

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Regine Potthast
- Catharina Brockhaus
- Wolfram Groß
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Belatacept, Nierentransplantation, Nutzenbewertung

Keywords: Belatacept, Kidney Transplantation, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	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 Zensierung. 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	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 Einzelstudienenebene 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-Transplantat 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 % ^c	
Nordamerika					0,80 [0,59; 1,09]	0,150 ^c
Südamerika					Heterogenität: Q = 7,66; df = 1; p = 0,006; I ² = 86,9 % ^c	
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						

Belatacept vs. Ciclosporin A
 SUE SG Region
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

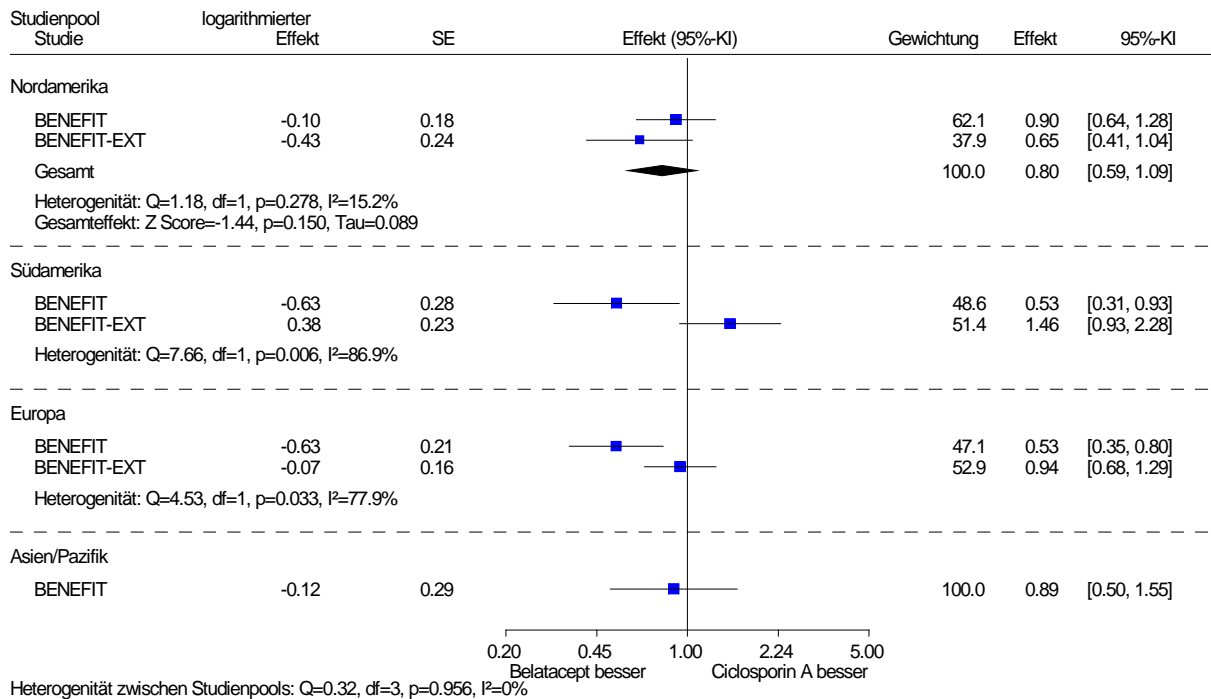


Abbildung 1: Meta-Analyse, SUE nach Region, Belatacept vs. Ciclosporin A

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

Belatacept vs. Ciclosporin A
 SUE
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

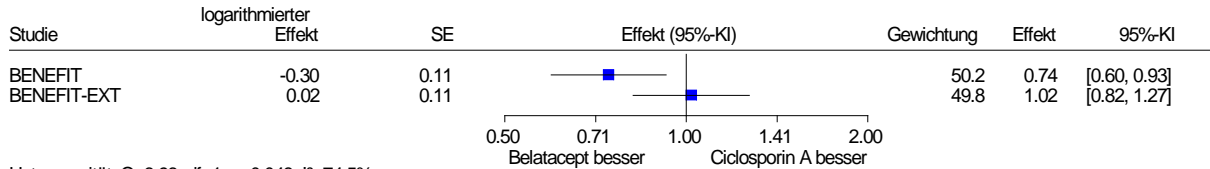


Abbildung 2: Meta-Analyse, SUE, Belatacept vs. Ciclosporin A

Belatacept vs. Ciclosporin A
 PTDM
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

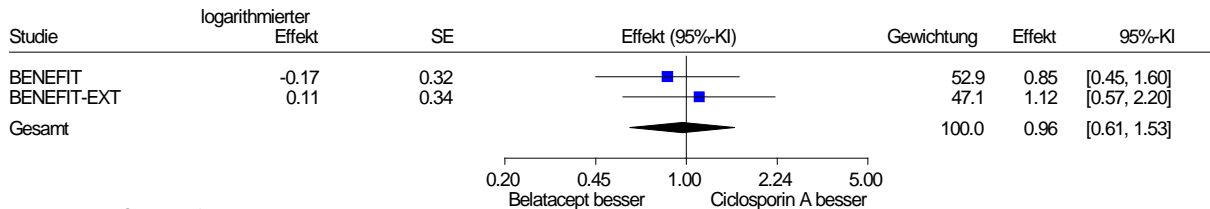


Abbildung 3: Meta-Analyse, PTDM, Belatacept vs. Ciclosporin A

Belatacept vs. Ciclosporin A
 Malignität
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

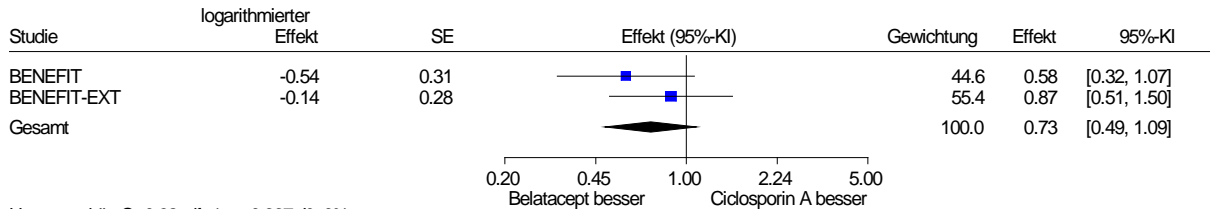


Abbildung 4: Meta-Analyse, Malignität, Belatacept vs. Ciclosporin A

Belatacept vs. Ciclosporin A
 Infektionen
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

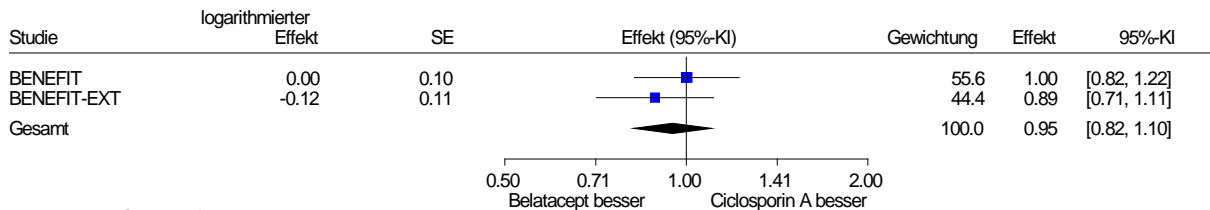


Abbildung 5: Meta-Analyse, Infektionen, Belatacept vs. Ciclosporin A