



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Mündliche Anhörung**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des G-BA

**hier: Wirkstoff Belatacept**

Sitzung im Hause  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
in Berlin  
am 29. Mai 2012  
von 10.13 Uhr bis 11.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Harler  
Frau Dr. Modell  
Herr Neugebauer  
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Sauer  
Frau Utmann

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

Frau Dabisch  
Herr Dr. Dintsios

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)**  
und für die **Deutsche Transplantationsgesellschaft e. V. (DTG):**

Herr Prof. Dr. Krämer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Budde

Beginn der Anhörung: 10.13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserer ersten Anhörung heute Morgen – Belatacept zur Prophylaxe von Nierentransplantatabstoßungen – und will zunächst feststellen, wer an der Anhörung teilnimmt bzw. ob diejenigen, die sich angemeldet haben, hier auch anwesend sind. Da sind zunächst von der Firma Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Harler, Frau Dr. Modell, Herr Neugebauer und Frau Plesnila-Frank. Dann für die Firma Novartis Herr Dr. Sauer und Frau Utzmann und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Frau Dabisch und Herr Dr. Dintsios. Für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Krämer, für die Deutsche Transplantationsgesellschaft auch Herr Professor Krämer und für die Charité Berlin Herr Professor Budde. – Willkommen.

Sie haben ja schon zum großen Teil an Anhörungen teilgenommen und wissen, wie das hier abläuft. Wir bieten Ihnen eine gewisse Gliederung an – diese ist nicht als Vorgabe zu verstehen –, anhand der Sie die Streitpunkte bzw. die Punkte, bei denen unterschiedliche Auffassungen bestehen, jeweils getrennt aus Ihrer Sicht darstellen können. Anhand dessen können wir dann auch Fragen stellen bzw. die Erörterung durchführen.

Ich gebe Ihnen natürlich mit Punkt 1

Allgemeine Aspekte

Gelegenheit, zunächst einmal allgemeine Aspekte vorzutragen. Wer wünscht das Wort? – Frau Harler oder Herr Neugebauer?

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Ich möchte beginnen, Herr Dr. Hess. – Einen schönen guten Morgen, Herr Dr. Hess! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank, dass wir die Gelegenheit haben, heute hier noch einmal mit Ihnen in den Dialog einzutreten. Wir sind ja, wie Sie schon richtig gesagt haben, das zweite Mal hier. Ein bisschen Erfahrungen haben wir schon. Wenn wir noch ein drittes Mal hier sind, bekommen wir vielleicht einen Ehrenplatz hier, so eine Art Ehrenmitgliedschaft.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Das dauert noch ein bisschen.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Das dauert noch ein bisschen, gut. – Wir wollen heute über Belatacept sprechen, welches vor einem Jahr die Zulassung erhalten hat, und zwar in der Indikation Prävention der Abstoßung nach der Nieren-

transplantation bei Erwachsenen. Ich denke, Transplantation ist ein wichtiges Thema.

Bevor ich aber noch weiter in die Erläuterungen einsteige, würde ich gerne mein heutiges Team von BMS kurz vorstellen. Ich fange einmal ganz rechts außen von mir aus gesehen an: Da ist Frau Dr. Modell; sie leitet die Medizin in Deutschland für Bristol-Myers Squibb. Neben Frau Dr. Modell sitzt Frau Dr. Harler. Frau Dr. Harler kennt das Produkt sehr gut. Sie hat das Produkt mitentwickelt und letztendlich auch bei FDA und bei der EMA die Zulassungen eng begleitet. Frau Dr. Harler ist Amerikanerin. Wir haben heute aus diesem Grund einen Simultandolmetscher mit dabei, Herrn Jansen, der im Hintergrund simultan übersetzt – ich hoffe störungsfrei für Sie alle – und ihr einfach ein bisschen die Brücke schlägt. Ich bitte um Entschuldigung, wenn es aufgrund der Übersetzung ein wenig zu Verzögerungen kommt. Ich denke aber, es macht Sinn, um Ihren Fragen die entsprechende Wertschätzung entgegenzubringen, hier auch mit Frau Dr. Harler präsent zu sein, weil sie, wie gesagt, das Produkt sehr gut kennt. Rechts von mir sitzt Frau Plesnila-Frank. Sie hat die Erstellung des Dossiers sehr eng begleitet; sie ist Gesundheitsökonomin und arbeitet bei mir im Team. Mein Name ist Dirk Neugebauer. Ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Geschäftsbereich für Markt und Erstattung oder, wie es so schön neudeutsch heißt, Market Access und bin dem einen oder anderen bekannt.

Wir wollen heute aufgrund der Zeit gar nicht so weit ausholen, aber es ist mir wohl gestattet, ein paar allgemeine Worte zum Thema Transplantation zu sagen: Belatacept ist das erste Biologikum unter den Immunsuppressiva, die nach der Nierentransplantation eingesetzt werden. Ich denke, Belatacept, von Bristol-Myers entwickelt, ist ein wirklich gutes Produkt, auf das wir auch sehr stolz sind, weil wir es selber entwickelt haben. Wie Sie vielleicht wissen, ist in den letzten zehn Jahren kein neues Immunsuppressivum in der Organtransplantation erfolgreich entwickelt worden und auf den Markt gekommen. Von daher sind wir sehr stolz darauf, dass wir dieses Produkt den Patienten zur Verfügung stellen können.

Darüber wollen wir heute mit Ihnen sprechen und auch den Dialog starten. Allerdings wollen wir das auch heute, wie beim letzten Mal, Herr Dr. Hess, ganz gerne auf einen Punkt fokussieren. Sie haben alle die schriftlichen Stellungnahmen und auch unsere so weit vor sich. Wir wollen gar nicht weiter über dieses Produkt ausholen. Wir wollen uns gerne heute in dieser Anhörung auf einen Punkt fokussieren. Dieser Punkt erscheint uns sehr wichtig, da wir in unserer Bewertung nicht ganz – ich sage bewusst: nicht ganz – mit der Sichtweise des IQWiG übereinstimmen. Während wir viele Aussagen im Bewertungsbericht des IQWiG nachvollziehen kön-

nen, sind wir anderer Meinung, wenn es um den Zusatznutzen von Belatacept in der Population der Empfänger sogenannter marginaler Nieren geht. Genau diesen Punkt würden wir gerne heute mit Ihnen erörtern und besprechen. Das IQWiG konnte hier keinen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der Vergleichstherapie erkennen. Wir würden ganz gerne hier in die Diskussion einsteigen und darlegen, warum wir denken, dass die Daten aus unserer Studie und da vor allem aus der BENEFIT-EXT-Studie, die genau diese Patienten untersucht hat – Sie müsste Ihnen in den Unterlagen vorliegen –, sehr wohl belegen, dass Belatacept einen Zusatznutzen in dieser speziellen Patientenpopulation hat.

Im Rahmen dieser Ausführungen ist für uns ganz wichtig darzulegen, warum die Nierenfunktion, auf die wir auch gerne noch einmal eingehen würden, hier Bestandteil oder Endpunkt ist. Darüber würden wir den Dialog mit Ihnen suchen.

Zum guten Schluss von meiner Seite: Ich freue mich auf einen sehr konstruktiven Dialog mit Ihnen, auf die Fragen und Antworten. Wir werden einige Fragen stellen. Sie werden sicherlich viele Fragen haben. Ich hoffe, wir können diese heute beantworten und dieses Produkt doch noch einmal von den Studien her durchleuchten, bei dem einen Punkt, den wir gerade angesprochen haben. Zu dem Rest antworten wir von unserer Seite gerne. Wenn Sie keine weiteren Fragen haben, würden wir die anderen Punkte gerne ausblenden, weil es dabei aus unserer Sicht keinen Diskussionsbedarf gibt, und nur den einen Punkt fokussieren und diskutieren.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Neugebauer. Dann frage ich erst einmal die anderen. Firma Novartis, wollen Sie dazu Ergänzendes sagen? – Nein. Verband Forschender Arzneimittelhersteller? – Nein. Herr Professor Krämer, Herr Professor Budde, jetzt zu diesem allgemeinen Teil? – Wahrscheinlich nicht. Vielen Dank.

Dann würde ich Punkt 2 „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausklammern. Damit sind Sie einverstanden? – Ja. Dann rufe ich gleich Punkt 3 auf:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Hier geht es jetzt um Ihren spezifischen Vortrag zu der Frage „Einordnung der Nierenfunktion bei Empfängern marginaler Nieren“. – Bitte schön.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Ich würde das Wort an Frau Dr. Modell übergeben, damit sie kurz noch einmal dazu ausführt.

**Frau Dr. Modell (Bristol-Myers Squibb):**

Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Bevor ich auf die Daten zu Belatacept noch etwas detaillierter eingehe, möchte

ich Ihnen kurz einen Überblick über den Stand und den medizinischen Bedarf bei der Immunsuppression bei der Nierentransplantation geben.

Obwohl es in den letzten Jahren einige Verbesserungen bezüglich der akuten Behandlung in der Nierentransplantation gegeben hat, also alles, was sich so im ersten Jahr der Behandlung abspielt, hat es keine deutliche Veränderung in der Langzeitprognose gegeben, insbesondere, wenn man die Langzeitprognose des Überleben, zum Beispiel des transplantierten Organs, also der transplantierten Niere, sieht. Vor circa 20 Jahren lag diese mittlere Überlebenszeit bei circa 10 bis 15 Jahren, und man muss sagen, dass sich diese Zahlen trotz der neuen Behandlungen auch nicht wesentlich verändert haben. Einer der Hauptgründe dafür ist auch, dass die Medikation, die nun eingesetzt wird, um die Immunsuppression bei der Nierentransplantation durchzuführen, selbst Nebenwirkungen gerade auf die Niere hat, also nephrotoxisch ist und die Niere wiederum schädigen kann. Das heißt, es kann zu einer Situation im Verlauf der Behandlung kommen, dass die Funktion der, zum Beispiel auch von einem nahen Angehörigen, transplantierten Niere wieder absinkt und es erneut zu einer Dialysepflichtigkeit kommt oder auch eine erneute Transplantation notwendig wird. Wie Sie wissen, ist das gerade in Deutschland ein Problem. Derzeit herrscht bei uns Organknappheit, und es befinden sich circa 12.000 Patienten auf der Warteliste – mittlere Wartezeit circa fünf Jahre. Demgegenüber stehen nur circa 2.000 bis 2.500 Transplantationen in Deutschland.

Die überwiegende Zahl der transplantierten Nieren kommt von verstorbenen Spendern. Das ist auch der Grund, warum in der klinischen Praxis immer mehr dazu übergegangen wird, Nieren zu verwenden, die ein sogenanntes marginales Kriterium erfüllen oder erweiterte Spenderkriterien haben – das ist in einem negativen Sinn zu verstehen –, also Nieren, die nicht ganz optimal für die Transplantation sind. Das können zum Beispiel Nieren sein, die von Spendern kommen, die über 60 Jahre alt sind oder die vielleicht selbst eine Gefäßerkrankung hatten, zum Beispiel an einem Schlaganfall verstorben sind, oder auch Nieren, bei denen die Zeit von der Explantation bis zur Implantation in den Spender über 24 Stunden lag. Derzeit kann man davon ausgehen, dass circa 50 Prozent der Nieren inzwischen von solchen toten Spendern, sogenannten Extended Criteria Donors, stammen, also ECD-Nieren sind.

Studien in dieser Population, gerade Zulassungsstudien, wurden bisher nicht durchgeführt; denn natürlich ist das eine Hochrisikopopulation, die auch dazu führen kann, dass die Ergebnisse zunächst schlechter sein können. Es birgt ein höheres Risiko, sodass bisher pharmazeutische Unternehmer dieses Risiko nicht eingegangen sind. Wir bei Bristol-Myers Squibb haben uns aber dafür ent-

schieden, weil wir hier einen hohen medizinischen Bedarf sehen, und wir haben deswegen eine spezielle Zulassungsstudie gerade für diese Patientenpopulation aufgelegt. Die Studie, die wir dazu durchgeführt haben, ist die BENEFIT-EXT-Studie. EXT steht hier für Extended Criteria Donor.

Damit wären wir dann an dem Punkt, den wir heute gerne mit Ihnen diskutieren möchten. Für diese spezielle Patientenpopulation hat das IQWiG keinen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin festgestellt. Die Bewertung basiert vor allem auf dem Endpunkt, den wir gewählt haben, nämlich der Nierenfunktion. Wir haben die Nierenfunktion anhand der glomerulären Filtrationsrate definiert – entweder gemessen oder berechnet. Die glomeruläre Filtrationsrate ist ein Maß für die Funktionsfähigkeit der Niere, quasi die Durchflussrate der Niere. Das war unser Endpunkt. Wenn ich also im Folgenden von Nierenfunktion spreche, bezieht sich das immer auf die GFR.

Das IQWiG sieht nun in der GFR einen reinen Laborparameter, der nicht patientenrelevant ist, und beurteilt die von uns vorgelegte Evidenz als nicht ausreichend. Das betraf sowohl die Patientenrelevanz als auch die Validität der GFR als Surrogatparameter für andere patientenrelevante Endpunkte. Wir können dieser Sichtweise nicht zustimmen. Wir sind der Meinung, dass die GFR sowohl patientenrelevant ist als auch durch vielfältige Studien ein validierter Surrogatparameter.

Zu Letzterem haben wir ja eine umfangreiche Stellungnahme abgegeben und haben die entsprechenden Studien in einer strukturierten Literaturrecherche zusammengefasst. Die identifizierten Studien – von diesen, ich denke, fast 170 Studien enthielten 80 Prozent die GFR als Parameter – zeigen eine starke Assoziation zwischen der Nierenfunktion einerseits und dem Langzeitüberleben des Organs und des Patienten andererseits.

Wir wissen, dass diese Literatur, die vorgelegt wurde, nicht dem Evidenzgrad entspricht, der vom IQWiG gefordert wird. Ein Großteil dieser Studien ist retrospektiv angelegt. Sie sind zwar zum Teil innerhalb der Indikation durchgeführt, aber sind nicht spezifisch auf die Intervention abgestellt – also hier den Vergleich zwischen Belatacept und Ciclosporin. Ich denke, es ist auch an anderer Stelle hier schon über die verlangten Anforderungen an Surrogatparameter im Allgemeinen diskutiert worden. Es ist natürlich sehr schwierig, für ein Arzneimittel zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung Daten mit diesem Evidenzgrad vorzulegen, wenn man die Anzahl an Patienten, die benötigt werden, oder auch die Länge des Verlaufs bedenkt.

Wir sind der Meinung, dass die bereits vorhandenen Studien, die sich ja teilweise auch auf große Patientenregister stützen, überzeugend zeigen, dass

die Nierenfunktion ein starker Prädikt für das Langzeitüberleben ist, sowohl des Transplantats wie auch des Patienten, und dass die Validität der GFR als Surrogatparameter anerkannt werden sollte.

Wir können dem IQWiG auch nicht zustimmen bei der Aussage, dass die Nierenfunktion nicht patientenrelevant ist. Es ist zwar so, dass die normale Nierenfunktion und auch, wenn sie leicht beeinträchtigt ist, nicht spürbar ist, aber es kann durchaus bei einem Absinken der Nierenfunktion zum Beispiel unter 30 ml GFR zu einem deutlichen Krankheitsempfinden kommen. Die Patienten fühlen sich abgeschlagen. Es kann zu Atemnot in Ruhe und bei Belastung kommen. Es kommt zu Knochen- und Gelenkschmerzen und zu Störungen der Sensibilität und der Motorik. Auch die Entscheidung, eine Dialyse zu beginnen, wird anhand der GFR als Parameter für die Nierenfunktion getroffen.

Warum sind wir also der Meinung, dass Belatacept einen Zusatznutzen in der ECD-Population erhalten sollte? Voraussetzung ist natürlich, dass die Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wird. In der BENEFIT-EXT-Studie, die diese Population spezifisch untersucht hat, haben wir zeigen können, dass nach 36 Monaten die Gruppe unter der Belatacept-Behandlung eine statistisch signifikant bessere Nierenfunktion verglichen mit Ciclosporin aufwies. Der Unterschied in der GFR betrug 10,7 ml/min und durchschnittlich war die GFR in der Belatacept-Gruppe ein Drittel höher als in der Ciclosporin-Gruppe.

Man muss hier auch noch einmal besonders berücksichtigen, dass dieser Unterschied besonders wichtig ist für diese Population, die ja schon von vornherein Nieren erhalten hat, die eine geringere Funktion haben oder aufweisen können, also von vornherein einen schlechteren Start durch die Transplantation hatte. Insofern ist die verbesserte Nierenfunktion hier noch einmal ein wesentlich relevanter Faktor.

Für uns besteht also kein Zweifel daran, dass die Verbesserung der GFR auch einen klinisch relevanten Zusatznutzen hat. Diese Verbesserung ist nicht nur ein Gewinn für die Patienten nach 36 Monaten, sondern kann auch einen längerfristigen Zusatznutzen haben, und zwar, wenn es um das Überleben des Transplantats geht oder den Zeitpunkt bis zum Eintritt der Dialyse. Hier konnten wir, basierend auf einer großen Registerstudie, auch berechnen, dass diese Verbesserung der Nierenfunktion die Dialyse bei den Patienten um knapp zwei Jahre hinauszögern kann.

Zusammenfassend kann ich also sagen, dass in der Phase-III-Studie BENEFIT-EXT gezeigt werden konnte, dass Belatacept in der Nierenfunktion bei Empfängern von Nieren mit erweiterten Kriterien der Vergleichsmedikation Ciclosporin überlegen war.

Die Nierenfunktion war nach drei Jahren statistisch signifikant höher als im Ciclosporin-Behandlungsarm, und die klinische Bedeutung, wie ich vorher ausgeführt habe, ist natürlich umso relevanter, als es sich hier um Patienten mit marginalen Nieren handelt und es somit auch einen höheren Risikofaktor unter anderen Aspekten geben kann. Aus diesem Grund sehen wir eindeutig einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin bei Patienten mit erweiterten Spenderkriterien gegeben.

Damit bin ich mit meinen Ausführungen am Ende und gebe wieder an Sie zurück. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Wünscht jemand von den anderen das zu kommentieren? – Novartis nicht. – Herr Professor Krämer.

**Herr Prof. Dr. Krämer (DGfN & DTG):**

Ich vertrete die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und die Deutsche Transplantationsgesellschaft. Ich möchte als Einführung ganz kurz erwähnen, was es bedeutet, wenn Sie Dialysepatient werden. Wenn einer von Ihnen hier im Raum Dialysepatient wird, dann nimmt seine Lebenserwartung auf ein Viertel der normalen Zeit ab; also wenn Sie jetzt noch 40 Jahre Lebenserwartung haben, dann haben Sie als Dialysepatient nur noch zehn Jahre. Wenn Sie erfolgreich transplantiert werden, dann verdoppelt sich damit diese Lebenserwartung wieder. Von der Sache her ist es wirklich ein enormer Gewinn für einen Dialysepatienten, ein Transplantat zu haben und dass dieses Transplantat möglichst lange funktioniert.

Wir haben uns schriftlich ausführlich zum Dossier vom IQWiG geäußert; in weiten Teilen stimmen wir mit den Analysen überein. Aber ein Punkt, bei dem wir ganz klar anderer Meinung sind, ist eben auch die Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt. Es gibt in der Normalbevölkerung und bei Transplantierten Untersuchungen an Millionen von Menschen, wo ganz klar herausgearbeitet wird, dass linear mit Verschlechterung der Nierenfunktion die Gesamtmortalität zunimmt, dass die kardiovaskuläre Mortalität zunimmt und beim Transplantierten eben auch der Verlust an Transplantaten deutlich ansteigt, je schlechter sich ihre Nierenfunktion beispielsweise nach einem Jahr darstellt.

Man muss sich vor Augen halten, dass das zum einen bevölkerungsweite Untersuchungen sind, die das an Hunderttausenden Transplantierten im Rahmen von Registerstudien – einmal CTS, die mehr europäische Daten hat, aber auch die amerikanischen Registerstudien – gezeigt haben, aber dass zum anderen auch eine randomisierte doppelblinde Studie wie die ALERT-Studie an über 2.000 Transplantierten die gleichen Befunde sehr analog zeigen konnte, nämlich dass die Gesamtmortalität mit

schlechterer Nierenfunktion zunimmt, die Patientenmorbidity im Sinne von kardiovaskulären Ereignissen zunimmt und eben auch das Transplantatüberleben abnimmt. Wenn Sie sich beispielsweise den Kreatininwert in den unterschiedlichen Schweregraden zum Zeitpunkt „1 Jahr nach Transplantation“ anschauen und zum Beispiel die beste Funktion mit der schlechtesten Gruppe in der CTS- oder anderen Studien vergleichen, dann stellen Sie fest, dass es in der Gruppe mit der schlechten Nierenfunktion absolut 25 Prozent mehr Sterblichkeit in sechs Jahren und absolut 50 bis 70 Prozent mehr Transplantatverlust gibt. Das ist wirklich ein sehr wichtiger Faktor, und das wollen wir im Prinzip unterstreichen.

Halten wir uns demgegenüber vor Augen, was in diesen beiden Zulassungsstudien für Ergebnisse erzielt worden sind: Hier hat man nach einem Jahr zeigen können – die meisten Daten beziehen sich auf den 1-Jahres-Kreatininwert –, dass die glomeruläre Filtrationsrate um 7 bzw. 15 ml höher ist im jeweiligen Belatacept-Arm und das dann – das ist sehr ungewöhnlich – nach drei Jahren auf einen Unterschied von 22 ml/min glomeruläre Filtrationsrate, ausgehend von einem Wert von 65, zunimmt. Das ist schon ein großer Unterschied, ob Sie einen GFR von 65 oder vielleicht von 42, 43 haben.

Ähnliches gilt – das hat auch schon Frau Modell gesagt – auch für die Gruppe mit den erweiterten Spenderkriterien: Hier ist die Zunahme der glomerulären Filtrationsrate von 32 auf 42 ml/min aus meiner Sicht von hoher Relevanz.

Man kann das auch in anderer Weise analysieren. In den beiden Gruppen mit den schlechtesten Nierenfunktionen – das ist die CKD 5 „Dialysepatienten“ und die CKD 4 „GFR unter 30 ml/min“ – findet man nach drei Jahren im Belatacept-EXT-Arm einen Unterschied von absolut 17 Prozent mehr Patienten, die ohne Belatacept in dieser schlechten Gruppe sind, und in der normalen Belatacept-Studie, bei den Standard Donors, sind das immerhin noch 11 Prozent mehr Patienten, die entweder im Stadium 4 oder im Stadium 5 sind. Aus unserer Sicht sind das wirklich sehr patientenrelevante Unterschiede.

Vor diesem Hintergrund würden wir dafür plädieren, die Nierenfunktion als patientenrelevanten Surrogatendpunkt zu akzeptieren.

Aus persönlicher Sicht möchte ich ganz zum Schluss darstellen: Ich bin seit 28 Jahren in der Nephrologie und im Bereich Nierentransplantation tätig. Zu Beginn meiner Tätigkeit wurde das Ciclosporin eingeführt. Das war ein wirklicher Sprung, eine Innovation. Nach der Einführung von Ciclosporin A stellt Belatacept aus meiner Sicht für die Patientenrelevanz die nächste große Innovation dar. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Professor Krämer. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Professor Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):**

Vielleicht noch kurz eine Anmerkung: Für mich ist nicht die Frage relevant, ob die Nierenfunktion patientenrelevant ist. Das ist für mich selbstverständlich. Das erschüttert sozusagen mein Selbstverständnis als Nephrologe, wenn ich sozusagen jeden Tag nicht patientenrelevante Sachen machen würde, indem ich auf die Nierenfunktion von meinen Patienten achte. Das ist logisch. Auch das Bundes-Qualitätssicherungsgesetz sagt ganz klar, Qualitätsziel in der Nierentransplantation ist, Patienten zu haben, die eine normale bzw. die keine pathologische Nierenfunktion haben, also weniger als 20 ml/min. Für mich ist die Frage, ob es relevant ist, keine Frage.

Die Frage ist natürlich, und da kommt das IQWiG durchaus auf den Punkt: Wie groß muss der Unterschied sein, damit es patientenrelevant ist? Das ist vielleicht die Frage. Hier würde ich es auch unterstützen, dass Patienten, die eine GFR, eine Nierenfunktion von weniger als 30 haben, ganz klar Krankheitssymptome haben, also eingeschränkt sind; Herr Krämer hat das gerade schon erläutert. Ob 20 oder 30 ml – das ist ja auch dieses Bundes-Qualitätssicherungsgesetz – ist jetzt nicht die große Frage.

Die andere Tatsache: Es ist, glaube ich, auch wichtig, dass wir uns vor Augen halten, dass es eben ein linearer Zusammenhang ist, dass wir also berechnet haben, dass mit Anstieg des Kreatinins die Gesamtmortalität in der Gesamtbevölkerung steigen wird. Von daher ist es nicht die Frage, inwiefern es wichtig ist, sondern es ist ganz klar, dass es wichtig ist.

Ich habe in meiner Stellungnahme auch noch angefügt, dass bei einem Unterschied von circa 25 Prozent – wir sollten hier in Prozenten denken, weil wir, da wir eine niedrigere Ausgangssituation haben, nicht so einen großen Gewinn erzielen können –, also einem Anstieg oder Abfall der Nierenfunktion um 25 Prozent von einem Tag auf den anderen, nach den KDIGO-Guidelines, also nach den Richtlinien für Transplantatempfänger, eine Biopsie gemacht werden müsste. Ich müsste demzufolge die Patienten einbestellen, Sie hospitalisieren und eine Biopsie machen, um nach der Ursache für diese 25 Prozent zu schauen. Ich glaube, das ist ein Zeichen, dass diese 10 oder 20 ml, die wir in den verschiedenen Gruppen hier sehen, eine klinische Relevanz haben und dass das für die Patienten absolut entscheidend ist.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Professor Budde. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:**

Vielen Dank für Ihre Erläuterungen zu dem Punkt. Ich denke in der Tat, dass die Frage, welchen Stellenwert die GFR in dieser Bewertung hat, von ganz großer Bedeutung ist. Wir haben ja die Unterlagen, die Sie mit dem Dossier vorgelegt haben, auch geprüft; wir sind da zu dem Schluss gekommen, dass wir in den vorgelegten Studien keine Validierung dieses Endpunkts als Surrogat für das Transplantatüberleben sehen. Ich denke, das ist in der Tat noch einmal die wichtige Frage.

Es geht, glaube ich, nicht darum, zu prüfen, ob es eine Korrelation zwischen der GFR und dem Transplantatüberleben gibt. Das ist nicht die Frage, die wir beantworten wollen. Vielmehr wollen wir die Frage beantworten, ob wir einen Interventionseffekt von Belatacept auf das Transplantatüberleben, auf den patientenrelevanten Endpunkt, mit einem Effekt auf die GFR abbilden können. Es geht nicht primär allein um den Zusammenhang zwischen GFR und Transplantatüberleben, sondern darum, ob wir den Effekt von Belatacept auf die GFR als Ersatz für einen Effekt von Belatacept auf das Transplantatüberleben ansehen können. Da ist sich, denke ich, die wissenschaftliche Literatur einig, dass wir, wenn wir ein Surrogat validieren wollen, eine Korrelation von Effekten sehen müssen.

Die Daten, die Sie in Ihrem Dossier und auch jetzt aus meiner Sicht in Ihrer Stellungnahme vorgelegt haben, adressieren diese Frage aber nicht, sondern Sie weisen erneut nach, dass es eine Korrelation zwischen GFR und Transplantatüberleben gibt, aber Sie weisen nicht nach, dass ein Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf das Transplantatüberleben ersetzen könnte. Das ist das Problem, das ich sehe.

Dass das keine triviale Fragestellung ist und auch nicht selbstverständlich, wird in einer der Studien, die Sie vorlegen, deutlich. Sie haben ja eben schon gesagt, dass auch die neuen Studien, die Sie identifiziert haben, im Wesentlichen retrospektive Studien sind, aber Sie haben ja auch zwei prospektive RCTs identifiziert und eingereicht. Eine dieser Studien – das ist die Arbeit von Joss – vergleicht ja ein Therapieregime mit und ohne Ciclosporin über 15 Jahre. In dieser Studie haben Sie einen statistisch signifikanten Unterschied in der GFR über 10 Jahre, und Sie sehen in der Studie keinen Unterschied im Transplantatüberleben über 15 Jahre. Das heißt, es ist keine Selbstverständlichkeit, dass dieser Unterschied in der GFR, der gegebenenfalls durch eine Intervention ausgelöst ist – und das können Sie nur in einer RCT zeigen –, auch dazu führt, dass die Patienten einen Vorteil haben, weil das Transplantat länger überlebt. Diese Studie dient einfach noch einmal zur Illustration, dass das keine überflüssige Fragestellung ist, die wir hier diskutieren.

Beantwortet werden kann die Frage, ob die GFR ein valides Surrogat für das Transplantatüberleben ist, eben nur dadurch, dass man eine Korrelation von Effekten zeigt, und nicht durch eine Assoziation von Baseline-Werten und Transplantatüberleben.

So viel zunächst dazu. Danach hätte ich noch eine Frage zur Relevanz der verschiedenen Ausprägungen der GFR.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Modell.

**Frau Dr. Modell (Bristol-Myers Squibb):**

Wie Sie gesagt haben: Wenn man den Evidenzgrad anlegt, der gefordert wird, dann ist es in der Tat so, dass die Literaturrecherche, die wir vorgelegt haben, diesem Evidenzgrad nicht entspricht. Es sind eben weitgehend retrospektive Daten, die dazu vorliegen. Wir haben diese Untersuchungen in einer großen randomisierten Studie mit einem Langzeitverlauf über 10, 15 Jahre nicht durchgeführt und können das auch nicht vorlegen. Wie ich vorher ausgeführt habe, sind wir dennoch der Meinung, dass es angesichts der Verbesserung der Nierenfunktion, gemessen an der GFR – diese konnten wir ja auch nach drei Jahren zeigen – und der Fülle an anderen Daten, die es gibt, gerechtfertigt ist, davon zu sprechen, dass es hier prädiktiv einen Einfluss der Nierenfunktion auf das Transplantatüberleben gibt und geben wird.

Man kann vielleicht auch noch einmal sehen: Wir haben verschiedene Aspekte, wie wir die Nierenfunktion beurteilt haben. Man kann sich vielleicht nur den einen Endpunkt zu einem bestimmten Zeitpunkt ansehen, man kann sich aber auch ansehen, wie der Verlauf der Nierenfunktion über die gesamte Zeit dieser drei Jahre ist, also nicht nur sozusagen ein Jahr nach der Transplantation und dann am nächsten Endpunkt nach 36 Monaten. Im kontinuierlichen Verlauf zeigt sich, dass der Unterschied in der Abnahme der Nierenfunktion besteht. Wir haben ja hier in beiden Gruppen eine Abnahme der Nierenfunktion, aber diese ist bei der Extended-Criteria-Population doch deutlich geringer ist als bei den Ciclosporin-Patienten. Das heißt, man sieht es kontinuierlich über diese Zeit, und dadurch kann man es auch extrapolieren in dem längeren Verlauf.

Natürlich ist die Frage: Kann man die geforderte Evidenz zeigen? – Wie gesagt, zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung ist es eigentlich nicht möglich, diese Studien durchzuführen, und zwar aufgrund der großen Patientenzahlen, die man benötigen würde, um diese Endpunkte, die im Verhältnis relativ klein sind, wirklich nachzuweisen und der langen Follow-up-Zeit, die wir sonst haben würden.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Budde, zur Ergänzung zunächst. – Bitte schön.

**Herr Prof. Budde (Charité Berlin):**

Noch einmal: Wir haben mit dem Cardiovascular Risk Calculator von Frau Soveri berechnet aus der ALERT-Studie. Die ALERT-Studie war eine randomisierte prospektive Studie mit 1.000 Patienten Placebo, 1.000 Patienten Fluvastatin zur Frage der Lipidsenkung nach Transplantationen. Für die Frage der Lipidsenkung musste man sieben Jahre warten und 1.000 Patienten behandeln, um einen signifikanten Effekt auf die Mortalität oder auf die kardiovaskuläre Mortalität zu sehen. Das zeigt ganz klar, dass man lange warten muss und dass man eine gewisse Zahl von Patienten haben muss, um diese Endpunkte, die Sie natürlich zu Recht fordern, statistisch nachzuweisen. Von daher, glaube ich, ist es nicht die Aufgabe von Phase-III-Studien, dieses nachzuweisen, sondern in Phase III einigt man sich nach meinem Verständnis – das ist jedenfalls so, wenn man mit den europäischen Gesundheitsbehörden, mit der amerikanischen Gesundheitsbehörde spricht – auf Surrogatendpunkte, die dann den Zusatznutzen oder den Nutzen belegen. Die FDA sagt ganz klar, dass Belatacept einen renalen Nutzen, einen Benefit hat.

Ich glaube, es geht eben nicht an – das ist jetzt für mich ein bisschen überraschend –, dass dieser primäre Endpunkt, der in einer vorangegangenen Entscheidung gemeinsam mit einer Behörde, jetzt der europäischen Zulassungsbehörde, festgelegt wurde, im Nachhinein infrage gestellt wird bzw. als nicht relevant bezeichnet wird. Von der evidenzbasierten Medizin habe ich gelernt: Wir sollen hauptsächlich den primären Endpunkt anschauen; der primäre Endpunkt ist der entscheidende. Hier ist ein ganz klarer Nutzen für das Medikament nachweisbar. Deswegen finde ich es ein wenig überraschend, dass man im Nachhinein die Regeln infrage stellt, nachdem von Anfang an auf dem Fußballplatz gespielt wurde. Das ist nicht ganz fair oder adäquat in so einer Situation, sondern man muss die Regeln, die man vorher aufgestellt hat, dann auch am Ende akzeptieren. Und wenn dann dort ein Nutzen ist, muss man diesen Nutzen auch akzeptieren.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Wollten Sie, Herr Professor Krämer, das noch ergänzen? – Ja, Herr Professor Krämer.

**Herr Prof. Dr. Krämer (DGfN & DTG):**

Ja, ich wollte das ganz kurz ergänzen – ich habe es in meiner schriftlichen Darlegung auch erläutert –: In der CTS-Studie, also dieser großen Registry-Studie, hat man die Effekte nachgewiesen, die die Nierenfunktion auf Patientenüberleben, Mortalität, Transplantatüberleben etc. hat. Man hat diese Patienten-



gruppen aber auch unterteilt, je nachdem, was für eine Immunsuppression sie bekommen haben, also Ciclosporin, Tacrolimus oder zusätzlich Mycophenolsäure. Unabhängig davon, was für eine Immunsuppression eingesetzt wurde, war dieser prädiktive Effekt der Nierenfunktion in gleicher Weise nachweisbar. Es war nicht so, dass das nur bei den Tacrolimus-Behandelten oder bei den Ciclosporin-Behandelten war, sondern es war in allen, und zwar in wirklich allen nahezu identisch nachweisbar. Das habe ich Ihnen auch beigelegt. Darauf wollte ich noch einmal hinweisen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Jetzt bitte Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:**

Vielleicht noch einmal zu dem Einwand, dass so eine Validierung, also die Korrelation von Effekten, auf Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt zu diesem frühen Stadium noch nicht nachweisbar ist.

Es ist richtig, dass es wahrscheinlich schwierig ist, das jetzt für den Wirkstoff Belatacept zu zeigen, weil wir auch aus verschiedenen Arbeiten wissen, dass die Frage, ob ein Surrogat valide ist, gegebenenfalls sogar von der Intervention abhängt. Das wissen wir aus anderen Therapiegebieten. Aber eine erste Stufe wäre natürlich dann, mit den lange verfügbaren Immunsuppressiva diese Validität des Surrogats erst einmal nachzuweisen, weil mir zumindest keine Arbeit bekannt ist, die diese Korrelation tatsächlich einmal untersucht und nachgewiesen hat. Es gibt ja diese Langzeitstudien zum Beispiel für Ciclosporin. Eine Studie haben Sie ja selbst beigelegt.

Sie haben Daten, die Sie identifiziert haben und die geeignet wären, diese Fragestellung zu bearbeiten, einfach nicht gemäß der Fragestellung aufgearbeitet, sondern Sie berichten weiter eine einfache Korrelation zwischen GFR und Transplantatüberleben, aber nicht eine Korrelation von Interventionseffekten. Und das ist einfach die Frage, die wir hier haben. Wir möchten verstehen, ob der Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf das Transplantatüberleben nachweisen kann.

Zu der Frage der Abweichung vom primären Endpunkt und der Zulassungsentscheidung. Wir bewerten gemäß der Vorgaben von SGB V, wo patientenrelevante Endpunkte als Kriterien festgelegt sind, und somit spielt es für uns primär keine Rolle, ob das primäre oder sekundäre Endpunkte sind, sondern wir wählen die patientenrelevanten Endpunkte aus und schauen sie uns an. Surrogate können wir heranziehen, wenn ihre Validität nachgewiesen ist.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):**

Ich habe lange überlegt, wie man eine Interventionsstudie zur Nierenfunktion machen könnte. Ich habe kein Ergebnis gefunden. Ich kann ja nicht Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion randomisieren, um dann zu sehen, ob die Patienten mit der guten Nierenfunktion länger leben. Ich kann nur Observational Studies machen und kann dann mit Hunderttausenden von Patienten nachweisen, dass, wenn bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion, bei transplantierten Patienten mit schlechter Nierenfunktion das Kreatinin um 114  $\mu\text{mol/l}$  ansteigt, ich eine doppelt so hohe kardiovaskuläre Mortalität oder Gesamtmortalität habe, also genauso einen hohen Anstieg der Mortalität, als wenn ich Diabetes habe. Das haben wir nachgewiesen, und das kann man nicht in der prospektiven Interventionsstudie nachweisen, sondern nur in einer großen Studie mit einer großen Patientenzahl, die sauber nachverfolgt wurde, haben wir diesen Effekt gezeigt: 114  $\mu\text{mol/l}$  entspricht Diabetes in der Hinsicht auf Verdopplung der Gesamtmortalität. Das kann man nicht einfach vom Tisch wischen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Harler.

**Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsequativübersetzung durch Frau Dr. Modell):**

Ich möchte ein paar Punkte dazu machen. Wir verstehen Ihre Bedenken bezüglich der direkten Verbindung zwischen der renalen Funktion und dem Transplantatüberleben.

Es ist dazu vielleicht hilfreich, die Behandlungshistorie für Patienten zu sehen, die auf Kalzineurin-Inhibitoren basierende Therapie erhalten.

Basierend auf großen Datenbankanalysen wissen wir, dass die Veränderung der Nierenfunktion über einen Zeitraum pro Jahr 2 ml/min beträgt.

Obwohl es gewisse Variabilität in diesen Ergebnissen gibt, konnte doch gezeigt werden, dass auch in den unterschiedlichen Studien eine erhebliche Konsistenz bezüglich dieses Ergebnisses besteht.

Ein Patient, der also ursprünglich bei der GFR eine Nierenfunktion von 45 ml/l hat, bräuchte dann nach diesen Berechnungen also 20 Jahre, bis er eine GFR von 20 aufweist, um dann sozusagen wieder dialysepflichtig zu werden.

Dieser Zeitraum ist für uns als Medikamentenentwickler zu lang, um die entsprechenden Vorhersagen, die gefordert werden, auch machen zu können. Wir verlassen uns deshalb auch auf die vorhandenen Studien und auch darauf, dass wir im Verlauf der Zeit weiterhin diese Effekte bei der Anwendung von Belatacept sehen können.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Frau Harler. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:**

Vielleicht zu diesem Wortbeitrag und auch zu Herrn Budde noch einmal: Es besteht dort, glaube ich, ein Missverständnis. Der Weg der Validierung des Surrogats ist jetzt nicht, eine große Zahl von Patienten mit Belatacept weiter zu beobachten, sondern die vorhandenen Daten zu nutzen, um beobachtete Effekte auf GFR mit beobachteten Effekten auf Transplantatüberleben in Beziehung zu setzen, zum Beispiel die Korrelation zu errechnen. Es wäre sinnvoll, das mit den vorhandenen Langzeitdaten auch für andere Interventionen schon zu machen. Es geht einfach ganz klar um den Zusammenhang zwischen Effekten, und nicht um eine reine Korrelation dieser Daten. Diese Surrogatvalidierung wäre, wie gesagt, auf Basis der bereits vorhandenen Studien zu machen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Krämer.

**Herr Prof. Dr. Krämer (DGfN & DTG):**

Ja, noch einmal ganz kurz dazu. Das Problem der Transplantationsmedizin ist natürlich, dass die prospektiven Studien, die früher mit Ciclosporin, Tacrolimus und anderen Substanzen gemacht worden sind, in der Regel zu klein sind, um dann wirklich prospektiv diesen Endpunkt Transplantatüberleben in Untersuchungen zeigen zu können. Ich habe es ja schon einmal angesprochen: In der ersten Studie, als Ciclosporin eingeführt wurde, war es, da man damals nur Azathioprin als Vergleichssubstanz hatte, innerhalb von ein bis zwei Jahren möglich, zu zeigen, dass das Transplantatüberleben von 50 bis 60 Prozent auf 80 Prozent angestiegen ist. Aber seither haben wir wirklich eine ganz andere Ausgangsbasis. Und die großen Studien, die mit den Substanzen gemacht wurden, waren in der Regel nicht für den Endpunkt Transplantatüberleben gewertet; wir haben deshalb auch, glaube ich, von anderen prospektiven Studien – außer der ALERT-Studie, die ja schon angesprochen wurde – relativ wenig Evidenz.

Gehen wir jetzt einmal weg von dieser Diskussion, ob wir mit den Kreatininwerten der Nierenfunktion vorhersagen können, was in Zukunft passiert, und konzentrieren wir uns einmal darauf, was wir nach drei Jahren de facto schon finden. Wir haben nach drei Jahren eine glomeruläre Filtrationsrate von unter 30 ml/min, wo wir uns, glaube ich, schon alle einig sind, dass das relevant ist. In der Belatacept-EXT-Studie: In 44 Prozent im Kontrollarm und in 27 Prozent im Belatacept-Arm, also diese 17 Prozent Unterschied, die ich Ihnen genannt habe, und in der BENEFIT-Studie 21 Prozent im

Kontrollarm und 10 Prozent im Belatacept-Arm, also diese 11 Prozent, die ich Ihnen genannt habe. Ich denke, das ist aus meiner Sicht patientenrelevant. Das geht auch mit Symptomen einher. Vielen Dank.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Professor Krämer. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:**

Ich habe noch eine Frage zu den Problemen GFR und Transplantatverlust. Ich bin jetzt kein Fachmann/keine Fachfrau dafür, aber ist diskutiert worden, eventuell einen Endpunkt zu nehmen, den Beginn der Dialyse zum Beispiel, oder ist das dann gleichzusetzen, wenn ein Organ abgestoßen wird? Muss dann ein neues Organ her? Ist das einmal diskutiert worden?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):**

In der Belatacept-Studie wurde ein kombinierter Endpunkt genommen aus Tod, Dialyse und Nierenfunktion unter 30. Nierenfunktion unter 30 – das ist das, was Herr Professor Krämer gerade gesagt hat – geht mit Symptomen einher: Die Patienten haben eine Leistungsminderung, haben eine Blutarmut, haben Knochen- und Stoffwechselstörungen, fühlen sich nicht gut usw. Eine Nierenfunktion mit einer GFR unter 30 – normal ist 90 bis 100 – bedeutet also eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion, und diese geht auch mit Symptomen einher. Genau das sprechen Sie, glaube ich an: Hier gab es in der Belatacept-Studie signifikant einen Nutzen für die Belatacept-Patienten.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Herr Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:**

Drei Fragen habe ich.

Zum einen: Kann man eine Zahl nennen, welche GFR eine marginale Niere in der Studie im Durchschnitt hatte, also eine ECD-Niere, um einfach den Ausgangswert zu haben.

Die zweite Frage: Sie haben ja hier einmal die sieben Jahre, elf Monate unter Ciclosporin; das Medikament gibt es ja lange genug. Haben Sie hier ein Ergebnis? Das andere ist ja ein Hochrechnungsmodell. Mich würde interessieren: Mit wie viel Prozent ist das Transplantatüberleben in diesen beiden Fällen dadurch bestimmt, dass es eine Abstoßung gibt? Oder die andere Wahrscheinlichkeit: Die Frage ist ja, dass die Niere nicht abgestoßen wird, aber die GFR sinkt, dass man wieder in die Dialyse und dann auch wieder in die Transplantationspflichtigkeit hin-

einkommt. Ist dort ein Unterschied zwischen Abstoßung? Wie viel Prozent werden abgestoßen und wie viele sind funktionslos geworden?

Dritte Frage: Es gibt ja nun zwei Möglichkeiten, einmal dass Ciclosporin nephrotoxisch wirkt oder, im Gegensatz dazu, dass Belatacept nephroproduktiv wirkt. Das weiß ich jetzt einfach nicht. Um sicher festzustellen, ob Ciclosporin nephrotoxisch wirkt, könnte man ja einen Vergleich machen, indem man keine medikamentöse Intervention vornimmt, was man ja meiner Meinung nach bei eineiigen Zwillingen machen könnte.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):**

Die Frage, ob Ciclosporin nephrotoxisch ist, ist sehr offensichtlich. Wir kennen Psoriasis-Patienten, die das bekommen, bei denen die Nierenfunktion schlechter wird, oder auch andere Indikationen. Also ganz klar: Ciclosporin ist nephrotoxisch, das ist so weit klar. Das steht auch in jedem Beipackzettel.

Bei der Frage nach anderen Experimenten ist es ganz interessant, sich anzuschauen, wie es bei Leber- oder Herztransplantierten aussieht. Dort transplantieren wir ja das Herz oder die Leber, und die Patienten haben zwei gesunde Nieren. Von diesen Patienten landen nach zehn Jahren circa 10 Prozent an der Dialyse; diese Patienten werden hauptsächlich aufgrund der Nephrotoxizität dialysepflichtig. Das Medikament ist also nicht ganz ohne. Diese Patienten bekommen das Medikament in ein bisschen höherer Dosierung, aber sie haben auch zwei Nieren, von denen beide hinterher versagen. Wir transplantieren aber nur eine kranke Niere von den Expanded Criteria Donors.

Zur Frage: Warum verlieren wir Transplantate? Es gibt Symposien darüber, wo das heftig diskutiert wird. Es ist ganz klar, dass die Toxizität von Ciclosporin als eine Hauptursache heftig diskutiert wird. Das andere, was auch diskutiert wird, sind chronische Abstoßungsprozesse, dass man sozusagen ganz langsam chronisch abstößt und dann sein Transplantat verliert. Dort werden heutzutage hauptsächlich Antikörper angeschuldigt. Belatacept-Patienten haben nach diesen drei Jahren weniger Antikörper, ungefähr nur die Hälfte von denen der Ciclosporin-Patienten. Ob das langfristig günstig ist, wissen wir nicht. Für mich als Transplantationsmediziner ist das alles allerdings doch sehr hoffnungsvoll, dass ich sowohl weniger Toxizität habe als auch weniger Antikörper, die dann nach 10 oder 15 Jahren die Niere kaputt machen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Professor Budde. – Frau Teupen noch einmal.

**Frau Teupen:**

Ich hätte noch eine Frage zu dem, was Sie sagten, Herr Professor Budde. Sie haben ja quasi keine Verblindung in der Studie angelegt, also auf Double Dummy verzichtet. Leider ist dann ja die Auswertung der Lebensqualität – zumindest nach IQWiG – auch nicht möglich. Wieso haben Sie sich dafür entschieden? Es wären ja wichtige Aussagen über die Lebensqualität gewesen, die man auch bewerten könnte.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):**

Ich war kein Studienarzt bei der Belatacept-Studie. Von daher kann ich nicht sagen, warum jetzt kein Double-Dummy-Konzept gemacht wurde. Dafür ist, glaube ich, Mary Beth Harler, die in der Studienplanung dabei war, eine bessere Ansprechpartnerin.

**Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsequativübersetzung durch Frau Dr. Modell):**

Das Studiendesign ist damals vor zehn Jahren mit den Zulassungsbehörden, also im Wesentlichen der FDA und der EMA, diskutiert worden. Es ist das Ergebnis der Diskussion mit den Zulassungsbehörden, dass ein Double-Dummy-Design abgelehnt und ein Double-Blind-Design gewählt wurde.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Plesnila-Frank zur Ergänzung.

**Frau Plesnila-Frank (Bristol-Myers Squibb):**

Eine kurze Ergänzung: Hintergrund war, dass unter Ciclosporin ja regelmäßig Blood-Level-Tests gemacht werden müssen und unter Belatacept nicht. Das heißt, diese Gruppe wurde sozusagen schon alle sechs Wochen mit einem Bluttest versehen; aus diesen Gründen war eben eine doppelte Verblindung nicht möglich.

Zur Lebensqualität. Es ist eine Sichtweise, zu sagen, man könne es dann gar nicht auswerten. Wir glauben dies so nicht, sondern der Lebensqualitäts-Fragebogen wurde bei beiden Studien mitgeführt und zeigt zwar in kleinen Nuancen, aber durchaus Unterschiede. Insgesamt liegt natürlich der große Unterschied bei der Messung der Lebensqualität – das kann man auch sehen – zwischen Dialyse und Transplantation. Trotz alledem kann man auch über die immunsuppressiven Regime danach eine Lebensqualitätsmessung machen. Wir denken sehr wohl, dass man diese Unterschiede, die sich dort gezeigt haben, vor allem in der EXT-Studie, über die wir ja heute sprechen und die einen kleinen Vorteil oder eine kleine Verbesserung bei dieser Patientenpopulation unter Belatacept gezeigt hat, sehr wohl hier mit einbringen kann und eine Verbesserung dieser Patienten unter ihrer immunsuppressiven

Therapie sehen kann. Also eine generelle Ablehnung nur aufgrund dieser fehlenden Verblindung sehen wir als nicht gerechtfertigt an.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Haas.

**Frau Dr. Haas:**

Sie haben in Ihren einleitenden Worten beschrieben, welche Gründe Sie dafür sehen, dass sich die Langzeitprognose von Nierentransplantierten in den letzten 10 bis 15 Jahren nicht verbessern konnte und haben dabei sehr stark auf die Situation der Spenderorgane fokussiert. Ich denke, genauso muss man sich aber auch die Empfänger-situation anschauen.

Hier eine Frage an BMS als Studienunternehmer – nicht nur Unternehmer im Sinne der Arzneimittelentwicklung –: Sie haben bestimmt geschaut, ob die Patientencharakteristika der Nierentransplantierten in Deutschland insgesamt übereinstimmen mit den Patientencharakteristika der Empfängerpopulation in Ihrer Studie sowohl insgesamt als auch bezogen auf die verschiedenen Organqualitäten, also reguläre Spenderorgane oder marginale Spenderorgane. Haben Sie hier Unterschiede festgestellt oder sind das vergleichbare Patientencharakteristika bezüglich Alter, Komorbidität und solche Dinge? Ich erinnere nur, dass Diabetiker natürlich in der Empfängerpopulation über die Zeit deutlich zunehmen und dass das auch eine Ursache für die Nichtverbesserungsfähigkeit der Transplantatüberlebenszeiten darstellt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Harler.

**Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb)** (Konsequativübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Vielen Dank für die Frage, die sehr relevant ist, weil das Gesamtergebnis natürlich abhängig sowohl von den Spenderkriterien als auch von den Empfängerkriterien ist.

Um genauer zu verstehen, ob es Unterschiede in einzelnen Subgruppierungen gab, haben wir umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, und zwar sowohl zum Zeitpunkt 12 Monate als auch zum Zeitpunkt 36 Monate.

Insgesamt kann man sagen, dass all die Subgruppenergebnisse die Ergebnisse aus der Intention-to-Treat-Analyse bestätigt haben. Es gab Hinweise darauf, dass sich bei den Kriterien, die vielleicht besonders riskant waren – also Nieren, die beispielsweise noch einen zusätzlichen Schaden erhalten hatten –, noch eine bessere Funktion gezeigt hat.

Bei diesen Subgruppen haben wir die Hauptpunkte bezüglich der Wirksamkeit und der Sicherheit untersucht. Wir haben diese Subgruppenanalyse

aber nicht für die Quality-of-Life-Endpunkte durchgeführt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Frau Haas, eine weitere Frage?

**Frau Dr. Haas:**

Eine Ergänzung. Der erste Teil der Frage war vergleichsweise banal. Ich hatte gefragt, wie sich die Patientencharakteristika bei der Gruppe in der Studie insgesamt zu der Gruppe der Nierentransplantierten in Deutschland verhalten, ohne Subgruppenbetrachtung.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Harler.

**Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb)** (Konsequativübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Entschuldigung. – Wir haben keine Daten, wo wir speziell die deutschen Patienten als Subgruppe analysiert haben.

Wir haben aber alle Subgruppen untersucht, jeweils auch auf die europäische Population, die sich ja – das darf ich ergänzen – von der amerikanischen Population unterscheidet, sodass wir hier für die europäische Population die Subgruppen haben.

Für diese Subgruppen haben wir gefunden, dass der Patientenpool auch repräsentativ war für die europäischen Bedingungen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Frau Harler. – Frau Haas noch einmal? – Die Frage ist beantwortet. Danke. – Frau Wieseler.

**Frau Wieseler:**

Ich habe eine Frage zu einer neuen Auswertung, die Sie mit Ihrer Stellungnahme vorgelegt haben. Das ist die Abbildung 7 in Ihrer Stellungnahme. Dort machen Sie eine neue Responderanalyse und betrachten Patienten, die eine GFR unter 30 ml haben. Sie hatten im Dossier eine Responderanalyse vorgelegt < 60 ml bzw. Änderung 10 ml und legen jetzt hier neu eine Responderanalyse vor < 30 ml GFR. Wenn ich das richtig sehe, dann haben Sie zu Monat 6 bereits einen großen Unterschied zwischen den Gruppen. Der kann eigentlich nur auf den Unterschied der Patienten < 30 ml GFR zurückzuführen sein. Obwohl Sie diesen Unterschied ab Monat 6 kontinuierlich durch die Studie hindurch sehen, haben wir am Ende der Studie beim Transplantatüberleben überhaupt keinen Unterschied. Dort haben Sie 12 und 12,5 Prozent der Patienten mit Transplantatverlust. Können Sie das vielleicht für mich einschätzen? Wieso bildet sich dieser Unterschied in der GFR ja dann doch über 30 Monate nicht in einem Unterschied des Transplantatüberlebens zu Monat 36 ab?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Harler.

**Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb)** (Konsequativübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Um das zu klären, ist zunächst hinzuzufügen, dass die Nierenfunktion Teil unseres primären Endpunktes war, während die hier vorgelegte Analyse eine Post-hoc-Analyse darstellt.

Zum Zeitpunkt „Jahr 1“ wurde die GFR gemessen – es ist eine invasive Sammlung –, während es zum späteren Zeitpunkt berechnet war.

Wir sehen den Punkt, dass der Unterschied bereits bei Monat 6 deutlich ist. Allerdings kann man aufgrund der Verlaufsdaten, die zeigen, dass sich eine Verschlechterung der Nierenfunktion über die Zeit von 2 ml/min ergibt, auch hier sehen, dass sich die Veränderung der Nierenfunktion dann bei unter 30 ml einstellen wird, wo es dann wiederum in der Folge zu einer Rückkehr zur Dialyse kommen wird.

Ich möchte noch einmal kurz auf die Gründe für das Entwicklungsprogramm für Belatacept zurückkommen. Man hat nach einem Molekül gesucht, das zum einen die akute Immunsuppression durchführt, zum anderen aber auch vor allem die Nephrotoxizität der Kalzineurin-Inhibitoren nicht aufweist.

Wir haben also in der klinischen Entwicklung versucht, eine Situation zu erzeugen, die der Niere erlaubt, länger zu funktionieren. Das Ziel der Entwicklung war nicht, die Nierenfunktion zu steigern.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Frau Harler. – Herr Professor Krämer hatte sich gemeldet. – Das hat sich erledigt. Als nächstes hat sich Frau Bickel gemeldet.

**Frau Bickel:**

Wenn ich das richtig verstanden habe, sehen Sie die akute Abstoßungsreaktion als patientenrelevant an, während das IQWiG das verneint hat. Da habe ich einfach noch eine Frage an die Kliniker, wie Sie das in Bezug auf die akute Abstoßungsreaktion einschätzen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Budde.

**Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):**

In meiner Stellungnahme habe ich darauf hingewiesen, dass ich als Transplantationsmediziner sehr überrascht war, dass das, womit ich täglich arbeite, nämlich Abstoßungen bei Nierentransplantationen zu verhindern, dass dies nicht patientenrelevant sei. Ganz klar: Eine Abstoßung ist patientenrelevant. Der Patient muss ins Krankenhaus, es muss eine Biopsie gemacht werden, es muss eine Therapie ge-

macht werden. Von daher kann ich diese IQWiG-Einschätzung absolut nicht nachvollziehen.

Bezüglich der Belatacept-Gruppe habe ich aber auch geschrieben, dass in der EXT-Studie keine Unterschiede in den Abstoßungen waren und in der anderen Studie waren mehr Abstoßungen. Allerdings war die Abstoßungsrate in der Ciclosporin-Studie erstaunlich gering. Normalerweise hätten wir dort ein paar Prozent mehr erwartet. Das war ein bisschen außergewöhnlich. Und die Abstoßungen waren einmalig und sehr gut behandelbar und hatten keine Antikörper zur Folge. Abstoßungen heutzutage kann man normalerweise gut mit einem Kortison-Stoß behandeln, also dreimal 250 Milligramm Kortison, und dann ist die Abstoßung behandelt. Ein Problem ist die Abstoßung mit Antikörpern. Die kann ich heutzutage nicht adäquat behandeln. Diese war ganz klein in der Belatacept-Gruppe, sodass ich hinterher zum dem Entschluss komme, es ist in diesem Falle irgendwie nicht die Einschätzung des IQWiG insgesamt, dass es okay ist, hier keine Patientenrelevanz anzuerkennen. Ich würde sozusagen d'accord gehen, dass es in diesem Falle nicht so eingeschätzt wird.

Allerdings ist für mich als Transplantationsmediziner auch klar: Wenn in zwei Jahren wieder ein Medikament auf den Markt kommt und das verursacht mehr oder mehr humorale Abstoßungen, dann ist das patientenrelevant. Deswegen ist es für mich absolut wichtig, auch dem IQWiG zu sagen: Bitte beim nächsten Mal berücksichtigen: Abstoßung ist relevant.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:**

Ich habe eine Frage zu Ihrer Zulassung und zu Ihrem Fachinformationstext. Es wird dort empfohlen, einen Interleukin-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen. Heißt das, ich kann mir das aussuchen, oder was bedeutet das? Das sehe ich in den anderen Therapieregimen ja nicht.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Harler.

**Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb)** (Konsequativübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Das ist eine sehr konventionelle Art, den Zulassungstext in einem Transplantationsbereich zu beschreiben.

Das übliche Vorgehen bei einer Transplantation ist, dass initial ein sehr stark wirksames Medikament gegeben wird – meist eine Antikörperzubereitung –, die das Immunsystem des Patienten sehr stark dämpft. Das ist zum Beispiel der Interleukin-2-Antagonist.

Diese Medikation wird üblicherweise nur in den ersten ein bis zwei Wochen angewandt; danach werden die Patienten vollkommen auf die Erhaltungstherapie umgestellt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke schön. – Herr Dr. Heckemann.

**Herr Dr. Heckemann:**

Ich habe eine Frage, die sich aus der Antwort von Professor Budde vorhin ergibt. Die Frage an den Hersteller: Gibt es denn schon Studien, Belatacept für andere Organtransplantationen einzusetzen? Oder gibt es Gründe, dies nicht zu machen?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Harler.

**Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb)** (Konsekutivübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Es gibt Überlegungen und Vorbereitungen für andere Organtransplantationsbereiche wie zum Beispiel Herztransplantationen und Lebertransplantationen.

Wir untersuchen derzeit die Möglichkeit, Belatacept auch in anderen Organsystemen einzusetzen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Weitere Fragen? Frau Eckhardt.

**Frau Eckhardt:**

Ich komme noch einmal zurück auf die Frage, die auch Frau Wieseler eben gestellt hat. Vielleicht können da auch andere noch einmal helfen. Warum zeigt sich sozusagen dieser Unterschied in der GFR noch nicht in dem Transplantatüberleben, wenn doch die Korrelationen dahingehend vorhanden sind? Ist die Zeit von drei Jahren einfach noch zu kurz, um das zu übersetzen, oder was ist eine mögliche Erklärung dafür?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Krämer.

**Herr Prof. Dr. Krämer (DGfN & DTG):**

Ich glaube, Sie haben mir die Antwort in Teilen vorweggenommen. Die Zeit ist wirklich relativ kurz. Wir haben diskutiert, wie dieser typische Abfall der glomerulären Filtrationsrate ist. Das sind eben diese 2 ml/min pro Jahr. Gleichzeitig darf man aber auch nicht vergessen, dass sowohl der transplantierte Patient als auch der betreuende Arzt – beide – ziemlich reluctant sind, den Patienten wieder an die Dialyse zurückzunehmen. Der Patient will nicht und der Doktor will eigentlich auch nicht. Von der Seite ist das eine Sache, die sich über einen längeren Zeitraum ganz klar zeigen wird. Aber die drei Jahre überraschen mich jetzt nicht. Die Studie war wahrscheinlich auch nicht gepowert, in der kurzen Zeit eine un-

terschiedliche Transplantatüberlebenszeit zeigen zu können, auch wenn man es – ich weiß es jetzt nicht – sicherlich errechnen kann.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):**

Ein anderes Argument ist noch, dass natürlich die Ärzte auch nicht dumm sind und sozusagen warten, bis der Patient an die Dialyse geht, sondern dass dann Patienten möglicherweise umgestellt werden von nephrotoxischen Medikamenten auf andere, die dann wiederum off label sind. Aber auch das ist natürlich gang und gäbe. Wir haben damit dann vor Gerichten zu kämpfen, dass dann Off-Label-Use mit mTOR-Inhibitoren, also Sirolimus oder Everolimus, eingestellt wird, oder andere Medikamente, die dann off label sind, wo dann der Kalzineurin-Hemmer in der Dosis dramatisch reduziert oder abgesetzt wird.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Frau Haas.

**Frau Dr. Haas:**

Sie haben betont, dass es natürlich sehr wertvoll ist, wenn das Präparat keine nephrotoxischen Nebenwirkungen hat; im Vergleich zum CsA und anderen kann ich das sehr nachvollziehen. Jetzt gibt es ja oft Querbezüge, was die Infektabwehr, die notwendige Primärprophylaxe oder auch Sekundärprophylaxe betrifft, die notwendige Medikation gegenüber Viren – vor allem CMV – und der Nephrotoxizität, also Kreuztoxizitäten. Insofern ist also für uns interessant, inwiefern sich das Präparat präsentiert, was die Risiken für opportunistische Erreger betrifft. Da Sie CD80 und CD86 und antigenpräsentierende Zellen als Wirkmechanismus besitzen, kommen hier aber neben den Viren natürlich auch vor allem Pilzinfektionen infrage. Hier hätte ich gerne eine Auskunft, wie Sie das Präparat in der Reihe der anderen Immunsuppressiva bezüglich dieses Nebenwirkungspotenzials sehen, auch in Bezug auf den von Ihnen adressierten Vorteil fehlender Nephrotoxizität.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Wer kann dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Modell (Bristol-Myers Squibb):**

Dazu kann man sagen, dass es bezüglich der Sicherheitsendpunkte – also Infektionen, allgemein schwere Infektionen, opportunistische Infektionen und auch Pilzinfektionen – keinen Unterschied zu Ciclosporin gab. Es war jetzt nicht so, dass man die womöglich bessere Nierenverträglichkeit durch andere Nebenwirkungen hier erkauft hat. Es war vergleichbar in beiden Gruppen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Frau Modell. – Herr Professor Budde.

**Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):**

Um noch einmal kurz zurückzukommen auf Ihre Frage, ob die Population in den Studien repräsentativ ist. Aus meiner Sicht ein ganz klares Ja. Diese Studienpopulationen entsprechen dem, was wir in Deutschland sehen. Wir haben ja auch daran teilgenommen.

Zu Ihrer zweiten Frage, der Infektion. Wir haben für Belatacept ein wenig mehr Herpesinfektionen, die jetzt nicht schwerwiegend waren, und wir haben mehr Tuberkulose in endemischen Gebieten. Dazu gehört aber Deutschland nicht, sondern es handelte sich um Brasilien, Indien und andere Dritte-Welt-Länder. Das war also sozusagen nicht das Problem. Von daher haben wir von der Infektionsseite aus erst einmal eine gute Risiko-Nutzen-Abwägung.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Jetzt habe ich noch Frau Bickel, und dann sollten wir langsam zusehen, zu einem gewissen Abschluss zu kommen. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:**

Wenn ich das richtig verstanden habe, hat die EMA einen Risk-Management-Plan aufgelegt. Dort läuft eine Studie, in der es insbesondere auch um diese Langzeitsicherheit geht. Wenn ich das richtig verstanden habe, geht es um die PTLD-Erkrankung. Wann ist diese Studie abgeschlossen bzw. wann kann man dort mit Ergebnissen rechnen?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Harler.

**Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsequativübersetzung durch Frau Dr. Modell):**

Um das Nutzen-Risiko-Profil von Belatacept auch in der Zukunft demonstrieren zu können, haben wir ein sehr umfangreiches Risk-Management-Programm aufgelegt.

Die wichtigste Komponente dazu ist ein Register, das in den USA mit dem Namen ENLIST gestartet wurde.

Wir planen den Einschluss von 3.500 Patienten in dieses Register in den nächsten fünf Jahren.

Wir haben gegenüber den Zulassungsbehörden ein Follow-up von zwei Jahren festgelegt, sodass Ergebnisse aus dieser Studie erst in acht oder neun Jahren verfügbar sind.

Wir werden aber, während die Patienten in dieses Register eingeschlossen werden, alle sechs Monate die Ergebnisse und die spezifischen Punkte, die von Interesse sind, überprüfen, sodass wir auch vor dem Ende des Ablaufs dieser acht, neun Jahre

bereits einen Überblick haben, wie sich die Situation mit Belatacept entwickelt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Wenn es jetzt keine weiteren Fragen gibt, dann würde ich jetzt noch einmal zum Abschluss fragen – Herr Neugebauer, Sie hatten ja gesagt, wir sollten uns auf diesen Punkt konzentrieren; das haben wir ja jetzt in der Tat getan –: Haben Sie jetzt noch Ausführungen zu Punkt 4 „Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen“ oder Punkt 5 „Therapiekosten“, oder ist das unstrittig? – Unstrittig. Dann würde ich Ihnen noch die Möglichkeit zu einer Schlussbemerkung geben.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Aus unserer Sicht, Herr Dr. Hess, meine Damen und Herren, gibt es hier zu diesem Punkt nichts mehr zu ergänzen. Es war, wie im Eingangsstatement erwähnt, für uns wichtig, dass wir den Punkt erläutern. Wir haben ja auch gesehen, dass es dazu viele Frage gab, und ich hoffe, wir konnten sie so weit hier beantworten.

Weil Sie mich gerade gefragt haben, würde ich zum Abschluss noch gerne zwei Bemerkungen machen. Das ist die Auffassung von unserer Seite. Wir denken, dass Belatacept die Anforderungen eines modernen Immunsuppressivas nach Nierentransplantationen speziell für Patienten der ECD erfüllt.

Zum zweiten denken wir, dass die GFR ein relevanter Endpunkt ist. Ich würde gerne noch einmal plädieren, dass Sie das bei Ihnen intern dementsprechend noch einmal diskutieren.

Ansonsten bleibt mir von unserer Seite nur zu sagen: Vielen Dank für die Diskussion.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Dann bedanken wir uns für Ihre Teilnahme an dieser Anhörung. Wir werden jetzt intern weiter beraten. Es wurde alles stenografiert. Sie können Ihre Worte auch noch einmal nachlesen. Wir werden dann nach Auswertung aller Gesichtspunkte natürlich eine Entscheidung zu treffen haben, die Sie dann auch mitgeteilt bekommen.

**Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):**

Vielen Dank. – Und wir arbeiten an der Ehrenmitgliedschaft.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Dann ist diese Anhörung geschlossen.

(Schluss der Anhörung: 11.42 Uhr)