,0717				
	Südamerika	47	43	50	36	1,459	0,933	2,281	0,0957				
	Europa	85	78	88	77	0,937	0,682	1,286	0,6872				
	IM103008 + IM103027												
	Nordamerika	137	95	144	107	0,803	0,607	1,062	0,1229				
	Südamerika	83	67	83	63	0,987	0,694	1,404	0,9431				
	Europa	145	122	142	125	0,760	0,590	0,979	0,0332				
	Asien/Pazifik	34	24	34	26	0,885	0,505	1,552	0,6694				
	<p>Hazard Ratio (HR) aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Kovariable Behandlung. p-Wert aus Logrank-Test. Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen); CsA: Ciclosporin A; LB/UB: obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.</p>												
	Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015h)												
	<p>Tabelle 11: Ergebnisse für Post-Transplantat Diabetes Mellitus (PTDM) stratifiziert nach Region zu Monat 84</p>												
	Studie	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA							
	Subgruppe	N	n	N	n	HR	LB	UB	p-Wert				
							95%-KI	95%-KI					
	IM103008												
	Nordamerika	96	2	98	4	0,498	0,091	2,719	0,4115				

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>									
	Südamerika	36	5	33	2	2,413	0,468	12,442	0,2770	
	Europa	60	2	54	5	0,343	0,067	1,768	0,1799	
	Asien/Pazifik	33	9	34	9	0,980	0,388	2,471	0,9653	
	IM103027									
	Nordamerika	41	5	46	1	5,638	0,659	48,257	0,0746	
	Südamerika	47	3	50	6	0,502	0,126	2,009	0,3208	
	Europa	85	10	88	9	1,069	0,433	2,639	0,8852	
	IM103008 + IM103027									
	Nordamerika	137	7	144	5	1,484	0,471	4,679	0,4975	
	Südamerika	83	8	83	8	0,987	0,370	2,631	0,9795	
	Europa	145	12	142	14	0,798	0,368	1,730	0,5668	
	Asien/Pazifik	34	9	34	9	0,980	0,388	2,471	0,9653	
	Hazard Ratio (HR) aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Kovariable Behandlung. p-Wert aus Logrank-Test. Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen); CsA: Ciclosporin A; LB/UB: obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.									
	Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015h)									
	Tabelle 12: Ergebnisse für Malignitäten stratifiziert nach Region zu Monat 84									
	Studie	Bela-LI	CsA	Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA						

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>									
	Subgruppe	N	n	N	n	HR	LB 95%-KI	UB 95%-KI	p-Wert	
	IM103008									
	Nordamerika	96	9	98	10	0,778	0,315	1,918	0,5843	
	Südamerika	36	1	33	7	0,119	0,015	0,967	0,0169	
	Europa	60	5	54	7	0,470	0,147	1,499	0,1919	
	Asien/Pazifik	33	3	34	1	2,819	0,293	27,159	0,3487	
	IM103027									
	Nordamerika	41	8	46	9	0,808	0,311	2,102	0,6623	
	Südamerika	47	4	50	5	0,854	0,229	3,183	0,8144	
	Europa	85	13	88	12	0,818	0,370	1,810	0,6195	
	IM103008 + IM103027									
	Nordamerika	137	17	144	19	0,792	0,411	1,527	0,4854	
	Südamerika	83	5	83	12	0,395	0,139	1,122	0,0708	
	Europa	145	18	142	19	0,684	0,356	1,313	0,2509	
	Asien/Pazifik	34	4	34	1	2,819	0,293	27,159	0,3487	
	Hazard Ratio (HR) aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Kovariable Behandlung. p-Wert aus Logrank-Test. Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen); CsA: Ciclosporin A; LB/UB: obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.									
	Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015h)									

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																															
	<p>Tabelle 13: Ergebnisse für Infektionen stratifiziert nach Region zu Monat 84</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie Subgruppe</th> <th colspan="2">Bela-LI</th> <th colspan="2">CsA</th> <th colspan="4">Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>HR</th> <th>LB 95%-KI</th> <th>UB 95%-KI</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IM103008</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>96</td> <td>86</td> <td>98</td> <td>85</td> <td>1,047</td> <td>0,776</td> <td>1,414</td> <td>0,7626</td> </tr> <tr> <td>Südamerika</td> <td>36</td> <td>30</td> <td>33</td> <td>29</td> <td>0,611</td> <td>0,364</td> <td>1,025</td> <td>0,0595</td> </tr> <tr> <td>Europa</td> <td>60</td> <td>55</td> <td>54</td> <td>40</td> <td>1,305</td> <td>0,868</td> <td>1,962</td> <td>0,1991</td> </tr> <tr> <td>Asien/Pazifik</td> <td>33</td> <td>30</td> <td>34</td> <td>30</td> <td>0,970</td> <td>0,583</td> <td>1,613</td> <td>0,9056</td> </tr> <tr> <td>IM103027</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>41</td> <td>34</td> <td>46</td> <td>37</td> <td>0,970</td> <td>0,607</td> <td>1,551</td> <td>0,8988</td> </tr> <tr> <td>Südamerika</td> <td>47</td> <td>43</td> <td>50</td> <td>46</td> <td>0,894</td> <td>0,589</td> <td>1,358</td> <td>0,6001</td> </tr> <tr> <td>Europa</td> <td>85</td> <td>72</td> <td>88</td> <td>75</td> <td>0,857</td> <td>0,620</td> <td>1,185</td> <td>0,3516</td> </tr> <tr> <td>IM103008 + IM103027</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nordamerika</td> <td>137</td> <td>120</td> <td>144</td> <td>122</td> <td>1,024</td> <td>0,795</td> <td>1,319</td> <td>0,8525</td> </tr> <tr> <td>Südamerika</td> <td>83</td> <td>73</td> <td>83</td> <td>75</td> <td>0,770</td> <td>0,555</td> <td>1,067</td> <td>0,1156</td> </tr> <tr> <td>Europa</td> <td>145</td> <td>127</td> <td>142</td> <td>115</td> <td>1,010</td> <td>0,785</td> <td>1,301</td> <td>0,9356</td> </tr> <tr> <td>Asien/Pazifik</td> <td>34</td> <td>31</td> <td>34</td> <td>30</td> <td>0,970</td> <td>0,583</td> <td>1,613</td> <td>0,9056</td> </tr> </tbody> </table>	Studie Subgruppe	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA				N	n	N	n	HR	LB 95%-KI	UB 95%-KI	p-Wert	IM103008									Nordamerika	96	86	98	85	1,047	0,776	1,414	0,7626	Südamerika	36	30	33	29	0,611	0,364	1,025	0,0595	Europa	60	55	54	40	1,305	0,868	1,962	0,1991	Asien/Pazifik	33	30	34	30	0,970	0,583	1,613	0,9056	IM103027									Nordamerika	41	34	46	37	0,970	0,607	1,551	0,8988	Südamerika	47	43	50	46	0,894	0,589	1,358	0,6001	Europa	85	72	88	75	0,857	0,620	1,185	0,3516	IM103008 + IM103027									Nordamerika	137	120	144	122	1,024	0,795	1,319	0,8525	Südamerika	83	73	83	75	0,770	0,555	1,067	0,1156	Europa	145	127	142	115	1,010	0,785	1,301	0,9356	Asien/Pazifik	34	31	34	30	0,970	0,583	1,613	0,9056	
Studie Subgruppe	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA																																																																																																																																												
	N	n	N	n	HR	LB 95%-KI	UB 95%-KI	p-Wert																																																																																																																																									
IM103008																																																																																																																																																	
Nordamerika	96	86	98	85	1,047	0,776	1,414	0,7626																																																																																																																																									
Südamerika	36	30	33	29	0,611	0,364	1,025	0,0595																																																																																																																																									
Europa	60	55	54	40	1,305	0,868	1,962	0,1991																																																																																																																																									
Asien/Pazifik	33	30	34	30	0,970	0,583	1,613	0,9056																																																																																																																																									
IM103027																																																																																																																																																	
Nordamerika	41	34	46	37	0,970	0,607	1,551	0,8988																																																																																																																																									
Südamerika	47	43	50	46	0,894	0,589	1,358	0,6001																																																																																																																																									
Europa	85	72	88	75	0,857	0,620	1,185	0,3516																																																																																																																																									
IM103008 + IM103027																																																																																																																																																	
Nordamerika	137	120	144	122	1,024	0,795	1,319	0,8525																																																																																																																																									
Südamerika	83	73	83	75	0,770	0,555	1,067	0,1156																																																																																																																																									
Europa	145	127	142	115	1,010	0,785	1,301	0,9356																																																																																																																																									
Asien/Pazifik	34	31	34	30	0,970	0,583	1,613	0,9056																																																																																																																																									

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="280 480 1160 603" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>Hazard Ratio (HR) aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Kovariable Behandlung. p-Wert aus Logrank-Test. Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen); CsA: Ciclosporin A; LB/UB: obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.</p> </div> <p>Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015h)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es zeigen sich weitgehend konsistente Effektschätzer über die Subgruppen nach Region hinweg. Die in Einzelfällen variierenden Effekte sind mit Ausnahme des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht relevant im Hinblick auf die Nutzensausage. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bestätigt sich anhand des getrennt für Europa durchgeführten Therapievergleichs bei SCD Patienten (IM103008) der bereits im Dossier festgestellte beträchtliche Zusatznutzen für Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A. Für die endpunktübergreifende Gesamtaussage zum Zusatznutzen ergibt sich keine Änderung.</p>	
S. 63, Z. 13ff	<p>9. Aufwertung der Ergebnisse der Safety Endpoints durch Time-to-event Analysen</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG merkt zu der Verwendung von Inzidenzdichten zur Analyse UE an, dass solche Analysen theoretisch nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage kommen. In der Praxis kann dies jedoch bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszei-</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>UE</i></p> <p>Aufgrund der Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse wurden auch Ereignisse in die Auswertung mit einbezogen, die nicht patientenrelevant sind. Deshalb lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten häufig als geeignete Approximation für die Auswertung der Zeit bis zu einem Ereignis angesehen werden. Für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Post-Transplantat Diabetes Mellitus (PTDM), Malignitäten und Infektionen ist diese Voraussetzung jedoch aufgrund der häufigen Ereignisse nicht gegeben.</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>In den vorgelegten Studien unterscheiden sich die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen, daher hält BMS eine zeitadjustierte Analyse für adäquat. Die Analyse der Inzidenzdichten normiert die Beobachtungsdauer und justiert daher für diese zeitlichen Unterschiede. Aufgrund des häufigen Auftretens der Ereignisse sieht das IQWiG die dieser Analyse zugrundeliegende Exponentialverteilungsannahme der Zeit bis zum Ereignis jedoch nicht für geeignet an. Die vom IQWiG gewählte Alternative zu den Inzidenzdichten (Analyse der naiven Proportionen mit Varianzadjustierung) sieht BMS als die in diesem Fall ungeeignere Alternative an, da diese die zeitliche Komponente der Ereignisse nicht mehr berücksichtigt. Um dennoch den unterschiedlichen Beobachtungsdauern gerecht zu werden, führt BMS zusätzlich Time-to-Event Analysen (Bristol-Myers Squibb, 2015h) für die Endpunkte SUE, PTDM, Malignitäten und Infektionen durch, die in Tabelle 9 darge-</p>	<p><i>SUE</i></p> <p>Die Ergebnisse zu SUE, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, wurden aufgrund eines Belegs für Heterogenität zu Monat 84 auf Einzelstudienebene betrachtet (Q = 3,93; df = 1; p = 0,048; I² = 74,5%).</p> <p>Dabei zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie BENEFIT zu Monat 84 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Belatacept für Patienten mit SCD-Transplantat gegenüber Ciclosporin A (HR: 0,74, 95%-KI [0,60; 0,93]; p = 0,008). Für Patienten mit ECD-Transplantat zeigte sich in der Studie BENEFIT-EXT dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,02 [0,82; 1,27]; p = 0,870). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE¹⁸“ lagen nur Auswertungen für die Patientenpopulation vor, die den Übergang in die</p>

¹⁸ Dieser Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier als „Studienabbrüche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																									
	<p>stellt sind.</p> <p>Tabelle 14: Time-to-Event Analysen für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Post-Transplantat Diabetes Mellitus (PTDM), Malignitäten und Infektionen</p> <table border="1" data-bbox="277 711 1167 1235"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th colspan="2">Bela-LI</th> <th colspan="2">CsA</th> <th colspan="4">Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>HR</th> <th>LB 95%-KI</th> <th>UB 95%-KI</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9">SUE</td> </tr> <tr> <td>IM103008</td> <td>226</td> <td>154</td> <td>221</td> <td>168</td> <td>0,743</td> <td>0,597</td> <td>0,926</td> <td>0,0078</td> </tr> <tr> <td>IM103027</td> <td>175</td> <td>156</td> <td>184</td> <td>155</td> <td>1,019</td> <td>0,816</td> <td>1,273</td> <td>0,8701</td> </tr> <tr> <td>IM103008 + IM103027</td> <td>401</td> <td>310</td> <td>405</td> <td>323</td> <td>0,868</td> <td>0,742</td> <td>1,015</td> <td>0,0759</td> </tr> <tr> <td colspan="9">PTDM</td> </tr> <tr> <td>IM103008</td> <td>226</td> <td>18</td> <td>221</td> <td>20</td> <td>0,845</td> <td>0,447</td> <td>1,598</td> <td>0,6042</td> </tr> <tr> <td>IM103027</td> <td>175</td> <td>18</td> <td>184</td> <td>16</td> <td>1,119</td> <td>0,570</td> <td>2,197</td> <td>0,7426</td> </tr> <tr> <td>IM103008 + IM103027</td> <td>401</td> <td>36</td> <td>405</td> <td>36</td> <td>0,965</td> <td>0,608</td> <td>1,532</td> <td>0,8800</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA				N	n	N	n	HR	LB 95%-KI	UB 95%-KI	p-Wert	SUE									IM103008	226	154	221	168	0,743	0,597	0,926	0,0078	IM103027	175	156	184	155	1,019	0,816	1,273	0,8701	IM103008 + IM103027	401	310	405	323	0,868	0,742	1,015	0,0759	PTDM									IM103008	226	18	221	20	0,845	0,447	1,598	0,6042	IM103027	175	18	184	16	1,119	0,570	2,197	0,7426	IM103008 + IM103027	401	36	405	36	0,965	0,608	1,532	0,8800	<p>Extensionsphase vollzogen hat. Die zu Monat 84 vorgelegten Daten beziehen sich nicht auf die ITT-Population und sind somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A nicht geeignet.</p> <p><i>Post-Transplant Diabetes mellitus</i></p> <p>Für den Endpunkt „Post-Transplant Diabetes mellitus“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,96, 95%-KI [0,61; 1,53]; p = 0,879). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Infektionen</i></p> <p>Für den Endpunkt „Infektionen“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter</p>
Subgruppe	Bela-LI		CsA		Behandlungseffekt Bela-LI vs. CsA																																																																																						
	N	n	N	n	HR	LB 95%-KI	UB 95%-KI	p-Wert																																																																																			
SUE																																																																																											
IM103008	226	154	221	168	0,743	0,597	0,926	0,0078																																																																																			
IM103027	175	156	184	155	1,019	0,816	1,273	0,8701																																																																																			
IM103008 + IM103027	401	310	405	323	0,868	0,742	1,015	0,0759																																																																																			
PTDM																																																																																											
IM103008	226	18	221	20	0,845	0,447	1,598	0,6042																																																																																			
IM103027	175	18	184	16	1,119	0,570	2,197	0,7426																																																																																			
IM103008 + IM103027	401	36	405	36	0,965	0,608	1,532	0,8800																																																																																			

aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist unzutreffend, da sich die zugrunde liegenden Daten auf Therapieabbrüche wegen UE beziehen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Malignitäten	IM103008	226	18	221	25	0,584	0,318	1,072	0,0788		<p>Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,95, 95%-KI [0,82; 1,10]; p = 0,488). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Malignitäten</i></p> <p>Für den Endpunkt „Malignitäten“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,73, 95%-KI [0,49; 1,09]; p = 0,126). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p>
		IM103027	175	26	184	26	0,871	0,505	1,502	0,6196		
		IM103008 + IM103027	401	44	405	51	0,727	0,485	1,090	0,1214		
	Infektionen	IM103008	226	202	221	185	1,001	0,820	1,223	0,9897		<p><i>Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung</i></p> <p>Für den Endpunkt „Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (RR: 3,39, 95%-KI [0,69; 16,69]; p = 0,133). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Ver-</p>
		IM103027	175	151	184	158	0,887	0,709	1,109	0,2926		
		IM103008 + IM103027	401	353	405	343	0,949	0,818	1,101	0,4894		
	<p>Hazard Ratio (HR) aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Kovariable Behandlung. p-Wert aus Logrank-Test. Bela-LI: Belatacept (Less intensive regimen); CsA: Ciclosporin A; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; PTDM: Post-Transplantat Diabetes Mellitus; LB/UB: obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.</p>											
	Quelle: (Bristol-Myers Squibb, 2015h)											
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>											
	Die Ergebnisse anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells stimmen weitgehend mit denen von BMS in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.9 - 4.3.1.3.1.12, des Dossier vorgelegten Ergebnisse (Methodik der Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre) überein und stärken diese somit. Insbesondere bestätigte sich auf Basis dieser Analysen bei Patienten der Studie IM103008, d. h. Patienten die ein Transplantat eines Spenders mit Standardkriterien erhielten (SCD),											

Stellungnehmer: Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die signifikante Reduktion des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A. Wie bereits im Dossier formuliert, sieht BMS beim Endpunkt SUE innerhalb der Patienten mit SCD-Transplantat einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept-LI.	gleichstherapie Ciclosporin A.

Literaturverzeichnis

- [1] Ansell, D., Udayaraj, U. P., Steenkamp, R., et al. 2007. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care?: data from the UK renal registry. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 7, 1167-76.
- [2] Bristol-Myers Squibb. 2011. Nulojix™ Patienteninformationskarte. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002098/WC500108355.pdf, S. 32 [Aufgerufen am 03.11.2015].
- [3] Bristol-Myers Squibb. 2014. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Dezember 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.11.2015].
- [4] Bristol-Myers Squibb. 2015a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Belatacept (Nulojix™), Modul 3 A, Stand: 25.06.2015. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-894/2015-06-26_Modul3A_Belatacept.pdf [Aufgerufen am 02.11.2015].
- [5] Bristol-Myers Squibb. 2015b. Listing of Subjects with non-MMF-usage.
- [6] Bristol-Myers Squibb. 2015c. Listing of Subjects with Average Daily Steroid Dose below 5 mg per day.
- [7] Bristol-Myers Squibb. 2015d. Post-hoc Analyse: Ergebnisse zum Endpunkt Nierenfunktion cGFR aus MMRM (ohne Imputation).
- [8] Bristol-Myers Squibb. 2015e. Post-hoc Analyse: Ergebnisse zum Endpunkt Nierenfunktion cGFR aus MMRM (mit Imputation).
- [9] Bristol-Myers Squibb. 2015f. Summary of Last cGFR Subjects Censored Prior to Month 84.
- [10] Bristol-Myers Squibb. 2015g. Summary of Last cGFR Subjects with Death or Graft Loss.
- [11] Bristol-Myers Squibb. 2015h. Post-hoc Analyse: Time to Event Analysis.
- [12] Decker, S. O., Keller, F., Mayer, J., et al. 2009. Twice daily fractionated dose administration of prednisolone compared to standard once daily administration to patients with glomerulonephritis or with kidney transplants. *Medizinische Klinik*, 104, 429-33.
- [13] European Medicines Agency (EMA). 2010. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials, Stand: 02.07.2010. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf [Aufgerufen am 03.11.2015].
- [14] Fernandez-Fresnedo, G., de Francisco, A., Ruiz, J. C., et al. 2006. Relevance of chronic kidney disease classification (K/DOQI) in renal transplant patients. *Transplantation proceedings*, 38, 2402-3.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belatacept, Stand: 05.07.2012. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1524/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_BAnz.pdf [Aufgerufen am 02.11.2015].
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012b. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Belatacept. Stand: 09.10.2012. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2076/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_ZD.pdf [Aufgerufen am 02.11.2015].

- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V: Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche), Stand: 13.05.2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1987/2014-05-13_AM-RL-VII-AbschnittM_Ausschl-Ersetzung-wirkstoffgl-AM.pdf [Aufgerufen am 02.11.2015].
- [18] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012. Belatacept- Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Auftrag A12-03, Stand: 12.04.2012. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-91/2012-07-15-D-011_Belatacept_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf [Aufgerufen am 02.11.2015].
- [19] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. Belatacept- Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Auftrag A15-25, Stand: 13.10.2015. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A15-25_Belatacept_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 02.11.2015].
- [20] Karthikeyan, V., Karpinski, J., Nair, R. C., et al. 2004. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 4, 262-9.
- [21] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease , Stand: Januar 2013. *Official Journal of the International Society of Nephrology* [Online], 3 (1). Verfügbar: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Aufgerufen am 02.11.2015].
- [22] Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., et al. 2003. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*, 139, 137-47.
- [23] Marcen, R., Pascual, J., Tenorio, M., et al. 2005. Chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*, 37, 3718-20.
- [24] Marcen, R., del Castillo, D., Capdevila, L., et al. 2009. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation*, 87, 1340-6.
- [25] Molenberghs, G., Kenward, M. 2007. *Missing Data in Clinical Studies*.
- [26] Novartis. 2015. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Sandimmun® 25 mg/ 100 mg Weichkapseln, Stand: September 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.11.2015].
- [27] Oellerich, M., Armstrong, V. W., Kahan, B., et al. 1995. Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *The Drug Monit*, 17, 642-54.
- [28] Opelz, G., Daniel, V., Naujokat, C., et al. 2009. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation*, 88, 962-7.

- [29] Ratiopharm. 2010. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Prednisolon-ratiopharm® 5 mg/ 25 mg Tabletten, Stand: August 2010. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 02.11.2015].

5.2 Stellungnahme der Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG) und des Verbands der Deutschen Nierenzentren (DN)

Datum	2.11.2015
Stellungnahme zu	Belatacept/Nulojix
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN</i> <i>Deutsche Transplantationsgesellschaft DTG</i> <i>Verband der Deutschen Nierenzentren DN</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN; Deutsche Transplantationsgesellschaft DTG; Verband der Deutschen Nierenzentren DN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Deutschland werden ca. 85.000 Patienten mit terminaler/dialysepflichtiger Niereninsuffizienz behandelt und pro Jahr 2.500 Nierentransplantationen durchgeführt. Das Eintreten einer Dialysepflichtigkeit vermindert die Lebenserwartung des betroffenen Patienten auf etwa ein Viertel der gesunden Normalbevölkerung, wohingegen eine Nierentransplantation eine Verdopplung der Lebenserwartung im Vergleich zum Dialysepatienten erreicht, u.a. durch eine verminderte kardiovaskuläre Mortalität. Zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion muß eine immunsuppressive Therapie erfolgen, die heute in der Regel aus einem Kalzineurininhibitor (CNI; Tacrolimus oder Cyclosporin A), einem Mycophenolsäurepräparat (Mycophenolatmofetil MMF [CellCept] oder Mycophenolsäurenatrium [Myfortic]) und einem Kortikosteroid besteht. Die zur Verfügung stehenden immunsuppressiven Medikamente haben neben „unspezifischen“ Nebenwirkungen der Immunsuppression wie die Begünstigung von Infektionen und Malignomen, substanzspezifische Nebenwirkungen, die einerseits das Nierentransplantatüberleben durch ihre spezifische Nephrotoxizität beeinträchtigen und andererseits kardiovaskuläre Risikofaktoren negativ beeinflussen wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Posttransplantationsdiabetes (PTDM). Durch die Verschlechterung der kardiovaskulären Risikofaktoren erklärt sich die hohe kardiovaskuläre Mortalität der Patienten und eine kontinuierliche Funktionsabnahme des Transplantates. Seit 2011 steht in Deutschland nun auch der Kostimulationsblocker Belatacept als Immunsuppressivum zur Behandlung von Patienten nach <i>de novo</i> Nierentransplantation zur Ver-</p>	<p>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gehören Ciclosporin und Tacrolimus zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Von der Evidenzlage ausgehend sind beide Wirkstoffe vergleichbar.</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V zu Belatacept vom 5. Juli 2012 ausgeführt, wurde Ciclosporin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da es sich um die wirtschaftlichere Therapieoption handelt. Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet. Da die Wirkstoffe Ciclosporin und Tacrolimus hinsichtlich der Evidenzlage als vergleichbar angesehen werden, sind nunmehr Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fügung.	
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 13.10.2015, als IQWiG-Berichte – Nr. 330: Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, eine Dossierbewertung im Auftrag des GBA vorgenommen. Der sorgfältigen Zusammenstellung und gründlichen Analyse auf 101 Seiten kann die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN, die Deutsche Transplantationsgesellschaft DTG und der Verband der Deutschen Nierenzentren DN weitgehend zustimmen.</p>	
<p>Die Einschätzung des Vorhandenseins eines beträchtlichen Zusatznutzens von Belatacept im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des IQWiG basiert auf a) dem statistisch signifikant seltener erreichten kombinierten Endpunkt aus Tod oder Transplantatverlust im Belataceptarm der BENEFIT-Studie nach 84 Monaten (12,8% vs 21,7%; $p=0.023$), nicht jedoch der BENEFIT-EXT-Studie (34,7% vs 35,5%; $p=ns$) nach 84 Monaten b) auf dem statistisch signifikant selteneren Erreichen des Endpunktes schwere bis sehr schwere chronische Nierenkrankheit CKD 4/5 sowohl in der BENEFIT (25,3% vs 50,7%; $p<0,001$) als auch der BENEFIT-EXT-Studie (58,8% vs 75,3%; $p<0,001$) nach 84 Monaten. Dem sich aus diesen Punkten ergebenden beträchtlichen Zusatznutzen stimmen die Fachgesellschaften DGfN, DTG und DN uneingeschränkt zu.</p>	<p>Für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßungsreaktion in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Ergebnisse der beiden randomisierten kontrollierten Studie BENFIT (IM103008) sowie BENEFIT-EXT (IM103027) vorgelegt. Bei diesen beiden Studien handelt es sich um randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Studien, deren Langzeit-Extensionsphase 36 Monate nach Nierentransplantation begann und in der die Patienten bis zu 84 Monate nach Transplantation behandelt werden konnten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie BENEFIT wurden erwachsene Nierentransplantat-Empfänger (≥ 18 Jahre) von nach Standardkriterien (Standard Criteria Donors, SCD) klassifizierten Spendern und in der Studie BENEFIT-EXT von verstorbenen, nach erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors, ECD) klassifizierten Spendern, untersucht. Die Behandlung mit Belatacept (in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil (MMF)) bzw. im Vergleichsarm mit Ciclosporin (in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil) erfolgte jeweils de-novo nach Transplantation, also ohne vorherige Umstellung von einem anderen Immunsuppressivum. Die Aufnahme in die Studie und Randomisierung (im Verhältnis 1:1:1 (Belatacept <i>less intensive</i>: Belatacept <i>more intensive</i>: Ciclosporin A, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil) der Patienten erfolgte vor der Nierentransplantation. Für die Bewertung relevant ist jeweils nur der zulassungskonforme Interventionsarm der Studie BENEFIT bzw. BENEFIT-EXT, in dem Belatacept in der geringeren Dosierung entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurde (Monat 0-3: Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1,5 und in Woche 2,4,8 und 12, ab Monat 4 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen); der weitere Interventionsarm der beiden Studien mit der höheren Belatacept-Dosierung entspricht nicht der Zulassung und blieb daher für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt. Die Verblindung der Studie erfolgte ausschließlich gegenüber der Belatacept-Dosierung, nicht jedoch für den für die Nutzenbewertung relevanten Therapievergleich.</p> <p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Belatacept vom 16. Januar 2012, dem die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Monat 36 der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT zugrunde lagen, legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten (60 Monate und 84 Monate nach Transplantation) dieser beiden Studien vor. Da es sich bei der immunsuppressi-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ven Therapie nach Nierentransplantation um eine Langzeittherapie handelt, werden der Bewertung zum Zusatznutzen die Ergebnisse zu Monat 84 zugrunde gelegt.</p> <p>Des Weiteren wurden mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Ausführungen und Auswertungen (Subgruppenanalysen u.a. nach Alter (10-Jahres-Zeiträume) sowie Sensitivitätsanalysen (Adjustierung der Ergebnisse gemäß der Altersverteilung der Patientenpopulation in Deutschland)) zum Datenschnitt zu Monat 36 vorgelegt, welche die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT auf die Versorgungsrealität in Deutschland klären sollten. So führte insbesondere das ungewöhnlich junge Alter der Transplantatempfänger in der BENEFIT-Studie dazu, dass von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden konnte. Zudem wurde aufgrund des deutlich geringeren Alters der Patienten in der Studie BENEFIT gegenüber der Studie BENEFIT-EXT sowie weiterer Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika wie bspw. Spenderkriterien eine separate Betrachtung der Patientengruppen der beiden Studien im Zuge der Nutzenbewertung als sinnvoll erachtet. Diese Befunde rechtfertigten es, den Beschluss vom 5. Juli 2012 zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p> <p>Auf Basis der mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 vorgelegten Angaben zum Vergleich der Patientencharakteristika der vorgelegten Studien mit der deutschen Patientenpopulation der Nierentransplantatempfänger sowie altersstandardisierten Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen nach Alter ist davon auszugehen, dass weder die Population der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie BENFIT noch der Studie BENEFIT-EXT für sich allein gesehen die deutsche Versorgungsrealität abbildet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutschen Versorgungsrealität nicht wegen des jungen Alters der SCD-Transplantatempfänger in der Studie BENEFIT infrage gestellt wird.</p> <p>Die Population der Studie BENEFIT setzt sich ausschließlich aus Patienten mit SCD-Transplantaten zusammen, während in der Studie BENEFIT-EXT ausschließlich Patienten mit ECD-Transplantaten untersucht wurden. Empfänger von SCD-Nieren sind im Mittel deutlich jünger als Empfänger von ECD-Nieren, was das im Vergleich zur deutschen Zielpopulation (Mittelwerte gemäß AQUA-Auswertung¹: 52,8 Jahre (2012), 51,9 Jahre (2013)) ungewöhnlich junge Alter der Patienten der Studie BENEFIT (Mittelwert 43,0 Jahre) sowie das höhere Alter der Patientenpopulation der Studie BENEFIT-EXT (Mittelwert 55,9 Jahre) erklären kann.</p> <p>In der deutschen Zielpopulation werden jedoch weder ausschließlich SCD- noch ausschließlich ECD-Nieren transplantiert (ECD-Anteil: 32% (2012), 28,4% (2013))² und die Klassifizierung der Transplantate im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant findet laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers keine Anwendung. Die gemeinsame Betrachtung der beiden Studienpopulationen ergibt einen Lebendspenderanteil von 31,4%. Dieser Anteil spiegelt unter Berücksichtigung der AQUA-Auswertung¹ den Anteil der Lebendspender in Deutschland im Jahr 2013 (33,7%) wider.</p> <p>Auf Basis der AQUA-Auswertung¹ leitet der pharmazeutische Unter-</p>

¹ Institut für angewandte Qualitätssicherung und Forschung im Gesundheitswesen. Zusatzanalysen zu „Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013; NTX: Nierentransplantation; Qualitätsindikatoren; Basisauswertung. 2015 (unveröffentlicht)

² Angaben aus Modul 4 A, Tabelle 4-15

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nehmer zudem ab, dass im Jahr 2013 die Altersverteilung der deutschen Patientenpopulation, deren Transplantat der SCD-Kategorie zuzuordnen ist, weitestgehend mit der Altersverteilung der Patientenpopulation der Studie BENEFIT sowie die Altersverteilung der aus beiden Studien zusammengefassten Patientenpopulation mit derjenigen der deutschen Patientenpopulation im Jahr 2013 übereinstimmen. Unklar bleibt, ob sich die Verteilung des Spenderkriteriums ECD in der aus beiden Studien zusammengesetzten Population maßgeblich von der deutschen Zielpopulation unterscheidet. Trotz dieser Limitation wird insgesamt jedoch von einer Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen.</p> <p>Die vorgelegten Subgruppenanalysen zum Alter zeigten, dass für keinen Endpunkt zu Monat 36 und zu keinem der drei untersuchten Endpunkte zu Monat 84 (kombinierter Endpunkt Tod oder Transplantatverlust, kombinierter Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität, Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorlag. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen zu Monat 36 mit direkter Standardisierung der Studiendaten in Abhängigkeit vom Patientenalter, basierend auf der vom pharmazeutischen Unternehmer beim AQUA-Institut angeforderten Altersverteilung der Nierentransplantatempfänger in Deutschland¹, zeigen, dass die in den Studien vorliegenden Effekte auch unter Annahme der Altersverteilung der deutschen Zielpopulation bestehen bleiben. Insgesamt werden die Studiendaten und die altersstandardisierten Daten als ausreichend ähnlich bewertet.</p> <p>Diese Ergebnisse rechtfertigen es insgesamt, die beiden aus den aufgeführten Erwägungen heraus mit Beschluss vom 5. Juli 2012 separat betrachteten Patientengruppen der Patienten mit Transplantat nach Standardkriterien (SCD) und nach erweiterten Kriterien (ECD) nunmehr</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemeinsam zu betrachten. Die Ergebnisse der beiden Studien wurden daher metaanalytisch zusammengefasst; bei Hinweisen auf Heterogenität erfolgte, wenn erforderlich, eine separate Interpretation der Ergebnisse auf Studienebene.</p> <p><u>Aussagesicherheit</u></p> <p>Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>In der Extensionsphase der Studien BENEFIT und BENFIT-EXT endete die Beobachtungszeit der Patienten für alle Endpunkte bei Therapieabbruch (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) oder 8 Wochen nach Therapieabbruch (UE). Die Entscheidung für einen Therapieabbruch wird individuell aufgrund des jeweiligen Zustands des Patienten getroffen und ist somit nicht zufällig. Da sich die Anteile an Therapieabbrüchen zwischen den beiden bewertungsrelevanten Behandlungsarmen der Studie BENEFIT sowie der Studie BENEFIT-EXT unterscheiden (44,9% im Belatacept-Arm und 63,5% im Ciclosporin-Arm), ist von unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen auszugehen, die sich anhand der bekannten Anzahl an Therapieabbrüchen zu den Monaten 36, 60 und 84 abschätzen lässt; demnach ist davon auszugehen, dass die Beobachtungszeit im Ciclosporin-Arm kürzer ist als im Belatacept-Arm (ca. zwischen 77 und 89% der Beobachtungszeit im Belatacept-Arm). Somit sind die Ergebnisse für alle bewertungsrelevanten Endpunkte durch die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei informativer Zensurierung oder unklarem Anteil fehlender Werte beeinflusst. Es wird daher von einem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene ausgegangen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachgereichten Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 sind nicht geeignet, die diesbezüglich bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da die vorgelegten Auswertungen lediglich auf Basis der stetigen Messwerte der GFR durchgeführt wurden und somit keine Aussagen zum interessierten Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 erlauben. Zudem führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse zu Endpunkten mit subjektiver Komponente wie der mehrheitlich als nicht schwerwiegende UE dokumentierten Infektionen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Bei MMF-Intoleranz durften in der Extensionsphase (nach Monat 36) als Ersatz Sirolimus und Azathioprin verabreicht und Kortikosteroide unterhalb der Mindestdosis verabreicht oder abgesetzt werden. Dieses Vorgehen weicht im Belatacept-Arm von der Fachinformation und im Ciclosporin-A-Arm von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Aus den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ging nicht hervor, wie viele Patienten von dieser Abweichung betroffen waren. Den mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Angaben ist zu entnehmen, dass der Anteil der Patienten im Belatacept-Arm, bei denen MMF durch Azathioprin oder Sirolimus ersetzt wurde oder bei denen Kortikosteroide unter 2,5 mg/Tag dosiert oder abgesetzt wurden, maximal 4,8% (Studie BENEFIT) bzw. 2,7% (Studie BENEFIT-EXT) sowie im Ciclosporin-Arm 5,1% (Studie BENEFIT) bzw. 3,3% (Studie BENEFIT-EXT) beträgt. Die Gründe für eine Umstellung wurden nicht erfasst. Da der Anteil der Patienten mit Abweichung von der Fachinformation zu Belatacept bzw. von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gering ist und sich nicht deutlich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet, ist insgesamt nicht davon auszugehen, dass diese Abweichungen einen relevanten Einfluss auf die Stu-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dienergebnisse der Exentionsphase (nach Monat 36) hat.</p> <p>Zu dem der Bewertung zugrunde gelegten Zeitpunkt (Monat 84 nach Transplantation) lagen keine Sensitivitätsanalysen (altersstandardisierte Auswertungen) vor; somit ist unbekannt, ob die Effektschätzer zu Monat 84 nach direkter Standardisierung maßgeblich von den Daten zu Monat 36 abweichen würden.</p> <p>Es verbleiben somit insgesamt Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studien BENFIT und BENEFIT-EXT aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotentials, trotz der methodischen Güte der Studien, zu dem bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt Monat 84. Eine Einstufung als Beleg ist daher nicht gerechtfertigt.</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p> <p>Die Ergebnisse wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 66,2\%$; $\tau^2 = 0,159$; $p = 0,085$) auf Einzelstudienenebene betrachtet.</p> <p>Für keine der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Studie BENEFIT:HR: 0,55, 95%-KI: [0,3; 1,04]; $p = 0,062$; Studie BENEFIT-EXT: HR: 1,10, 95%-KI [0,68; 1,80]; $p=0,1692$). Ein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A ist daher für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.</p> <p><u>Morbidität</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Transplantatverlust</i></p> <p>Für den Endpunkt Transplantatverlust zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,67, 95%-KI [0,43; 1,04]; p = 0,076). Somit ergibt sich für den Endpunkt Transplantatverlust keine Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Tod oder Transplantatverlust³</i></p> <p>Die Ergebnisse zu dem kombinierten Endpunkt „Tod oder Transplantatverlust“ wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 56,5\%$; $\tau^2 = 0,065$; p = 0,13) auf Einzelstudienbene betrachtet.</p> <p>Dabei zeigte sich nur für die Studie BENEFIT (Patienten mit SCD-Transplantat) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A (HR: 0,57, 95%-KI [0,35; 0,93], p = 0,023). Für Patienten mit ECD-Transplantat Studie (BENEFIT-EXT) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A (HR:0,92, 95%-KI [0,63; 1,35]; p = 0,670). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.</p>

³ Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde dieser kombinierte Endpunkt unzutreffender weise als „Patienten- und Transplantatüberleben“ bezeichnet. Die zugrunde liegenden Daten beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse Tod oder Transplantatverlust.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</i></p> <p>Für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR:0,86, 95%-KI [0,52; 1,41]; p = 0,555). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Kardiorenale Morbidität und Mortalität</i></p> <p>Für den kombinierten Endpunkt „kardiorenale Morbidität und Mortalität“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR 0,83, 95%-KI [0,62; 1,11]; p = 0,215). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5</i></p> <p>Die Auswertung der Ergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) zeigt, unter Verwendung der <i>Chronic Kidney Disease (CKD)</i>-Stadieneinteilung, nach einer Behandlungsdauer von 84 Monaten einen statistisch signifikant geringeren Anteil von Patienten mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 unter der Behandlung mit Belatacept als unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Studie BENEFIT: HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,62]; p < 0,001; Studie BENEFIT-EXT: HR: 0,60, 95%-KI [0,46; 0,78]; p < 0,001; Gesamt: RR: 0,58, 95%-KI [0,43; 0,78]; p<0,001). Es wurden in beiden Studien gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte vergleichbarer Größenordnung beobachtet, so dass trotz eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 51,5\%$; $\tau^2 =$</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,025; $p = 0,151$) eine gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Patienten mit SCD und ECD-Transplantat möglich ist. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Belatacept unabhängig vom Spendertyp gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.</p> <p><i>Nierenfunktion (cGFR)</i></p> <p>Vom IQWiG wurde der Endpunkt „Transplantatfunktion“, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (cGFR), nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da es sich nach Einschätzung des IQWiG bei der GFR weder um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, noch um einen hinreichend validierten Surrogatparameter. Gegenüber dem ersten Dossier wurde keine neue Evidenz hierzu vorgelegt, die zu einer anderen Einschätzung führte.</p> <p>Die Ausführungen hierzu im Dossier und die zu diesem Punkt angeführten Studien beschreiben eine Assoziation der GFR mit verschiedenen Endpunkten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Gesamtmortalität und Transplantatüberleben. Die angeführten Studien waren jedoch nicht auf die Validierung des Surrogats ausgerichtet. Sowohl den Ausführungen im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer als auch der Stellungnahmen liegt keine geeignete Methodik zur Validierung eines Surrogatparameters zugrunde. Insbesondere fehlen Auswertungen und Studienergebnisse zu der Fragestellung, ob ein Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf patientenrelevante Endpunkte ersetzen kann.</p> <p>Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, inwieweit dem IQWiG bezüglich der Einschätzung zur Validität der GFR als Surrogat gefolgt werden soll bzw. ob die Nierenfunktion, gemesse-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen anhand der GFR, einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als solcher in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen wäre. Als Konsequenz für den Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Endpunkt „Nierenfunktion (cGFR)“ zwar dargestellt, jedoch wird angemerkt, dass dieser Endpunkt kein entscheidungsrelevanter Faktor für das Bewertungsergebnis darstellt, weil die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auch bei Einschluss dieses Endpunktes unverändert bliebe. Darüber hinaus finden die Studienergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) - als Determinante der Nierenfunktionsstörung - durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ bereits Einzug in die Nutzenbewertung.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Zu Monat 84 wurden keine Daten zur Lebensqualität erfasst. Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zum dem der Bewertung zugrunde gelegten Zeitpunkt vor. Die zu Monat 60 vorliegenden Daten zur Lebensqualität beziehen sich nicht auf die Intention-to-treat (ITT)-Population und sind daher ebenfalls für eine Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept für diesen Endpunkt nicht geeignet; ergänzend ist anzumerken, dass sich auch aus den Daten zu Monat 36 kein Zusatznutzen von Belatacept hinsichtlich der Lebensqualität ableiten ließ (siehe Beschluss zu Belatacept vom 5. Juli 2012). Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Belatacept ist daher hinsichtlich der Lebensqualität insgesamt nicht belegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>UE</i></p> <p>Aufgrund der Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse wurden auch Ereignisse in die Auswertung mit einbezogen, die nicht patientenrelevant sind. Deshalb lassen sich aus der vergleichenden Be-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>trachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>Die Ergebnisse zu SUE, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, wurden aufgrund eines Belegs für Heterogenität zu Monat 84 auf Einzelstudienebene betrachtet (Q = 3,93; df = 1; p = 0,048; I² = 74,5%).</p> <p>Dabei zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie BENEFIT zu Monat 84 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Belatacept für Patienten mit SCD-Transplantat gegenüber Ciclosporin A (HR: 0,74, 95%-KI [0,60; 0,93]; p = 0,008). Für Patienten mit ECD-Transplantat zeigte sich in der Studie BENEFIT-EXT dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,02 [0,82; 1,27]; p = 0,870). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE⁴“ lagen nur Auswertungen für die Patientenpopulation vor, die den Übergang in die Extensionsphase vollzogen hat. Die zu Monat 84 vorgelegten Daten beziehen</p>

⁴ Dieser Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier als „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist unzutreffend, da sich die zugrunde liegenden Daten auf Therapieabbrüche wegen UE beziehen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich nicht auf die ITT-Population und sind somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A nicht geeignet.</p> <p><i>Post-Transplant Diabetes mellitus</i></p> <p>Für den Endpunkt „Post-Transplant Diabetes mellitus“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,96, 95%-KI [0,61; 1,53]; p = 0,879). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Infektionen</i></p> <p>Für den Endpunkt „Infektionen“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,95, 95%-KI [0,82; 1,10]; p = 0,488). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Malignitäten</i></p> <p>Für den Endpunkt „Malignitäten“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobach-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,73, 95%-KI [0,49; 1,09]; p = 0,126). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p><i>Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung</i></p> <p>Für den Endpunkt „Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (RR: 3,39, 95%-KI [0,69; 16,69]; p = 0,133). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse werden unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als in ihrem Ausmaß beträchtliche Verringerung überwiegend nicht schwerwiegender Symptome bewertet.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept (in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil) gegenüber Ciclosporin A (in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil) fest.</p>
<p>Der Einordnung der Symptome bei CKD 4 als nicht schwerwiegend / nicht schwer kann von klinischer Seite nicht gefolgt werden. Bei Vorliegen einer CKD 4 besteht nahezu zu 100% eine Anämie, weit überwiegend eine Hypertonie und häufig eine Flüssigkeitsretention in der Summe sehr häufig mit deutlicher Belastungsdyspnoe und deutlicher Einschränkung der allgemeinen Leistungsfähigkeit einhergehend. Gleichzeitig müssen in diesem Krankheitsstadium, die Voraussetzungen für eine Dialysebehandlung z.B. in Form einer Dialyseshunt-Operation geschaffen werden oder für eine Nierentransplantation Voruntersuchungen erfolgen. Dieses Krankheitsstadium (CKD4) stellt somit für den Patienten ein zudem psychisch stark belastendes Krankheitsstadium dar.</p>	<p><i>Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5</i></p> <p>Die Auswertung der Ergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) zeigt, unter Verwendung der <i>Chronic Kidney Disease (CKD)</i>-Stadieneinteilung, nach einer Behandlungsdauer von 84 Monaten einen statistisch signifikant geringeren Anteil von Patienten mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 unter der Behandlung mit Belatacept als unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Studie BENEFIT: HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,62]; $p < 0,001$; Studie BENEFIT-EXT: HR: 0,60, 95%-KI [0,46; 0,78]; $p < 0,001$; Gesamt: RR: 0,58, 95%-KI [0,43; 0,78]; $p < 0,001$). Es wurden in beiden Studien gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte vergleichbarer Größenordnung beobachtet, so dass trotz eines Hinweises auf Heterogenität ($I^2 = 51,5\%$; $\tau^2 = 0,025$; $p = 0,151$) eine gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Patienten mit SCD und ECD-Transplantat möglich ist.</p> <p>Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Belatacept unabhängig vom Spendertyp gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN, Deutsche Transplantationsgesellschaft DTG, Verband der Deutschen Nierenzentren DN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Allerdings können wir der restriktiven Einschätzung des IQWiG von Belatacept auf die Nierenfunktion, nicht ganz zustimmen und würden uns als nephrologische bzw. transplantationsmedizinische Fachgesellschaften eine noch stärkere Berücksichtigung wünschen. Dies bezieht sich insbesondere auf Einschränkungen der Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate $GFR \geq 30$ mL/min, z.B. CKD 3a/3b.</p> <p>Die Nierenfunktion, angegeben als glomeruläre Filtrationsrate bzw. Serum-Kreatininwert nach Transplantation, stellt aus unserer Sicht einen patientenrelevanten Surrogatparameter dar, da das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung sehr eng mit der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und dem Nierentransplantatverlust/Rückkehr zur Dialyse korreliert. Besonders wichtig erscheint, dass dieser prädiktive Effekt der Nierenfunktion unabhängig von der verwendeten Immunsuppression ist. Ein erheblicher Teil der Daten, die der Untersuchung dieser Zusammenhänge zu Grunde liegen, wurde durch Analysen des Organ Procurement and Transplantation</p>	<p><i>Nierenfunktion (cGFR)</i></p> <p>Vom IQWiG wurde der Endpunkt „Transplantatfunktion“, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (cGFR), nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da es sich nach Einschätzung des IQWiG bei der GFR weder um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, noch um einen hinreichend validierten Surrogatparameter. Gegenüber dem ersten Dossier wurde keine neue Evidenz hierzu vorgelegt, die zu eine anderen Einschätzung führte.</p> <p>Die Ausführungen hierzu im Dossier und die zu diesem Punkt angeführten Studien beschreiben eine Assoziation der GFR mit verschiedenen Endpunkten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Gesamtmortalität und Transplantatüberleben. Die angeführten Studien waren jedoch nicht auf die Validierung des Surrogats ausgerichtet. Sowohl den Ausführungen im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer als auch der Stellungnahmen liegt keine geeignete Methodik zur Validierung eines Surrogatparameters zugrunde. Insbesondere fehlen Auswertungen und Studienergebnisse zu der Fragestellung, ob ein Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf patientenrelevante Endpunkte ersetzen kann.</p> <p>Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen dar-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Network OPTN/des United Network for Organ Sharing UNOS und des United States Renal Data System in den USA erhalten, die auf Grund der verpflichtenden Natur der Datenlieferung über vergleichsweise sehr vollständige Datensätze aller Transplantierten verfügt. Die Analysen der CTS-Datenbank [http://www.ctstransplant.org/] liefern zudem schwerpunktmäßig europäische Daten aus ebenfalls sehr großen Patientenkollektiven. Diese Teilaspekte werden im folgenden dargestellt.</p> <p>a. Beeinflussung der Gesamtmortalität. Aus der CTS [Collaborative Transplant Study]-Datenbank liegen umfangreiche Daten vor, die eindeutig zeigen, dass der 1-Jahres-Serumkreatinwert einen prädiktiven Wert auf das Patientenüberleben hat unabhängig vom erfassten Zeitraum (1985-2010 vs 1998-2010), einer Erst- oder Retransplantation und für die aktuelle Diskussion besonders wichtig unabhängig von der verwendeten Immunsuppression (Tac-behandelt vs CyA-behandelt). Beispielsweise war die Gesamtmortalität nach 6 Jahren nach Nierentransplantation (Zeitraum 1998-2010; n= 57,980) bei Serum-Kreatininwerten > 400 µmol/L (=4,52 mg/dL) um (absolut!) 24%, bei Serum-Kreatininwerten von 260-400 µmmol/L (=2,94-4,52 mg/dL) um 16%, bei Serum-Kreatininwerten von 130-260 µmol/L</p>	<p>über, inwieweit dem IQWiG bezüglich der Einschätzung zur Validität der GFR als Surrogat gefolgt werden soll bzw. ob die Nierenfunktion, gemessenen anhand der GFR, einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als solcher in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen wäre. Als Konsequenz für den Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Endpunkt „Nierenfunktion (cGFR)“ zwar dargestellt, jedoch wird angemerkt, dass dieser Endpunkt kein entscheidungsrelevanter Faktor für das Bewertungsergebnis darstellt, weil die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auch bei Einschluss dieses Endpunktes unverändert bliebe. Darüber hinaus finden die Studienergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) - als Determinante der Nierenfunktionsstörung - durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ bereits Einzug in die Nutzenbewertung.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(=1,47-2,94 mg/dL) um 4,5% höher als bei Serum-Kreatininwerten < 130 µmol/L (=1,47 mg/dL). In einer weiteren Studie an 38.015 Nierentransplantierten, die zwischen 1995 und 2003 transplantiert wurden (United States Renal Data System/Medicare) konnte durch Schnitzler et al. [1] gezeigt werden, dass das Risiko des Patiententodes höchstsignifikant mit der 1-Jahres-GFR (MDRD-Formel) korreliert: Im Vergleich zu einer GFR \geq 60 mL/min versterben bei GFR-Werten von 45-60 mL/min, 30-44 mL/min und 15-29 mL/min nach 10 Jahren absolut 1,1%, 8,2% und 23,8% mehr der nierentransplantierten Patienten. Neben den retrospektiven Registeranalysen konnten weitere wichtige Daten auch aus der prospektiven, randomisierten, doppelblinden ALERT-Studie an 2102 nierentransplantierten Patienten mit einem Follow-up von 5-6 Jahren (1052 Patienten erhielten Placebo, 1050 Patienten erhielten 40-80 mg Fluvastatin) gewonnen werden [2,3]. Die Gesamtmortalität stieg nahezu linear ab einem Baseline-Serum-Kreatininwert von ca 175 µmol/L (=1,98 mg/dL) an und betrug bei Serum-Kreatininwerten > 200 µmol/L (= 2,26 mg/dL) 34,9% im Vergleich zu 10,1% bei Serum-Kreatininwerten < 200 µmol/L (2). Ein Anstieg des Serum-Kreatinwertes um 100 µmol/L</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(1,13 mg/dL) führte zu einem Anstieg des RR für Gesamtmortalität auf 2,12 (1,66-2,70) bei univariater und auf 2,50 (1,90-3,29) bei multivariater Analyse (2). Eine Verdopplung des Risikos für Gesamtmortalität war bei einem Anstieg des Serum-Kreatininwertes um 92 µmol/L (= 1,04 mg/dL) zu verzeichnen (3). Bemerkenswert war dieser deutliche Effekt der unterschiedlichen Baseline-Serum-Kreatininwerte auf die Gesamtmortalität auch im Vergleich zum Effekt der Gabe des CSE-Hemmers Fluvastatin der keinerlei Reduktion der Gesamtmortalität [RR 1,02 (0,81-1,30)] (Holdaas et al. Lancet 361, 2024-2031, 2003) in der ALERT-Studie bewirkte. Die Gesamtmortalität stellt ganz offensichtlich einen sehr wichtigen und sehr patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>b. Kardiovaskuläre Mortalität: Hier konnte an 58.900 Nierentransplantierten, die zwischen 1988 und 1998 transplantiert wurden (United States Renal Data System) durch Meier-Kriesche et al. [4] gezeigt werden, dass das Risiko kardiovaskulär zu versterben mit ansteigenden 1-Jahres-Serum-Kreatininwerten signifikant ansteigt: Im Vergleich zu Serumkreatininwerten ≤ 1,2 mg/dL lag das relative Risiko bei Serumkreatininwerten von 1,3-1,4 bei 1,03 (n.s.), von 1,5-1,6 bei 1,19 (p=0,025), von 1,7-1,8 mg/dL bei 1,37 (p<0.001),</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von 1,9-2,1 bei 1,49 ($p < 0,001$), von 2,2-2,5 mg/dL bei 1,67 ($p < 0,001$) und von 2,6-4,0 mg/dL bei 2,26 ($p < 0,001$). Interessanterweise fand sich auch eine Zunahme des Risikos an einer Infektion nicht jedoch an einem Malignom zu versterben mit ansteigenden 1-Jahres-Serum-Kreatininwerten. Wichtige prospektive Daten konnten auch für den Endpunkt kardiale Mortalität aus der ALERT-Studie erhalten werden [2,3]. Die kardiale Mortalität stieg nahezu linear ab einem Baseline-Serum-Kreatininwert von ca 250 $\mu\text{mol/L}$ (=2,83 mg/dL) an und betrug bei Serum-Kreatininwerten $> 200 \mu\text{mol/L}$ (= 2,26 mg/dL) 13,2% im Vergleich zu 4,0% bei Serum-Kreatininwerten $< 200 \mu\text{mol/L}$ (2). Ein Anstieg des Serum-Kreatinwertes um 100 $\mu\text{mol/L}$ (1,13 mg/dL) führte zu einem Anstieg des RR für kardialen Tod auf 2,29 (1,58-3,32) bei univariater und auf 2,94 (2,01-4,31) bei multivariater Analyse (2). Eine Verdopplung des Risikos für kardialen Tod war bei einem Anstieg des Serum-Kreatininwertes um 84 $\mu\text{mol/L}$ (= 0,95 mg/dL) zu verzeichnen (3). Bemerkenswerterweise war dieser Effekt der unterschiedlichen Baseline-Serum-Kreatininwerte auf die kardiale Mortalität wesentlich ausgeprägter als der Effekt der Gabe des CSE-Hemmers Fluvastain (Reduktion des kardialen Todes um 38% [RR</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,62 (=0,40-0,96)] (Holdaas et al. Lancet 361, 2024-2031, 2003) in der ALERT-Studie. Kardiovaskulär zu versterben stellt offensichtlich einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>c. Transplantatverlust – Rückkehr zur Dialysebehandlung: An 105.742 Nierentransplantierten, die zwischen 1988 und 1998 transplantiert wurden (Organ Procurement and Transplantation Network OPTN/United Network for Organ Sharing UNOS in den USA) konnte durch Hariharan et al. [5] gezeigt werden, dass das Risiko des Transplantatverlustes höchstsignifikant mit dem 1-Jahres-Serum-Kreatininwerten korreliert: Im Vergleich zu einem Serumkreatininwert von 1,0-1,5 mg/dL gehen bei Serumkreatininwerten von 1,6-2,0 mg/dL, 2,1-2,5 mg/dL, 2,6-3,0 mg/dL und >3,0 mg/dL nach 5 Jahren absolut 8%, 18%, 32% und 54% der Nierentransplantate mehr verloren. Serum-Kreatininwerte von 1,0-1,5 mg/dL, 1,6-2,0 mg/dL, 2,1-2,5 mg/dL, 2,6-3,0 mg/dL, und > 3,0 mg/dL entsprechen einer abgeschätzten GFR nach MDRD (bei einem 50-jährigen Nierentransplantierten) von 49,5-79 mL/min, von 35,5-46 mL/min, von 27,5-33,6 mL/min, von 22,3-26,3 mL/min, und <22,3 mL/min. Wenn man die Daten in anderer Weise analysiert und zwar als Transplantatthalb-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wertszeit (d.h. Jahre bis 50% der Organe verloren gehen), dann nimmt diese Transplantathalbwertszeit mit abnehmenden Kreatininwerten von 1,0-1,5 mg/dL, 1,6-2,0 mg/dL, 2,1-2,5 mg/dL, 2,6-3,0 mg/dL, und > 3,0 mg/dL, von 13,2 Jahren auf 9,4 Jahre, 6,4 Jahre, 4,5 Jahre und 2,8 Jahre ab. In einer weiteren Studie an 38.015 Nierentransplantierten, die zwischen 1995 und 2003 transplantiert wurden (United States Renal Data System/Medicare) konnte durch Schnitzler et al. [1] gezeigt werden, dass das Risiko des Transplantatverlustes höchstsignifikant mit der 1-Jahres-GFR (MDRD-Formel) korreliert: Im Vergleich zu einer GFR \geq 60 mL/min gehen bei GFR-Werten von 45-60 mL/min, 30-44 mL/min und 15-29 mL/min nach 10 Jahren absolut 7,1%, 20,1% und 46,6% der Nierentransplantate mehr verloren. In einer aktuellen Arbeit konnten Schnitzler et al. an 87.575 Nierentransplantierten (USRDS) zeigen, daß der prädiktive Wert der 1-Jahres Nierenfunktion auf den Transplantatverlust (und die Mortalität) erwartungsgemäß auch für verschiedene Spenderkategorien (Standard-Spender SCD, Lebendspender, Spender nach erweiterten Spenderkriterien ECD) erhalten bleibt [6]. Das 9-Jahres Nierentransplantatüberleben beträgt bei einer 1-Jahres eGFR > 60 mL/min 57,7% (SCD) bzw.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>46,3% (ECD), von 50 mL/min 52,6% (SCD) bzw. 46,4% (ECD), von 40 mL/min 42,0% (SCD) bzw. 39,3% (ECD), von 30 mL/min 26,0% (SCD) bzw. 25,5% (ECD) und von 20 mL/min 6,4% (SCD) bzw. 7,6% (ECD). Darüberhinaus liegen eine Vielzahl von Informationen aus der CTS [Collaborative Transplant Study]-Datenbank (teilweise unpubliziert; siehe oben) vor, die eindeutig zeigen, dass der 1-Jahres-Serumkreatinwert seinen prädiktiven Wert behält unabhängig vom erfassten Zeitraum (1985-2010 vs 1998-2010), dem Spendertyp (Postmortal vs HLA-identische Geschwister-Spende vs HLA-1-Haplotyp-identische Verwandtenspende) und für die aktuelle Diskussion besonders wichtig unabhängig von der verwendeten Immunsuppression (Tac-behandelt vs CyA-behandelt vs Tac+MPA-behandelt vs CyA+MPA-behandelt). Beispielsweise war der Nierentransplantatverlust 6 Jahre nach Nierentransplantation (Zeitraum 1998-2010; n= 57,980) bei Serum-Kreatininwerten > 400 µmol/L (=4,52 mg/dL) um (absolut!) 73%, bei Serum-Kreatininwerten von 260-400 µmol/L (=2,94-4,52 mg/dL) um 46%, bei Serum-Kreatininwerten von 130-260 µmol/L (=1,47-2,94 mg/dL) um 10% höher als bei Serum-Kreatininwerten < 130 µmol/L (=1,47 mg/dL). Die Rückkehr</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>an die Dialyse stellt einen sehr wichtigen und sehr patientenrelevanten Endpunkt dar (und geht darüberhinaus auch mit einer deutlichen Zunahme der Mortalität einher).</p> <p>d. Diese Effekte des patientenrelevanten Surrogatparameters Nierenfunktion sollte man vor dem Hintergrund der Punkte 1-3 und der Entwicklung der Nierenfunktion in der BENEFIT und BENEFIT-EXT-Studie abschätzen. Nachdem zum Zeitpunkt 1 Jahr posttransplant zwischen dem Belatacept- und dem Cyclosporin-A-Studienarm bereits ein Unterschied in der eGFR von 8 (BENEFIT-EXT) bzw. 15 mL/min (BENEFIT) bestand, hat sich dieser Unterschied in den Folgejahren sogar nochmals deutlich verstärkt und beträgt nach 3 Jahren 10 (BENEFIT-EXT) und 22 mL/min (BENEFIT) [7,8]. Nach 5 und 8 Jahren betragen die Unterschiede in der eGFR sogar 14 bzw. 11 mL/min (BENEFIT-EXT) bzw. 27 und 29 mL/min (BENEFIT) [9-11]. Dies könnte dafür sprechen, dass der Vorteil für den Patienten im langfristigen Verlauf sogar noch höher einzuschätzen ist, als man dies auf dem Boden des 1-Jahres-Serumkreatinwertes abschätzen konnte. In der Tabelle ist die errechnete GFR nach MDRD angegeben (da unter Punkt 1-3 ebenfalls nur die eGFR bzw. Serum-Kreatininwerte berücksichtigt wurden). Zur Veran-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schaulichung: Einer eGFR von 65 bzw. 66 mL/min im Belatacept-Arm der BENEFIT-Studie entspricht etwa (Annahme 43-jähriger Mann) ein Serum-Kreatininwert von 1,2 mg/dL wohingegen der eGFR von 50 bzw. 44 mL/min im Cyclosporin-Arm ein Serum-Kreatininwert von etwa 1,5 bzw. 1,7 mg/dL entspricht. Einer eGFR von 45 bzw. 42 mL/min im Belatacept-Arm der BENEFIT-EXT-Studie entspricht etwa (Annahme 56-jähriger Mann) ein Serum-Kreatininwert von 1,6 bzw. 1,7 mg/dL wohingegen der eGFR von 37 bzw. 32 mL/min im Cyclosporin-Arm ein Serum-Kreatininwert von etwa 1,9 bzw. 2,15 mg/dL entspricht. Legt man nur die 1-Jahres Unterschiede in der Nierenfunktion zugrunde, dann kann man einen Mortalitätsunterschied der Patienten in der BENEFIT-Studie von 1,1 % (absolut; USRDS) bis 4,5% (absolut; CTS) bzw- 28,8% (relative Risikoreduktion; ALERT-Studie) und in der BENEFIT-EXT-Studie von ca. 7% (absolut; USRDS) bzw. 28,8% (relative Risikoreduktion; ALERT-Studie), einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität (absolut; USRDS) von 19% (BENEFIT) bzw. 30% (BENEFIT-EXT) und (relative Risikoreduktion; ALERT-Studie) von 31,6% (BENEFIT und BENEFIT-EXT) und beim Nierentransplantatverlust/Rückkehr zur Dialyse von 7% (USRDS)</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bis 10% (CTS) (BENEFIT) bzw. 13% (BENEFIT-EXT) jeweils zugunsten des jeweiligen Belatacept-Armes abschätzen. Diese letzten Überlegungen können nur eine grobe Abschätzung der Effektgröße darstellen, da die eGFR-Gruppen unter 1-3 teilweise einen großen GFR-Bereich in einer Gruppe inkludiert haben (und damit die Trennschärfe fehlt) und gleichzeitig bei Verwendung des Mittelwertes für die Gruppenzuordnung Patienten die davon deutlich abweichen (Outlier) der falschen Gruppe zugeordnet werden. Die angenommenen günstigen Effekte von Belatacept auf Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität könnten durch günstige Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (niedrigere Blutdruckwerte, trotz weniger Antihypertensiva; niedrigere Non-HDL-Cholesterinwerte, Cholesterinwerte, Triglyceridwerte; weniger NODAT im Belatacept-Arm) verstärkt werden [12]. Die Einbeziehung der Nierenfunktion, LDL Cholesterin und Diabetes nach 3 Jahren führt in einem validierten Risikomodell in den beiden Belatacept Studien (BENEFIT und BENEFIT-EXT) zu einer Reduktion von major adverse cardiac events (MACE) von >20% und einer Reduktion der Mortalität von 18%-30% (13).</p> <p>Die BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studien sind nicht als kardi-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>ovaskuläre Outcome-Studien gepowert, weshalb auch nicht erwartet werden kann, daß die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant verschieden sein können, auch wenn die wissenschaftliche Evidenz der Punkte 1-4 hoch überzeugend ist. Somit muß man unseres Erachtens trotzdem von einer Assoziation der besseren Nierenfunktion mit einer geringeren Gesamtmortalität, einer geringeren kardiovaskulären Mortalität und weniger Transplantatverlust ausgehen.</p> <table border="1" data-bbox="392 938 1171 1385"> <thead> <tr> <th></th> <th>BENEFIT</th> <th>BENEFIT-EXT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 Jahres-FU</td> <td>Belatacept 65 mL/min CyA 50 mL/min Δ 15 mL/min</td> <td>Belatacept 45 m CyA 37 mL/min Δ 8 mL/min</td> </tr> <tr> <td>3-Jahres-FU</td> <td>Belatacept 66 mL/min CyA 44 mL/min Δ 22 mL/min</td> <td>Belatacept 42 m CyA 32 mL/min Δ 10 mL/min</td> </tr> <tr> <td>5-Jahres-FU</td> <td>Belatacept 75 mL/min</td> <td>Belatacept 53 m</td> </tr> </tbody> </table>		BENEFIT	BENEFIT-EXT	1 Jahres-FU	Belatacept 65 mL/min CyA 50 mL/min Δ 15 mL/min	Belatacept 45 m CyA 37 mL/min Δ 8 mL/min	3-Jahres-FU	Belatacept 66 mL/min CyA 44 mL/min Δ 22 mL/min	Belatacept 42 m CyA 32 mL/min Δ 10 mL/min	5-Jahres-FU	Belatacept 75 mL/min	Belatacept 53 m	
	BENEFIT	BENEFIT-EXT												
1 Jahres-FU	Belatacept 65 mL/min CyA 50 mL/min Δ 15 mL/min	Belatacept 45 m CyA 37 mL/min Δ 8 mL/min												
3-Jahres-FU	Belatacept 66 mL/min CyA 44 mL/min Δ 22 mL/min	Belatacept 42 m CyA 32 mL/min Δ 10 mL/min												
5-Jahres-FU	Belatacept 75 mL/min	Belatacept 53 m												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<table border="1" data-bbox="392 536 1296 812"> <tr> <td data-bbox="392 536 598 644"></td> <td data-bbox="598 536 949 644">CyA 48 mL/min Δ 27 mL/min</td> <td data-bbox="949 536 1296 644">CyA 39 mL/min Δ 14 mL/min</td> <td data-bbox="1169 536 1296 644"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="392 644 598 812">7-Jahres-FU</td> <td data-bbox="598 644 949 812">Belatacept 72 mL/min CyA 43 mL/min Δ 29 mL/min</td> <td data-bbox="949 644 1296 812">Belatacept 46 mL/min CyA 35 mL/min Δ 11 mL/min</td> <td data-bbox="1169 644 1296 812"></td> </tr> </table> <p data-bbox="275 884 1160 1150">Zusammenfassend sieht die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN, die deutsche Transplantationsgesellschaft DTG und der Verband der Deutschen Nierenzentren DN auf Basis der erläuterten Argumente unter Punkt 1-4 einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept sowohl für nierentransplantierte Patienten mit Standardnierenspendern (BENEFIT) als auch mit erweiterten Spenderkriterien (BENEFIT-EXT) als gegeben.</p> <p data-bbox="275 1222 1160 1370">Vorgeschlagene Änderung: Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens für die Patienten der BENEFIT und BENEFIT-EXT-Studie auf Grund der erheblich besseren Nierenfunktion mit assoziierter Verminderung der Ge-</p>		CyA 48 mL/min Δ 27 mL/min	CyA 39 mL/min Δ 14 mL/min		7-Jahres-FU	Belatacept 72 mL/min CyA 43 mL/min Δ 29 mL/min	Belatacept 46 mL/min CyA 35 mL/min Δ 11 mL/min		
	CyA 48 mL/min Δ 27 mL/min	CyA 39 mL/min Δ 14 mL/min								
7-Jahres-FU	Belatacept 72 mL/min CyA 43 mL/min Δ 29 mL/min	Belatacept 46 mL/min CyA 35 mL/min Δ 11 mL/min								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	samt mortalität, der kardiovaskulären Mortalität und des Nierentransplantatverlustes/Rückkehr zur Dialyse.	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Darüberhinaus muß festgehalten werden, dass für Subgruppen nierentransplantierte Patienten aus anderen Gründen mit dem Einsatz von Belatacept offensichtlich ein erheblicher Zusatznutzen verbunden ist. Das sind beispielsweise Patienten mit schweren CNI-induzierten Nebenwirkungen, wie beispielsweise schwerer CNI-assoziiierter Nephrotoxizität, einem CNI-assoziiertem hämolytisch-urämischem Syndrom, oder Patienten mit Störungen der gastro-intestinalen Resorption oder eingeschränkter Medikamenten-Adhärenz. Aus nephrologischer Sicht besteht daher seit Jahren ein dringender Bedarf für eine CNI-freie zugelassene Therapiealternative für diese Patientengruppen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Dieses Argument hat keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen für eine solche Subgruppe vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN, Deutsche Transplantationsgesellschaft DTG, Verband der Deutschen Nierenzentren DN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens für o.g. Patientensubgruppen	

Literaturverzeichnis

1. Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, et al. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation* 91, 1347-1356, 2011.
2. Fellström B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant* 5, 1986-1991, 2005.
3. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, et al. Renal transplant dysfunction – importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 21, 2282-2289, 2006.
4. Meier-Kriesche H-U, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 75, 1291-1295, 2003.
5. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 62, 311-318, 2002.
6. Schnitzler MA, Lentine KL, Gheorghian A, et al. Renal function following living, standard criteria deceased and expanded criteria deceased donor kidney transplantation: Impact on graft failure and death. *Transplant Int* 25, 179-191, 2012.
7. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 12, 201-217, 2012.
8. Medina Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: A phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 12, 630-639, 2012.
9. Rostaing L, Vincenti F, Grinyo J, et al. Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: Results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant* 13, 2875-2883, 2013.
10. Vincenti F, Grinyo JM, Rostaing L, et al. Belatacept-treated patients had better graft survival at 7-years post-transplant compared with cyclosporine-treated patients: final results from BENEFIT. *Abstrakt ATC* 2015.

11. Florman S, Medina Pestana J, del C Rial M, et al. Final results from the BENEFIT-EXT Trial: A 7 year follow-up. Abstrakt ATC 2015.

12. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 91, 976-983, 2011.

13. Soveri I, Snyder J, Holdaas H, Holme I, Jardine AG, L'Italien GJ, Fellström B. The external validation of the cardiovascular risk equation for renal transplant recipients: applications to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):142-7.

5.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5. November 2015
Stellungnahme zu	Belatacept (Nulojix™)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch</i>

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Belatacept (Nulojix™) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Belatacept war dabei Gegenstand eines erneuten Bewertungsverfahrens nach Ablauf der Befristung eines zurückliegenden Beschlusses.</p> <p>Belatacept wird in Kombination mit Kortikosteroiden und einer Mycophenolsäure angewendet für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Bewertung erfolgte auf Grundlage von 2 RCT mit Patienten, die Transplantate unterschiedlicher Spender-typen erhalten hatten (Patienten mit SCD-Transplantat bzw. ECD-Transplantat). Zu diesen hatte der Hersteller neue Datenschnitte vorgelegt. In der Gesamtschau der Studieneffekte sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Ciclosporin A in Kombination mit Kortikosteroiden und Mykophenolatmofetil. Ausschlaggebend war dabei maßgeblich eine Reduzierung der Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, die unabhängig vom Spendertyp war.</p>	
<p>Bewertung der Aussagekraft neuer Daten ohne Berücksichtigung der Aussagekraft und Konsistenz der Ergebnisse der Erstbewertung.</p> <p>Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen auf Grundlage der bereits</p>	<p>Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Belatacept vom 16. Januar 2012, dem die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Monat 36 der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Erstbewertung von Belatacept vorgelegten Ergebnisse zu Woche 36 sowie neu vorgelegter Daten mit einem späteren Datenschnitt zur Woche 84. Dabei wird das Verzerrungspotenzial der Erstdaten (Woche 36) als niedrig, der neuen Daten (Woche 84) als hoch eingestuft.</p> <p>Für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium (Chronic-kidney-disease-Stadium) 4/5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept in beiden relevanten Studien (BENEFIT, BENEFIT-EXT) sowohl zu Woche 36 als auch Woche 84.</p> <p>Das IQWiG argumentiert jedoch, dass für die Ableitung eines Zusatznutzens nur Daten zu Monat 84 relevant wären. Hier wurden in beiden Studien gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte vergleichbarer Größenordnung beobachtet, die eine gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Patienten mit SCD- und ECD-Transplantat erlauben würden. Da diese Daten zuvor mit hohem Verzerrungspotenzial bewertet wurden, ergäbe sich jedoch aus den 2 Studien lediglich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG greift aus der Sicht des vfa zu kurz. Es ist nicht nachvollziehbar, warum zur Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept lediglich Daten der Woche 84 relevant sein sollten. Ergebnisse zur Woche 36 sind ebenfalls relevant und müssen berücksichtigt werden. Eine Nichtberücksichtigung ist insbesondere vor dem Hintergrund nicht nachvollziehbar, dass diese Daten eine höhere Aussagesicherheit haben. Zudem sind</p>	<p>Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT zugrunde lagen, legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten (60 Monate und 84 Monate nach Transplantation) dieser beiden Studien vor. Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation um eine Langzeittherapie handelt, werden der Bewertung zum Zusatznutzen die Ergebnisse zu Monat 84 zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Ergebnisse des späteren Datenschnitts konsistent mit denen zur Woche 36.</p> <p>Die Aussagesicherheit der Ergebnisse für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 muss demnach vom G-BA erneut bewertet werden, unter Berücksichtigung der höheren Aussagekraft der Daten zu Woche 36 und der Konsistenz der Ergebnisse von Woche 36 und 84.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

keine Literaturangaben

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß §35a Abs. 3 S. 2 SGB V

hier: Wirkstoff Belatacept

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. November 2015
von 11.26 Uhr bis 11.54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG:**

Frau Böhm

Frau Dr. Herrmann

Herr Prof. Dr. Meier-Kriesche

Herr Neugebauer

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN):**

Herr Prof. Budde

Beginn der Anhörung: 11.26 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erneut herzlich willkommen für diejenigen, die nicht bereits bei unserer vorigen Anhörung anwesend waren.

„Frühe Nutzenbewertung“ ist hier der falsche Begriff. Wir haben es mit dem Ablauf einer Befristung und einer Neubewertung für Belatacept zu tun. Basis des heutigen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG, die Sie alle kennen. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer BMS GmbH & Co. KGaA, dann die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, die Deutsche Transplantationsgesellschaft, der Verband Deutsche Nierenzentren und der vfa.

Ich begrüße Herrn Neugebauer - er war eben schon anwesend -, Frau Böhm, Frau Dr. Herrmann, Herrn Prof. Dr. Meier-Kriesche, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa sowie Herrn Prof. Budde von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. Seien Sie herzlich willkommen. Wir führen, wie üblich, wieder ein Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte Namen, Unternehmen oder entsendende Organisation, bevor Sie Ausführungen machen.

Wir werden uns heute mit einigen Fragestellungen beschäftigen müssen. Mich würde vor allem interessieren, wie wir mit den Patientenzahlen umgehen. Dann sollten wir vielleicht noch einmal über Tacrolimus diskutieren und selbstverständlich auch alle anderen Fragestellungen, die sich aus Sicht der Stellungnehmer oder der Bänke ergeben.

Herr Neugebauer, ich schlage vor, Sie fangen wieder an. Sie haben das ja eben schon geübt. Aber ich denke, dieses Mal können wir etwas zügiger beraten. Bitte schön, Herr Neugebauer.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Herr Prof. Hecken! Meine Damen und Herren! Sie haben es gerade gesagt, wir sehen uns schon zum zweiten Mal, und zwar auch mit dem Produkt. Wir sprechen heute über Belatacept, Handelsname Nulojix™, das im Juni 2011 die Zulassung erhalten hat, und zwar in der Indikation Prävention einer Abstoßung nach Nierentransplantation bei Erwachsenen.

Bevor ich weiter in die Erläuterungen einsteige, möchte ich gern mein zweites heutiges Team kurz vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Ulf Meier-Kriesche. Er stammt aus Deutschland, lebt aber seit 30 Jahren in den USA. Wegen der heutigen Anhörung ist er herübergekommen. In den USA ist er World Wide Medical Lead für Nulojix™. Auf der linken Seite sehen Sie Frau Böhm. Sie ist für die Biometrie zuständig. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Herrmann. Sie ist bei uns für die Gesundheitsökonomie zuständig und hat dieses Dossier federführend erstellt und begleitet. Mein Name ist Dirk Neugebauer. Ich leite den Geschäftsbereich Markt und Erstattung.

Ich möchte zum Produkt nicht weit ausholen, da wir heute, wie gesagt, schon zum zweiten Male darüber sprechen. Der Grund, warum wir heute wieder hier sind, ist der Ablauf einer Befristung. Ich muss es auch so sagen: Grundsätzlich stimmen wir mit dem Bewertungsbericht des IQWiG überein. Fairerweise muss man sagen, dass im IQWiG-Bericht viele valide Punkte adressiert wurden. Deshalb haben wir hoffentlich Ihre Punkte in der eingereichten Stellungnahme weitgehend beantworten können. Wenn nicht, dann wollen wir diese Anhö-

ung gern nutzen, um Ihnen noch einmal Rede und Antwort zu stehen und Ihre Fragen zu beantworten.

Die erste frühe Nutzenbewertung für Nulojix™ im AMNOG-Verfahren wurde 2011 durchgeführt. Der positive Beschluss zum Zusatznutzen von Nulojix™ war befristet, und zwar weil seitens des G-BA Unsicherheiten - jetzt muss ich doch noch einmal kurz ausholen - in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Belatacept-Studien auf den deutschen Versorgungskontext bestanden, insbesondere in Bezug auf das Alter der Patienten.

Wir haben daraufhin die Ergebnisse der Zulassungsstudie entsprechend dem Altersaufbau der in Deutschland nierentransplantierten Patienten gewichtet. Das AQUA-Institut - das muss man auch hervorheben, weil es, so meine ich, nicht so oft vorgekommen ist - hat uns hierfür die Daten zur Verfügung gestellt und auch die Berechnungen erstellt, wie Sie in dem Dossier sehen konnten.

Mit Hilfe der Daten konnten wir, so meine ich, eindrucksvoll zeigen, dass die Zusammenschau der Patientendemografie aus den zwei Zulassungsstudien dem deutschen Versorgungskontext sehr nahekommt. Ich denke, das war der Wunsch des Gremiums und letztlich des G-BA. So hatte ich es beim letzten Mal, bei der ersten Bewertung, verstanden.

Im aktuellen Dossier können wir neue Daten aus den Zulassungsstudien präsentieren. Zwei randomisierte kontrollierte Studien sind bis zu sieben Jahre lang durchgeführt worden. Das geschieht nicht so oft. Wir können jetzt auf Datenmaterial aus einem der größten zusammenhängenden Zeiträume zurückgreifen. Diese Langzeitergebnisse zeigen Vorteile, besonders beim Patienten- und Transplantüberleben, wie auch bei der Vermeidung einer Niereninsuffizienz in den kritischen Stadien 4 und 5. Auch das IQWiG stuft - so habe ich es zumindest der Nutzenbewertung entnommen - das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.

Von daher will ich heute von unserer Seite keinen einzelnen Punkt mehr hervorheben. Herr Prof. Hecken, Sie hatten einige Punkte angesprochen, die Sie besonders interessieren: Patientenzahlen, Tacrolimus. Wir stehen gern für die Fragen zur Verfügung, die Sie noch haben und die Sie in der Stellungnahme aus Ihrer Sicht nicht beantwortet fanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. - Dann will ich gleich die erste Frage an Herrn Prof. Budde richten. Mich würde interessieren, welchen Stellenwert Tacrolimus und Ciclosporin A haben. Das war ja auch im ersten Beschluss die Frage. Welchen Stellenwert hat Tacrolimus heute in der tatsächlichen Behandlung von Patienten? Denn das wurde hier als entsprechende Vergleichsgröße herangezogen. Das betrifft nicht den Zusatznutzen, sondern das Kostentableau. Wir haben uns mit Tacrolimus auch bei der Substitutionsausschussliste sehr intensiv beschäftigt. Das spricht eigentlich für einen gewissen Stellenwert in der Versorgung. Aber diese Fragestellung interessiert mich persönlich, bevor ich das Wort an die Bänke weitergebe. Herr Prof. Budde.

Herr Prof. Budde (DGfN): Zu meiner Person: Ich komme aus der Charité und bin für die Transplantationsprogramme in Mitte zuständig.

Ich denke, dass sich in den letzten zehn Jahren ein Wandel in Deutschland vollzogen hat. Während vor zehn Jahren in Deutschland 80 Prozent mit Ciclosporin behandelt wurden, werden jetzt vielleicht noch 30 oder 40 Prozent mit Ciclosporin behandelt. Leider liegen uns vom AQUA keine aktuellen Daten vor. Die letzten Daten, die ich kenne, besagen, dass Ta-

rolimus bei circa zwei Dritteln der Initialtherapie nach Nierentransplantation eingesetzt wird. Das beruht im Wesentlichen auf den Richtlinien der KDIGO Guideline-Kommission von 2009, in denen empfohlen wird, Tacrolimus als „first line therapy“ einzusetzen.

Tacrolimus ist ein Calcineurinhemmer genauso wie Ciclosporin. Tacrolimus hat einige Vorteile gegenüber Ciclosporin, aber auch einige Nachteile. Die Vorteile sind eine stärkere Immunsuppression und eine bessere Reaktionsprophylaxe. Der Nachteil ist, dass es vielleicht zu mehr Überimmunsuppressionen wie Poliomavirusinfektionen und auch mehr Diabetes kommen kann. Dafür hat Ciclosporin wiederum mehr Hyperlipidämie. Es sind eben unterschiedliche Substanzen.

Jahrelang wurde darüber gestritten, welches die bessere Substanz ist. Richtige Outcome-Studien, große Registeranalysen zeigen eigentlich, dass die Substanzen nahezu identisch sind. Dort ist vielleicht ein marginaler Unterschied festzustellen. Das ist bei solchen Registeranalysen aber immer mit Vorsicht zu genießen, weil natürlich auch ein Indikationsbias vorliegen kann. Von daher muss man vorsichtig sein.

Die größte Studie zu dem Thema ist die Symphony-Studie. Sie hat eigentlich gezeigt, dass die Tacrolimustherapie weniger Abstoßungen hat. Aber in dem relevanten Kontrollarm waren die harten Endpunkte identisch. Der Unterschied lag bei vielleicht einem Prozent, was natürlich nicht signifikant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zu Tacrolimus. Sie haben eben Unterschiede erläutert. Gibt es Unterschiede bei der Nephrotoxizität?

Eine weitere Frage habe ich zu dem Niereninsuffizienzendpunkt, Stadien 3, 4 und 5. Es kommen mehrere Faktoren hinzu, die dazu führen. Auf der Seite von Ciclosporin A, das selber nephrotoxisch ist, dürften es teilweise Nebenwirkungen sein, teilweise auch Abstoßungsreaktionen. Könnte man sagen, dass es bei Tacrolimus vielleicht anders ausgesehen hätte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Budde.

Herr Prof. Budde (DGfN): Zur Nephrotoxizität: In einer Metaanalyse von 2008 wurde ein nicht signifikanter beziehungsweise nicht klinisch relevanter Unterschied beim Kreatininwert von 0,06 oder eine GFR von ein bis zwei Millilitern festgestellt. Von daher besteht da, denke ich, kein wesentlicher Unterschied. Manche meinen, dass es in der Nephrotoxizität einen Unterschied von ein bis zwei Millilitern oder vielleicht auch von fünf Millilitern gibt. Fakt ist aber, dass nach Lebertransplantationen, nach denen fast alle Patienten mit Tacrolimus behandelt werden, nach zehn Jahren zehn Prozent der Patienten an Dialyse sind. Daher kann man das, denke ich, nicht unbedingt als nicht nephrotoxische Substanz bezeichnen.

Beide haben denselben Wirkmechanismus über die Calcineurinhemmung, die in der Niere stattfindet und eine Vasokonstriktion verursacht. Von daher gibt es da, denke ich, keinen relevanten Unterschied. Der Unterschied ist möglicherweise durch die Dosierung bedingt. Welches ist die äquimolare Dosierung, um dieselbe Abstoßungsprophylaxe zu bewirken? Da führt vielleicht die eine zu mehr Vasokonstriktion oder zu weniger und vielleicht zu geringen Unterschieden in der Nephrotoxizität. Aber Fakt ist, wie gesagt: Nach zehn Jahren sind zehn Prozent an Dialyse von anderen Organen. Da kann man nicht sagen, dass es nicht nephrotoxisch ist. Die Metaanalyse stützt dies.

Zu Ihrer zweiten Frage. Natürlich fließen in den Endpunkt Niereninsuffizienz CKD 4/5 mehrere Dinge ein. Neben der Nephrotoxizität fließt auch die Abstoßungsprophylaxe ein, also die Frage, wie gut man einer Abstoßung vorbeugen kann, wie gut man einer Antikörperbildung vorbeugen kann, die dann zu einer chronischen Abstoßung führt. Natürlich spielen auch das Spenderalter und viele andere Einflussfaktoren eine Rolle, etwa Hypertonie und Diabetes, die in den Endpunkt Niereninsuffizienz mit einfließen.

Von daher meinen wir als Fachgesellschaft und ich als Nephrologe, dass das ein ganz wesentlicher Endpunkt ist. Denn wir transplantieren, weil wir die Nierenfunktion wiederherstellen wollen. Deswegen widersprechen wir in unserer Stellungnahme der Kategorisierung, CKD 4/5 als nicht schwerwiegende Komplikation einzustufen. Denn wir meinen, dass CKD 4 und garantiert CKD 5, also die Dialyse, eine schwerwiegende Komplikation darstellen. Von daher stimmen wir mit der insgesamt Bewertung überein, allerdings würden wir sagen: CKD 4/5 ist eine schwerwiegende und keine nicht schwerwiegende Komplikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Budde. Das hatten wir in unserem Beschluss von 2012 bereits so adressiert. Dies war einer der Punkte, die wir damals dissent diskutiert haben. Der G-BA hat damals in dem Beschluss gesagt, wir sprechen hier über eine schwerwiegende Nebenwirkung, wie Sie jetzt auch gesagt haben.

Weitere Fragen? - Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Vom IQWiG wurde der Verzerrungsgrad der 48-Monatsdaten auch damit begründet, dass es in dem Zeitraum Modifikationen in der begleitenden Immunsuppression gegeben hat. Sie haben das in der Stellungnahme quantifiziert. Es geht um maximal 5,3 Prozent. Ich wüsste gern, aus welchen Gründen die Medikation umgesetzt wurde. Es wurden ja stattdessen Kortikosteroide gegeben, Sirolimus. Ist das ablesbar und darstellbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? Frau Böhm oder Herr Prof. Dr. Meier-Kriesche?

Herr Prof. Dr. Meier-Kriesche (Bristol-Myers Squibb): Wir haben die Gründe der Umstellung in der Langzeit nicht mehr erfasst. Klinisch gehört es aber fast zur Routine, dass die Immunsuppression je nach den klinischen Ereignissen angepasst wird. Dass einzelne Klassen am Ende bei wenigen Patienten ausgewechselt werden, ist auch nicht unbedingt ungewöhnlich. Wenn man die Ergebnisse zwischen den Medikamenten vergleicht - ich will jetzt nicht ins Detail gehen -, dann würde man, wenn wirklich bei einer kleinen Anzahl von Patienten eines der Begleitmedikamente umgestellt würde, am Ende keine großen Unterschiede in den harten Endpunkten erwarten. Die meisten Patienten waren tatsächlich auf der vorgegebenen Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Herr Budde.

Herr Prof. Budde (DGfN): Ich möchte nur kurz auf unsere Stellungnahme verweisen. Einen Punkt hatte ich ja bereits angesprochen, nämlich dass wir die Klassifikation CKD 4/5 als schwerwiegend bezeichnen würden.

Der zweite Punkt ist, dass wir von den Fachgesellschaften meinen, dass wir hinsichtlich des Ausmaßes der unterschiedlichen Nierenfunktionen bei Patienten mit einer GFR von über

30 - das ist ja nicht gut, eine GFR von über 30 ist schon deutlich eingeschränkt - einen deutlichen Unterschied zugunsten der Prüfsubstanz hatten.

Der dritte Punkt, den unsere Fachgesellschaft gemacht hat, ist auch sehr wichtig: Wir haben damit die erste zugelassene Therapiealternative für Patienten, die den Calcineurinhemmer aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen, etwa Resorptionsstörungen oder einer schweren Toxizität dieser Substanzen, nicht vertragen. Ich denke, das ist ein sehr wichtiger Fakt, den wir hervorheben wollen. Diese Substanzen sind, wie gesagt, nicht ohne Nebenwirkungen, sondern haben ein vielfältiges Nebenwirkungsspektrum, teilweise auch sehr dramatische. Ich erinnere nur an das medikamenteninduzierte hämolytisch-urämische Syndrom, bei dem es durch Calcineurinhemmer innerhalb weniger Tage zum Funktionsausfall der Niere kommt und die Umstellung auf ein calcineurinhemmerfreies Therapieregime uns als Praktiker in der Klinik einen wesentlichen Vorteil bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Budde für diesen Hinweis auf weitere wichtige Punkte in Ihrer Stellungnahme. - Weitere Anmerkungen? - Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Herr Budde, Sie haben in Ihrer Stellungnahme sehr ausführlich zur Bedeutung der GFR für Mortalität, gerade vaskuläre Mortalität, Transplantatüberleben, Stellung genommen. Können Sie das noch einmal kurz zusammenfassen, auch im Hinblick darauf, was Sie gegenüber den Daten oder Stellungnahmen, die es dazu in den Dossiers von 2012 bereits gegeben hat, an Neuem hinzufügen und für bemerkenswert halten?

Herr Prof. Budde (DGfN): Im Wesentlichen wiederholen wir die Daten von 2012. Wesentliche neue Daten sind, denke ich, nicht dazugekommen. Aber für uns Nephrologen ist sehr wichtig zu betonen, dass die Nierenfunktion ein viel wichtigerer Parameter für das langfristige Überleben von Patienten ist als zum Beispiel das Cholesterin, das immer als *der* kardiovaskuläre Risikofaktor bezeichnet wird. Die Nierenfunktionsstörung ist ein viel höherer Risikofaktor. Ein Kreatininanstieg um 110 µmol/l bedeutet dasselbe wie eine Diabetes zu entwickeln. Das ist extrem schwer. Viele denken: Ach, so ein bisschen Kreatininerhöhung macht ja nichts. - Wir Nephrologen sind da aber absolut wach geworden, zum Teil auch durch Arbeiten von Herrn Meier-Kriesche, der gezeigt hat, dass Kreatinin ganz wesentlich mit kardiovaskulärem Outcome assoziiert ist, dass es ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist und dass natürlich die Nierenfunktion für den Tod assoziiert ist, für kardiovaskuläre Ereignisse und auch für den Transplantatverlust. Es ist offensichtlich, dass eine schlechte Nierenfunktion eher zum Transplantatverlust führt als eine gute Nierenfunktion. Das wollen wir hervorheben.

Es wird eingewendet, es gebe zu viele Drop-Outs. Ich habe noch einmal nachgeschaut: In der Belataceptgruppe sind 88 oder 84 Prozent der Werte erfasst oder imputiert worden von Patienten, die einen Transplantatverlust hatten oder gestorben sind, sodass wir wirklich eine sehr gute Datenlage haben und einen geringen Verzerrungsbias. In der Stellungnahme wurde gesagt, es sei ein hoher Bias, weil die „missing data“ mehr als zehn Prozent ausmachten. Mit 88 Prozent ist das zwar formal richtig. Aber sachlich gesehen ist das, wie ich finde, ein exzellentes Ergebnis. Zwölf Prozent „missing data“ ist, meine ich, akzeptabel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. - Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Bei den Studien beziehungsweise den Datenquellen, die Sie anführen, handelt es sich zum größten Teil um Registerdaten. Sie haben aber angeführt, es seien qualitativ sehr hochwertige Daten. Vielleicht können Sie das etwas genauer beschreiben. Denn in der Evidenzkategorisierung, die wir vornehmen, sind Registerdaten nicht allzu hoch angesiedelt. Insofern wäre es vielleicht hilfreich, wenn Sie diese Daten beziehungsweise Register genauer beschreiben.

Herr Prof. Budde (DGfN): Man muss Registerdaten immer mit Vorsicht anschauen. Ich denke, die wichtigsten Daten, die die Hypothese stützen, liefert eine prospektiv randomisierte Studie, die ALERT-Studie, die angeführt wird. Das war eine ciclosporinbasierte Therapie. Die Intervention war Fluvastatin, also ein Statin zur Senkung des Cholesterinspiegels und der Gesamtmortalität. Das war eine prospektiv randomisierte Studie mit mehr als 1000 Patienten. In den Analysen - das waren natürlich Post-hoc-Analysen, die allerdings zum Großteil präspezifiziert waren - kam heraus, dass Kreatinin über den Siebenjahresverlauf ganz klar mit kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität assoziiert ist und wir mit höheren Kreatininwerten, also mit schlechterer Nierenfunktion, sogar einen nicht linearen Anstieg der Mortalität haben. Das heißt, die Nierenfunktion stellt dasselbe Risiko dar wie Diabetes: 100 µmol oder 15 oder 16 Jahre Alter. Wir haben also aus dieser prospektiven Studie ganz klare Hinweise, die das bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler (IQWiG): Nur zur Ergänzung dieser Diskussion. Es geht um die Frage, ob die Nierenfunktion geeignet ist, einen Effekt auf Mortalität oder Transplantatverlust abzubilden. Das heißt, es geht um die Frage, ob die Nierenfunktion ein valides Surrogat für diese harten Endpunkte ist. Dabei ist es notwendig, nicht nur eine Korrelation zwischen Nierenfunktion und Mortalität zu zeigen, sondern tatsächlich eine Korrelation von Effekten. Da sehen wir im Moment das Problem. Ungeachtet dessen halten wir den Abfall der Nierenfunktion unter eine Grenze, die die Niereninsuffizienz mit CKD 4 und 5 abbildet, für relevant. Aus unserer Sicht ist also die hinreichende Korrelation von Effekten auf die Nierenfunktion und Effekten auf Mortalität beziehungsweise Transplantatüberleben nach wie vor offen.

Herr Prof. Budde (DGfN): Ich stimme Ihnen darin zu. Es ist sehr schwer, das nachzuweisen. Letztlich ist die Frage, ob der Unterschied groß genug ist, um Effekte erwarten zu lassen. Das ist, denke ich, ganz wesentlich. Es geht um die Frage, ob die GFR von 1 bis 2 ml Unterschied, mag sie auch statistisch signifikant sein, ein relevanter Endpunkt ist oder einfach klinisch irrelevant.

Wir als Fachgesellschaften meinen, dass die 20 ml/min - das sind 25 oder 30 Prozent Unterschied - ein Effektmaß haben, das ausreicht, um das erwarten zu können. Wir gehen davon aus, dass das ein klinisch relevanter Unterschied ist, der sich in unterschiedlicher Mortalität und Morbidität manifestieren wird. Allerdings ist es natürlich schwierig, das zu beweisen. Das ist klar.

Allerdings möchte ich darauf hinweisen, dass in der Diabetesstudie all die Sartane auch mit dem Hinweis auf „doubling creatinine“ zugelassen wurden. Da wurde nicht nur nach CKD 4/5 geschaut, sondern da wurde bei der diabetischen Nephropathie „doubling creatinine“, also eine Verdopplung des Kreatinins, als valider Endpunkt für die Zulassung von Losartan oder ACE-Hemmern genommen. Das könnte man theoretisch auch hier machen, dass man also

nicht nur CKD 4/5, sondern auch andere Unterschiede als relevant ansieht. Sie zu messen ist schwierig. Der G-BA oder das IQWiG müssten in der Hinsicht „doubling creatinine“ bei der diabetischen Nephropathie anerkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn ich es richtig gelesen habe, haben wir diese Diskussion schon bei der letzten Bewertung geführt. Ich neige fast dazu, jetzt zu sagen: Okay, befristen wir noch einmal auf vier oder fünf Jahre. Vielleicht ist bis dahin aus dem von Ihnen, Herr Prof. Budde, geäußerten Glauben und der von der Fachgesellschaft vertretenen Hoffnung wissenschaftlich evidente Ergebnisstruktur geworden. Aber das steht wahrscheinlich auch nicht zu vermuten. Jedenfalls war das exakt die Diskussion vom letzten Mal. Gott sei dank, kommt es für die Bewertung darauf wahrscheinlich doch nicht so entscheidend an.

Aber Sie selber sagen es ja: Es fehlt eben noch der letzte wissenschaftliche Beleg. Gewisse Indizien und Tendenzen sprechen in diese Richtung. Gleichwohl ist das, was Frau Wieseler sagt, durchaus noch im Rahmen des sehr gut Vertretbaren anzusiedeln. Vor diesem Hintergrund sind wir, meine ich, ziemlich nah beieinander. - Weitere Fragen? - Keine mehr. Möchten Sie noch einmal kurz zusammenfassen, Herr Neugebauer? Es war jetzt etwas einfacher als vorhin. Vorhin mussten Sie etwas mehr arbeiten.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb): Herr Prof. Hecken, vielen Dank für die Fragestellung und den Dialog. Es war dieses Mal relativ kurz gegenüber der vorhergehenden Anhörung. Anscheinend haben wir mit unserem eingereichten Statement doch einige Punkte beantworten können. Ich bedanke mich für die Zeit und die Möglichkeit, hier noch einmal Stellung zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das möchte ich an dieser Stelle auch sagen. Ganz herzlichen Dank. Das zeigt, dass solch eine Befristung manchmal ganz gut ist, weil man sicherer wird und mit einem gewissen „time lapse“ gewisse Dinge ein Stück weit valider beurteilt werden können. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt zu werten und zu gewichten haben. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11:54 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V

Vorgang: 2015-07-15-D-137 Belatacept

Datum: September 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Belatacept

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt.</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<i>Belatacept: Beschluss nach §35a SGB V vom 5. Juli 2012</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belatacept L04AA28 Nulojix™	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Nulojix™ ist in Kombination mit Corticosteroiden 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). Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept basierten Regime einen Interleukin-(IL)-2 Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.
Basiliximab L04AC02 Simulect®	Simulect wird eingesetzt zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener De-novo -Nierentransplantation bei Erwachsenen und Kindern (1 bis 17 Jahre) (siehe Abschnitt 4.2) in Kombination mit einer auf Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion) und Corticosteroiden basierenden Immunsuppression bei Patienten mit weniger als 80%lymphozytotoxischen Antikörpern oder im Rahmen einer immunsuppressiven Dauerbehandlung mittels einer Tripeltherapie, bestehend aus Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion), Corticosteroiden und entweder Azathioprin oder Mycophenolatmofetil.
Ciclosporin L04AD01 z.B. Sandimmun® Optoral	Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach allogenen Transplantationen von Niere, Leber, Herz, Herz-Lunge, Lunge und Pankreas sowie Behandlung der Transplantat-Abstoßung bei Patienten, die zuvor andere Immunsuppressiva erhalten haben.[...]
Everolimus L04AA18 Certican®	Nieren- und Herztransplantation Certican ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko. Certican soll bei der Nieren- und Herztransplantation in Kombination mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden eingesetzt werden.

<p>Sirolimus L04AA10 Rapamune®</p>	<p>Rapamune ist angezeigt für die Prophylaxe der Organabstoßung bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko, die ein Nierentransplantat erhalten. Rapamune sollte initial in Kombination mit Ciclosporin Mikroemulsion und Kortikosteroiden für die Dauer von 2 bis 3 Monaten angewendet werden.</p> <p>Rapamune kann nur dann zusammen mit Kortikosteroiden als Erhaltungstherapie fortgeführt werden, wenn es möglich ist, Ciclosporin Mikroemulsion stufenweise abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p>
<p>Tacrolimus L04AD02 Prograf®</p>	<p>Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Leber-, Nieren- oder Herztransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist.</p>

Inhalt

Indikation für die Recherche:	166
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	166
Systematische Recherche:	166
Literatur:	174

Indikation für die Recherche:

Prophylaxe der Transplantatabstoßung und Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Basiliximab, Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Nierentransplantation**“ durchgeführt (Recherche am **02.04.2013** abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Belatacept (Stand März 2011, Suchzeitraum 2005-2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Update Recherche ergab **363** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **3** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **11** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA/ IQWiG

<p>G-BA Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Belatacept. Vom 5. Juli 2012.</p>	<p><i>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.</i></p>
<p>IQWiG. Belatacept - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A12-03. Ver-</p>	<p><i>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.</i></p>

<p>sion 1.0. Stand 12.04.2012.</p>	<p><i>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.</i></p>
--	--

Cochrane Reviews

<p>Webster AC, Taylor Rod RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (4): CD003961.pub2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 10/2003 • <i>Fragestellung:</i> Vergleich von Tacrolimus und Cyclosporin als primäre immunsuppressive Therapie bei Nierentransplantation. • <i>Schlussfolgerung:</i> „Tacrolimus is superior to cyclosporin in improving graft survival and preventing acute rejection after kidney transplantation, but increases post-transplant diabetes, neurological and gastrointestinal side effects. Treating 100 recipients with tacrolimus instead of cyclosporin would avoid 12 suffering acute rejection, two losing their graft but cause an extra five to become insulin-requiring diabetics.“
<p>Webster AC, Lee Vincent WS, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD004290.pub2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 06/2005 • <i>Fragestellung:</i> Wirksamkeit von Sirolimus und Everolimus als immunsuppressive Therapie bei Nierentransplantation • <i>Schlussfolgerung:</i> „Generally, surrogate endpoints for graft survival favour TOR-I (lower risk of acute rejection and higher GFR) and surrogate endpoints for patient outcomes are worsened by TOR-I (bone marrow suppression, lipid disturbance). Long-term hard-endpoint data from methodologically robust RCTs are still needed.“

Systematische Reviews

<p>Sharif et al. Meta-Analysis of Calcineurin-Inhibitor-Sparing Regimens in Kidney Transplantation. J Am Soc Nephrol 22: 2107–2118, 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review/ Metaanalyse von RCT Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 2010 • <i>Fragestellung:</i> Vergleich von Calcineurin-Inhibitor-reduzierenden/vermeidenden Behandlungen bei Patienten mit Nierentransplantation. • <i>Ergebnisse:</i> No difference in overall graft failure (OR 1.51 [95% CI 0.91–2.50], P=0.11, I²=80%) or death-censored graft failure (OR 1.59
---	---

	<p>[95% CI 0.94 –2.68], P=0.08, I2=78%) was apparent when azathioprine or mycophenolate monotherapy was compared with CNI based regimens (11 studies, n=1896). However, death-censored graft failure due to acute rejection was more common in the azathioprine or mycophenolate monotherapy arms (OR 2.79 [95% CI 1.39 –5.61], P=0.004, I2=65%).</p> <p>The combination of mTORI and mycophenolate (16 studies, n=2688) was associated with increased overall graft failure (OR 1.43 [95% CI 1.08 –1.90], P=0.01, I2=19%) and death-censored graft failure (OR 1.59 [95% CI 1.12–2.25], P=0.009, I2= 5%) compared with CNI-based regimens.</p> <p>The combination of mycophenolate with newer immunosuppressive agents (belatacept or tofacitinib) (five studies, n =1207) was associated with reduced overall graft failure (OR 0.61 [95% CI 0.39–0.96], P = 0.03, I2= 0%). No difference in death-censored graft failure rates were observed (OR 0.77 [95% CI 0.46 –1.31], P=0.34, I2=0%). No difference in death-censored graft failure secondary to acute rejection between these protocols and CNI containing protocols was evident (OR 0.68 [95% CI 0.31–1.48], P=0.33, I2 =0%).</p>
<p>National Institute for Clinical Excellence (NICE). Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. Technology Appraisal 85. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2004.</p> <p>Basierend auf:</p> <p>Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, Taylor R. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. Health Technol Assess 2005; 9 (21).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 07/2002 • <i>Fragestellung:</i> Vergleich von Medikamenten für die initiale erhaltende Immunsuppression bei Nierentransplantation • <i>Schlussfolgerung:</i> „Tacrolimus is an alternative to ciclosporin when a calcineurin inhibitor is indicated as part of an initial or a maintenance immunosuppressive regimen in renal transplantation for adults. The initial choice of tacrolimus or ciclosporin should be based on the relative importance of their side-effect profiles for individual people.“ „Sirolimus is recommended for adults as an option as part of an immunosuppressive regimen only in cases of proven intolerance to calcineurin inhibitors (including nephrotoxicity) necessitating complete withdrawal of these treatments.“
<p>Jose M. Calcineurin inhibitors in renal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien unklar

<p>transplantation: Adverse effects. Nephrology 2007; 12 S66-S74.</p>	<p>Suchzeitraum 1966 bis 07/2004</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Fragestellung:</i> Nebenwirkungen von Calcineurin Inhibitoren bei Nierentransplantationen • <i>Schlussfolgerung:</i> „To date, this literature reports that recipients treated with tacrolimus have an increased risk of developing post-transplant DM, but fewer hyperlipidemia and cosmetic side-effects than recipients treated with cyclosporin.“
<p>Pilmore H. Choice of calcineurin inhibitors in adult renal transplantation: Effects on transplant outcomes. Nephrology 2007; 12 S88-S97.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien unklar Suchzeitraum 2000-06/2004 • <i>Fragestellung:</i> Vergleich von Calcineurin Inhibitoren bei Nierentransplantationen • <i>Schlussfolgerung:</i> „There are excellent results in terms of patient and graft survival in renal transplant recipients treated with both tacrolimus and cyclosporin. Currently, these agents are commonly used as primary immunosuppression in renal transplantation. While these guidelines indicate that tacrolimus is superior to cyclosporin in terms of prevention of acute rejection and death-censored graft loss, the side-effect profile of these agents is important and should be considered in patients when making a decision about primary therapy.“
<p>Toby P, Coates H. Nephrotoxicity and calcineurin inhibitors. Nephrology 2007; 12 S85-S87.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien unklar Suchzeitraum bis 1966- 10/2004 • <i>Fragestellung:</i> Nierentoxizität von Calcineurin Inhibitoren bei Nierentransplantationen • <i>Schlussfolgerung:</i> „Based on Level II evidence, there is comparable prevalence of biopsy-proven nephrotoxicity in both cyclosporin- and tacrolimus-treated patients.“ <p>[FBMED: Der Cochrane Review von Webster et al. findet Hinweise auf weniger Neuropathien unter Tacrolimus basierend auf anderen Primärstudien.]</p>
<p>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3 S1-155.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1985 bis 02/2008 • <i>Fragestellung:</i> Vergleich von Medikamenten für die initiale erhaltende Immunsuppression bei Nierentransplantation • <i>Schlussfolgerung:</i> „Overall, there is moderate-quality evidence for a net benefit of tacrolimus vs. CsA. There is no clear evidence of differences in terms of patient mortality, incidence of malignancy, infection, delayed onset of graft function or blood pressure. There is evidence that cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, acute

	<p>rejection and graft loss are higher with CsA vs. tacrolimus. However, there is also evidence that NODAT is more common with tacrolimus than CsA, so that there is clear trade-off in the different patient-relevant outcomes with these two CNIs.”</p> <p>„Moderate-quality evidence for sirolimus finds net harm without improved graft or patient survival; CNI toxicity is potentiated when used in combination with sirolimus“</p>
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zu 2013-B-008:

Cochrane Library am 02.04.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Kidney Transplantation explode all trees	3062
#2	(kidney or renal):ti,ab	22573
#3	(transplant* or graft*):ti,ab	20132
#4	#2 and #3	5783
#5	#1 or #4: from 2011 to 2013	246

Cochrane Reviews [28] | Other Reviews [19] | Technology Assessments [4]

MEDLINE (PubMed) am 02.04.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search Kidney Transplantation[MeSH Terms]	75256
#4	Search (kidney[Title/Abstract] OR renal[Title/Abstract])	598815
#5	Search (transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])	474984
#6	Search (#4) AND #5	83116
#7	Search (#3) OR #6	104054
#8	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))	144898
#9	Search (#7) AND #8	770
#22	Search (#3) OR #6 Filters: Meta-Analysis	249
#23	Search (#3) OR #6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	1250
#24	Search (#3) OR #6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	1257
#25	Search (#9) OR #24	1526
#26	Search #25 AND publisher[sb]	43

MEDLINE (Ovid) am 02.04.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	Kidney Transplantation/	75367
2	kidney transplant*.ti,ab.	23949
3	renal transplant*.ti,ab.	35743
4	kidney graft*.ti,ab.	2860
5	renal graft*.ti,ab.	2362
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	84187
7	limit 6 to (meta analysis or systematic reviews or technical report)	844
8	(trials or studies or database* or literature or publication* or med-line or embase or cochrane or pubmed).ab,ti.	2712192
9	systematic*.ab,ti.	19397
10	(search* or research*).ab,ti.	98035
11	(hta or technology assessment* or technology report*).ab,ti.	3996
12	(systematic* and review*).ab,ti.	61440
13	(systematic* and overview*).ab,ti.	3073
14	"meta-analy*".ab,ti.	49669
15	(meta and analys*).ab,ti.	51134
16	(meta and analyz*).ab,ti.	4896
17	(meta and analyt*).ab,ti.	3676
18	(review* or overview*).ab,ti.	1192326
19	(evidence and based).ab,ti.	170826
20	18 and 19	42209
21	8 and 9 and 10	41587
22	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 20 or 21	141237
23	6 and 22	520
24	7 or 23	1027
25	limit 24 to yr="2011 -Current"	229

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.03.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Kidney Transplantation"[Mesh]	75206
#2	Search (kidney[Title/Abstract] OR renal[Title/Abstract])	598360
#3	Search (transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])	474576
#4	Search (#2) AND #3	83056
#5	Search (#1) OR #4	103993
#6	Search guideline*[Title]	45107
#7	Search (#5) AND #6	264
#8	Search (#1) OR #4 Filters: Practice Guideline	165

#9	Search (#1) OR #4 Filters: Practice Guideline; Guideline	179
#10	Search (#7) OR #9	316
#11	Search (#7) OR #9 Filters: Publication date from 2011/03/01 to 2013/12/31	37

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip, ÄZQ, DAHTA, sowie auf den Internetseiten des GBA, IQWiG, NICE und HSC-NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Begriffen „kidney transplantation, renal transplantation, kidney grafts, renal grafts“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Die Recherche ergab insgesamt **363** Quellen.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zu 2011-B-007:

Cochrane Library am 17.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Kidney Transplantation explode all trees	3016
#2	(renal NEXT transplant*) or (kidney NEXT transplant*) or (renal NEXT graft*) or (kidney NEXT graft*)	5299
#3	(#1 OR #2)	5299
#4	(#3) , from 2005 to 2011	1383

Cochrane Reviews [106] | Other Reviews [65] | Clinical Trials [1094] | Methods Studies [2] | Technology Assessments [21] | Economic Evaluations [93] | Cochrane Groups [2]

18 Cochrane Reviews, 12 Other Reviews, 9 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 17.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search " Kidney Transplantation "[Mesh]	69832
#2	Search (kidney transplant*) OR (renal transplant*) OR (kidney graft*) OR (renal graft*)	78525
#3	Search (calcineurin inhibitor*) OR tacrolimus OR cyclosporin* OR ciclosporin*	57814
#4	Search (#1) OR #2	78525
#5	Search (#4) AND #3	13954
#6	Search (#4) AND #3 Limits: Meta-Analysis	40
#7	Search (#4) AND #3 Limits: Systematic Reviews	136
#8	Search (#6) OR #7	136
#9	Search (#6) OR #7 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	66

#9 30 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 17.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Kidney Transplantation"[Mesh]	69811
#4	Search (kidney OR renal) AND (transplant* OR graft*)	106565
#5	Search (#3) OR #4	106565
#6	Search (#3) OR #4 Limits: Practice Guideline, Guideline	148
#7	Search (#3) OR #4 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	70

#7 5 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf der Internetseite des NICE per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Nierentransplantation; kidney transplantation; renal transplantation; renal graft; kidney graft in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **95** Quellen.

Literatur:

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Belatacept. Vom 5. Juli 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Belatacept - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A12-03. Version 1.0. Stand 12.04.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012.

Jose M. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: Adverse effects. Nephrology 2007; 12 S66-S74.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3 S1-155.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. Technology Appraisal 85. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2004.

Pilmore H. Choice of calcineurin inhibitors in adult renal transplantation: Effects on transplant outcomes. Nephrology 2007; 12 S88-S97.

Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R . Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2011; 22 (11): 2107-18.

Toby P, Coates H. Nephrotoxicity and calcineurin inhibitors. Nephrology 2007; 12 S85-S87.

Webster AC, Taylor Rod RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (4): CD003961.pub2.

Webster AC, Lee Vincent WS, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD004290.pub2.

Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, Taylor R. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005; 9 (21).

3. Addendum zur Nutzenbewertung



IQWiG-Berichte – Nr. 344

Belatacept (Addendum zum Auftrag A15-25)

Addendum

Auftrag: A15-51
Version: 1.0
Stand: 10.12.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Belatacept (Addendum zum Auftrag A15-25)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.11.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-51

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Verzerrungspotenzial.....	2
2.1 Studienebene.....	2
2.2 Endpunktebene – Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5.....	3
3 Auswertung der Ergebnisse anhand von Überlebenszeitanalysen und Subgruppenanalysen.....	5
3.1 Überlebenszeitanalysen für die Endpunkte SUE, PTDM, Malignitäten und Infektionen.....	5
3.2 Subgruppenanalysen.....	7
4 Zusammenfassung.....	10
5 Literatur.....	11
Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT.....	12

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Verzerrungspotenzial.....	2
2.1 Studienebene.....	2
2.2 Endpunktebene – Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5.....	3
3 Auswertung der Ergebnisse anhand von Überlebenszeitanalysen und Subgruppenanalysen.....	5
3.1 Überlebenszeitanalysen für die Endpunkte SUE, PTDM, Malignitäten und Infektionen.....	5
3.2 Subgruppenanalysen.....	7
4 Zusammenfassung.....	10
5 Literatur.....	11
Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT.....	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen (Extensionsphase) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A 3
Tabelle 2: Ergebnisse (Überlebenszeitanalyse, Monat 84) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A 6
Tabelle 3: Subgruppen (Überlebenszeitanalysen, Monat 84) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A 8

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Meta-Analyse, SUE nach Region, Belatacept vs. Ciclosporin A	9
Abbildung 2: Meta-Analyse, SUE, Belatacept vs. Ciclosporin A	12
Abbildung 3: Meta-Analyse, PTDM, Belatacept vs. Ciclosporin A	12
Abbildung 4: Meta-Analyse, Malignität, Belatacept vs. Ciclosporin A	12
Abbildung 5: Meta-Analyse, Infektionen, Belatacept vs. Ciclosporin A	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ECD	Nierentransplantatspender nach erweiterten Kriterien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	last observation carried forward
MMF	Mykophenolatmofetil
PTDM	Post-Transplant Diabetes mellitus
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCD	Nierentransplantatspender nach Standard-Kriterien
SUE	schwerwiegendes UE

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.11.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-25 (Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Diese betreffen den Anteil von Patienten mit nicht zulassungskonformer Behandlung in den eingeschlossenen Studien, Analysen zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Auswertungen zum Anteil der Patienten mit Niereninsuffizienz im CKD-Stadium4/5 sowie zeit-adjustierte Analysen zu unerwünschten Ereignissen. Der G-BA hat das IQWiG daher mit der Bewertung der time-to-event-Analysen und Sensitivitätsanalysen zu den Daten der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXTENT insbesondere in Bezug auf die Aussagesicherheit / das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beauftragt.

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

2 Verzerrungspotenzial

2.1 Studienebene

In der Nutzenbewertung A15-25 [1] wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Extensionsphase (nach Monat 36) für beide eingeschlossenen Studien (IM103008 und IM103027; im Weiteren als Studie BENEFIT und BENEFIT-EXT bezeichnet) als hoch eingestuft. Der Grund für diese Einschätzung war, dass in der Extensionsphase das Absetzen oder eine Dosisreduktion von Kortikosteroiden möglich war sowie eine Ersetzung von Mykophenolatmofetil (MMF) durch Sirolimus oder Azathioprin, wenn Patienten therapeutische MMF-Dosen nicht vertrugen. Angaben zur Anzahl der Patienten, die eine solche nicht zulassungskonforme Therapie erhielten, lagen nicht vor.

Der pU hat mit seiner Stellungnahme Angaben zur Anzahl der von den genannten Abweichungen betroffenen Patienten nachgereicht (siehe Tabelle 1). Daraus geht hervor, dass insgesamt nur wenige Patienten eine nicht zulassungskonforme Therapie erhalten haben: bei ca. 5 % bzw. ca. 3 % der Patienten der Studien BENEFIT und der BENEFIT-EXT wurde MMF ersetzt oder die Kortikosteroid-Dosis reduziert oder abgesetzt (siehe rechte Spalte der Tabelle 1). Ein relevanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen in den beiden Studien liegt dabei nicht vor.

Insgesamt ist daher nicht davon auszugehen, dass diese Abweichung von der Zulassung einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse der Extensionsphase hat. Auf Grundlage der vom pU nachgereichten Daten wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Zeit nach 36 Monaten daher als niedrig eingeschätzt.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in die Kategorie niedrig hat keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens von Belatacept. Der Grund hierfür ist, dass für die einzelnen Endpunkte der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen bei informativer Zensurierung, sowie einem hohen Anteil an fehlenden Werten in den Auswertungen ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial vorliegt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen (Extensionsphase) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie Gruppe	N	MMF-Ersetzung ^a	Steroidreduktion ^b	MMF-Ersetzung ^a oder Steroidreduktion ^b
		n (%)	n (%)	n (%)
BENEFIT				
Belatacept	165	5 (3,0)	3 (1,8)	8 (4,8)
Ciclosporin A	137	1 (0,7)	6 (4,4)	7 (5,1)
BENEFIT-EXT				
Belatacept	113	3 (2,7)	0 (0)	3 (2,7) ^c
Ciclosporin A	90	0 (0)	3 (3,3)	3 (3,3)

a: MMF-Ersetzung durch Azathioprin oder Sirolimus
b: Dosierung < 2,5 mg/Tag oder Absetzung
c: Gemäß den vom pU nachgereichten Angaben: 6 (5,3 %). Da jedoch nach Angaben des pU 3 Patienten eine MMF-Ersetzung erhielten und bei keinem Patient eine Steroidreduktion oder das Absetzen der Steroidgabe erfolgte, wird eine Gesamtzahl von 3 Patienten mit nicht zulassungskonformer Therapie angenommen.
MMF: Mykophenolatmofetil; N: Anzahl randomisierter Patienten zu Beginn der Extensionsphase; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

2.2 Endpunktebene – Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5

In der Nutzenbewertung A15-25 [1] wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 als hoch eingestuft. Diese Einstufung beruht für den 36-Monatszeitraum darauf, dass in die Auswertungen für diesen Endpunkt Daten von relevanten Patientenanteilen (> 10 %) nicht eingegangen sind. Für den 84-Monatszeitraum ergibt sich diese Einstufung insbesondere aufgrund der potenziell unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen bei informativer Zensurierung. Darüber hinaus wurden zwar auch Patienten, bei denen keine Nierenfunktion mittels GFR erfasst wurde, in diese Überlebenszeitanalyse formal eingeschlossen, es ging jedoch de facto keine zusätzliche Information in diese Analyse ein. Somit war der faktische Anteil an Patienten, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden hoch.

Der pU stimmt zu, dass ein Potenzial für Verzerrung für diesen Endpunkt vorliegt. Allerdings legt der pU mit seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung A15-25 verschiedene Sensitivitätsanalysen vor [2]. Auf Grundlage dieser Analysen kommt der pU zu dem Schluss, dass das Verzerrungspotenzial in seiner Richtung und Stärke so einzuschätzen ist, dass es nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 führt.

Die vom pU übermittelten Analysen beziehen sich nicht auf den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5. Sämtliche Analysen wurden auf Basis der stetigen Messwerte der glomerulären Filtrationsrate (GFR) durchgeführt. Die Auswertungen dieser Messwerte erlauben keine Aussagen zum interessierenden Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 und werden daher nicht weiter kommentiert.

Zusammenfassend ergibt sich durch die vom pU vorgelegten Daten keine Änderung der Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu den Monat 36 und 84.

3 Auswertung der Ergebnisse anhand von Überlebenszeitanalysen und Subgruppenanalysen

3.1 Überlebenszeitanalysen für die Endpunkte SUE, PTDM, Malignitäten und Infektionen

In der Nutzenbewertung A15-25 [1] wurde – im Hinblick auf die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern – angemerkt, dass Inzidenzdichten zur Analyse von unerwünschten Ereignissen theoretisch nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage kommen. In der Praxis können diese jedoch bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten häufig als geeignete Approximation für die Auswertung der Zeit bis zu einem Ereignis angesehen werden. Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Post-Transplantat Diabetes Mellitus (PTDM), Malignitäten und Infektionen ist diese Voraussetzung jedoch aufgrund der häufigen Ereignisse nicht gegeben.

Um den unterschiedlichen Beobachtungsdauern gerecht zu werden, legt der pU mit der Stellungnahme Überlebenszeitanalysen für die Endpunkte SUE, PTDM, Malignitäten und Infektionen zu Monat 84 für die Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT vor [2]. Die Ergebnisse hierzu stellt Tabelle 2 zusammenfassend für beiden Studien dar.

Tabelle 2: Ergebnisse (Überlebenszeitanalyse, Monat 84) – RCT, direkter Vergleich:
 Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^a	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^a	
Nebenwirkungen					
SUE					
BENEFIT	226	71,1 [64,8; 77,2]	221	80,1 [73,9; 85,6]	0,74 [0,60; 0,93]; 0,008
BENEFIT-EXT	175	92,7 [87,5; 96,3]	184	87,9 [82,0; 92,7]	1,02 [0,82; 1,27]; 0,870
Gesamt	Heterogenität ^b : Q = 3,93; df = 1; p = 0,048; I ² = 74,5 %				
PTDM					
BENEFIT	226	8,3 [5,3; 12,9]	221	9,3 [6,1; 14,0]	0,85 [0,45; 1,60]; 0,604
BENEFIT-EXT	175	11,3 [7,2; 17,5]	184	11,0 [6,6; 18,0]	1,12 [0,57; 2,20]; 0,743
Gesamt					0,96 [0,61; 1,53]; 0,879 ^b
Malignitäten					
BENEFIT	226	10,3 [6,6; 16,0]	221	15,9 [10,8; 22,9]	0,58 [0,32; 1,07]; 0,079
BENEFIT-EXT	175	20,6 [14,3; 29,1]	184	23,0 [15,6; 33,2]	0,87 [0,51; 1,50]; 0,620
Gesamt					0,73 [0,49; 1,09]; 0,126 ^b
Infektionen					
BENEFIT	226	93,5 [89,1; 96,6]	221	90,8 [84,2; 95,4]	1,00 [0,82; 1,22]; 0,990
BENEFIT-EXT	175	91,8 [85,1; 96,3]	184	100 [n. b.; n. b.]	0,89 [0,71; 1,11]; 0,293
Gesamt					0,95 [0,82; 1,10]; 0,488 ^b
a: eigene Berechnung					
b: eigene Berechnung aus Meta-Analyse (siehe Anhang A)					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar;					
PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Für die Endpunkte PTDM, Malignitäten und Infektionen ergab die zusammenfassende Analyse jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt SUE ergab sich bei gemeinsamer Betrachtung der Ergebnisse beider Studien ein Beleg für eine Heterogenität ($p < 0,05$). Die Ergebnisse wurden daher – entsprechend dem Vorgehen in der Nutzenbewertung A15-25 [1] – auf Einzelstudienebene betrachtet.

Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Studie BENEFIT (Patienten mit SCD-Transplantat), nicht jedoch für die Studie BENEFIT-EXT (Patienten mit ECD-Transplantat).

Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE für Patienten mit SCD-Transplantat ein Anhaltspunkt für geringeren Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A.

Allerdings zeigte sich für die Ergebnisse dieser Patienten eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (siehe Abschnitt 3.2). Die Subgruppenanalysen ergeben einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept bei europäischen Patienten mit SCD-Transplant. Damit bleibt der Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A bei Patienten mit SCD-Transplantat erhalten.

Für Patienten mit ECD-Transplantat (Studie BENEFIT-EXT) ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A nicht belegt.

3.2 Subgruppenanalysen

In der Nutzenbewertung A15-25 wurde angemerkt, dass der pU für das Subgruppen-Merkmal Region lediglich die Interaktionstests darstellt (Nordamerika, Südamerika, Asien/Pazifik jeweils vs. Europa), nicht aber die Effektschätzer für beide Studien in der jeweiligen Subgruppe. Mit seiner Stellungnahme übermittelt der pU neben den Interaktionstests zusätzlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen (basierend auf Überlebenszeitanalysen), wobei Angaben zur Heterogenität der Effekte im eingeschlossenen Studienpool innerhalb einer Subgruppe (bspw. Europa) fehlen. Diese können jedoch auf Grundlage der vom pU übermittelten Daten berechnet werden.

Aus der Prüfung der vom pU übermittelten Daten ergaben sich ausschließlich für den Endpunkt SUE Konsequenzen für die Ableitung des Zusatznutzens. Bei der zusammenfassenden Analyse beider Studien ergab sich dabei für die interessierende Region Europa ein Beleg für Heterogenität ($p < 0,05$) zwischen den Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT (siehe Tabelle 3 und Abbildung 1). Die Ergebnisse wurden daher auf Einzelstudienebene betrachtet.

In der Studie BENEFIT – und somit für Patienten mit SCD – lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept vor. Dieser Vorteil für diese Patientengruppe zeigte sich ebenfalls für die Region Südamerika (nicht aber Nordamerika und Asien). Daraus ergibt sich für Patienten mit SCD-Transplantat ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A mit dem Ausmaß beträchtlich.

In der Studie BENEFIT-EXT – und somit für Patienten mit ECD – lag in den Regionen Europa, Südamerika und Nordamerika jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A nicht belegt.

Die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt SUE bei Patienten mit SCD-Transplant führen nicht zu einer Änderung der Aussagen zum Zusatznutzen, da in der Nutzenbewertung A15-25 bereits ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept (unabhängig vom Spendertyp) festgestellt wurde.

Tabelle 3: Subgruppen (Überlebenszeitanalysen, Monat 84) – RCT, direkter Vergleich:
Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunkt Merkmal Subgruppe Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A	
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^a	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI]	p-Wert
SUE						
Region						
Asien/Pazifik						
BENEFIT	33	72,6 [56,1; 87,0]	34	82,2 [65,8; 93,7]	0,89 [0,51; 1,55]	0,669
BENEFIT-EXT				_b		
Europa						
BENEFIT	60	74,8 [62,9; 85,3]	54	93,0 [81,7; 98,4]	0,53 [0,35; 0,80]	0,002
BENEFIT-EXT	85	95,1 [88,0; 98,6]	88	96,8 [86,8; 99,7]	0,94 [0,68; 1,29]	0,687
Nordamerika						
BENEFIT	96	68,4 [58,3; 78,0]	98	70,7 [60,6; 80,2]	0,90 [0,64; 1,28]	0,564
BENEFIT-EXT	41	90,2 [74,7; 98,1]	46	94,9 [82,0; 99,4]	0,65 [0,41; 1,04]	0,072
Südamerika						
BENEFIT	36	70,0 [53,8; 84,6]	33	84,9 [69,9; 94,9]	0,53 [0,31; 0,93]	0,025
BENEFIT-EXT	47	91,5 [81,4; 97,3]	50	74,3 [61,2; 85,7]	1,46 [0,93; 2,28]	0,096
Gesamt					Interaktion:	0,956 ^c
Asien/Pazifik					n.b.	
Europa					Heterogenität: Q = 4,53; df = 1; p = 0,033; I ² = 77,9 % ^e	
Nordamerika					0,80 [0,59; 1,09] 0,150 ^e	
Südamerika					Heterogenität: Q = 7,66; df = 1; p = 0,006; I ² = 86,9 % ^e	
a: eigene Berechnung						
b: Laut Angaben des pU war in der Studie IM103027 nur 1 Patient in der Subgruppe Asien/Pazifik.						
c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse (siehe Abbildung 1)						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

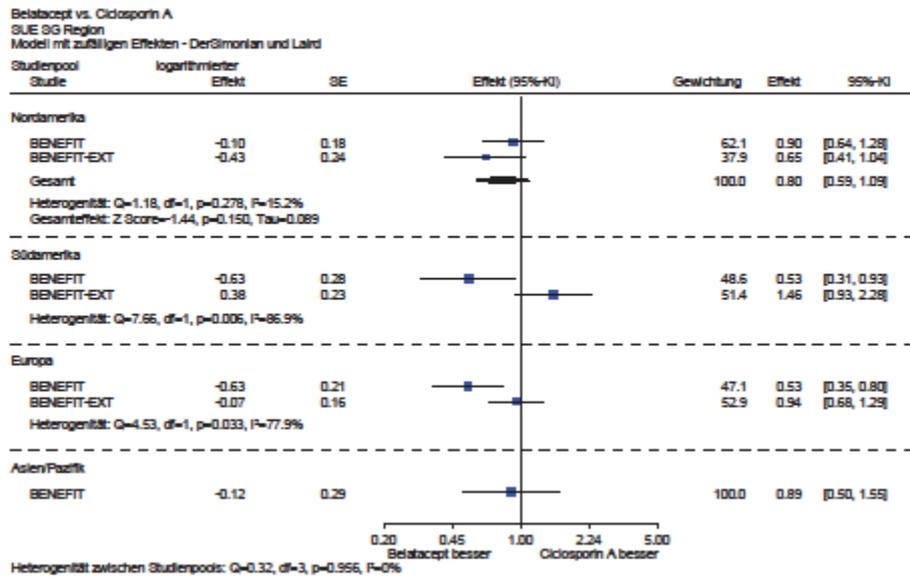


Abbildung 1: Meta-Analyse, SUE nach Region, Belatacept vs. Ciclosporin A

4 Zusammenfassung

Aus den vom pU übermittelten Daten ergeben sich folgende Änderungen für die Nutzenbewertung A15-25 [1]:

- Einstufung des Verzerrungspotenzial auf Studienebene für Zeit nach 36 Monaten als niedrig
- für den Endpunkt SUE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für Patienten mit SCD-Transplantat

Wie in den Abschnitten 2.1 und 3.2 beschrieben, ergeben sich aus den genannten Änderungen jedoch keine Konsequenzen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Belatacept.

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belatacept: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-25 [online]. 13.10.2015 [Zugriff: 27.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 330).
URL: https://www.iqwig.de/download/A15-25_Belatacept_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 330: Belatacept; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-25. 2015: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/178/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT

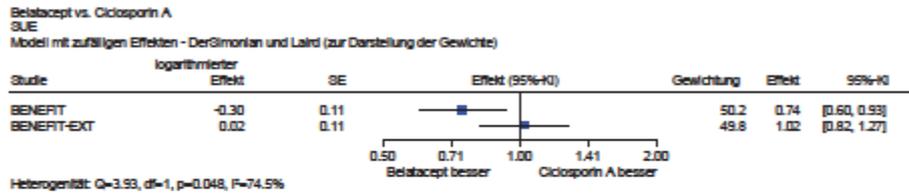


Abbildung 2: Meta-Analyse, SUE, Belatacept vs. Ciclosporin A

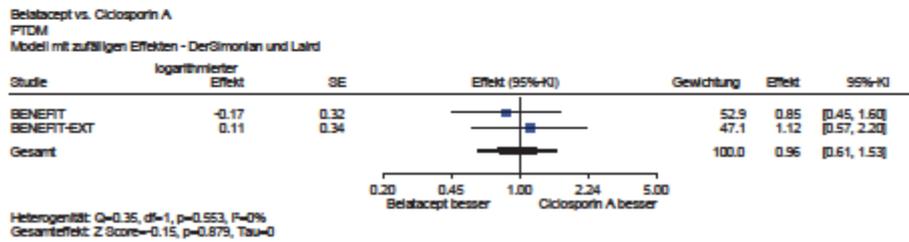


Abbildung 3: Meta-Analyse, PTDM, Belatacept vs. Ciclosporin A

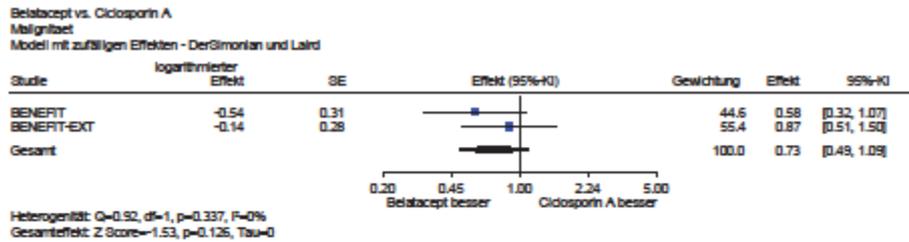


Abbildung 4: Meta-Analyse, Malignität, Belatacept vs. Ciclosporin A

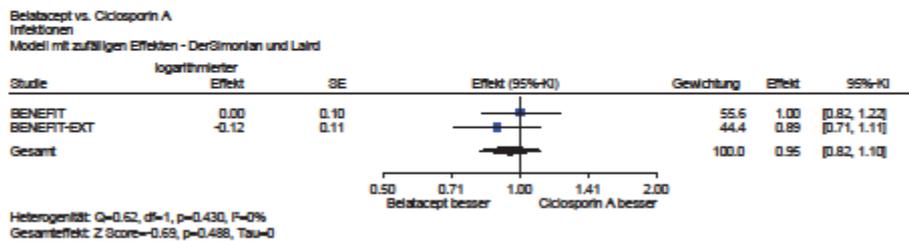


Abbildung 5: Meta-Analyse, Infektionen, Belatacept vs. Ciclosporin A