

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

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

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 13.01.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Abschätzung der Zielpopulation.....	21
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für weitere Vergleichstherapien – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Belatacept blockiert selektiv die T-Cell-Aktivierung.....	9
Abbildung 1-2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva.....	9
Abbildung 1-3: Übliche Basisimmunsuppression und Einordnung von Belatacept .....	14

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMS	Bristol-Myers Squibb
CAN	Chronic Allograft Nephropathy
CNI	Calcineurin-Inhibitor(en)
CsA	Ciclosporin A
DDD	Daily Defined Dose (durchschnittliche Tagesdosis)
DNA	Desoxyribonucleic acid
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Extended Criteria Donor
FEM	Fixed Effect Model
FI	Fachinformation(en)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IMPDH	Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase
IS	Immunsuppression, immunsuppressiv
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KV	Kardiovaskulär
LI	Less intensive (weniger intensive Gabe von Belatacept)
M.	Monate
MD	Mean Difference
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MWD	Mittelwertdifferenz
n.a.	Not applicable

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
NT	Nierentransplantation
OR	Odds ratio
PTDM	Post-Transplant Diabetes Mellitus
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferationsstörungen
RCT	Randomisierte klinische Studie
REM	Random Effect Model (Modell mit zufälligem Effekt)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	World Health Organisation

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29, D – 80636 München

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dierk Neugebauer
<b>Position:</b>	Director Market Access
<b>Adresse:</b>	Arnulfstraße 29, D-80636 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 12142 186
<b>Fax:</b>	+49 89 12142 262
<b>E-Mail:</b>	Dierk.Neugebauer@bms.com
<b>Unterschrift:</b>	 i.V.

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG</b>
<b>Anschrift:</b>	Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Vereinigtes Königreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in [Tabelle 1-4](#) den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Belatacept</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Nulojix<sup>TM</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA28</b>

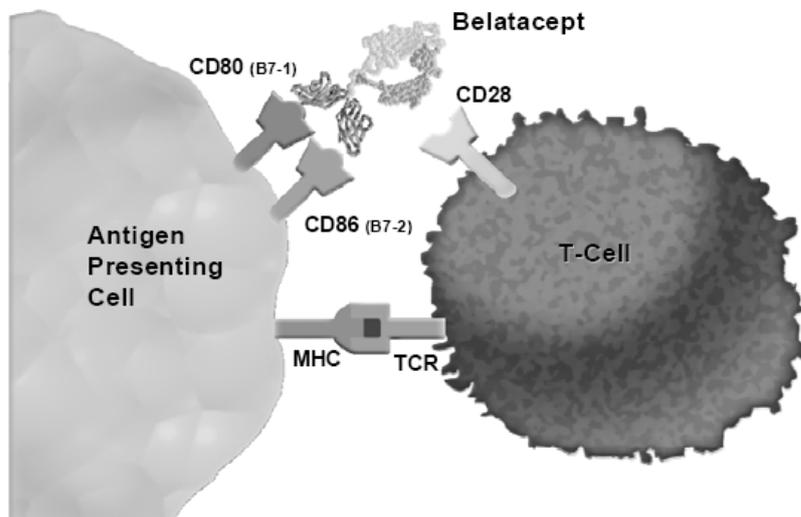
Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Belatacept (Nulojix<sup>TM</sup>) ist ein neuartiges Immunsuppressivum, welches zur Immunsuppression nach Nierentransplantation (NT) zugelassen ist.

Belatacept bindet die Moleküle CD80 und CD86 auf Antigen-präsentierenden Zellen. Dadurch blockiert Belatacept die CD28-vermittelte Kostimulation von T-Zellen und verhindert deren Aktivierung. Aktivierte T-Zellen sind die vorwiegenden Transmitter der Immunantwort gegen die transplantierte Niere. Belatacept, eine modifizierte Form von CTLA-4-Ig, bindet CD80 und CD86 stärker als das ursprüngliche CTLA-4-Molekül. Die erhöhte Avidität ermöglicht das notwendige Maß der Immunsuppression, um das immunvermittelte Versagen und die Fehlfunktion des Transplantats zu verhindern.

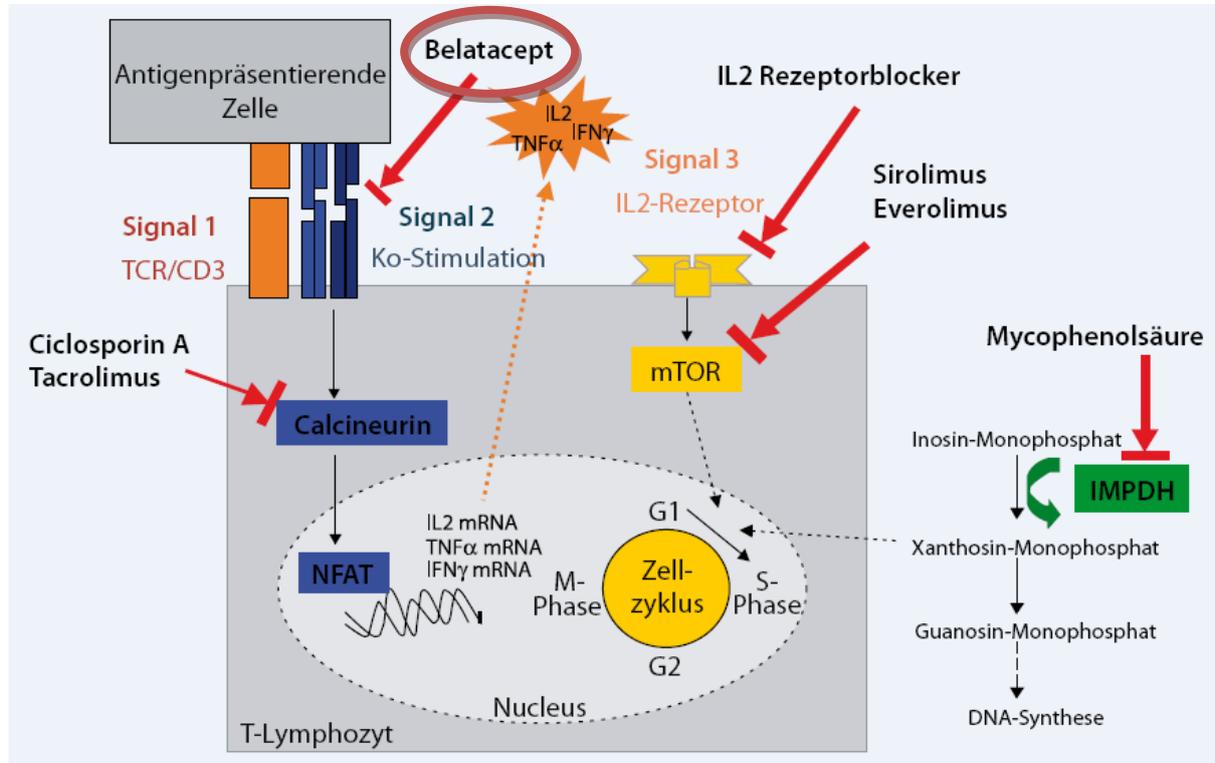
Belatacept ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird und repräsentiert eine neue Klasse in der Immunsuppression nach Transplantation (sog. Kostimulationsblocker). Der Wirkstoff unterscheidet sich sowohl auf molekularer Ebene als auch durch die Spezifität seiner Effekte von den existierenden (Basis-) Immunsuppressiva. Weitere (Basis-)Immunsuppressiva sind die Calcineurin-Inhibitoren (CNI), Ciclosporin A (CsA) und Tacrolimus sowie die mTOR-Inhibitoren, Sirolimus und Everolimus (siehe [Abbildung 1-1](#) und [Abbildung 1-2](#)).

Abbildung 1-1: Belatacept blockiert selektiv die T-Cell-Aktivierung



Quelle: BMS intern

Abbildung 1-2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva



Entnommen aus Morath et al., Der Nephrologe, 2010, S. 112.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-5* die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>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.</p> <p>(Der Wortlaut des <i>Abschnitts 5.1. mit Daten zur Nierenfunktion</i> wird aus Formatierungsgründen unterhalb dieser Tabelle angegeben).</p>	17.06.2011	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Ausschnitt aus 5.1 der Fachinformation:

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

(...)

##### Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

(...)

*Tabelle 5 fasst die Ergebnisse für das Belatacept LI-Regime im Vergleich zu Ciclosporin in Bezug auf die gemeinsamen primären Wirksamkeitsendpunkte Tod und Verlust des Transplantats, kombiniert "Beeinträchtigung der Nierenfunktion" und akute Abstoßung (definiert als durch klinischen Verdacht und Biopsie nachgewiesene akute Abstoßung) zusammen. Das Überleben des Patienten und des Transplantats war zwischen Belatacept und Ciclosporin vergleichbar. Im Vergleich zu Ciclosporin erreichten unter Belatacept weniger Patienten den kombinierten Endpunkt "Beeinträchtigung der Nierenfunktion" und die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war höher.*

(...)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Kernergebnisse zur Wirksamkeit bis zum Jahr 1 bzw. Jahr 3**

<b>Parameter</b>	<b>Studie 1: lebende Spender und verstorbene Spender mit Standardkriterien</b>		<b>Studie 2: Spender mit erweiterten Kriterien</b>	
	<b>Belatacept-LI</b>	<b>Ciclosporin</b>	<b>Belatacept-LI</b>	<b>Ciclosporin</b>
	<b>n = 226</b>	<b>n = 221</b>	<b>n = 175</b>	<b>n = 184</b>
<b>Überleben von Patient und Transplantat (%)</b>				
<i>Jahr 1</i> [95% CI]	96,5 [94,1 - 98,9]	93,2 [89,9 - 96,5]	88,6 [83,9 - 93,3]	85,3 [80,2 - 90,4]
<i>Jahr 3</i> [95% CI]	92,0 [88,5 - 95,6]	88,7 [84,5 - 92,9]	82,3 [76,6 - 87,9]	79,9 [74,1 - 85,7]
<b>Tod (%)</b>				
<i>Jahr 1</i>	1,8	3,2	2,9	4,3
<i>Jahr 3</i>	4,4	6,8	8,6	9,2
<b>Transplantatverlust (%)</b>				
<i>Jahr 1</i>	2,2	3,6	9,1	10,9
<i>Jahr 3</i>	4,0	4,5	12,0	12,5
<b>% Patienten, die den kombinierten Endpunkt "Beeinträchtigung der Nierenfunktion" bis Jahr 1 erreichten<sup>a</sup></b>	54,2	77,9	76,6	84,8
<b>P-Wert</b>	< 0,0001	-	< 0,07	-
<b>Akute Abstoßungsreaktion (%)</b>				
<i>Jahr 1 (%)</i> [95% CI]	17,3 [12,3 - 22,2]	7,2 [3,8 - 10,7]	17,7 [12,1 - 23,4]	14,1 [9,1 - 19,2]
<i>Jahr 3 (%)</i> [95% CI]	17,3 [12,3 - 22,2]	9,5 [5,6 - 13,4]	18,9 [13,1 - 24,7]	15,8 [10,5 - 21,0]
<b>Mittlere gemessene GFR<sup>b</sup></b> <b>ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>				
<i>Jahr 1</i>	63,4	50,4	49,6	45,2
<i>Jahr 2</i>	67,9	50,5	49,7	45,0
<b>Mittlere berechnete GFR<sup>c</sup></b> <b>ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>				
<i>Monat 1</i>	61,5	48,1	39,6	31,8
<i>Jahr 1</i>	65,4	50,1	44,5	36,5
<i>Jahr 2</i>	65,4	47,9	42,8	34,9
<i>Jahr 3</i>	65,8	44,4	42,2	31,5
<sup>a</sup> Anteil der Patienten mit gemessener GFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oder mit einer Abnahme der gemessenen GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> von Monat 3 bis Monat 12,				
<sup>b</sup> Die gemessene GFR wurde nur in Jahr 1 und Jahr 2 durch Iothalamat bestimmt.				
<sup>c</sup> Die berechnete GFR wurde in Monat 1 und den Jahren 1, 2 und 3 nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) bestimmt				

Details zu den genannten Studien 1 und 2 können der Nulojix Fachinformation entnommen werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden **Tabelle 1-6** die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	n.a.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-7* die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen nach Nierentransplantation	Ciclosporin A (CsA)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

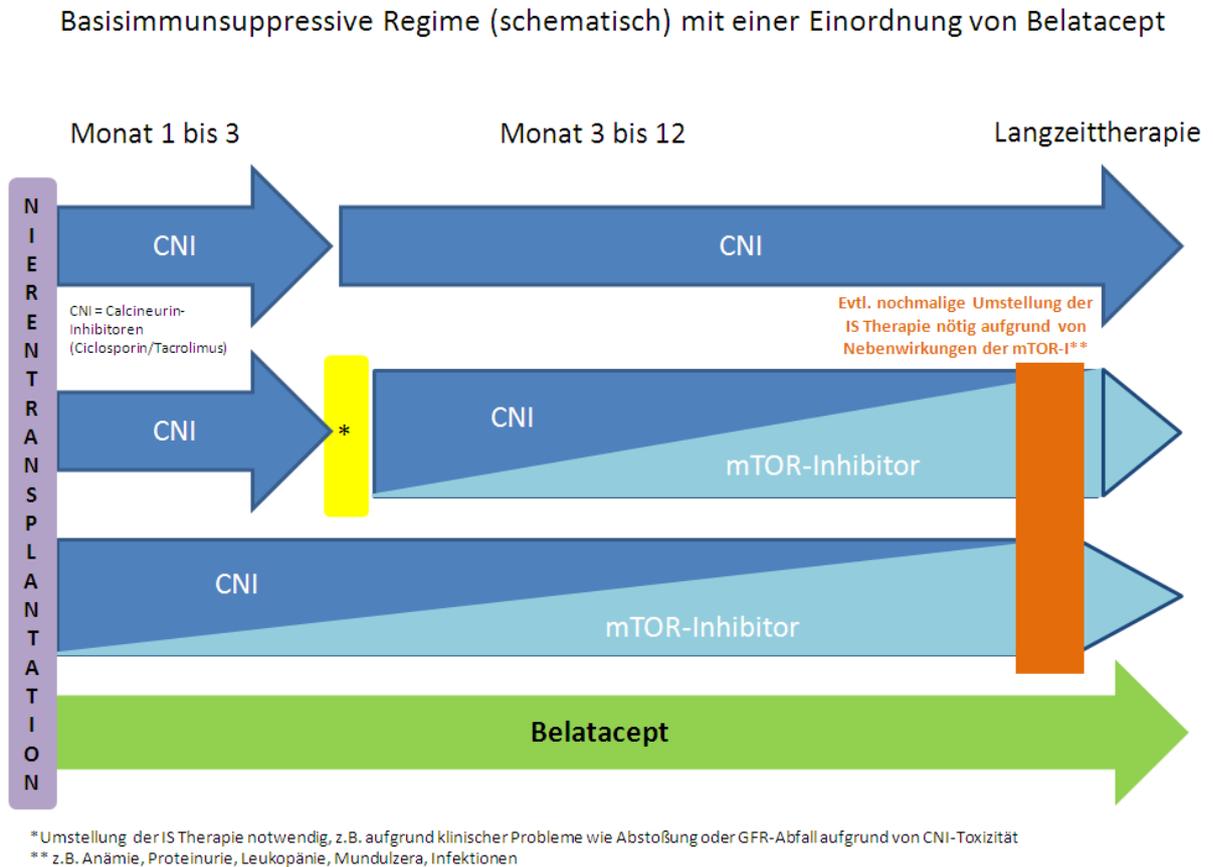
Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für das Anwendungsgebiet „Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach erfolgter Nierentransplantation“ sind Azathioprin, Basiliximab, Ciclosporin, Everolimus, Mycophenolsäure, Sirolimus und Tacrolimus zugelassen. Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** im Anwendungsgebiet ist gemäß Beratungsgespräch mit dem G-BA **Ciclosporin A** in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolsäure (MPA). Der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im Dossier zur Nutzenbewertung von Belatacept prinzipiell gefolgt.

Neben CsA, das einem Festbetrag unterliegt, ist Tacrolimus der zweite Repräsentant in der CNI-Gruppe. Da der G-BA die Evidenz für Tacrolimus als Alternative zu CsA in der initialen Erhaltungstherapie als belegt angibt, kann auch Tacrolimus als Vergleichstherapie gelten. Vor dem Hintergrund des medizinischen Bedarfs an einer CNI-freien Immunsuppression ist Belatacept therapeutisch auch mit den mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus vergleichbar, weshalb an einigen Stellen im Dossier auch auf diese Bezug genommen wird. Hintergrund ist, dass in der Transplantationsmedizin schon seit Einführung von CsA Alternativen gesucht wurden, um die bekannte CNI-Nephrotoxizität zu vermeiden und das Transplantat länger funktionsfähig zu erhalten. Belatacept ist eine neue Therapieoption in der Basisimmunsuppression, welche erstmalig eine von Anfang an vollständig CNI-freie Immunsuppression vorsieht. Um ein der medizinischen Praxis entsprechendes Bild der

aktuellen Immunsuppression nach NT in Deutschland zu ermöglichen, werden an einigen Stellen auch Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus aufgeführt.

Abbildung 1-3: Übliche Basisimmunsuppression und Einordnung von Belatacept



Quelle: BMS intern

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

*Als Effektmaß wurde außer bei der GFR die odds ratio (OR) und ein 95%-Konfidenzintervall gewählt [95 %-KI]; alle Werte entstammen den Meta-Analysen basierend auf ein Random Effect Model (REM).*

### • Belatacept gleichwertig im Patienten- und Transplantatüberleben

Das Patientenüberleben unter Belatacept-Therapie gegenüber CsA ist sowohl 12 als auch 36 Monate nach Transplantation vergleichbar: *OR* 0,47 [0,20; 1,08] bzw. *OR* 0,78 [0,45; 1,35]. Zu beiden Zeitpunkten ist ein Trend zugunsten von Belatacept zu sehen.

Auch beim Endpunkt Verlust des Transplantats sind die Ergebnisse in beiden Gruppen vergleichbar: 12 M. = *OR* 0,73 [0,41; 1,31]; 36 M. = *OR* 0,93 [0,55; 1,56].

### • Verbesserung der Transplantatfunktion: Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber CsA

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gilt als der beste Parameter der frühen Posttransplant-Phase im Hinblick auf das Langzeitüberleben des Transplantats. Sie ist klinisch relevant, da die definierten GFR-Schwellenwerte über die weitere Therapie entscheiden (z.B. Re-Dialyse), und sie ist ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt, weil sie direkten Einfluss auf die Lebensqualität hat. Die Meta-Analysen zeigen eine signifikante Verbesserung der Transplantatfunktion unter Belatacept gegenüber CsA anhand der gemessenen und errechneten GFR. Die GFR in der Belatacept-Gruppe war um mehr als 10 mL/min (12 M.) bzw. 16 mL/min (36 M.) höher als in der CsA-Gruppe (MWD nach 12 M.: 10,29 [4,21; 16,36], nach 36 M.: 16,07 [5,59; 26,56]). Der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen stellt einen klinisch relevanten Unterschied dar.

### • Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept bei Chronischer Allograft Nephropathie (CAN)

Belatacept zeigt nach 12 M. eine statistisch signifikante Reduktion der *OR* für CAN von 36% (*OR* 0,64 [0,43; 0,94]).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Beleg für einen Zusatznutzen beim Post-transplant Diabetes Mellitus (PTDM) und bei kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität nach 12 M.**

Die Analyse des PTDM zeigt, dass die Behandlung mit Belatacept das Risiko eines PTDM gegenüber CsA senkt. Die Inzidenz von PTDM im ersten Jahr nach der Transplantation war durch Belatacept gegenüber CsA statistisch signifikant reduziert (*OR* 0,46 [0,26; 0,84]).

Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zeigen sich unter Belatacept Vorteile: 12 M. nach NT war die Inzidenz kardiovaskulärer Endpunkte gegenüber CsA statistisch signifikant reduziert: *OR* 0,39 [0,17; 0,94]).

36 M. nach NT waren die Inzidenzen für PTDM (*OR* 0,74 [0,41; 1,35]) und bei dem KV Endpunkt (*OR* 0,78 [0,41; 1,47]) nicht mehr signifikant verschieden.

- **Evidenz einer ausreichenden Abstoßungsprophylaxe**

Hinsichtlich akuter Abstoßungsreaktionen erfüllten alle Studien die vorab festgelegten Nicht-Unterlegenheitskriterien für Belatacept gegenüber CsA. CsA zeigte bessere Ergebnisse, war aber nicht statistisch signifikant überlegen (12 M.: *OR* 1,53 [0,78; 3,02], 36 M.: *OR* 1,56 [0,99; 2,47].) Es gibt demnach keinen Beleg für einen Nachteil von Belatacept.

- **Gleichwertigkeit von Belatacept i.V.z. CsA bei Nebenwirkungen – jedoch Hinweis auf einen Zusatznutzen bei SUEs**

Im Vergleich zu CsA gab es unter Belatacept weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nach 36 M. *OR* 0,72 [0,53; 0,99]). Bei einer allgemein sehr niedrigen Zahl an PTLF-Fällen ist die Zahl in der Belatacept-Gruppe höher, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (12 M.: *OR* 2,88 [0,44; 19,04]; 36 M. *OR* 3,01 [0,59; 15,29]).

Geben Sie in [Tabelle 1-8](#) für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen nach Nierentransplantation	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sowie den bereits dargestellten Ergebnissen zu den patientenrelevanten Endpunkten aus klinischen Studien ergibt sich für Belatacept ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Ciclosporin A.

Der medizinische Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als therapeutische Verbesserung nach § 35a (1) SGB V ist für bestimmte patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen. Dieser Zusatznutzen konnte für die Zielpopulation in drei RCT der Evidenzstufe Ib nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin belegt werden. Diese Nachweise besitzen anhand randomisierter, head-to-head Studien hohe Validität und Aussagekraft im Hinblick auf die Studienqualität und die Gültigkeit der Endpunkte.

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

Der beträchtliche Zusatznutzen gegenüber der CNI-Vergleichstherapie wird zusätzlich belegt durch das verbesserte metabolische und kardiovaskuläre (KV) Profil von Belatacept. Das

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neuaufreten von Diabetes nach Transplantation speziell in der Frühphase nach Nierentransplantation stellt einen erheblichen Störfaktor in der Behandlung des nierentransplantierten Patienten dar. Deswegen ist die geringere Inzidenz von PTDM in den ersten 12 Monaten nach Transplantation als beträchtlicher Zusatznutzen zu werten, auch wenn der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach 36 Monaten weniger ausgeprägt ist. KV Erkrankungen sind die Haupttodesursache nach Nierentransplantation; zum KV Risiko tragen zum einen die Vorgeschichte der nephrologischen Patienten (mit Anämie, Hypertonie und gestörtem Mineralstoffwechsel) bei, zum anderen die CNI, da sie zusätzlich die Nierenfunktion einschränken sowie direkt das KV Risiko erhöhen. Auch hier belegen die statistisch signifikant besseren Daten von Belatacept gg. CsA nach 12 Monaten einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Das etwas höhere Auftreten akuter Abstoßungen bei der Behandlung mit Belatacept gg. CsA ist von untergeordneter Relevanz, da Abstoßungen bereits seit Jahren als gut therapierbar gelten und ohne Auswirkungen auf das Langzeitüberleben des Organs bleiben. Trotz einer etwas höheren Inzidenz von akuten Abstoßungen war die GFR bei Belatacept-Patienten während der gesamten Studienzeit von 36 Monaten höher als bei CsA-Patienten und Belatacept-Patienten mit akuter Abstoßung hatten bessere GFR als CsA-Patienten ohne akute Abstoßung. Es gibt somit keinen Beleg oder Hinweis für einen größeren Schaden von Belatacept gegenüber der Vergleichsmedikation.

Belatacept wurde generell gut vertragen, es gibt keinen Beleg für einen größeren Schaden von Belatacept gegenüber der Vergleichsmedikation - es gibt vielmehr einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei dem Endpunkt SUE. Eventuelle Risiken, wie z.B. dem Auftreten von PTLD-Fällen oder bestimmter Infektionen unter Belatacept, wurde durch Gegenanzeigen und Warnhinweisen in der Belatacept Fachinformation begegnet. So ist z.B. nur die weniger intensive Belatacept-Dosierung (LI) zur Behandlung zugelassen und nur jene Patienten, die bereits dem Epstein-Barr-Virus ausgesetzt waren (EBV positive Patienten; ein EBV negativer Status gilt als Risikofaktor für PTLD).

Qualitative wird der Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept dadurch unterstützt, dass Belatacept voraussichtlich nicht durch die Cytochrom P450-Enzyme und UDE-Gluconyltransferase metabolisiert wird. Hierdurch sind die für CNI typischen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nicht zu erwarten, die eine optimale Immunsuppression zusätzlich zur medikamentösen Behandlung weiterer für diese Patientengruppe typischer Erkrankungen erschweren. Auch begegnet die 4-wöchentliche intravenöse Gabe von Belatacept den in dieser Patientengruppe bekannten Compliance-Problemen.

Alle hier aufgeführten Ergebnisse sind nicht auf bestimmte Patientengruppen beschränkt; sie gelten vielmehr für alle Patienten nach Nierentransplantation, im Sinne der Belatacept Fachinformation.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

**Die Zielpopulation für Belatacept ist definiert als alle erwachsenen Patienten mit (*de-novo*) Nierentransplantation, für die keine der in der Fachinformation beschriebenen Gegenanzeigen bestehen.**

Terminales Nierenversagen ist eine schwere Erkrankung, die durch irreversibles Versagen der Nierenfunktion definiert ist. Weder **Nierentransplantation (NT)** noch **Dialyse** stellen eine Heilung der Erkrankung dar, jedoch bietet die NT eine bessere Überlebensprognose und für den betroffenen Patienten eine entschieden bessere Lebensqualität im Vergleich zur Dialyse. Neben der Belastung des Patienten durch die Dialyse entstehen dem deutschen Gesundheitssystem Kosten von ca. € 55.000/Patient/Jahr, die sich bei ca. 70.000 Dialyse-Patienten auf jährlich €3,9 Mrd. summieren. Besonders zu beachten ist, dass in Deutschland jedes Jahr über 800 nierentransplantierte Patienten zurück an die Dialyse müssen, deren Transplantat nicht mehr ausreichend arbeitet.

In 2010 wurden in Deutschland **2.937 Nieren** transplantiert, davon 665 als Lebendspende. Die Anzahl der NT wächst - trotz des großen Bedarfs - über die Jahre nur sehr geringfügig, da zu wenige Nieren gespendet werden. Dies führt zu Wartezeiten von durchschnittlich 4,5 Jahren bis zu einer Nierentransplantation.

Die derzeit übliche **Immunsuppression nach NT** ermöglicht es, dass 90% der transplantierten Nieren eines verstorbenen Spenders das erste Jahr überleben; nach 5 Jahren liegt die Rate jedoch nur noch bei 70%. Daran sieht man, dass die Reduktion der akuten Transplantatabstoßungsrate und die Verbesserung der kurzzeitigen Überlebenszeit entgegen der Erwartungen noch nicht zu einer Verbesserung der langfristigen Überlebenschance der Patienten und Transplantate geführt hat.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

In Anbetracht der Schwere der Erkrankung müssen nierentransplantierte Patienten die bestmögliche Nachsorge erhalten, deren primäres Ziel der möglichst lange **Erhalt des funktionsfähigen Organs** ist. Der Einsatz von CNI als Immunsuppressiva führte zu einem wichtigen Rückgang der akuten Abstoßungsraten, jedoch tragen die CNI selbst aufgrund ihrer **Nierentoxizität**, durch ihr **kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil** und ihre **Stoffwechselfotoxizität** (Risiko der Entstehung von Diabetes) zu den immer noch geringen Langzeit-Transplantaterfolgen bei. Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapien, die für eine gute Kontrolle der immunologischen Abwehrreaktion sorgen und **gleichzeitig** die Nierenfunktion langfristig erhalten. Ziel der immunsuppressiven Behandlung muss es sein, dass transplantierte Patienten länger mit einem funktionsfähigen Transplantat leben können und sie nicht an die Dialyse zurückkehren müssen, da diese sowohl medizinisch (**höheres Mortalitätsrisiko**) als auch in Bezug auf die **Lebensqualität** einen großen Nachteil darstellt.

Belatacept wurde speziell entwickelt, um diese Forderung zu erfüllen. Es ist die erste empfohlene vollständig CNI-freie Therapie direkt nach NT, mit der die CNI-typischen Nebenwirkungen ab dem ersten Tag vermieden werden können. Die Behandlung mit Belatacept führt zu einer statistisch signifikant besseren Nierenfunktion im Vergleich zu CsA – dem wichtigsten Prädiktor für das Langzeitüberleben nach NT (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung mit Belatacept bedeutet einen qualitativen Sprung in der Transplantationsmedizin und leitet eine neue Dimension der immunsuppressiven Behandlung nach NT ein.

*Geben Sie in der nachfolgenden **Tabelle 1-9** die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen nach Nierentransplantation	Maximale Patientenpopulation im ersten Jahr nach Transplantation und auf Erhaltungstherapie* 2011** = 1.024 2012 = 2.868 2013 = 4.495 2014 = 6.163 2015 = 7.873  Jährlich können ca. 2.100 GKV-Patienten neu auf Belatacept eingestellt werden (2012)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Annahme aus den Abbruchraten der Belatacept Phase III Studien: 75% der auf Belatacept eingestellten Patienten erhalten den Wirkstoff auch in den Folgejahren (Erhaltungstherapie) **2011: Hälfte der errechneten Patientenpopulation, da Nulojix erst am 15.07.2011 in Deutschland eingeführt wurde		

Tabelle 1-10: Abschätzung der Zielpopulation

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

Beschreiben Sie in *Tabelle 1-11* für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Abschnitt 1])*

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Erwachsene Patienten mit Nierentransplantation ( <i>de-novo</i> ) gemäß der Belatacept Fachinformation	Beträchtlicher Zusatznutzen	Maximale Patientenpopulation im ersten Jahr nach Transplantation und auf Erhaltungstherapie: 2011 = 1.024 2012 = 2.868 2013 = 4.495 2014 = 6.163 2015 = 7.873
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist in Abschnitt 1.5 begründet.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in *Tabelle 1-12* an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen nach Nierentransplantation	<p><b>Erstes Jahr nach Transplantation:</b> 25.220*</p> <p><b>Folgejahre nach Transplantation</b> 23.238*</p>	<b>70.808.784**</b>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

\*Beinhaltet neben den Kosten für das zu bewertende Arzneimittel auch die zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen sowie die Kosten für die Ko-Medikation MPA und Corticosteroide, die zusätzlich zu allen Basisimmunsuppressiva gegeben werden.

\*\* Referenzjahr: 2012; basierend auf 2.100 de-novo Patienten und 768 Patienten auf Erhaltungstherapie. Realistische Patientenzahlen und Jahrestherapiekosten können dem Kapitel 3.3.6 in Modul 3 entnommen werden.

Geben Sie in *Tabelle 1-13* für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in *Tabelle 1-12*.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
70.808.784 (in 2012)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in [Tabelle 1-14](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen nach Nierentransplantation	Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben ( <i>de-novo</i> ) unter Berücksichtigung der Belatacept Fachinformation	<b>Erstes Jahr nach Transplantation:</b> <b>25.220*</b>  <b>Folgejahre nach Transplantation</b> <b>23.238*</b>	<b>70.808.784**</b>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>*Beinhaltet neben den Kosten für das zu bewertende Arzneimittel auch die zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen sowie die Kosten für die Ko-Medikation MPA und Corticosteroide, die zusätzlich zu allen Basisimmunsuppressiva gegeben werden.</p> <p>** Referenzjahr: 2012; basierend auf 2.100 <i>de-novo</i> Patienten und 768 Patienten auf Erhaltungstherapie. Realistische Patientenzahlen und Jahrestherapiekosten können dem Kapitel 3.3.6 in Modul 3 entnommen werden.</p>				

Geben Sie in [Tabelle 1-15](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-14](#).

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
70.808.784 (in 2012)

Geben Sie in [Tabelle 1-16](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen nach Nierentransplantation	Ciclosporin A	Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben ( <i>de-novo</i> ) unter Berücksichtigung der Belatacept Fachinformation	<b>Erstes Jahr nach NT:</b> Original CsA 10.259* Generisches CsA 8.823*  <b>Folgejahre nach NT</b> Original CsA 9.918* Generisches CsA 8.632*	Ausgaben gewichtet <sup>+</sup> für 2012: <b>28.360.274**</b>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

\*Kostenangaben beinhalten neben den Anschaffungskosten für die Vergleichstherapie auch die zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen sowie die Kosten für die Ko-Medikation MPA und Corticosteroide, die zusätzlich zu allen Basisimmunsuppressiva gegeben werden.

\*\* Referenzjahr: 2012; basierend auf 2.100 *de-novo* Patienten und 768 Patienten auf Erhaltungstherapie.

<sup>+</sup> Gewichtung: 80% CsA-Originalprodukt und 20% generisches CsA, basierend auf Marktdaten der IMS Health, Oktober 2011. Siehe hierzu Diskussion in Modul 3 Abschnitt 3.3.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für weitere Vergleichstherapien – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung					
<b>Weitere Vergleichstherapien<sup>+</sup></b>						
A		Tacrolimus	Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben ( <i>de-novo</i> ) unter Berücksichtigung der Belatacept Fachinformation	<b>Erstes Jahr nach NT:</b> Original Tacrolimus 13.010* Generisches Tacrolimus 11.968*  <b>Folgejahre nach NT</b> Original Tacrolimus 13.229* Generisches Tacrolimus 12.046*	Ausgaben gewichtet <sup>++</sup> für 2012: <b>37.326.035**</b>	
A		Sirolimus		<b>Erstes Jahr nach NT:</b> 13.352*  <b>Folgejahre nach NT</b> 14.243*		Ausgaben für 2012: <b>38.977.824**</b>
A		Everolimus		<b>Erstes Jahr nach NT:</b> 11.659*  <b>Folgejahre nach NT</b> 12.212*		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

<sup>+</sup>Siehe Begründung zur Darstellung weiterer Vergleichstherapien in Modul 1 und Modul 3 Kap. 3.1

\*Kostenangaben beinhalten neben den Anschaffungskosten für die Vergleichstherapien auch die zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen sowie die Kosten für die Ko-Medikation MPA und Corticosteroide, die zusätzlich zu allen Basisimmunsuppressiva gegeben werden.

\*\*Referenzjahr: 2012; basierend auf 2.100 *de-novo* Patienten und 768 Patienten auf Erhaltungstherapie.

<sup>++</sup>Gewichtung: 95% Original Tacrolimus und 5% generisches Tacrolimus basierend auf Marktdaten der IMS Health, Oktober 2011. Siehe hierzu Diskussion in Modul 3 Abschnitt 3.3

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

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

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

Bei gleichzeitiger Verwendung von Belatacept und anderen immunsupprimierenden Mitteln soll beachtet werden, dass keine höheren Dosen als die empfohlenen eingesetzt werden, um das Risiko für Malignome und opportunistische Infektionen nicht zu erhöhen. Zur Verhinderung akuter Abstoßungsreaktionen sollten Lymphozyten-depletierende Therapien

nur mit großer Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten, die möglicherweise von Belatacept auf ein anderes immunsupprimierendes Arzneimittel umgestellt werden, sollten Ärzte die Halbwertszeit von 8 bis 10 Tagen von Belatacept beachten, um eine Unter- oder Über-Immunsuppression nach dem Abbruch von Belatacept zu vermeiden.

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

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