

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Belatacept (Nulojix™)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.01.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	55
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT.....	67
4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität.....	68
4.3.1.3.1.2 Endpunkt: Transplantatverlust (graft loss).....	72
4.3.1.3.1.3 Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben (kombinierter Endpunkt).....	74
4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Transplantatfunktion.....	78
4.3.1.3.1.5 Endpunkt: Chronische Allograft Nephropathie (CAN).....	84

4.3.1.3.1.6	Endpunkt: Akute Abstoßungsreaktionen.....	87
4.3.1.3.1.7	Endpunkt: Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) .....	91
4.3.1.3.1.8	Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	94
4.3.1.3.1.9	Endpunkt: Nebenwirkungen .....	97
4.3.1.3.1.10	Endpunkt: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD).....	102
4.3.1.3.1.11	Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	105
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	111
4.3.1.3.2.1	Kombinierter Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT..	115
4.3.1.3.2.2	Kombinierter Endpunkt GFR stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT.....	117
4.3.1.3.2.3	Akute Abstoßungsreaktionen stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT.....	120
4.3.1.3.2.4	Prävalenz der Chronischen Allograft Nephropathie (CAN) stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT..	123
4.3.1.3.2.5	Nebenwirkungen stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT.....	126
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	129
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	138
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	138
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	138
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	138
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	139
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt > – indirekte Vergleiche aus RCT .....	139
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	141
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	142
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	142
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	142
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	143
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	143
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	144
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	144
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	144
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	145
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt > – weitere Untersuchungen .....	145
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	146
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	146
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	146
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	146
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	148

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	159
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	160
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	161
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	161
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	161
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	162
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	162
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	163
4.7	Referenzliste.....	164
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>170</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>171</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>	<b>172</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>	<b>173</b>
	<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>	<b>174</b>
	<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>	<b>176</b>
	<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>213</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Belatacept .....	16
Tabelle 4-2: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	18
Tabelle 4-3: Dosierung von Belatacept bei Nierentransplantatempfängern .....	27
Tabelle 4-4: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Belatacept.....	29
Tabelle 4-5: Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte.....	37
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Organspender .....	64
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes „Mortalität“ .....	68
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ nach 12 Monaten und nach 36 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes Transplantatverlust ( <i>graft loss</i> ).....	72
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transplantatverlust ( <i>graft loss</i> ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Transplantatverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-22: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts: Patienten- und Transplantatüberleben .....	75

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-24 : Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes „Transplantatfunktion“ .....	78
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transplantatfunktion (mGFR, cGFR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Transplantatfunktion (mGFR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Transplantatfunktion (mGFR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse: ohne Ersetzen fehlender Werte.....	81
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Transplantatfunktion (cGFR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den kombinierten GFR-Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes „Chronische Allograft Nephropathie (CAN)“ .....	84
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Chronische Allograft Nephropathie (CAN)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Chronische Allograft Nephropathie (CAN, Prävalenz)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes „Akute Abstoßungsreaktionen (AR)“ .....	87
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Post-Transplant Diabetes Mellitus“ .....	91
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials „PTDM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „PTDM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-40: Operationalisierung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.....	94
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunktes <i>Safety</i> .....	97
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen 12 Monate nach Transplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-46: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen 36 Monate nach Transplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) .....	102
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz der PTLD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Inzidenz der PTLD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität ....	106
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mithilfe des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-52: Ergebnisse für SF-36 nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-53: Ergebnisse für MTSOSDS nach 12 und 36 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-54: Ergebnisse für SF-36 nach 36 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-55: Übersicht über die Verfügbarkeit von Subgruppenresultaten für die vorgesehenen Subgruppenmerkmale.....	113
Tabelle 4-56: Kombiniertes Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben, stratifiziert nach Geschlecht und Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-57: Kombiniertes Endpunkt der gemessenen GFR, stratifiziert nach Geschlecht, Alter und Spenderkriterien, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-58: Kombiniertes Endpunkt Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen stratifiziert nach Geschlecht und Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-59: Prävalenz der chronischen Allograft Nephropathie (CAN), stratifiziert nach Geschlecht und Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-60: Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten, stratifiziert nach Geschlecht und Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-61: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	130
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	139
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	139
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt>.....	140
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	140

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	141
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	143
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	143
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	144
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt >.....	145
Tabelle 4-71: Ergebnisse der einzelnen Endpunkte und ihre Bedeutung für den Zusatznutzen.....	149
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	160
Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	161
Tabelle 4-74 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	173
Tabelle 4-75 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103008 (BENEFIT) ...	176
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103027 (BENEFIT-EXT).....	188
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103100 .....	201
Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RCT Belatacept / Ciclosporin - IM103008 (BENEFIT).....	213
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RCT Belatacept / Ciclosporin - IM103027 (BENEFIT-EXT).....	241
Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RCT Belatacept / Ciclosporin - IM103100 .....	276

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Belatacept-Studienprogramm.....	46
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität nach 12 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	71
Abbildung 4: Sensitivitätsanalyse – FEM: Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität nach 12 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	71
Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität nach 36 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	71
Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Transplantatverlust nach 12 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	74
Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Transplantatverlust nach 36 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	74
Abbildung 8: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A.....	77
Abbildung 9: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A.....	77
Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse FEM: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	77
Abbildung 11: Meta-Analyse für Transplantatfunktion (mGFR) nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	82
Abbildung 12: Meta-Analyse für Transplantatfunktion (cGFR) nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	82
Abbildung 13: Meta-Analyse für Transplantatfunktion (cGFR) nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	83
Abbildung 14: Meta-Analyse für kombinierten GFR-Endpunkt nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	84
Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Chronische Allograft Nephropathie (CAN)“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	87
Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin.....	89
Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ 12 Monate – Risikodifferenz aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin.....	90
Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ 36 Monate aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin.....	90
Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ 36 Monate – Risikodifferenz aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin.....	90

Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt „PTDM“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	93
Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt PTDM nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	94
Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	96
Abbildung 23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	96
Abbildung 24: Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem UE nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	99
Abbildung 25 : Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	99
Abbildung 26: Meta-Analyse – Abbruch wegen UE nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	100
Abbildung 27: Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem SUE nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	101
Abbildung 28: Meta-Analyse – Abbruch wegen UE nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	101
Abbildung 29: Sensitivitätsanalyse FEM Meta-Analyse – Abbruch wegen UE nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	102
Abbildung 30: Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem UE nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	102
Abbildung 31: Meta-Analyse für den Endpunkt PTLD 12 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	105
Abbildung 32: Meta-Analyse für den Endpunkt PTLD 36 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	105
Abbildung 33: Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „psychische Gesundheit“ 12 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A ..	109
Abbildung 34: Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“ 12 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A ..	109
Abbildung 35: Sensitivitätsanalyse standardisierte Mittelwertdifferenz - Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“ 12 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	110
Abbildung 36: Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „psychische Gesundheit“ 36 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A ..	111
Abbildung 37: Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“ 36 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A ..	111
Abbildung 38: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	116

Abbildung 39: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	116
Abbildung 40: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 12 Monaten, stratifiziert nach Kriterien an die Organspender (SCD vs. ECD) aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	117
Abbildung 41: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt mGFR nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	118
Abbildung 42: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt mGFR nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	119
Abbildung 43: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt mGFR nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Spenderkriterium aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	120
Abbildung 44: Meta-Analyse der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	122
Abbildung 45: Meta-Analyse der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	122
Abbildung 46: Meta-Analyse der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten, stratifiziert nach Spenderkriterien aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	123
Abbildung 47: Meta-Analyse der Prävalenz der CAN über 12 Monate, stratifiziert nach Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	124
Abbildung 48: Meta-Analyse der Prävalenz der CAN über 12 Monate, stratifiziert nach Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	125
Abbildung 49: Meta-Analyse der Prävalenz der CAN über 12 Monate, stratifiziert nach Spenderkriterien aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	125
Abbildung 50: Meta-Analyse Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten, stratifiziert nach Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	127
Abbildung 51: Meta-Analyse Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten, stratifiziert nach Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	128
Abbildung 52: Meta-Analyse Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten, stratifiziert nach Spenderkriterien aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A .....	128
Abbildung 53: Ergebnisse für den „Endpunkt CAN“ für Phase II und Phase III Studien.....	134
Abbildung 54: Zunahme des durchschnittlichen Transplantatüberlebens unter Belatacept und Ciclosporin .....	154

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAR	Akute Abstoßungsreaktion
AC	<i>Active controlled</i> / Aktiv kontrolliert
AR	<i>Acute Rejection</i> / akute Abstoßung
AZA	Azathioprin
BAAR	<i>Biopsy-proven Acute Rejection</i> / biopsie-bestätigte akute Abstoßungsreaktion
bid	„bis in die“ / zweimal täglich
CAN	<i>Chronic Allograft Nephropathy</i> / Chronische Allograft Nephropathie
cGFR	<i>calculated</i> (errechnete) Glomeruläre Filtrationsrate
CsA	Ciclosporin A
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DBD	Diastolischer Blutdruck
DGF	<i>Delayed Graft Function</i> / verzögerte Organfunktion
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECD	<i>Extended Criteria Donors</i> / Spender mit erweiterten Kriterien
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Federal Drug Agency</i>
FEM	<i>Fixed Effekt Model</i>
F/U	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HV	<i>Healthy Volunteers</i> / Gesunde Freiwillige
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	<i>Investigator Sponsored Study</i>
IST	<i>Investigator Sponsored Trial</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVRS	<i>Interactive voice response system</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KBAAR	Klinisch vermutete und durch Biopsie nachgewiesene akute Abstoßungsreaktionen
KIZ	Kalte Ischämiezeit
LTE	<i>Long term extension</i>
LI	<i>less intensive</i> (weniger intensive Gabe von Belatacept)
MC	<i>Multicentric</i> / Multizentrisch
MCID	<i>Minimal Clinical Important Difference</i>
MD	<i>Multidose</i> / Mehrfachdosis
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> (z.B. Levey Formel)
mGFR	<i>Measured</i> (gemessene) Glomeruläre Filtrationsrate
MI	<i>More intensive</i> (intensivere Gabe von Belatacept)
MMF	<i>Mycophenolat mofetil</i> / Mycophenolatmofetil
MPA	<i>Mycophenolacid</i> / Mycophenolsäure
MPAG	Phenol-Glucuronid-Metabolit von MPA
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
mTOR	<i>mammalian Target of Rapamycin</i>
MTSOSDS	Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale
MWD	Mittelwertdifferenz
n.d.	Nicht durchgeführt
NR	Nicht-randomisiert
OL	<i>Open Label</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PB	<i>Partially blinded</i> / teilweise verblindet
PCR-Test	<i>Polymerase Chain Reaction-Test</i>
PG	<i>Parallel Group</i> / Parallelgruppe
PK	Pharmakokinetik
p.o.	Oral
PRA	Panel-reaktive Antikörper
PTDM	Post-Transplant Diabetes Mellitus
PTLD	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen
R	Randomisiert

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> / Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
REM	<i>Random Effect Model</i> (Modell mit zufälligem Effekt)
RIDIT	<i>Relative to an Identified Distribution Transformation</i>
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SBD	Systolischer Blutdruck
SCD	<i>Standard Criteria Donors</i> (Spender mit Standardkriterien)
SE	<i>Standard Error</i>
SF-36	<i>Short-Form 36</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SRL	Sirolimus
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAC	Tacrolimus
TB	Tuberkulose
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
Verf-O	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZVI	Zerebrovaskulärer Insult

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 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 (Abschnitt 4.3.1, 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. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

### Fragestellung

Angesichts der mit immunsuppressiven Medikamenten aus der Klasse der Calcineurin-Inhibitoren (CNI) assoziierten Nephrotoxizität wird die Entwicklung neuer immunsuppressiver Substanzen und Konzepte mit CNI-Vermeidung oder -Reduktion als wesentliches Element für die Erhaltung eines langfristig funktionsfähigen Organs gesehen (siehe hierzu Modul 3). Belatacept (Nulojix™) verfügt über einen neuen Wirkmechanismus, der den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion durch Vermeidung der CNI-Nephrotoxizität ermöglicht (1).

**Ist für Belatacept gegenüber Ciclosporin A für die Behandlung von *de-novo* nieren-transplantierten erwachsenen Patienten basierend auf den Daten randomisierter kontrollierter Studien (RCT) ein Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nachweisbar? Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation Nieren-transplantation sind: Gesamtmortalität, Transplantatverlust, Nierenfunktion, akute Abstoßungsreaktionen (Rejektionen), chronische Allograft Nephropathie, Post-Transplant Diabetes Mellitus, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, unerwünschte Ereignisse, darunter Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD), sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.**

Ziel dieses Dossiers ist somit die Nutzenbewertung einer *de-novo* Behandlung mit Belatacept zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei erwachsenen Patienten nach einer Nierentransplantation anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Als zweckmäßige Vergleichstherapie zum Nachweis eines Zusatznutzens dient Ciclosporin A (CsA), eine Substanz aus der Klasse der CNI.

### Datenquellen

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist für die Nutzenbewertung nicht erforderlich, da für das zu bewertende Arzneimittel eine Zulassung weniger als 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt wurde (Erstzulassung Juni 2011 durch FDA und EMA). Somit stützt sich die Nutzenbewertung auf relevante Studien des pharmazeutischen Herstellers. Die Vollständigkeit wurde anhand einer Registersuche in drei Registern ([www.Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov); [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO](http://InternationalClinicalTrialsRegistryPlatformSearchPortalderWHO.org); [ClinicalStudyResults.org](http://ClinicalStudyResults.org)) bestätigt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben, werden drei RCT des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Alle Studien liefern einen *head-to-head* Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektionskriterien grenzen die einzuschließenden Studien in Bezug auf folgende Kriterien ein: Population, Intervention, Outcome und Studiendesign (2).

Die zu bewertende Intervention ist Belatacept (Nulojix) in der Zulassungs-relevanten Dosierung (entsprechend dem *less intensive regimen* (LI) der RCT). Die Vergleichsintervention ist Ciclosporin A. In die Nutzenbewertung werden Studien mit erwachsenen Patienten nach *de-novo*-Nierentransplantation eingeschlossen und die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Belatacept

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten nach <i>de-novo</i> Nierentransplantation	E1	- Patienten ohne Nierentransplantation ( <i>healthy volunteers</i> ; andere Indikation) - keine Erwachsenen - keine <i>de-novo</i> Patienten (z.B: vorbehandelte Patienten)
Intervention (I)	Prüfintervention: Behandlung mit Belatacept in der niedrigeren Dosierung (LI)	E2	- Belatacept in der intensiveren Dosierung (MI)
Kontrollgruppe (C)	Vergleichsintervention: Behandlung mit Ciclosporin A	E3	- andere Vergleichsintervention, z.B. Tacrolimus
Endpunkte (O)	Mindestens <b>einer</b> der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Gesamtmortalität Transplantatverlust Transplantatfunktion Chronische Allograft Nephropathie (CAN) Akute Abstoßungsreaktionen Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität Unerwünschte Ereignisse Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) Gesundheitsbezogene Lebensqualität	E4	
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	E5	Keine RCT
Studiendauer	Mindestens 12 Monate	E6	Unter 12 Monaten
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen	E7	Kein Bericht verfügbar

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Wie in Abschnitt 4.2.4 dargelegt, erfolgte die Bewertung der eingeschlossenen Studien in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse. Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde mithilfe von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Bei der Bewertung des Verzerrungspotentials jeder der eingeschlossenen Studien wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA untersucht.

Wie in Abschnitt 4.2.5 dargelegt, wurden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus werden die zu vergleichenden Behandlungen zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung (Test- und Vergleichsintervention, Behandlungsschema) dargestellt. Die Studienpopulationen werden durch demographische und krankheits-spezifische Daten der Transplantat-Empfänger (Alter, Geschlecht, Anzahl der Transplante) und durch die Zahl der Studienabbrecher (mit Angabe zu den Gründen für den Studienabbruch) beschrieben. Neben den Charakteristika der Organ-Empfänger werden auch jene der Organ-Spender beschrieben (Alter, Geschlecht, Lebendspende versus Spende post mortem, kalte Ischämiezeit).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Die Operationalisierungen aller für den Nachweis des Zusatznutzens betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sind in 4.2.5.2 spezifiziert. Nach Prüfung der klinischen und statistischen Heterogenität lieferte eine zusammenfassende Meta-Analyse unter Verwendung der in 4.2.5.3 beschriebenen Methodik den Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen in der Indikation Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation wurden in drei randomisierten klinischen Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geprüft: **IM103008 BENEFIT**, **IM103027 BENEFIT-EXT** und der **Phase II Studie IM103100**. Zusätzlich wurde eine Meta-Analyse durchgeführt, für die die Studiendaten 12 Monate nach Transplantation aus den drei genannten Studien eingingen, sowie für die Daten 36 Monate nach Transplantation aus den beiden BENEFIT Studien (Tabelle 4-2).

Einen besonderen Stellenwert in der Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept nimmt die Nierenfunktion (gemessen als GFR) ein. Bei der GFR handelt es sich zum einen um einen **validen Surrogatparameter** (siehe Bewertung bei Sawicki 2006 zur GFR in der Hypertensiologie (3)) sowie zusätzlich um einen **klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt** in der Immunsuppression nach Nierentransplantation. Die klinische Relevanz der GFR ist unbestritten, da ein Abfall der GFR **direkt assoziiert** ist mit dem Nachlassen der

Nierenfunktion. Die Werte der GFR entscheiden aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über die weitere Therapie, z. B. über nötige Therapieveränderungen bis hin zur (Re-)Dialyse bei definierten GFR-Werten (z.B. (4)). Darüber hinaus gilt eine niedrige GFR als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtsterblichkeit (5). Des Weiteren gilt die GFR inzwischen als der verlässlichste und robusteste Parameter der frühen Post-Transplantations-Phase im Hinblick auf das Langzeitüberleben des Transplantats (z.B. (4), (6), (7), (19), (20); bei pädiatrischer Transplantation z.B. (8)). Auch zeigten Untersuchungen zur Lebensqualität unter Nutzung unterschiedlicher Messmethoden, dass die GFR direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, weswegen sie als **patienten-relevant** einzustufen ist (9), (10)). Die wichtige Stellung der Nierenfunktion ist auch durch die Empfehlung der Europäischen Zulassungsagentur EMA zu den primären Endpunkten in Studien zur Immunsuppression bei Organtransplantation belegt. So fordert die EMA, dass die Nierenfunktion („(...) *graft (dys)-function [defined by best available clear-cut and discrete criteria]*“ (...)“ als primärer Endpunkt (neben dem Tod des Patienten, dem Transplantatverlust und der akuten Abstoßungen) erhoben wird (11).

Wie in 4.3.1.3 für jeden der patientenrelevanten Endpunkte ausführlich dargestellt, lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

Tabelle 4-2: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkte	12 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwertdifferenz [95% Konfidenzintervall]	36 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwertdifferenz [95% Konfidenzintervall]
<b>Mortalität und Transplantatverlust</b>		
Mortalität	OR 0,47 [0,20; 1,08] Sensitivitätsanalyse FEM: OR 0,43 [0,19; 0,98]	OR 0,78 [0,45; 1,35]
Transplantatverlust	OR 0,73 [0,41; 1,31]	OR 0,93 [0,55; 1,56]
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	OR 0,58 [0,33; 1,02]	
<b>Morbidität</b>		
Nierenfunktion (GFR)	MWD 10,29 mL/min [4,21; 16,36]  <i>klinisch relevant für die errechnete GFR</i>  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> MWD 15,30 mL/min [10,98; 19,62]	MWD 16,07 mL/min [5,59; 26,56]  <i>klinisch relevant für die errechnete GFR</i>  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> MWD 21,40 mL/min [16,18; 26,62]

<b>Endpunkte</b>	<b>12 Monate</b> <b>OD = Odds Ratio</b> <b>MWD=Mittelwertdifferenz</b> <b>[95% Konfidenzintervall]</b>	<b>36 Monate</b> <b>OD = Odds Ratio</b> <b>MWD=Mittelwertdifferenz</b> <b>[95% Konfidenzintervall]</b>
	<i>IM103027</i> MWD 8,00 mL/min [3,28; 12,72]  <i>IM103100</i> MWD 5,20 mL/min [-4,48; 14,88]	<i>IM103027</i> MWD 10,70 mL/min [5,32; 16,08]
Nierenfunktion (Kombinierter Endpunkt GFR)	OR 0,43 [0,25;0,73]  Daten der Einzelstudien: <i>IM103008</i> OR 0,34 [0,22; 0,51]  <i>IM103027</i> OR 0,58 [0,34; 0,99]	
CAN	OR 0,64 [0,43; 0,94]  Daten der Einzelstudien: <i>IM103008</i> OR 0,65 [0,43; 0,99]  <i>IM103027</i> OR 0,80 [0,53; 1,21]  <i>IM103100</i> OR 0,32 [0,13; 0,78]	
Akute Abstoßungsreaktionen	OR 1,53 [0,78; 3,02]	OR 1,56 [0,99; 2,47]
PTDM	OR 0,46 [0,26; 0,84]	OR 0,74 [0,41; 1,35]
KV Morbidität und Mortalität	OR 0,39 [0,17; 0,94]	0,78 [0,41; 1,47]
<b>Nebenwirkungen</b>		
Unerwünschte Ereignisse	OR 1,27 [0,34; 4,79]	OR 1,05 [0,15; 7,17]
Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	OR 0,81 [0,55; 1,20]	OR 0,64 [0,37; 1,12] Sensitivitätsanalyse FEM: OR 0,66 [0,45; 0,97]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	OR 0,88 [0,50; 1,55]	OR 0,72 [0,53; 0,99]
PTLD	OR 2,88 [0,44; 19,04]	OR 3,01 [0,59; 15,29]

Endpunkte	12 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwertdifferenz [95% Konfidenzintervall]	36 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwertdifferenz [95% Konfidenzintervall]
<b>Lebensqualität</b>		
SF-36 Summenscore „psychische Gesundheit“	MWD: 0,27 [-2,17; 2,71]	MWD:1,19 [-1,46; 3,83]
SF-36 Summenscore „körperliche Gesundheit“	MWD: 1,76 [0,49; 3,04] <i>klinisch nicht relevant</i>	MWD: 2,01 [0,67; 3,34] <i>klinisch nicht relevant</i>

- **Mortalität und Transplantatverlust**

**Kein Zusatznutzen nachgewiesen aber Evidenz eines gleichwertigen Patienten- und Transplantatüberlebens nach 36 Monaten**

Zusammenfassend zeigt sich unter Belatacept-Therapie ein gegenüber Ciclosporin A vergleichbares Patientenüberleben sowohl 12 Monate als auch 36 Monate nach Transplantation (*Odds-Ratio* (OR) [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,47 [0,20; 1,08]) bzw. 0,78 [0,45; 1,35]). Zu beiden Zeitpunkten war ein Trend zugunsten von Belatacept zu beobachten; dieser war 12 Monate nach Transplantation deutlicher ausgeprägt. Eine Sensitivitätsanalyse zeigte, dass abhängig von der Modellwahl für die Meta-Analyse (FEM versus REM), dieser Vorteil von Belatacept nach 12 Monaten statistisch signifikant war (OR [95 %-KI] der FEM-Meta-Analyse: 0,43 [0,19; 0,98]).

Die Analyse zum Verlust des Transplantats erbrachte vergleichbare Ergebnisse in beiden Gruppen, sowohl 12 Monate (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,73 [0,41; 1,31]) als auch 36 Monate nach Transplantation (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,93 [0,55; 1,56]). Wie bereits beim Patientenüberleben, so zeigte sich auch beim Transplantatüberleben ein Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A, insbesondere 12 Monate nach Transplantation, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte. Für die Subgruppen in Bezug auf Standard- bzw. erweiterte Spenderkriterien ergaben sich weitgehend homogene Effekte (4.3.1.3.2).

- **Morbidität**

**Belegter Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A bezüglich des Erhalts der Transplantatfunktion sowohl 12 als auch 36 Monate nach Transplantation – für alle gewählten Operationalisierungen der Transplantatfunktion**

Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführten Meta-Analysen bestätigten sowohl 12 Monate als auch 36 Monate nach Transplantation eine statistisch signifikante bessere Transplantatfunktion unter Belatacept gegenüber Ciclosporin A anhand der gemessenen (mGFR) und errechneten glomerulären Filtrationsrate (cGFR). Die GFR in der Belatacept-Gruppe war um 10,29 mL/min (12 Monate) bzw. 16 mL/min (36 Monate) höher als in der Ciclosporin A-Gruppe (*Mean Difference* [95 %-KI] der Meta-Analyse nach 12 Monaten: 10,29 [4,21; 16,36], *Mean Difference* [95 %-KI] der Meta-Analyse nach 36 Monaten: 16,07 [5,59; 26,56]). Der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen stellt einen **klinisch relevanten Unterschied** dar. Aufgrund der deutlichen positiven Ausprägung kann der Zusatznutzen der besseren GFR als erheblich angesehen werden. Der Wert der GFR zum Zeitpunkt 12 Monate nach Transplantation ist sehr stark mit dem späteren Transplantatverlust assoziiert (4), (6), (7), (19), (20) und ist deswegen mit der stärkste Prädiktor für diese schwerwiegende Komplikation.

Validierte Vorhersagemodelle legen den Schluss nahe, dass Belatacept den „*zweifelloso patientenrelevanten Endpunkt Dialyse*“ (3) hinauszögern kann: die 3-Jahresergebnisse der GFR unter Belatacept führen zu einem durchschnittlich längeren Überleben des Transplantates von 23 Monaten (bei Standard-Spendern) bzw. 22 Monaten (bei Spendern mit erweiterten Kriterien, ECD-Organen) im Vergleich mit Ciclosporin A (14).

### **Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A bezüglich der Prävalenz der Chronischen Allograft Nephropathie (CAN) nach 12 Monaten**

Bezüglich dieses hauptsächlich histologisch bestätigten Endpunktes zeigte sich bei mäßig heterogener Datenlage ( $p=0,19$ ;  $I^2=41\%$ ) eine statistisch signifikante Reduktion der *odds* für CAN mit Belatacept gegenüber Ciclosporin A von 36 % (*odds ratio* der Meta-Analyse = 0,64 - 95 % KI [0,43; 0,94]). Die Heterogenität wurde insbesondere durch die Studie IM103100 getrieben, in der der Endpunkt leicht abweichend operationalisiert wurde und in der ein größerer Effekt zugunsten Belatacept beobachtet wurde als in den Phase III-Studien. Auch die getrennte Betrachtung der homogeneren Phase III-Studien ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A. Zusammenfassend war somit eine geringere Prävalenz von CAN in allen drei Studien 12 Monate nach Transplantation nachweisbar. Hier findet die bei Funktionstestung (GFR) belegte Überlegenheit von Belatacept eine Entsprechung auf der Ebene der feingeweblichen (histopathologischen) Untersuchung. Dies kann als Beleg für einen geringen Zusatznutzen bewertet werden.

### **Akute Abstoßungen: kein Zusatznutzen nachgewiesen aber Evidenz einer ausreichenden Abstoßungsprophylaxe sowohl nach 12 als auch nach 36 Monaten**

Hinsichtlich akuter Abstoßungsreaktionen in der Initialphase nach Transplantation zeigte sich die Behandlung mit Ciclosporin A überlegen, allerdings war der

Unterschied in der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nicht statistisch signifikant. OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: 1,53 [0,78; 3,02], 36 Monate: 1,56 [0,99; 2,47]. Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführte Meta-Analyse stützt den bereits in den Einzelstudien erbrachten Nachweis einer ausreichenden Abstoßungsprophylaxe durch Belatacept. Alle Studien haben demnach die vorab festgelegten Nicht-Unterlegenheitskriterien für Belatacept gegenüber Ciclosporin A erfüllt.

### **Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Auftretens eines Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität innerhalb der ersten 12 Monate nach Transplantation von Belatacept gegenüber Ciclosporin A**

Die Inzidenz von PTDM im ersten Jahr nach der Transplantation war durch Belatacept gegenüber Ciclosporin A statistisch signifikant reduziert (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: 0,46 [0,26; 0,84]). Nach drei Jahren war die Überlegenheit von Belatacept nicht mehr signifikant (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 36 Monate: 0,74 [0,41; 1,35]). Allerdings stellt das Neuauftreten von Diabetes Mellitus nach Transplantation (PTDM) speziell in der Frühphase nach Nierentransplantation einen erheblichen Störfaktor in der Behandlung des nierentransplantierten Patienten dar. Die geringere Inzidenz von PTDM in den ersten 12 Monaten nach Transplantation ist somit als beträchtlicher Zusatznutzen zu werten, auch wenn der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach 36 Monaten weniger ausgeprägt ist.

Auch war die Inzidenz kardiovaskulärer Endpunkte 12 Monate nach Transplantation gegenüber Ciclosporin A statistisch signifikant reduziert (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: OR 0,39 [0,17; 0,94]). Die Ergebnisse nach 36 Monaten waren nicht mehr statistisch signifikant (OR 0,78 [0,41; 1,47]). Auch hier gilt, dass von einem beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der Werte im ersten Jahr nach Transplantation ausgegangen werden kann.

Wie bereits bei (12) beschrieben, kann zusammenfassend gesagt werden, dass ein Nutzen und ein Zusatznutzen in diesen Endpunkten vorliegen, da nach 12 Monaten die Belataceptbehandlung bessere kardiovaskuläre und metabolische Risikoprofile, einen niedrigeren Blutdruck und niedrigere Lipidwerte sowie eine geringere Rate an neuen Diabeteserkrankungen im Vergleich zur Ciclosporin A-Behandlung aufweist.

- **Nebenwirkungen**

### **Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A – jedoch Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei SUEs**

Das Sicherheitsprofil von Belatacept ist dem anderer Immunsuppressiva vergleichbar (13). Nach 12 Monaten ergab sich aufgrund der heterogenen Datenlage kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Belatacept bei den Nebenwirkungen. Die

Meta-Analyse der 36 Monatsresultate der zwei Phase III-Studien zeigte einen kleinen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept bezüglich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95 %-KI]: 0,72 [0,53; 0,99]), es kann von einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ausgegangen werden.

### **Kein Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Ciclosporin A für die Inzidenz von Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)**

In Bezug auf die Inzidenzraten der PTLD liefert die Meta-Analyse keinen Hinweis auf einen Schaden durch Belatacept. Bei einer allgemein sehr niedrigen Zahl an PTLD Fällen ist die Zahl in der Belataceptgruppe höher als in der Ciclosporin-Gruppe, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant: OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: 2,88 [0,44; 19,04]. Dem potentiellen Risiko einer PTLD wurde durch den Ausschluss von Patienten mit negativer Epstein-Barr-Virus-Serologie (einem Risikofaktor für PTLD) in der Fachinformation von Nulojix begegnet. Weitere potentielle Risiken, wie z.B. bestimmte Infektionen, wurden angemessen durch Vorsichtsmaßnahmen in der Nulojix-Fachinformation adressiert (1).

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lieferten die Meta-Analysen der beiden pivotalen Studien für den Teilaspekt der psychischen Gesundheit keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Nutzen von Belatacept. Hinsichtlich des Teilaspekts der körperlichen Gesundheit zeigt sich sowohl nach 12 als auch nach 36 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität mit Belatacept gegenüber Ciclosporin A. Es ist jedoch fraglich, ob die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen von klinischer Relevanz sind.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.**

**In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sowie den bereits dargestellten Ergebnissen aus RCTs zu den patienten-relevanten Endpunkten ergibt sich für Belatacept ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ciclosporin A.** Diese Aussage begründet sich vor allem auf den im Vergleich zur CNI-Standardtherapie statistisch signifikanten und nachhaltigen Erhalt der Nierenfunktion nach 12, 24 und 36 Monaten, die therapeutisch bedeutsam ist. Das Fehlen der CNI-Nephrotoxizität sowie anderer Nebenwirkungen der CNI stellen bereits im Verlauf von 36 Monaten einen großen Vorteil für die Lebenssituation der betroffenen Patienten dar. Zusätzlich ist zu erwarten und wird von den validierten Vorhersagemodellen bestätigt, dass sich in einem Zeitraum von 8 bis 12 Jahren das Überleben des Transplantats im Durchschnitt um knapp zwei Jahre verlängert ((14), (15), (16)). Dies bedeutet zwei Jahre, die den Patienten vor eine Rückkehr auf die Warteliste für eine Re-Transplantation mit einer erneuten Dialyse (mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (17)) schützen. Die deutliche Ausprägung dieses Endpunktes erlaubt es von einem Beleg auf einen

erheblichen Zusatznutzen bei der GFR zu sprechen. Die guten Daten zur Transplantatfunktion gemessen durch die GFR werden noch durch die niedrigeren Raten der Chronischen Allograft Nephropathie unter Belatacept auf histologischer Ebene unterstützt. Darüber hinaus sehen wir den Zusatznutzen gegenüber der CNI-Vergleichstherapie zusätzlich belegt durch das verbesserte kardiovaskuläre (KV) und metabolische Profil von Belatacept, vor allem nach 12 Monaten. Das Sicherheitsprofil von Belatacept ist dem anderer immunsuppressiver Substanzen ähnlich (13) und zeigt keinen Beleg für einen Schaden. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den zwei immunsuppressiven Therapien festgestellt werden, auch wenn Belatacept bei der physischen Gesundheit besser abschnitt.

Die Belege für den Nutzen und Relevanz der Effekte bezüglich der obengenannten Zielvariablen sind konsistent über **Patientensubgruppen** hinsichtlich des Spendercharakteristika, sowie Alter und Geschlecht. Es ließen sich keine relevanten Subgruppen-Effekte zeigen.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Nierentransplantation gilt als effektivste Behandlungsoption der terminalen Niereninsuffizienz. Sie führt zu einer Verminderung der Mortalität und zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Langzeit-Dialysebehandlung. Zur Erhaltung des Transplantats und seiner Funktion ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie erforderlich, um die Gefahr einer immunbedingten Abstoßung des Spenderorgans zu begrenzen. Das 1-Jahres-Transplantatüberleben zeigt seit Jahren eine steigende Tendenz. Dagegen bleibt das langfristige Überleben des Transplantats sowie des Patienten eine Herausforderung in der Transplantationsmedizin. Paradoxe Weise tragen die primären immunsuppressiven Therapien aus der Klasse der Calcineurin-Inhibitoren (CNI) – die eine gute Abstoßungsprophylaxe aufweisen - aufgrund ihrer ausgeprägten Nephrotoxizität zum langfristigen Transplantatverlust bei (18).

Die Nephrotoxizität, die kardiovaskuläre und metabolische Toxizität in der Langzeitanwendung der CNI bleiben nach wie vor die Hauptursache für die chronische Nierendysfunktion, die bis zum Transplantatverlust oder bei transplantierten Patienten anderer Organe zur schweren chronischen Niereninsuffizienz führen kann. Die Nierentoxizität von CNI ist deswegen in den Fokus des Interesses geraten, weil sich die Nierenfunktion nach Transplantation (gemessen durch die GFR) als der bedeutendste Prädiktor für das Überleben des Transplantats und des betroffenen Patienten und für kardiovaskuläre Ereignisse herausgestellt hat. ((4), (6), (7), (19), (20)).

Die bereits entwickelten CNI-Reduzierungs- und Vermeidungsstrategien erfüllten nicht die in sie gesetzten Erwartungen (siehe Modul 3). Ein Ansatz ist das Herabsetzen der CNI-Dosis; jedoch sind die Ergebnisse dieser Strategie im Hinblick auf die Verbesserung der Nierenfunktion inkonsistent (21). Ein weiterer Ansatz ist ein CNI-freies immunsuppressives Regime mit den mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus. Allerdings rufen mTOR-Inhibitoren ihrerseits schwere Nebenwirkungen hervor, wie z.B. Proteinurie, Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie ((22), (23)) und konnten somit die Erwartungen an eine nebenwirkungsarme CNI-freie Therapie bisher nicht erfüllen (24).

Die Entwicklung neuer immunsuppressiver Substanzen und Konzepte mit CNI-Vermeidung oder Reduktion wird als wesentliches Element für die Erhaltung eines langfristig funktionsfähigen Organs gesehen (25). Belatacept wurde entwickelt mit einem neuen Wirkmechanismus, der den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion durch Vermeidung der Nephrotoxizität ermöglicht - bei im Vergleich zur Standard-Behandlung gleichbleibendem 3-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben und bei Erhalt einer ausreichenden Abstoßungsprophylaxe (1).

Wissenschaftliche Fragestellung:

**Ist für Belatacept gegenüber Ciclosporin A für die Behandlung von *de-novo* nieren-transplantierten erwachsenen Patienten basierend auf den Daten randomisierter kontrollierter Studien (RCT) ein Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nachweisbar? Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation Nierentransplantation sind: Gesamtmortalität, Transplantatverlust, Nierenfunktion, akute Abstoßungsreaktionen (Rejektionen), Chronische Allograft Nephropathie, Post-Transplant Diabetes Mellitus, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, unerwünschte Ereignisse, darunter Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD), sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.**

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Belatacept zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei erwachsenen Patienten nach einer Nierentransplantation.

### **Populationen (Empfänger / Spender)**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention sind erwachsene Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben. In die Nutzenbewertung gingen sowohl Studien mit Patienten ein, die ein Organ erhielten, dessen Spender ‚Standard Kriterien‘ (SCD) erfüllte (Lebendspender oder verstorbene Spender mit einer Kalten Ischämiezeit von weniger als 24 Stunden) als auch Patienten, die das Organ eines ‚*Expanded Criteria Donor*‘ (ECD) erhielten (60 Jahre oder älter, oder über 50 Jahre mit mindestens zwei der folgenden Erkrankungen: Hypertension, Serum Kreatinin > 1.5 mg/dl oder Versterben aufgrund eines zerebrovaskulären Unfalls).

## Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist Belatacept (*Nulojix*). NULOJIX 250 mg ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Tabelle 4-3: Dosierung von Belatacept bei Nierentransplantatempfängern

<b>Dosierung von Belatacept bei Nierentransplantatempfängern</b>	
<b>Dosis für die Einleitungsphase</b>	<b>Dosis</b>
Tag der Transplantation, vor der Implantation (Tag 1)	10 mg/kg
Tag 5, Tag 14 und Tag 28	10 mg/kg
Ende der Woche 8 und Woche 12 nach der Transplantation	10 mg/kg
<b>Dosis für die Erhaltungsphase</b>	<b>Dosis</b>
Alle 4 Wochen ( $\pm$ 3 Tage) beginnend am Ende der Woche 16 nach der Transplantation	5 mg/kg

In der klinischen Entwicklungsphase wurde Belatacept sowohl als *more intensive regimen* (MI) als auch *less intensive regimen* (LI) getestet. In dieser Nutzenbewertung werden Ergebnisse der zugelassenen Dosierung, entsprechend der *less intensive regimen* Gruppe, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, betrachtet. Ciclosporin A wurde in den Phase III-Studien gemäß der Fachinformationen eine in Tagesdosen (getrennt in 2 Einzeldosen) von initial  $7 \pm 3$  mg/kg angewandt. Im ersten Monat war der angestrebte *Trough-Level* 150-300 ng/mL, nach dem ersten Monat wurde ein *Serum Trough Level* von 100-250 ng/ml angestrebt ((26), (27)).

## Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

- Gesamtmortalität
- Transplantatverlust
- Kombiniertes Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben
- Nierenfunktion gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- Chronische Allograft Nephropathie (CAN)
- Akute Abstoßungsreaktionen
- Post-Transplantations Diabetes Mellitus (PTDM)
- Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschten Ereignissen)

- Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

## Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher aus der Sicht der evidenzbasierten Medizin die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für die oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte ist eine Bewertung anhand von RCT möglich. In die Nutzenbewertung fließen somit ausschließlich RCT ein.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Ziel der Anwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß 4.2.1 geeignet sind. Die Selektionskriterien grenzen die einzuschließenden Studien in Bezug auf folgende Kriterien ein: Population, Intervention, Outcome und Studiendesign (2).

Die zu bewertende Intervention ist Belatacept in der Zulassungs-relevanten Dosierung (entsprechend dem *less intensive regimen* (LI) der RCT). Die Vergleichsintervention ist Ciclosporin A. In die Nutzenbewertung werden Studien mit erwachsenen Patienten nach *de novo*-Nierentransplantation eingeschlossen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte ausgewertet (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittel Belatacept

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten nach <i>de-novo</i> Nierentransplantation	E1	- Patienten ohne Nierentransplantation ( <i>healthy volunteers</i> ; andere Indikation) - keine Erwachsenen - keine <i>de-novo</i> Patienten (z.B: vorbehandelte Patienten)
Intervention (I)	Prüfintervention: Behandlung mit Belatacept in der niedrigeren Dosierung (LI)	E2	- Belatacept in der intensiveren Dosierung (MI)
Kontrollgruppe (C)	Vergleichsintervention: Behandlung mit Ciclosporin A	E3	- andere Vergleichsintervention, z.B. Tacrolimus
Endpunkte (O)	Mindestens <b>einer</b> der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Gesamt mortalität Transplantatverlust Transplantatfunktion Chronische Allograft Nephropathie (CAN) Akute Abstoßungsreaktionen Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität Unerwünschte Ereignisse Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) Gesundheitsbezogene Lebensqualität	E4	
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	E5	Keine RCT
Studiendauer	Mindestens 12 Monate	E6	Unter 12 Monaten
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen	E7	Kein Bericht verfügbar

In die Nutzenbewertung sollen randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) einfließen (gemäß AM-NutzenV §5). Hierbei gibt es weder Beschränkung hinsichtlich der klinischen Phase (Phase II oder III), noch Beschränkungen bzgl. der Studiendauer oder hinsichtlich Kriterien in Bezug auf die Spender der transplantierten Organe.

Die Wahl der Selektionskriterien wurde wie folgt begründet:

Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation und Intervention (*LI regimes*) ergibt sich aus der Zielpopulation bzw. Dosierung, für die Belatacept zugelassen ist (Fachinformation (1)) (E1/E2). Die Kontrollgruppe entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA im Beratungsgespräch am 14.4.2011 festgelegt wurde (E3). Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar (E4). Da diese Endpunkte alle im Rahmen von RCT beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium (E5) die Nutzenbewertung auf RCT ein, da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Hinsichtlich der Beobachtungsdauer (E6) gilt eine Mindestbeobachtungsdauer von 12 Monaten entsprechend den Empfehlungen der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Immunsuppression nach Organtransplantation (11). E7 ergibt sich aus dem CONSORT Kriterien (2).

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in [Anhang 4-A](#) zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist für die Nutzenbewertung nicht erforderlich (siehe VerFO des G-BA), da für das zu bewertende Arzneimittel eine Zulassung weniger als 12 Monate (weltweite Erstzulassung am 15.06.2011 durch die FDA) vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt wurde. Der entsprechende Abschnitt [4.3.1.1.2](#) enthält dementsprechend keine Angaben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](#), [clinicalstudyresults.org](#) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in [Anhang 4-B](#) zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und in der *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO nach Studien mit dem Wirkstoff Belatacept ohne Jahreseinschränkung gesucht. In dem Register *ClinicalStudyResults.org* ergab die Suche nach Belatacept und nach Nulojix keinen Treffer, darum wird dieses Studienregister nicht weiter aufgeführt.

Suche in Studienregister: *ClinicalTrials.gov*

Internetadresse: <http://www.clinicaltrials.gov>  
Datum der Suche: 30.11.2011  
Suchstrategie: (belatacept OR IOR BMS224818 OR Nulojix (all fields))  
Treffer: 20  
Es wurde nicht mit lea29y gesucht, da dieser Suchbegriff mit Abatacept verknüpft ist und zu einer Verfälschung des Suchergebnisses führt.  
(28)

Suche in Studienregister: *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO*

Internetadresse: <http://apps.who.int/trialsearch/>  
Datum der Suche: 19.12.2011  
Suchstrategie: (belatacept OR lea29y OR BMS224818 OR Nulojix (all fields))  
Treffer: 18  
(29)

Die Suchstrategie und die Ergebnisse sind in [Anhang 4-B](#) nochmals dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten [4.2.3.2](#) und [4.2.3.3](#) beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die gemäß Abschnitt [4.2.3.2](#) beschriebene bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel ist nicht notwendig.

Die gemäß den in Abschnitt [4.2.3.3](#) beschriebenen Anforderungen durchgeführte Studienregister-Abfrage wurde von zwei Personen durchgeführt und identifizierte keine weiteren klinischen Studien mit Belatacept. Zusätzlich zu den im Rahmen der Zulassung beschriebenen Studien wurden neu initiierte Studien identifiziert, die eine weitere Untersuchung spezifischer Fragestellungen zur Behandlung mit Belatacept nach

Nierentransplantation untersuchen. Für diese laufenden Studien liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Daten vor, die im Rahmen dieses Dossier berücksichtigt werden können.

Die Selektion relevanter Studien aus den in (Abschnitt 4.2.3.3) identifizierten Studien zum zu bewertenden Arzneimittel wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert und bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder begründet ausgeschlossen.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#)):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen, d.h. Studienberichte und Vollpublikationen der Studien.

Die Bewertung erfolgte in 2 Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien.

### **Datenextraktion**

Die Extraktion der für die Nutzenbewertung relevanten Daten publizierter Studien wurde von zwei unabhängigen *Reviewern* vorgenommen. Ein *Reviewer* extrahierte die Informationen und Daten in standardisierte Tabellen, ein zweiter *Reviewer* überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion wurden durch Diskussion zwischen den *Reviewern* aufgelöst.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Das Verzerrungspotential jeder der eingeschlossenen Studien wurde bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

#### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnissteuerte Berichterstattung

**Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT) Prinzips
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Drop-outs

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Studien, deren Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft wurde, wurden nicht von der quantitative Zusammenfassung (Meta-Analyse) und der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Im Fall eines als „hoch“ eingestuften Verzerrungspotentials wurde das Studienresultat im Kontext von Heterogenitätsbetrachtungen diskutiert; weiterhin konnte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse der Effekt des Weglassens der Ergebnisse aus solchen Studien betrachtet werden.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Lag bei Studien ein endpunktübergreifend „hohes“ Verzerrungspotential vor, so wurde in der Regel auch das endpunktspezifische Verzerrungspotential als „hoch“ bewertet.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Im vorliegenden Dossier werden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika beschrieben. Die Beschreibung der Design Charakteristika decken die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Der Patientenfluss in den Einzelstudien wird mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt (2). Darüber hinaus werden die Behandlungen zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben (Test- und Vergleichsintervention, Behandlungsschema) dargestellt.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und*

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Studienpopulationen werden durch demographische und krankheitsspezifische Daten der **Transplantat-Empfänger** (Alter, Geschlecht) und durch die Zahl der Studienabbrecher (mit Gründen für den Studienabbruch) beschrieben. Neben den Charakteristika der Empfänger, werden auch die der **Organ-Spender** beschrieben anhand von Alter, Geschlecht, Lebendspende versus Spende post mortem sowie kalter Ischämiezeit.

Alle in [Tabelle 4-5](#) aufgeführten Zielgrößen stellen in der Indikation etablierte **patientenrelevante Endpunkte** dar, da sie abbilden

- ob der Patient überlebt bzw. ob das Transplantat überlebt,
- wie der Patient oder die Patientin fühlen,
- wie der Patient oder die Patientin seine/ihre Funktionen und Aktivitäten im täglichen Leben wahrnehmen können.

Tabelle 4-5: Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Endpunkte	Begründung Patientenrelevanz und Validität
Mortalität	Tod oder Transplantatverlust gelten als die bedeutendsten medizinischen Ereignisse, die einem Transplantationspatienten zustoßen können. Mortalität und Transplantatverlust werden in dieser Nutzenbewertung sowohl isoliert betrachtet als auch als kombinierter Endpunkt. Wie in den IQWiG Methoden von kombinierten Endpunkten gefordert, stellen die einzelnen Komponenten des Komposite patientenrelevante Endpunkte dar und sind von ähnlicher Schwere. Darüber hinaus ist der kombinierte Endpunkt im klinischen Alltag interpretierbar (Überleben mit einem funktionierenden Organ).
Verlust des Transplantats ( <i>Graft loss</i> )	
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	
Transplantatfunktion gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	Die glomeruläre Filtrationsrate gilt im klinischen Alltag als eine zuverlässige und valide Größe zur Einschätzung der Nierenfunktion, insbesondere zur Verlaufsbeurteilung bei bekannter Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation. Anders als die Biopsie, die lediglich einen kleinen Ausschnitt des Nierengewebes beurteilen und somit einem <i>sampling error</i> unterliegen kann, bildet die GFR den Funktionsstatus der Niere gesamtheitlich ab. Sie wird verwendet zur Klassifizierung von Nierenfunktionsstörungen, sowie zur Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (30). Ein Abfall der GFR ist direkt assoziiert mit dem Nachlassen der Nierenfunktion (30). Die Werte der GFR entscheiden somit aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über die weitere Therapie, z. B. nötige Therapieveränderungen bis hin zur Re-Dialyse. Darüber hinaus gilt eine niedrige GFR als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtsterblichkeit (5). Des Weiteren

Endpunkte	Begründung Patientenrelevanz und Validität
	<p>gilt die GFR inzwischen als der verlässlichste und robusteste Parameter der frühen Post-Transplantations-Phase im Hinblick auf das Langzeitüberleben des Transplantats ((4), (6), (7), (19), (20)); bei pädiatrischer Transplantation, z.B. (8)). Auch konnte mit unterschiedlichen Methoden nachgewiesen werden, dass die GFR direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, weswegen sie als patienten-relevant einzustufen ist ((9), (10)).</p> <p>Die Operationalisierung der Nierenfunktion mittels des kategorisierten, kombinierten Endpunktes bildet sowohl die Störung der Nierenfunktion 12 Monate nach Transplantation ab (GFR &lt; 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), die zweite Komponente eine klinisch relevante Verschlechterung der Nierenfunktion von Monat 3 bis zum Monat 12 (<i>decrease in measured GFR ≥ 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> from Month 3 to Month 12</i>).</p>
Histologisch nachgewiesene Chronische Allograft Nephropathie (CAN)	<p>Im Rahmen der Zulassungsstudien ist CAN definiert als histopathologischer Befund anlässlich einer Protokoll-Biopsie des Nierentransplantats in Woche 52. Die Kriterien der histopathologischen Begutachtung sind in der Banff-97-Klassifikation niedergelegt.</p> <p>CAN kann bereits in der Frühphase (3 Monate) nach Transplantation auftreten und ist im Zeitverlauf (sowohl hinsichtlich der Häufigkeit als auch der Ausprägung) progressiv. Da es sich im Rahmen der o.g. Definition um chronische Veränderungen mit Ersatz von Funktionsgewebe durch Bindegewebe handelt, ist CAN nicht reversibel. Daher ist der Nachweis von CAN gleichbedeutend mit einem erhöhten Risiko für frühzeitigen Transplantatverlust. Überzeugende Verfahren zur Therapie oder zur Eindämmung der Progression von CAN existieren nicht (31).</p> <p>Die CAN stellt eine schwerwiegende Folgekomplikation dar und ist somit patientenrelevant.</p> <p>Validität ist gegeben aufgrund des histologischen Nachweises im Zentrallabor (verblindet).</p>
Akute Abstoßungsreaktionen	<p>Da eine adäquate Prophylaxe der akuten Abstoßungsreaktion die Voraussetzung für den langfristigen Erfolg der Therapie nach Nierentransplantation darstellt, ist die Vermeidung akuter Abstoßungsreaktionen ein patientenrelevantes Therapieziel.</p> <p>Validität: Feststellung akuter Abstoßungsreaktionen durch Biopsie (verblindet).</p>
Post-transplant Diabetes Mellitus/ Auftreten von Diabetes	<p>Das Neuaufreten einer Glucose-Stoffwechselstörung nach Transplantation ist eine schwerwiegende Komplikation: Die Patienten benötigen eine Neu-(Erst-)Einstellung ihres diabetischen Stoffwechsels mit Auswirkung auf die immunsuppressive Behandlung und auf die Begleitmedikation. Häufige Überprüfung und Adaptation der Therapie sind notwendig. Post-Transplantations Diabetes ist (auch bei moderner Therapie und Therapie-Kontrolle)</p>

Endpunkte	Begründung Patientenrelevanz und Validität
	ein gut dokumentierter Risikofaktor für Transplantatverlust, kardiovaskuläre Morbidität und Tod des Patienten (32).
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	Als kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität wurden kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisation definiert. Die Vermeidung dieser Ereignisse stellen patientenrelevante Therapieziele dar.  Die Validität ist gegeben aufgrund der Betrachtung adjudizierter Ereignisse.
Unerwünschte Ereignisse	Die Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention ab und sind somit patientenrelevant.
Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)	Das Auftreten von PTLD reflektiert eine mögliche schwere, therapieassoziierte Komorbidität immunsuppressiver Behandlung und ist somit patientenrelevant.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zur Beurteilung des patientenrelevanten Therapieziels Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden ausschließlich validierte Skalen, wie z.B. SF-36 berücksichtigt.  Die in einem RCT verwendete MTSOSDS-59R Skala ist eine indikations- und interventiosspezifische Skala. Daten zu diesem Messinstrument werden dargestellt, um die Ergebnisse hinsichtlich Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse zu unterstützen.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Waren die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen, erfolgte die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Die Meta-Analyse wurde mit der Software Review Manager (RevMan, Version 5) durchgeführt. Sofern berichtet, wurden primär die Resultate aus *Intention-to-treat* Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basierten auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem FEM werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, konnten diese, wenn möglich, aus Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des *odds ratio* (OR) zusammengefasst. Gegebenenfalls, z.B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate, konnten auch andere Effektmaße berechnet werden (wie z.B. das relative Risiko (RR)). Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, verlangt man, dass das Konfidenzintervall vollständig auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegen muss (33). Für den Fall, dass sich keine aussagekräftigen Irrelevanzgrenzen für den Gruppenvergleich approximieren lassen, werden zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges'  $g$ ) berechnet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines *Forest Plots*, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie ein zusammenfassender Effektschätzer – im Fall hinreichender Homogenität) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen wurden. Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstest (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der  $I^2$  Statistik (34). Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die  $I^2$  Statistik galten die im Cochrane Handbuch (The Cochrane Collaboration 2011) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50 % indiziert erhebliche Heterogenität). War die statistische Heterogenität gemäß (IQWiG Methoden 4.0) nicht bedeutsam, d.h.  $p > 0,2$  (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch im Fall erheblicher Heterogenität wurden zusammenfassende Schätzer berechnet; die Interpretierbarkeit der Schätzer wurden allerdings kritisch diskutiert und mögliche Ursachen der Heterogenität wurden mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sollten für folgende Faktoren durchgeführt werden:

- Qualität / Verzerrungspotential der Einzelstudien (Welchen Effekt hatte der Ausschluss von Studien bei denen das Verzerrungspotential als ‚hoch‘ eingestuft wird?)
- Modellwahl bei der Meta-Analyse (FEM statt REM)
- Wahl des Effektmaßes (RR statt OR, standardisierte Mittelwertdifferenz statt Mittelwertdifferenz)

Neben den Sensitivitätsanalysen, bei denen die Robustheit der Ergebnisse bei Variation meta-analytischer Methodik untersucht wurde, wurden auch studienspezifische Sensitivitätsanalysen (z.B. Variation in der Handhabung fehlender Werte) adressiert. Sensitivitätsanalysen wurden im Rahmen dieser Nutzenbewertung immer dann berichtet, wenn ihr Ergebnis von der primären Analyse abweicht (z.B. Ergebnis im REM nicht signifikant, aber signifikant im FEM).

Unterschiedliche Darstellungen in den Forest-Plots sind auf unterschiedliche Durchführungen der Metaanalysen zurückzuführen. Zum Teil lagen Metaanalysen vor, für einige Endpunkte wurden Metaanalysen speziell für dieses Nutzendossier angefertigt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

Die oben angegebene primäre Analyse wurde zusätzlich für Subgruppen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Im Falle signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau 0,2) wurden Meta-Analysen getrennt für die entsprechenden Subgruppen durchgeführt. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wurden keine nach Subgruppen getrennten Meta-Analysen durchgeführt. Meta-Regressionen werden bei geringer Studienzahl (<5) nicht durchgeführt.

Neben den gesetzlich vorgegebenen Subgruppen, Alter und Geschlecht, wurden die Subgruppen bezüglich Spenderkriterien (*Standard Criteria Donors* (SCD) und *Extended Criteria Donors* (ECD)) betrachtet. Der Trennpunkt für die Subgruppen nach Alter (<50 Jahre und  $\geq 50$  Jahre) wurde im Protokoll präspezifiziert und ist in der Indikation – auch für eine Unterteilung hinsichtlich des Alter des Spenders – etabliert.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Trifft nicht zu.

---

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.*

*Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

*Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

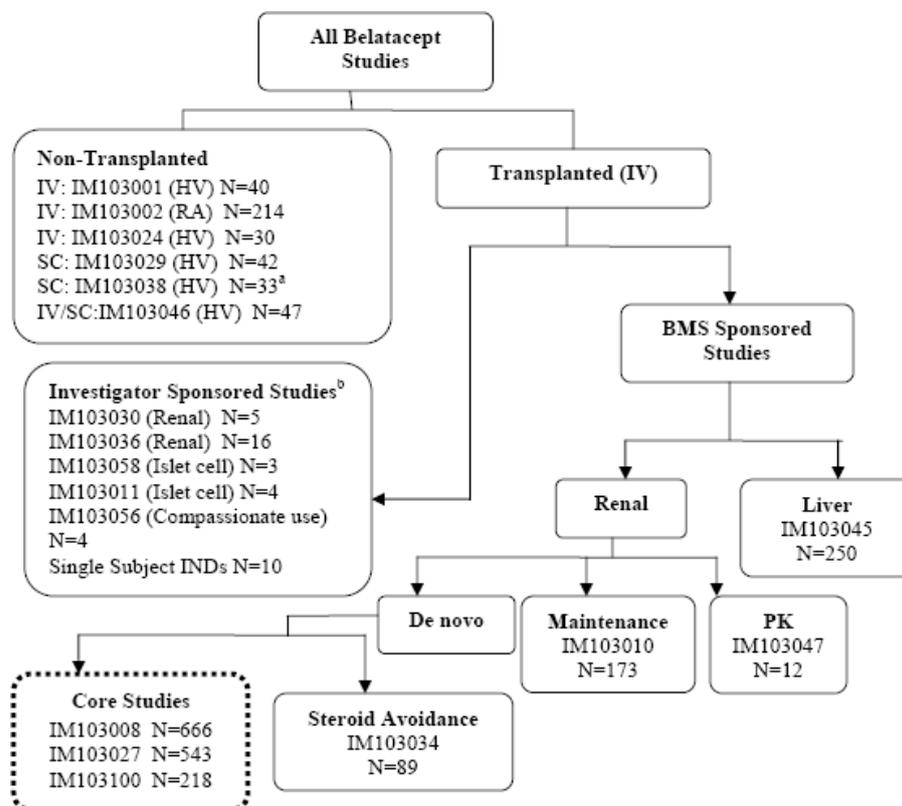
*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Die [Abbildung 1](#) zeigt das Studienprogramm zu Belatacept mit Stand Dezember 2010 (35). In dieser Abbildung sind sowohl Studien, die nicht in der Transplantation durchgeführt wurden

als auch die *Investigator Sponsored Studies* (ISS) aufgeführt, die nicht zu den offiziellen Zulassungsstudien (siehe das Dokument (36) in Modul 5) gehören. In den der Zulassungsbehörde übermittelten Studien werden wiederum zwei Nicht-RCTs gelistet, eine epidemiologische Datenbankauswertung (IM103028) und eine populations-basierte Beobachtungsstudie (IM103044), die keinen Bezug zu Belatacept haben und hier nicht weiter dokumentiert werden.

Die einzige Veränderung des dargestellten Studienprogramms (Stand zum **30.11.2011**) stellt eine weitere, im September 2011 begonnene ISS dar, bei der die Firma Bristol-Myers Squibb (BMS) die Studienmedikation stellt. Investigator und Sponsor der Studie ist das *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (Bezeichnung der Studie: CTOT-10 bzw. NCT01436305) (37).

Abbildung 1: Belatacept-Studienprogramm



<sup>a</sup> Follow-up immunogenicity study: N = 33 subjects who were treated in IM103029

<sup>b</sup> Transplanted and treated

IND = Investigational New Drug; IV = intravenous; HV = healthy volunteers; PK = pharmacokinetic; RA = rheumatoid arthritis

Quelle: (35) (Stand: 15.12.2010).

Aufgrund der Vorgaben der G-BA Verfahrensordnung umfasst die untenstehende Liste der Studien (Tabelle 4-6) des Unternehmers nur RCTs, die in dem in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiet („renal“) durchgeführt wurden.

Aus diesem Grund werden die Pharmakokinetik-Studie **IM103047** (NCT00578448) und die ISS **IM103030** (NCT00346151) nicht weiter aufgeführt, da die Studiendesigns nicht-randomisiert und keine Vergleichsgruppen geführt wurden.

Zusätzlich wird die kürzlich begonnene ISS **CTOT-10** (NCT01436305), bei der BMS die Studienmedikation stellt, in Tabelle 4-6 aufgenommen.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 1 IM103100	ja	Abgeschlossen	12 Monate	<p><b>Belatacept:</b> 10 mg/kg i.v. an den Tagen 1, 5, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 113, 141 u. 169 (More Intensive (MI)-Therapiearm) oder an den Tagen 1, 15, 29, 57 u. 85 (Less Intensive (LI)-Therapiearm); an den Tagen 85 (LI-Therapiearm) und 169 (MI-Therapiearm) wurden die Patienten auf 5 mg/kg alle 4 oder 8 Wochen bis Tag 365 umgestellt</p> <p><b>Ciclosporin A:</b> Anfangsdosierung von <math>7 \pm 3</math> mg/kg; Folgedosierungen zum Erreichen der Serum-Zielkonzentrationen (Monat 1 - 150-400 ng/ml; nach Monat 1 - 150-300 ng/ml)</p>
IM103100 <i>Extension</i>	ja	Laufend	Ende 2012	<p><b>Belatacept:</b> 5 mg/kg alle 4 oder 8 Wochen</p> <p><b>Ciclosporin A:</b> Zielkonzentration: 150-300 ng/ml</p>
Nr. 2 IM103010	ja	Abgeschlossen	12 Monate (Langzeit-Anschluss laufend)	<p><b>Belatacept:</b> 5 mg/kg i.v. an den Tagen 1, 15, 29, 43 u. 57, danach alle 28 Tage. Die CNI-Dosis wird auf 40 %-60 % der Baseline an Tag 15 und auf 20 %-30 % der Baseline an Tag 22 reduziert und an Tag 29 abgesetzt.</p> <p><b>Ciclosporin A oder TAC:</b> Ciclosporin A wird in Dosierungen beibehalten, bei welchen Tal Spiegel von 100-250 ng/ml erreicht werden oder TAC wird in Dosierungen beibehalten, bei welchen Tal Spiegel von 5-10 ng/ml erreicht werden.</p> <p><b>Basis-Therapie:</b> MMF, MPA, SRL oder AZA, mit oder ohne gleichzeitig verabreichten Kortikosteroiden</p>

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 3: IM103034	ja	Abgeschlossen	12 Monate (Langzeit-Anschluss laufend)	<p><b>Belatacept:</b> 10 mg/kg i.v. an den Tagen 1 u. 5, dann alle 2 Wochen für Monat 3, dann alle 4 Wochen für 6 Monate. Danach 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen für 12 Monate</p> <p><b>TAC:</b> 0,1 mg/kg, um einen stabilen 12-Stunden-Talspiegel von 8-12 ng/ml an den Tagen 1-30 zu erreichen, mit einer Dosisreduzierung, um danach einen 12-Stunden-Talspiegel von 5-10 ng/ml zu erreichen</p> <p><b>Basistherapie:</b> Thymoglobulin-Induktion u. Erhaltungstherapie mit MMF oder SRL</p>
Nr. 4 IM103036	nein	Laufend	5 Jahre	<p><b>Experimentelles Studiendesign:</b> <u>Alle Patienten:</u> Eine einzelne Dosis Alemtuzumab am Tag der Transplantation; Behandlung mit Belatacept und Sirolimus für 1 Jahr; einmalige Gabe von 500 mg Methylprednisolon i.v. über 30 min mit anschl. Infusion von 30 mg Alemtuzumab i.v. über 3h</p> <p><u>Arm 1</u> Gabe einer einzelnen Knochenmarkspende 7 Tage nach der Transplantation (10 Patienten)</p> <p><u>Arm 2</u> Keine Infusion mit Knochenmarkspende</p>

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 5: IM103008 ( <i>BENEFIT</i> )	ja	Laufend	36 Monate	<p><b><u>Belatacept:</u></b> MI-Therapiearm: 10 mg/kg i.v. an den Tagen 1 u. 5, danach alle 2 Wochen bis Monat 3, danach alle 4 Wochen bis Monat 6. Nach 6 Monaten eine Erhaltungsdosierung von 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen</p> <p><b><u>Belatacept:</u></b> LI-Therapiearm: 10 mg/kg i.v. an den Tagen 1 u. 5, danach alle 2 Wochen bis Monat 1, danach alle 4 Wochen bis Monat 3. Nach 3 Monaten 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen</p> <p><b><u>Ciclosporin A:</u></b> Zweimal täglich, um einen Talspiegel von 150-300 ng/ml im ersten Monat und danach von 100-250 ng/ml zu erreichen.</p> <p><b><u>Basis-Therapie:</u></b> Basiliximab-Induktion u. Erhaltungstherapie mit MMF u. Kortikosteroiden</p>

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 6: IM103027 (BENEFIT-EXT)	ja	Laufend	36 Monate + 8 Wochen	<p><b>Belatacept :</b> MI-Therapiearm: 10 mg/kg i.v. an den Tagen 1 u. 5, danach alle 2 Wochen bis Monat 3, danach alle 4 Wochen bis Monat 6. Nach 6 Monaten eine Erhaltungsdosierung von 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen</p> <p><b>Belatacept</b> LI-Therapiearm: 10 mg/kg i.v. an den Tagen 1 u. 5, danach alle 2 Wochen bis Monat 1, danach alle 4 Wochen bis Monat 3. Nach 3 Monaten 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen</p> <p><b>Ciclosporin A:</b> Zweimal täglich, um einen Talspiegel von 150-300 ng/ml im ersten Monat und 100-250 ng/ml danach zu erreichen.</p> <p><b>Basis-Therapie:</b> Basiliximab-Induktion u. Erhaltungstherapie mit MMF u. Kortikosteroiden</p>
Nr. 7: CTOT-10	nein	Laufend	156 Wochen	<p><b>Arm 1:</b> Alemtuzumab Induktion; MMF + Tacrolimus-Erhaltungstherapie</p> <p><b>Arm 2:</b> Alemtuzumab Induktion; MMF + Belatacept-Erhaltungstherapie</p> <p><b>Arm 3:</b> Basiliximab Induktion; Short-term (3 Monate) Tacrolimus; MMF + Belatacept-Erhaltungstherapie</p>

Geben Sie an, welchen Stand die Information in der [Tabelle 4-6](#) hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die [Tabelle 4-7](#) entspricht dem Studienstatus vom **30. November 2011**.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in [Tabelle 4-6](#) genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie	Grund
Nr. 2 IM103010	Anderes Indikationsgebiet: Da die Zulassung für Belatacept nur für <i>de-novo</i> Patienten beantragt wurde, entspricht diese Studie nicht dem im Dossier beschriebenen Anwendungsgebiet. In der Studie wird untersucht, ob die Nierenfunktion bei einem Switch von einem CNI-Regime auf Belatacept erhalten bleibt.	Nicht E1
Nr. 3: IM103034	Anderer Dosierung: intensivere Belatacept-Dosierung Anderer Vergleichsmedikation: Tacrolimus Anderes Anwendungsgebiet: Ziel der Studie ist die Wirksamkeit bei einem steroidfreien Therapieregime, dies entspricht nicht dem beschriebenen Anwendungsgebiet, in dem Belatacept nur mit Corticosteroiden und MMF gegeben werden darf (1).	Nicht E2/ Nicht E3
Nr. 4 IM103036	Anderer Vergleichsmedikation: experimentelle Kombinationstherapie mit Sirolimus und gespendeten Knochenmarkzellen.	Nicht E3
Nr. 7 (CTOT-10)	Anderer Vergleichsmedikation: Alemtuzumab ist kein Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonist; Tacrolimus und nicht Ciclosporin A ist Vergleichsmedikation. Beide Therapien entsprechen nicht dem Anwendungsgebiet von Belatacept gemäß Nulojix-Fachinformation.	Nicht E3

Zu den drei eingeschlossenen RCTs (IM103008, IM103027 und IM103100), die in dem Indikationsgebiet *de-novo* Nierentransplantation mit der Vergleichsmedikation Ciclosporin A durchgeführt wurden, liegen jeweils Vollpublikationen vor (26), (27), (38), (39), (40), (41). Von der Phase II Studie IM103100 wurden nur die Daten aus der Primärstudie (12 Monatsdaten) für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Daten aus der *Long Term Extension* wurden aufgrund der kleinen CsA-Patientengruppe (26 Patienten) nicht in die Meta-Analyse aufgenommen. Der Interim-Studienbericht, der bis zu 60 Monatsdaten zeigt (42) und die entsprechende Vollpublikation (39) sind in Modul 5 beigelegt.

*Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.*

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten*

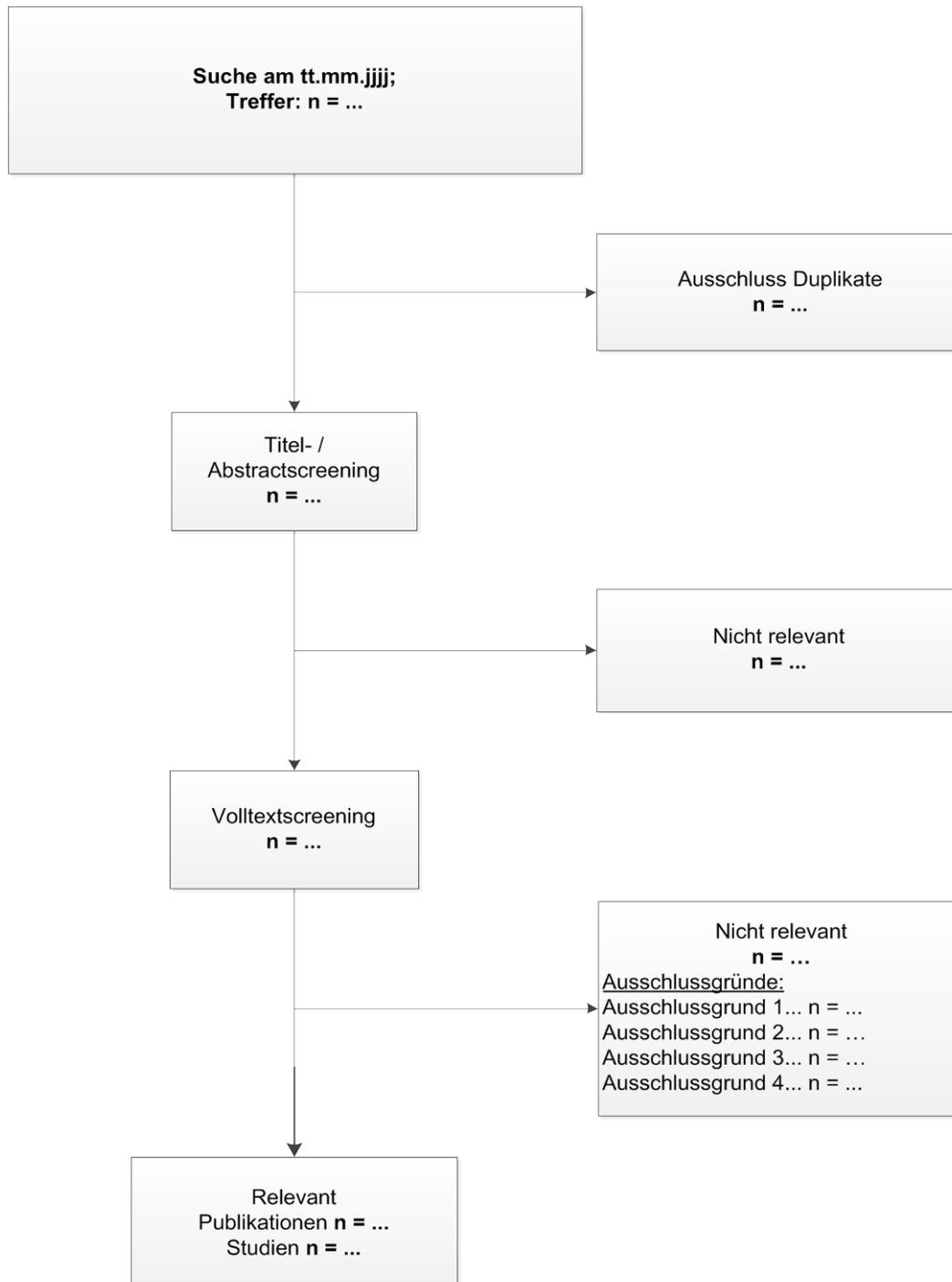
*ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in [Anhang 4-C](#).*

*Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt [4.2.2](#) genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Es wurde keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe [Tabelle 4-7](#)) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt [4.2.2](#) genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung*	Identifikationsort (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
IM103100	<a href="#">Clinicaltrials.gov</a> : NCT00035555 (43) <a href="#">ICTRP</a> : (44) Registereintrag vorhanden, keine Studienberichte hinterlegt	ja	n.d.
IM103008 BENEFIT	<a href="#">Clinicaltrials.gov</a> : NCT00256750 (45) <a href="#">ICTRP</a> : (46) Registereintrag vorhanden, keine Studienberichte hinterlegt	ja	n.d.
IM103027 BENEFIT-EXT	<a href="#">Clinicaltrials.gov</a> : NCT00114777 (47) <a href="#">ICTRP</a> : (48) Registereintrag vorhanden, keine Studienberichte hinterlegt	ja	n.d.

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Die vollständigen Trefferlisten der Suchen in den relevanten Studienregistern sind [\(28\)](#) und [\(29\)](#) zu entnehmen.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte [4.3.1.1.1](#), [4.3.1.1.2](#) und [4.3.1.1.3](#)) resultierenden Pool relevanter Studien für das

zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
IM1030 08	Ja	Ja	Nein	Ja 12 Monate (49) 24 Monate (50) 36 Monate (51)	Ja <u>Clinical-trials.gov:</u> (45) <u>ICTRP</u> (46)	Ja 12 Monate (26) 24 Monate (40) 36 Monate (41)
IM1030 27	Ja	Ja	Nein	Ja 12 Monate (52) 24 Monate (53) 36 Monate (54)	Ja <u>Clinical-trials.gov</u> (47) <u>ICTRP:</u> (48)	Ja 12 Monate (27) 24 Monate (40)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
IM103100	Ja	Ja	Nein	Ja 12 Monate: (55) [60 Monate: (42)]	Ja <u>Clinical-trials.gov</u> : (43) <u>ICTRP</u> : (44)	Ja 12 Monate (38) [60 Monate (39)]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.  c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in [Anhang 4-F](#) zu hinterlegen.*

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BENEFIT IM103008	Randomisierte, partiell verblindete, wirkstoffkontrolliert e multizentrische klinische Phase-III- Studie mit parallelen Gruppen (1:1:1)	Erwachsene De- novo- Nierentransplantate mpfänger mit Transplantaten von nach Standardkriterien klassifizierten Spendern (SCD).	Belatacept MI (n=219) Belatacept LI (n=226) Ciclosporin A (n=221)	Die Studiendauer beträgt 3 Jahre mit Anschluss einer 8- wöchigen Nachbeobachtungsp erioden für Sicherheitsbewertun gen. Am Ende der 3- jährigen Behandlungsphase können die Teilnehmer in eine Langzeit- Erweiterungsstudie aufgenommen werden.	104 Studienzentren: 34 in USA, 10 in Indien, 7 in Frankreich, 6 jeweils in Argentinien, Brasilien, Kanada, Mexico, 4 jeweils in Australien und Deutschland, 3 jeweils in Italien, Süd Afrika, Spanien, 2 jeweils in Belgien, Schweiz, Polen, 1 jeweils in Österreich, Tschechische Republik, Ungarn, Israel, Schweden, Türkei. Januar 2006 – andauernd.	<u>Co-primärer Endpunkt nach Monat 12:</u> • Kombiniertes Überleben von Patient und Transplantat • Kombinierte Nierenfunktion • AAR <u>Sekundäre Endpunkte nach Monat 12:</u> • Mittelwert mGFR, cGFR • Inzidenz von per Biopsie nachgewiesener CAN <u>KV und metabolische sekundäre Endpunkte nach Monat 12:</u> • Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck; • Inzidenz PTDM; • Mittelwert der Änderungen der Serumlipide. <u>Sekundäre Endpunkte nach Monat 36 :</u> • Kombiniertes Patienten- und Transplantatüberleben

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• cGFR (MDRD)</li> <li>• AAR/BAAR</li> <li>• Stadium der chronischen Niereninsuffizienz</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• Dyslipidämie</li> </ul>
BENEFIT - EXT IM103027	Randomisierte, partiell verblindete, wirkstoffkontrollierte multizentrische klinische Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen.  (1:1:1)	Erwachsene De-novo-Nierentransplantatempfänger mit Transplantaten von nach erweiterten Kriterien klassifizierten, verstorbenen Spendern (ECD)	Belatacept MI (n=184) Belatacept LI (n=175) Ciclosporin A (n=184)	Die Studiendauer beträgt 3 Jahre mit Anschluss einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsperiode für Sicherheitsbewertungen. Am Ende der 3-jährigen Behandlungsphase können die Teilnehmer in eine Langzeit-Erweiterungsstudie aufgenommen werden.	79 Studienzentren: 28 in USA, 9 in Frankreich, 6 in Brasilien, 5 jeweils in Deutschland, Argentinien, Spanien, 4 in Kanada, 3 in Italien, 2 jeweils in Ungarn, Österreich, Polen, 1 jeweils in Belgien, Chile, Tschechische Republik, Norwegen, Süd Afrika, Schweden, UK, Australien März 2005 – andauernd	<u>Co-primärer Endpunkt in Monat 12</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Überleben von Patient und Transplantat</li> <li>• Kombinierte Nierenfunktion</li> </ul> <u>Sekundäre Endpunkte in Monat 12:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AAR</li> <li>• Mittelwert mGFR, cGFR</li> <li>• Inzidenz von per Biopsie nachgewiesener CAN</li> <li><u>CV und metabolische sekundäre Endpunkte in Monat 12:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck</li> <li>• Inzidenz PTDM</li> <li>• Mittelwert der Änderungen der Serumlipide</li> </ul> </li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<u>Sekundäre Endpunkte nach Monat 36 :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Patienten- und Transplantatüberleben</li> <li>• cGFR (MDRD)</li> <li>• AAR/BAAR</li> <li>• Stadium der chronischen Niereninsuffizienz</li> <li>• Hypertonie</li> <li>• Dyslipidämie</li> </ul>
IM103100	Randomisierte, partiell verblindete, wirkstoffkontrollierte multizentrische klinische Phase-II-Studie mit parallelen Gruppen. (1:1:1)	Erwachsene De-novo-Nierentransplantatempfänger	Belatacept MI (n=74) Belatacept LI (n=71) Ciclosporin A (n=73)	Die Studiendauer beträgt 1 Jahr. Die Patienten können in eine Langzeit-Erweiterungsstudie übernommen werden.	41 Studienzentren. USA, Kanada, Österreich, Deutschland, UK, Belgien, Italien, Spanien, Frankreich; März 2001 – Dezember 2003	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz BAAR nach 6 Monaten</li> </ul> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von AAR nach 6 Monaten und 1 Jahr</li> <li>• Mittelwert mGFR nach 1, 6 und 12 Monaten</li> <li>• Prävalenz von Hypertonie, Serumcholesterin und Triglyceridwerten</li> <li>• Gesamtsicherheit</li> <li>• Häufigkeit von Tod oder Transplantatverlust nach 1 Jahr</li> <li>• Inzidenz PTDM</li> </ul>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
						• Mittelwert cGFR

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept MI	Belatacept LI	Ciclosporin A	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
IM103008 BENEFIT	<p><b>0–3 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12.</p> <p><b>4–6 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v. in Woche 16, 20 und 24.</p> <p><b>7–12 Monate:</b> Belatacept 5 mg/kgi.v. Q4W.</p>	<p><b>0–1 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v.an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4.</p> <p><b>2–3 Monate:</b> i.v. Belatacept 10 mg/kg in Woche 8 und 12.</p> <p><b>4–12 Monate:</b> Belatacept 5 mg/kgi.v. Q4W.</p>	<p><b>Anfangs- Tagesdosis:</b> Ciclosporin A oral 4–10 mg/kg.</p> <p><b>0–1 Monate:</b> Dosiseinstellung auf 150– 300 ng/ml.</p> <p><b>2–12 Monate:</b> Dosiseinstellung auf 100– 250 ng/ml.</p>	<p>Alle Patienten erhielten: Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i.v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mycophenolat-Mofetil: 2 g/Tag p.o. in geteilten Dosen.</li> <li>• Corticosteroide (Startdosis 500 mg i.v. präoperativ; dann abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 2,5 mg/Tag oral bis Tag 15).</li> </ul> <p>Nach Monat 12 verblieben die Patienten bis Monat 36 auf der Erhaltungsdosis der Studienmedikation.</p>
IM103027 BENEFIT- EXT	<p><b>0–3 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12.</p> <p><b>4–6 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v.in Woche 16, 20 und 24.</p> <p><b>7–12 Monate:</b> Belatacept 5 mg/kgi.v. Q4W.</p>	<p><b>0–1 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4.</p> <p><b>2–3 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v. n Woche 8 und 12.</p> <p><b>4–12 Monate:</b> Belatacept 5 mg/kgi.v. Q4W.</p>	<p><b>Anfangs- Tagesdosis:</b> Ciclosporin A oral 4–10 mg/kg.</p> <p><b>0–1 Monate:</b> Dosiseinstellung auf 150– 300 ng/ml.</p> <p><b>2–12 Monate:</b> Dosiseinstellung auf 100– 250 ng/ml.</p>	<p>Alle Patienten erhielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i.v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ</li> <li>• Mycophenolat-Mofetil: 2 g/Tag p.o. in geteilten Dosen.</li> <li>• Corticosteroide (Startdosis 500 mg i.v. präoperativ und dann abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 2,5 mg/Tag oral bis Tag 15).</li> </ul> <p>Nach Monat 12 verblieben die Patienten bis Monat 36 auf der Erhaltungsdosis der Studienmedikation.</p>

Studie	Belatacept MI	Belatacept LI	Ciclosporin A	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
IM103100	<p><b>0–3 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1, 5, 15, 29, 43, 57, 71, 85.</p> <p><b>4–6 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 113, 141, 169.</p> <p><b>7–12 Monate:</b> Belatacept 5 mg/kg i.v.Q4W oder Q8W.</p>	<p><b>0–1 Monate:</b> Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1, 5, 29.</p> <p><b>2–3 Monate:</b> i.v. Belatacept 10 mg /kg an Tag 57, 85.</p> <p><b>4–12 Monate:</b> Belatacept 5 mg/kg i.v. Q4W oder Q8W.</p>	<p><b>Anfangs- Tagesdosis:</b> Ciclosporin A oral 4–10 mg/kg.</p> <p><b>0–1 Monate:</b> Dosiseinstellung auf 150– 400 ng/ml.</p> <p><b>2–12 Monate:</b> Dosiseinstellung auf 100– 300 ng/ml.</p>	<p><u>Alle Patienten erhielten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i.v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ.</li> <li>• Mycophenolatmofetil: 2 g/Tag p.o. in geteilten Dosen</li> <li>• Corticosteroide (Startdosis 500 mg i.v. präoperativ und abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 5 mg/Tag oral bis Tag 15).</li> </ul>
<p>i.v. = intravenös p.o.= oral</p>				

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w /m (%)	Studienabbrecher n (%)
<b>IM103008</b>		<b>43,2 (14,1)</b>	<b>30,6 /69,4</b>	
Belatacept LI	226	42,6 (13,4)	35,4 /64,6	45 (19,9)
Ciclosporin A	221	43,5 (14,3)	25,3 /74,7	42 (19,5)
<b>IM103027</b>		<b>56,2 (12,4)</b>	<b>33,0 /67,0</b>	
Belatacept LI	175	56,1 (12,4)	36,3 /73,7	45 (25,9)
Ciclosporin A	184	55,7 (12,2)	37,0 /63,0	54 (30,2)
<b>IM103100</b>				
Belatacept LI	71	42,1	32 /68	16 (22,5)
Ciclosporin A	73	46,1	33 /67	20 (27,4)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Organspender

Studie	Gruppe	N	Alter MW (SD)	Geschlecht m /w (%)	Lebend, verwandt / Lebend, nicht verwandt / Verstorben (%)	Kalte Ischämiezeit N MW (SD) (Stunden)
IM301-008	Belatacept	226	39.5, (11.7)	46 /54	44 / 13 / 43	lebend: 127 <b>1.3</b> (1.6) verstorben: 97 <b>16.7</b> (6.4)
	Ciclosporin A	221	41.6 (12.4)	41 /59	41 / 15 / 44	lebend: 121 <b>1.5</b> (2.8) verstorben: 97 <b>16.7</b> (5.7)
IM301-027	Belatacept	175	55.9 (13.7)	50 /50	0 / 0 / 100	keine Lebendspender verstorben: 174 <b>21.2</b> (8.0)
	Ciclosporin A	184	57.6 (14.1)	52 /58	0 / 0 / 100	keine Lebendspender verstorben: 184 <b>19.4</b> (7.4)
IM301-100	Belatacept	71	40.9 (11.5)	51 /49	17 / 10 / 73	51 <b>20.1</b> (8.0)
	Ciclosporin A	73	41.0 (11.6)	60 /40	11 / 11 / 78	57 <b>17.9</b> (7.3)

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die *Baseline*-Merkmale der Studienteilnehmer (**Organempfänger**) waren in allen Behandlungsgruppen in den Phase-III-Studien ausgeglichen. Die Mehrheit der Studienteilnehmer in beiden Studien war männlich (63-75 %) und überwiegend weiß (59-77 %). 7-10 % der Studienteilnehmer in Studie IM301008 (BENEFIT) und 12-14 % in Studie IM301027 (BENEFIT-EXT) waren farbige. ECD-Empfänger in BENEFIT-EXT waren (durchschnittlich 56 Jahre) im Vergleich zu SCD-Empfängern in BENEFIT (durchschnittlich 43 Jahre) älter. Der Anteil der Studienteilnehmer über 65 Jahre betrug in BENEFIT 5 % und in BENEFIT-EXT 25 %. Die Studienteilnehmer wurden weltweit rekrutiert, wobei ein hoher Anteil der Studienteilnehmer aus Nordamerika (ungefähr 40 % in BENEFIT und 25 % in BENEFIT-EXT) und Europa (ungefähr 25 % in BENEFIT und 50 % in BENEFIT-EXT) stammte. In BENEFIT-EXT kam ein hoher Anteil der Studienteilnehmer aus Südamerika (25-27 %), wobei ca. 15 % der Studienteilnehmer in BENEFIT aus der Region Asien/Pazifik stammen.

Die krankheitsbezogenen *Baseline*-Merkmale der Studienteilnehmer waren unter den Behandlungsgruppen in den Phase-III-Studien ausgeglichen. In beiden Studien hatten 90-94 % der Studienteilnehmer einen positiven Hypertonie-Befund. In BENEFIT hatten 15-17 % der Studienteilnehmer eine positive Diabetes-Anamnese, während dieses in BENEFIT-EXT

für 16-21 % der Studienteilnehmer in den Belatacept-Gruppen und 29 % in der Ciclosporin A-Gruppe zutraf. In BENEFIT-EXT wies ein höherer Anteil der Studienteilnehmer eine Dyslipidämie (49-56 %) im Vergleich zu BENEFIT (40-44 %) auf. Bei einem höheren Anteil an Studienteilnehmer in BENEFIT (24-27 %) im Vergleich zu BENEFIT-EXT (11-15 %) lag der PRA-Wert (panelreaktive Antikörper) bei über 20 %. Etwa 3 % der Studienteilnehmer in BENEFIT hatten sich bereits einer Transplantation unterzogen; für BENEFIT-EXT wurden nur Empfänger eines erstmaligen Nierentransplantats zugelassen.

Die *Baseline*-Merkmale der **Organspender** in den zwei Phase-III-Studien waren verschieden, entsprachen aber den Einschluss- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Studie. In BENEFIT erhielten 56-60 % der Patienten eine Lebensspende, und die mittlere kalte Ischämiezeit der Lebendspendernieren reichte von 1,3 bis 1,5 Stunden; 40-44 % der Spender waren verstorben, und die mittlere kalte Ischämiezeit der Spendernieren von Verstorbenen reichte von 15 bis 17 Stunden. Die Spender der BENEFIT-EXT waren mit einer Ausnahme verstorben (aufgrund einer Protokollabweichung, bei der ein Proband eine Niere von einem Lebendspender erhielt); 70-72 % der Spender erfüllten die erweiterten UNOS-*(United Network of Organ Sharing-)* Kriterien; die mittlere kalte Ischämiezeit betrug in allen Behandlungsgruppen 19 bis 21 Stunden. In diesen Studien war die Verteilung der HLA-Inkompatibilität bei den Spender-Empfänger-Paaren vergleichbar; 47-55 % der Spender-Empfänger-Paare wiesen drei bis vier Inkompatibilitäten auf, wobei ca. 20 % ein bis zwei Inkompatibilitäten und ca. 20 % fünf bis sechs Inkompatibilitäten aufwiesen ((26), (27)).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).*

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
<b>IM103008</b>							
BENEFIT	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
<b>IM103027</b>							
BENEFIT-EXT	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
<b>IM103100</b>	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für in die Bewertung eingehenden Studien ist der Randomisierungsprozess und die verdeckte Zuteilung in den Studienberichten hinreichend beschrieben. Die Randomisierungs-Sequenzen aller Studien wurden zentral und adäquat erzeugt (Generierung durch das Biostatistik Department von BMS). Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral und verdeckt durch ein *interactive voice response system* (i.v.RS).

Die RCT waren hinsichtlich der Belatacept-Behandlungs-Regimen (*less intensive regimen* (LI) versus *more intensive regimen* (MI)), nicht aber hinsichtlich des für diese Nutzenbewertung relevanten Vergleichs zwischen Belatacept (LI) und Ciclosporin A, verblindet. Für das diesbezüglich offene Studiendesign werden praktische und ethische Gründe angeführt, insbesondere wegen der unterschiedlichen Administration i.v. vs. oral sowie die Notwendigkeit in der Ciclosporin A-Gruppe, die Ciclosporin A-Talspiegel regelmäßig zu monitorieren, um zeitnahe Dosisanpassungen zu ermöglichen.

Der Patientenfluss (Zahlen der Studienabbrecher, *drop-outs*) ist in allen Studien transparent dargestellt und macht ein erhöhtes Verzerrungspotential unwahrscheinlich. Alle primären Analysen der Wirksamkeits-Endpunkte basieren auf der *Intent-to-treat population*, definiert als alle randomisierten Patienten, die transplantiert wurden und wurden gemäß *Intent-to-treat* Prinzipien analysiert.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf der Studienebene aufgrund des aus ethischen und methodischen Gründen offenen Studiendesigns in allen drei Studien niedrig, weil die messbaren Zielgrößen objektiv erfasst wurden, sie durch Zentrallabors beurteilt wurden, und da die Endpunkterhebung meist verblindet durchgeführt bzw. blind adjustiert wurde.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Transplantatverlust	Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	Transplantatfunktion	CAN	AR	PTDM	Kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität
IM103008	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
IM103027	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
IM103100	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Nebenwirkungen	Posttransplantationslymptome (PTLD)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
IM103008	ja	ja	ja					
IM103027	ja	ja	ja					
IM103100	ja	ja	nein					

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Folgende Endpunkte werden in den folgenden Kapiteln dargestellt:

1. Gesamtmortalität
2. Transplantatverlust
3. Kombiniertes Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben
4. Nierenfunktion gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
5. Chronische Allograft Nephropathie (CAN)
6. Akute Abstoßungsreaktionen
7. Post-Transplantations Diabetes (PTDM)
8. Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
9. Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschten Ereignissen)
10. Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)
11. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt: Mortalität

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
IM103008	Anzahl der Todesfälle im Zeitraum zwischen Randomisierung und Analyse-cut-off (12 Monate bzw. 36 Monate nach Transplantation) unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Dokumentiert als eine Komponente des kombinierten Endpunktes ‚Patienten- und Transplantatüberleben‘ ( <i>Co-primärer Endpunkt</i> ), Todesursachen wurden von einem unabhängigen Komitee adjustiert.

Studie	Operationalisierung
IM103027	Anzahl der Todesfälle im Zeitraum zwischen Randomisierung und Analyse cut-off (12 Monate bzw. 36 Monate nach Transplantation) unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Dokumentiert als eine Komponente des kombinierten Endpunktes ‚Patienten- und Transplantatüberleben‘ ( <i>Co-primärer Endpunkt</i> ), Todesursachen wurden von einem unabhängigen Komitee adjustiert.
IM103100	Anzahl der Todesfälle im Zeitraum zwischen Randomisierung und Analyse cut-off (12 Monate nach Transplantation) unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache. Dokumentiert als eine Komponente des Komposites bestehend aus <i>Akute Abstoßungsreaktionen</i> oder <i>Patienten- und Transplantatüberleben</i> .

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103100	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die Feststellung des Todes objektiv möglich ist, ist eine Verblindung bei der Erhebung dieses Endpunktes nicht erforderlich und das Verzerrungspotential als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ nach 12 Monaten und nach 36 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität 12 Monate				OR [95 % KI]	
	Belatacept		Ciclosporin A			
	N	Verstorben n (%)	N	Verstorben n (%)		
IM103008	226	4 (1.8)	221	7 (3.2)	0,55	[0,16; 1,91]
IM103027	175	4 (2.3)	184	8 (4.3)	0,51	[0,15; 1,74]
IM103100	71	0 (0.0)	73	4 (5.5)	0,11	[0,01; 2,04]

Studie	Mortalität 36 Monate				OR [95 % KI]	
	Belatacept		Ciclosporin A			
	N	Verstorben n (%)	N	Verstorben n (%)		
IM103008	226	10 (4.4)	221	15 (6.8)	0,64	[0,28; 1,45]
IM103027	175	15 (8.6)	184	17 (9.2)	0,92	[0,44; 1,91]

In den Belataceptgruppen sind in den ersten 12 Monaten 8 Patienten verstorben, in den CsA-Gruppen mehr als doppelt so viele (19 Patienten). Nach 36 Monaten waren in den Belataceptgruppen 25 Patienten, in den CsA-Gruppen 32 Patienten verstorben. Die zusammenfassende Betrachtung der Meta-Analyse befindet sich in [Abbildung 3](#) und [Abbildung 4](#).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität nach 12 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

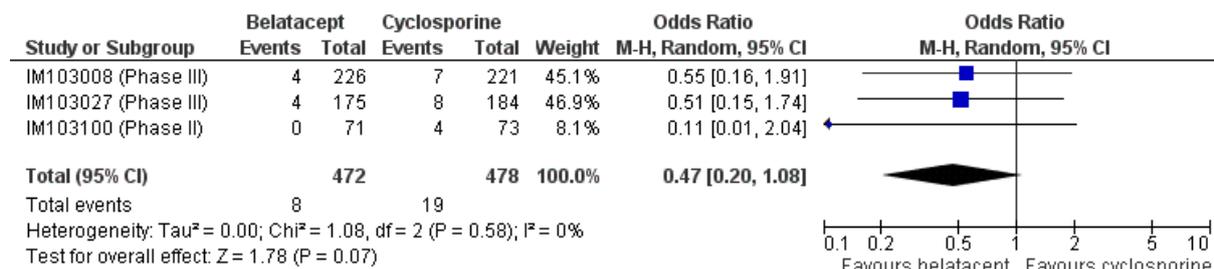


Abbildung 4: Sensitivitätsanalyse – FEM: Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität nach 12 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

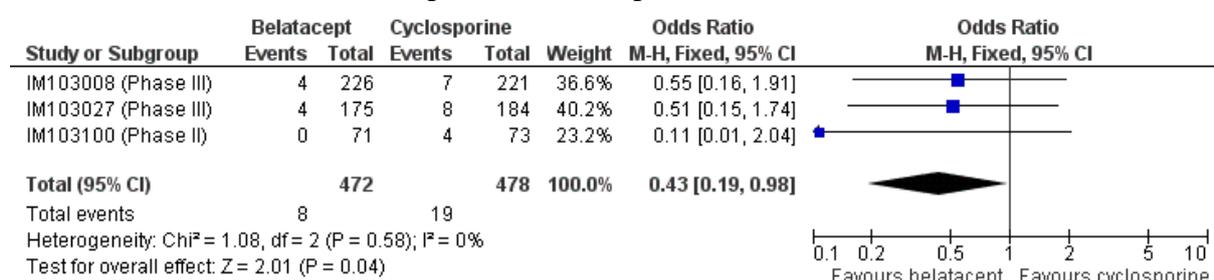
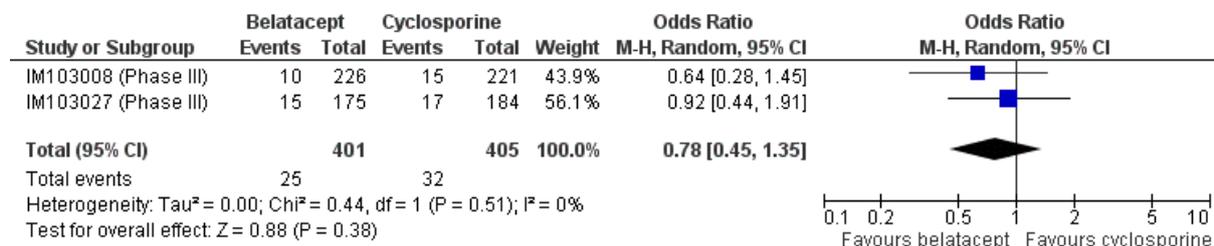


Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität nach 36 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analysen für den Endpunkt „Mortalität“ zeigen sowohl nach 12 Monaten (Abbildung 3), als auch nach 36 Monaten (Abbildung 5) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Belatacept und Ciclosporin A – weisen allerdings einen Trend zugunsten von Belatacept bei allgemein homogener Datengrundlage (I<sup>2</sup>=0 %) auf. Dieser Trend ist deutlicher in der 12-Monats-Meta-Analyse. In einer Sensitivitätsanalyse unter Verwendung eines FEM (Fixed Effect Model) anstelle eines REM (Random Effect Model) (Abbildung 4), liefert der Gesamtschätzer der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Belatacept gegenüber Ciclosporin A nach 12 Monaten (OR=0,43 [0,19 – 0,98]). Der Gesamtschätzer der 12-Monatsresultate basiert auf allen der Bewertung zugrundeliegenden RCT, der Schätzer der 36-Monats-Mortalitätsrate auf den Phase III-Studien (IM103027 und IM103008).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.2 Endpunkt: Transplantatverlust (graft loss)**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

In allen Studien wird der Transplantatverlust als entweder funktioneller oder physischer Verlust des Transplantats operationalisiert. Die Kriterien für einen funktionellen Verlust weichen in der Phase II-Studie IM103100 in nicht relevanter Weise von denen der Phase III-Studien (IM103008; IM103027) ab und können deswegen im Rahmen der Meta-Analyse zusammengefasst werden.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes Transplantatverlust (*graft loss*)

Studie	Operationalisierung
103-008	Anteil der Patienten mit Transplantatverlust. <i>Verlust des Transplantats wurde definiert als funktionaler oder physikalischer Verlust (Nephrektomie). Funktionsverlust wurde definiert als anhaltender SCr-Wert von <math>\geq 6,0</math> mg/dl (<math>530 \mu\text{mol/l}</math>) gemäß Bestimmung durch das Zentrallabor für <math>\geq 4</math> Wochen oder Dialyse an <math>\geq 56</math> aufeinander folgenden Tagen oder Verschlechterung der Nierenfunktion in einem solchen Ausmaß, dass der Patient sich erneut einer Transplantation unterziehen muss.</i>
103-027	Anteil der Patienten mit Transplantatverlust. <i>Verlust des Transplantats wurde definiert als funktionaler oder physikalischer Verlust (Nephrektomie). Funktionsverlust wurde definiert als anhaltender SCr-Wert von <math>\geq 6,0</math> mg/dl (<math>530 \mu\text{mol/l}</math>) gemäß Bestimmung durch das Zentrallabor für <math>\geq 4</math> Wochen oder Dialyse an <math>\geq 56</math> aufeinander folgenden Tagen oder Verschlechterung der Nierenfunktion in einem solchen Ausmaß, dass der Patient sich erneut einer Transplantation unterziehen muss.</i>
103-100	Anteil der Patienten mit Transplantatverlust. <i>Verlust des Transplantats wurde definiert als funktionaler oder physikalischer Verlust. Bei funktionalem Verlust war Dialyse an <math>\geq 56</math> aufeinander folgenden Tagen erforderlich.</i>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transplantatverlust (*graft loss*) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
103008	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
103027	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
103100	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Kriterien für die Operationalisierung des Endpunktes *Transplantatverlust* sind trennscharf definiert und anhand objektiv messbarer Laborparameter zu überprüfen. Die Laborparameter wurden von einem Zentrallabor gemessen. Fälle, die die prä-spezifizierten Kriterien erfüllten, wurden von einem verblindeten Komitee adjustiert. Falls der Status des Transplantats nach 12 Monaten bzw. 36 Monaten unbekannt war, wurde der Status nach im Statistischen Analyseplan anhand prä-spezifizierter Kriterien ersetzt. In den pivotalen Studien (IM103008; IM103027) wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Effekt einer für Belatacept *worst case*-Ersetzung fehlender Werte für diesen Endpunkt zu untersuchen. So wurden Belatacept-Patienten, für die man keine Information zum Status des Transplantats hatte als Patient mit *graft loss* analysiert, Ciclosporin A-Patienten hingegen als Patienten mit überlebendem Transplantat. Die Ergebnisse dieser ‚*Worst case*-Sensitivitätsanalyse‘ waren in den Einzelstudien konsistent mit den Ergebnissen der ITT-Analysen und belegten so die Robustheit der Resultate gegenüber der verwendeten Methode zur Ersetzung fehlender Werte. Daher wird im Rahmen der Nutzenbewertung die im Protokoll und Analyseplan prä-spezifizierte Analyse dargestellt. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wurde wegen der objektiv messbaren Kriterien für den Transplantatverlust trotz der unverblindeten Erhebung dieses Endpunktes als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Transplantatverlust für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Transplantatverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Transplantatverlust nach 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	Ereignis	n (%)	N	Ereignis	n (%)		
IM103008	226	5	(2,2)	221	8	(3,6)	0,60	[0,19; 1,87]
IM103027	175	15	(8,6)	184	19	(10,3)	0,81	[0,40; 1,66]
IM103100	71	1	(1,4)	73	2	(2,7)	0,61	[0,04; 5,72]

Studie	Transplantatverlust nach 36 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	Ereignis	n (%)	N	Ereignis	n (%)		
IM103008	226	9	(4,0)	221	10	(4,5)	0,88	[0,35; 2,20]
IM103027	175	21	(12,0)	184	23	(12,5)	0,95	[0,51; 1,79]

Nach 12 Monaten hatten 21 Studienteilnehmer in den Belataceptgruppen das Transplantat verloren, in den CsA-Gruppen waren es 29 Patienten. Generell ist die Inzidenz eines Transplantatverlustes in der Studie IM103027, die ausschließlich *extended criteria donors* (ECD) einschloss, höher als in jenen Studien, in denen Patienten ein Organ eines *standard criteria donors* (SCD) erhielten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Transplantatverlust nach 12 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

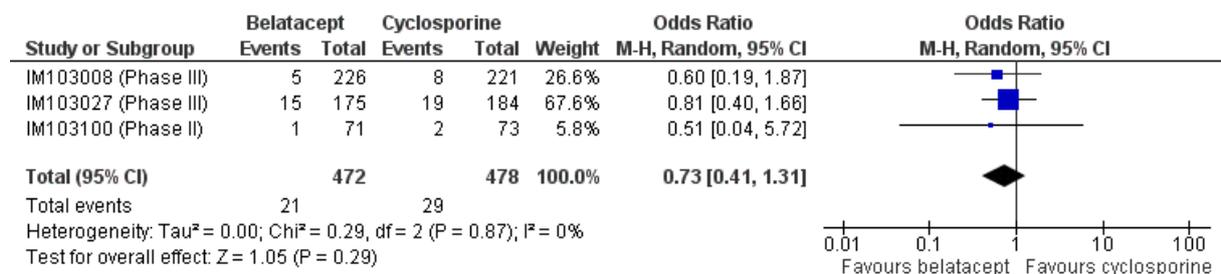
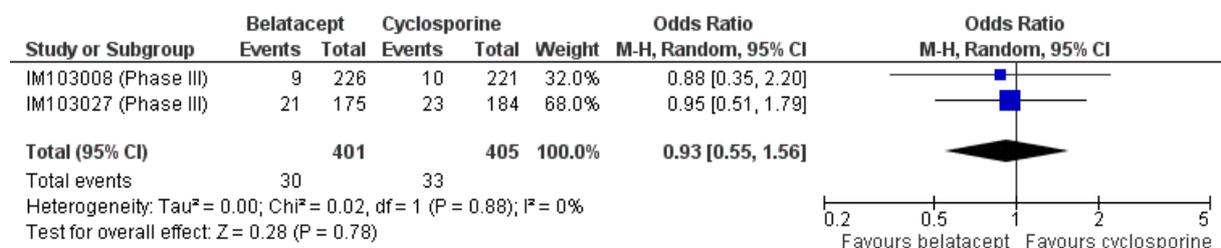


Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Transplantatverlust nach 36 Monaten“ aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analysen für Endpunkt „Transplantatverlust“ zeigen sowohl nach 12 Monaten (Abbildung 6) als auch nach 36 Monaten (Abbildung 7) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Belatacept und Ciclosporin A – allerdings zeigen sie, bei allgemein homogener Datengrundlage (I<sup>2</sup>=0 %), einen Trend zugunsten von Belatacept. Sensitivitätsanalysen, die statt eines REM ein FEM verwendeten lieferten konsistente Ergebnisse.

#### 4.3.1.3.1.3 Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben (kombinierter Endpunkt)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung des kombinierten Endpunkts: Patienten- und Transplantatüberleben

Studie	Operationalisierung
IM103008	Anteil der Patienten, mit Tod oder Transplantatverlust; gemäß Operationalisierung der Einzelkomponenten; bei unbekanntem Transplantat oder Patientenstatus erfolgte ein vorab festgelegter Ersatz der fehlenden Werte gemäß des statistischen Analyseplans. <i>In der Ciclosporin-Gruppe wurden für zwei Patienten fehlende Werte zum Transplantatverlust oder Tod ersetzt.</i>
IM103027	Anteil der Patienten, mit Tod oder Transplantatverlust gemäß Operationalisierung der Einzelkomponenten; bei unbekanntem Transplantat oder Patientenstatus erfolgte ein vorab festgelegter Ersatz der fehlenden Werte gemäß statistischen Analyseplans. <i>In beiden Gruppen wurden für drei Patienten fehlende Werte zum Transplantatverlust oder Tod ersetzt.</i>
IM103100	Anteil der Patienten, mit Tod oder Transplantatverlust; gemäß Operationalisierung der Einzelkomponenten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
IM103008	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103100	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des kombinierten Endpunktes „Patienten- und Transplantatüberleben“ wurde für alle drei in die Bewertung eingehenden Studien analog zur Einschätzung des Verzerrungspotentials der einzelnen Komponenten des Endpunktes als ‚niedrig‘ eingestuft. Der Ersatz des unbekanntem Transplantat- und Patientenstatus war prä-spezifiziert und die Auswirkungen der Wahl des ‚Ersatzverfahrens‘ für fehlende Werte

wurden in Sensitivitätsanalysen (Einzelstudien) als nicht relevant für die Interpretation der Resultate gezeigt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Transplantatverlust oder Tod für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-24 : Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten- und Transplantatüberleben nach 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	Ereignis n (%)		N	Ereignis (%)			
IM103008	226	8 (3,5)		221	16 (7,2)		0,47	[0,20; 1,12]
IM103027	175	21 (12,0)		184	28 (15,2)		0,76	[0,41; 1,40]
IM103100	71	1 (1,4)		73	6 (8,2)		0,16	[0,02; 1,36]

Studie	Patienten- und Transplantatüberleben nach 36 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin				
	N	event n (%)		N	event n (%)			
IM103008	226	18 (8,0)		221	25 (11,3)		0,68	[0,36; 1,28]
IM103027	175	31 (17,7)		184	37 (20,1)		0,86	[0,50; 1,45]

Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen der Einzelstudien für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 12 Monaten (30 Patienten unter Belatacept; 50 Patienten unter CsA) und nach 36 Monaten “ (49 Patienten unter Belatacept; 62 Patienten unter CsA) sind in [Tabelle 4-24](#) zusammengefasst. Generell erreichen in der Studie IM103027, die *extended criteria donors* (ECD) einschloss, mehr Patienten den kombinierten Endpunkt Transplantatverlust oder Tod als in den Studien, in denen die Patienten ein Organ eines *standard criteria donors* (SCD) erhielten. Die zusammenfassende, vergleichende Betrachtung in der Meta-Analyse befindet sich in [Abbildung 8](#) und [Abbildung 9](#).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Abbildung 8: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

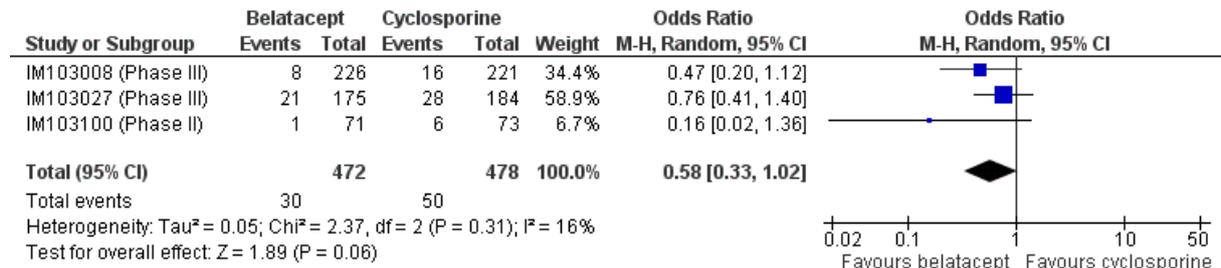


Abbildung 9: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

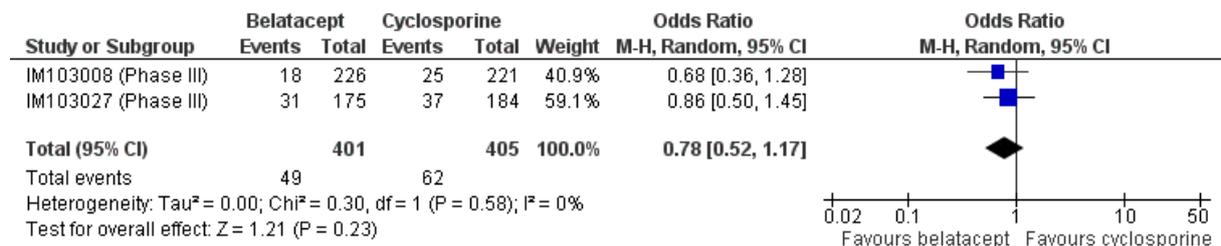
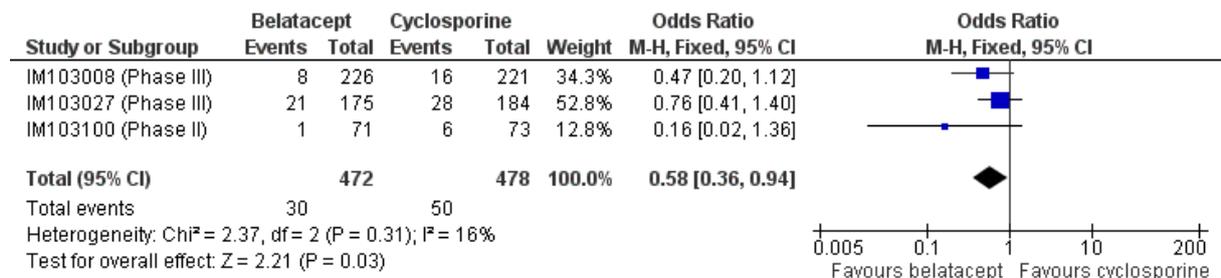


Abbildung 10: Sensitivitätsanalyse FEM: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analyse des kombinierten Endpunktes „Patienten- und Transplantatüberleben“ zeigt einen Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A nach 12 Monaten, der bei Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten (REM) für die Meta-Analyse nicht statistisch signifikant ist (*odds ratio* Meta-Analyse (REM): OR=0,58 [0,33; 1,02]). Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des Modells mit festen Effekten (FEM) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept (*odds ratio* Meta-Analyse (FEM): OR=0,58 [0,36; 0,94], [Abbildung 10](#)). Die Meta-Analyse der 36 Monats-Daten, in die aufgrund der Datenverfügbarkeit nur die beiden Phase III-Studien eingingen, zeigt einen Trend zugunsten von Belatacept gegenüber Ciclosporin A ([Abbildung 9](#)).

**4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Transplantatfunktion**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes „Transplantatfunktion“

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p><b>(1) gemessene glomeruläre Filtrationsrate (mGFR) zu Monat 12</b>  <i>Die GFR wurde als gemessene GFR nach Monat 3, 12 und 24 bewertet (und gegebenenfalls zum Zeitpunkt eines frühzeitigen Abbruchs). Die gemessene glomeruläre Filtrationsrate wurde bewertet durch Clearance-Messung „0“, mL-Dosis von subkutan verabreichtem kaltem Iothalamat.</i>  <i>Die gemessene GFR wurde gemäß Protokoll nicht nach Monat 36 bestimmt.</i></p> <p><b>(2) errechnete glomeruläre Filtrationsrate (cGFR) zu Monat 12, 36; Die Berechnung erfolgte mithilfe der MDRD Formel<sup>1</sup>:</b>  <math display="block">\text{GFR} = 170 \times [\text{SCr}/0,95]^{(-0,999)} \times [\text{Alter}]^{(-0,176)} \times [0,762 \text{ bei weiblichen Patienten}] \times [1,180 \text{ bei farbigen Patienten}] \times [\text{BUN}]^{(-0,170)} \times [\text{Alb}]^{(+0,318)}</math>           {Alter in Jahren, Alb = Albumin in g/dl; SCr = Serumkreatinin in mg/dl; BUN = Blut-Harnstoff-Stickstoff in mg/dl}</p> <p><b>(3) Kombiniertes GFR-Endpunkt: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Transplantatfunktion definiert anhand einer gemessenen GFR von &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> zu Monat 12 oder einem Abfall der gemessenen GFR zwischen Monat 3 und Monat 12 um mindestens 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b></p>
IM103027	<p><b>(1) gemessene glomeruläre Filtrationsrate (mGFR) zu Monat 12</b>  <i>Die GFR wurde als gemessene GFR nach Monat 3, 12 und 24 bewertet (und gegebenenfalls bis zum Zeitpunkt einesfrühzeitigem Abbruchs). Die gemessene glomeruläre Filtrationsrate wurde bewertet durch Clearance-Messung „0“, mL-Dosis von subkutan verabreichtem kaltem Iothalamat.</i>  <i>Die gemessene GFR wurde gemäß Protokoll nicht nach Monat 36 bestimmt.</i></p> <p><b>(2) errechnete glomeruläre Filtrationsrate (cGFR) zu Monat 12, 36; Die Berechnung erfolgte mithilfe der MDRD Formel:</b>  <math display="block">\text{GFR} = 170 \times [\text{SCr}/0,95]^{(-0,999)} \times [\text{Alter}]^{(-0,176)} \times [0,762 \text{ bei weiblichen Patienten}] \times [1,180 \text{ bei farbigen Patienten}] \times [\text{BUN}]^{(-0,170)} \times [\text{Alb}]^{(+0,318)}</math>           {Alter in Jahren, Alb = Albumin in g/dl; SCr = Serumkreatinin in mg/dl; BUN = Blut-Harnstoff-Stickstoff in mg/dl}</p> <p><b>(1) Kombiniertes GFR-Endpunkt (mGFR); Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Transplantatfunktion definiert anhand einer gemessenen GFR von &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> zu Monat 12 oder einem Abfall der gemessenen GFR zwischen Monat 3 und Monat 12 um mindestens 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b></p>
IM103100	<p><b>(1) gemessene glomeruläre Filtrationsrate (mGFR) zu Monat 12</b>  <i>Die GFR wurde als gemessene GFR nach Monat 1, 6 und 12 bewertet. Die gemessene glomeruläre Filtrationsrate wurde durch Bestimmung der Iohexol-Clearance bewertet.</i></p> <p><b>(2) errechnete glomeruläre Filtrationsrate (cGFR) zu Monat 12; die Berechnung erfolgte mithilfe der MDRD Formel (s.o.)</b></p>

1: MDRD Formel nach (56)

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transplantatfunktion (mGFR, cGFR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
IM103008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
IM103027	niedrig	ja	ja/unklar*	nein	nein	niedrig*
IM103100	niedrig	ja	nein**	nein	nein	hoch**
* Umsetzung des ITT-Prinzips unklar (s.u.)						
**Wegen der eingeschränkten Umsetzung des ITT-Prinzips für die Operationalisierungen mGFR und cGFR (Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung gemessen an der Zahl der randomisierten und transplantierten Patienten beträgt mehr als 20 % in der Studie IM103100) wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential für diese Operationalisierungen als hoch eingestuft.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotentials für den Endpunkt Transplantatfunktion wird spezifisch für die in diesem Endpunkt zusammengefassten Einzelendpunkte mGFR und cGFR vorgenommen. Generell ist die GFR mit hoher Genauigkeit messbar und ihre Bewertung aufgrund definierter Kriterien ohne Verzerrung möglich. Die Messung der glomerulären Filtrationsrate wurde in allen Studien von einem Zentrallabor durchgeführt und ausgewertet. Auch die errechnete GFR (cGFR) und der kombinierte GFR-Endpunkt basieren auf objektiven Labormesswerten, sodass insgesamt die Möglichkeit einer Verzerrung zu vernachlässigen ist.

Bei der Analyse der cGFR werden fehlende Werte ersetzt. Kriterien hierzu sind im Statistischen Analyseplan (SAP) festgelegt und transparent berichtet. Sensitivitätsanalysen (mit und ohne Ersetzen der fehlenden Werte) wurden in den Einzelstudien durchgeführt und führten zu keinen Veränderungen der Interpretation der Resultate. Daher wird im Rahmen dieser Nutzenbewertung nur die primäre Analyse dargestellt.

In der Studie IM103100 ist für die mGFR, wie auch für die cGFR, der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung, bezogen auf die Zahl der randomisierten Patienten, in beiden Gruppen größer als 20 %. Die eingeschränkte Umsetzung des ITT-Prinzips in dieser Studie führt dazu, dass das Verzerrungspotential für diese Operationalisierungen nicht als niedrig eingestuft werden kann. Daher ist für diese Studie das endpunktspezifische bzw. operationalisierungsspezifische Verzerrungspotenzial erhöht. Auch in der Studie IM103027 ist der Nicht-Berücksichtigungsanteil erhöht, für die gemessene GFR

nach 12 Monaten liegt der Anteil bei ca. 15 %, unterscheidet sich aber zwischen den Gruppen nicht relevant, d.h. um weniger als 5 %-Punkte. Der Nicht-Berücksichtigungsanteil für die Analyse der errechneten GFR nach 12 Monaten liegt bei etwa 10 %. Insgesamt wird die Umsetzung des ITT-Prinzips daher als unklar eingestuft. Die Gesamteinschätzung des insgesamt niedrigen Verzerrungspotentials für die cGFR und die mGFR in der Studie IM103027 wird mit der nur grenzwertig erhöhten Nichtberücksichtigungsrate und der strukturellen Gleichheit zwischen den Gruppen begründet.

Für den kombinierten GFR-Endpunkt liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Transplantatfunktion für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen der Einzelstudien für den Endpunkt „Transplantatfunktion“ nach 12 Monaten und nach 36 Monaten sind in [Tabelle 4-27](#) für die Operationalisierung anhand der gemessenen GFR (mGFR) und in

[Tabelle 4-29](#) für die Operationalisierung anhand der errechneten GFR (cGFR) zusammengefasst.

[Tabelle 4-28](#) zeigt die Resultate ohne das Ersetzen fehlender Werte. Die zusammenfassende, vergleichende Betrachtung in der Meta-Analyse befindet sich in den nachfolgenden Abbildungen.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Transplantatfunktion (mGFR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	mGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) nach 12 Monaten						Mittelwertdifferenz [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	MW	(SD)	N	MW	(SD)		
IM103008*	206	63,4	(27,7)	199	50,4	(18,7)	13,00	[8,42; 17,58]
IM103027*	151	49,5	(25,4)	154	45,2	(21,1)	4,30	[-0,95; 9,55]
IM103100	37	62,1	(15,9)	27	53,5	(16,4)	8,60	[0,57; 16,63]

\*Fehlende GFR Werte wurden ersetzt: „For subjects who died or had graft loss, impute missing mGFR values due to death or graft loss with value of 0“.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Transplantatfunktion (mGFR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Sensitivitätsanalyse: ohne Ersetzen fehlender Werte

	mGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) nach 12 Monaten					
Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Mittelwertdifferenz [95 % KI]	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
IM103008*	190	64,5 (28,36)	184	50,6 (19,2)	13,90	[9,01; 18,79]
IM103027*	135	49,6 (26,39)	133	46,4 (22,1)	3,20	[-2,62; 9,02]
IM103100	37	62,1 (15,9)	27	53,5 (16,4)	8,60	[0,57; 16,63]

*\*ohne Ersetzen fehlender Werte*

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Transplantatfunktion (cGFR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	cGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) (MDRD) nach 12 Monaten <sup>^</sup>					
Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Mittelwertdifferenz [95 % KI]	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
IM103008	200	65,4 (22,9)	199	50,1 (21,1)	15,30	[10,98; 19,62]
IM103027	158	44,5 (21,8)	159	36,5 (21,1)	8,00	[3,28; 12,72]
IM103100	59	73,2 (22,5)	50	68,0 (28,1)	5,20	[-4,48; 14,88]

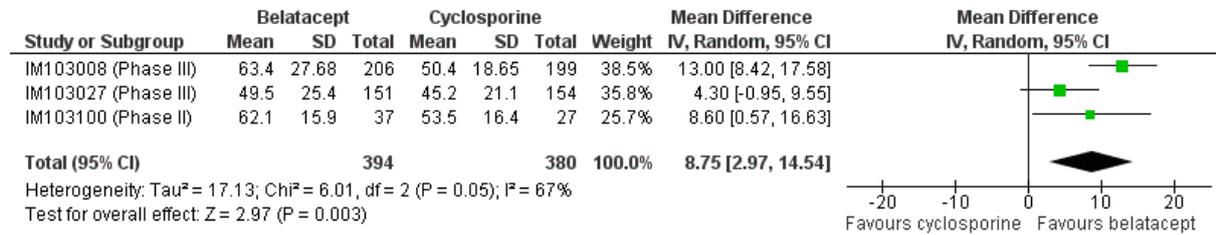
	cGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) (MDRD) nach 36 Monaten <sup>^</sup>					
Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Mittelwertdifferenz [95 % KI]	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
IM103008	190	65,8 (27,0)	171	44,4 (23,6)	21,40	[16,18; 26,62]
IM103027	154	42,2 (25,2)	143	31,5 (22,1)	10,70	[5,32; 16,08]

<sup>^</sup> Month 12 and Month 36: Results include imputation of missing data (For subjects who died or had graft loss, impute missing cGFR values due to death or graft loss with value of 0.)

Belatacept zeigt in allen Studien und in allen Studiengruppen einen größeren Mittelwert in der GFR im Vergleich zu CsA – sowohl in der mGFR nach 12 Monaten mit und ohne Ersetzen fehlender Werte als auch in der cGFR nach 12 und 36 Monaten.

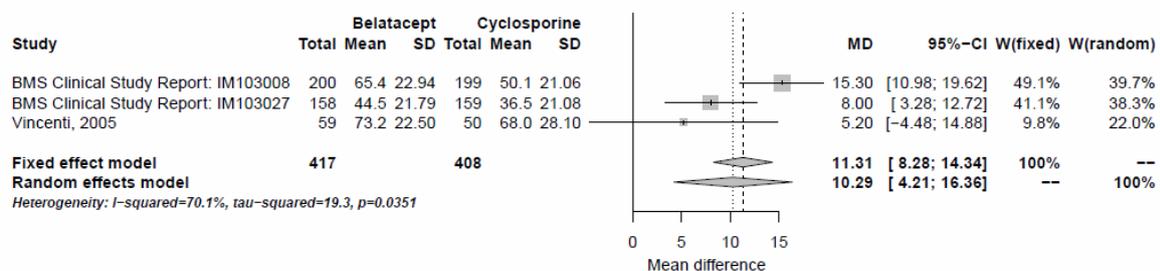
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Abbildung 11: Meta-Analyse für Transplantatfunktion (mGFR) nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analyse der 12-Monats-Daten zeigt eine ausgeprägte, statistisch signifikant bessere Transplantatfunktion mit Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A, anhand einer besseren gemessenen sowie errechneten glomerulären Filtrationsrate um 8,75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [95 % KI: 2,97; 14,54] (mGFR) bzw. 10,29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [95 % KI: 4,21; 16,36] (cGFR). Um die Relevanz dieser Effekte einzuschätzen, wurde die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine hergeleitete Irrelevanzgrenze auf Gruppenebene betrachtet. Die Irrelevanzgrenze auf Gruppenebene wurde mittels des vom IQWiG (33) vorgeschlagenen Verfahrens aus einem *Minimal Relevanten Unterschied* auf individueller Ebene approximiert. Zur Herleitung der Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied  $\delta_i$ , für die glomeruläre Filtrationsrate (calculated GFR, cGFR) wird das für psychometrische Skalen vorgeschlagene Verfahren verwendet, in dem man  $\delta_i$  durch eine hypothetische Fallzahlberechnung aus einem (validierten) *minimal clinical important difference* (MCID) approximieren kann (ersetze  $\delta_r$  durch MCID und approximiere  $\delta_i$  mit dem vorgeschlagenen Verfahren) (33). Der Unterschied von 10 mL/min gilt für den individuellen Patienten im Rahmen einer Verlaufskontrolle als klinisch relevante Verschlechterung der Nierenfunktion. Mithilfe des oben erwähnten approximativen Verfahrens basierend auf einer hypothetischen Fallzahlberechnung ( $\alpha=0,05$  und  $\beta=0,1$ ) ergab sich eine Irrelevanzgrenze für den Gruppenunterschied von 4 mL/min ( $\delta_i \approx 0,4 \delta_r$ ) (57). Da für die Mittelwertdifferenz der cGFR im Monat 12 sowohl der Gesamtschätzer als auch das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz über der Irrelevanzgrenze für Gruppenunterschiede liegt, ist der Gruppenunterschied in Bezug auf cGFR von Belatacept gegenüber Ciclosporin A klinisch relevant.

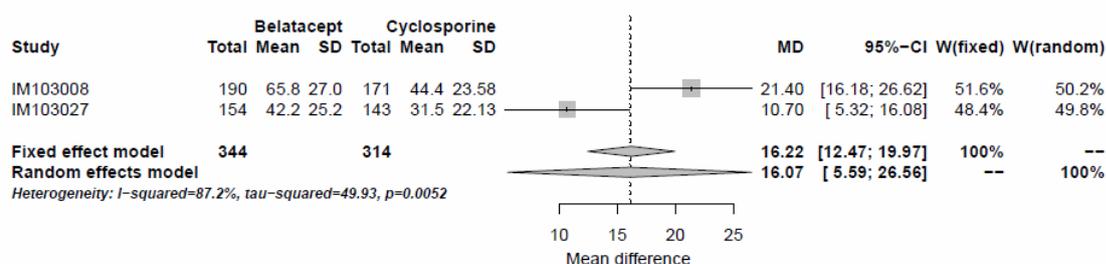
Abbildung 12: Meta-Analyse für Transplantatfunktion (cGFR) nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



(Werte rechts von der 0-Linie zeigen einen Vorteil von Belatacept vs. Ciclosporin A)

Dieser statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A bleibt auch 36 Monate nach der Transplantation erhalten. Die cGFR in der Belatacept-Gruppe ist um 16 mL/min höher als in der mit Ciclosporin A behandelten Kontrollgruppe (siehe [Abbildung 13](#)).

Abbildung 13: Meta-Analyse für Transplantatfunktion (cGFR) nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



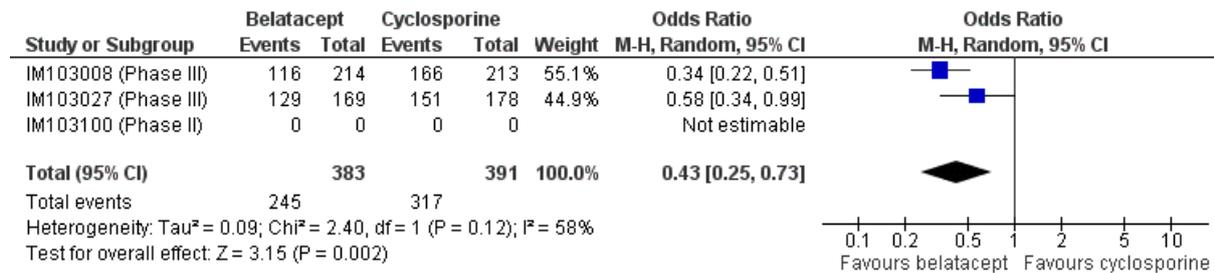
Für den kombinierten GFR-Endpunkt (eine Unterschreitung eines prä-spezifizierten Wertes von 60 ml/min im Monat 12 oder eine Verschlechterung der GFR um 10 mL/min zwischen Monat 3 und Monat 12), dem die genaue Messung der GFR (mGFR) zugrunde liegt, finden sich die Ergebnisse der Einzelstudien nach 12 Monaten in [Tabelle 4-30](#). Der Endpunkt bildet eine für den individuellen Patienten relevante Verschlechterung der Nierenfunktion ab. Da die genaue Messung der GFR im Monat 36 in den Protokollen der Studien IM103008 und IM103027 nicht vorgesehen waren, wird dieser Endpunkt nur nach 12 Monaten berichtet. In der Studie IM103027 (*extended criteria donors*) erreichten mehr Patienten den kombinierten Endpunkt, d.h. in dieser Studie zeigte sich eine größere Verschlechterung der Nierenfunktion als in Studie IM103008 (*standard criteria donors*). Generell sind die Anteile der Patienten, die den kombinierten Endpunkt erreichen unter Ciclosporin A höher als unter Belatacept ([Abbildung 14](#)).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den kombinierten GFR-Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kombinierter mGFR Endpunkt* 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	event n	(%)	N	event n	(%)		
IM103008	214	116	(54,2)	213	166	(77,9)	0,34	[0,22; 0,51]
IM103027	169	129	(76,3)	178	151	(84,8)	0,58	[0,34; 0,99]

\* Anteil der Patienten mit gemessener GFR von < 60 mL/Min/1,73 m<sup>2</sup> nach Monat 12 oder mit Verringerung GFR von ≥ 10 mL/Min/1,73 m<sup>2</sup> von Monat 3 bis Monat 12.

Abbildung 14: Meta-Analyse für kombinierten GFR-Endpunkt nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analyse der 12-Monats-Daten zeigt eine ausgeprägte, statistisch signifikant bessere Transplantatfunktion operationalisiert als kombinierter mGFR-Endpunkt. Das *odds ratio* für den kombinierten GFR-Endpunkt waren unter Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A um über 50 % reduziert.

Auffallend bei der Betrachtung der Meta-Analysen der Nierenfunktion ist die - unabhängig von der gewählten Operationalisierung, d.h. auch unabhängig von der verwendeten Operationalisierung und dem verwendeten Effektmaß (*odds ratio* oder Mittelwertdifferenz) - zum Teil substanzielle Heterogenität der Einzelstudien. Die Ursache für die Heterogenität wird in den Unterschieden der Basisrisiken der Patienten mit Transplantatnieren von Spendern nach Standard Kriterien (SCD) und der Patienten mit Nieren von Spendern mit erweiterten Kriterien (ECD) gesehen (Unterschiede sind v.a. Alter des Spenders, kalte Ischämiezeit, Komorbiditäten). Die Überlegenheit von Belatacept gegenüber Ciclosporin A ist allerdings sowohl in den Studien, in denen die Patienten die Niere eines Spenders nach Standard Kriterien erhielten, als auch in der Studie mit Spendern nach erweiterten Kriterien als statistisch signifikant nachgewiesen. Aufgrund der gleichen Effektrichtung und der statistischen Signifikanz der Ergebnisse der Einzelstudien ist trotz deren Heterogenität die Berechnung eines Gesamtschätzers methodengerecht; alle Gesamtschätzer werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### 4.3.1.3.1.5 Endpunkt: Chronische Allograft Nephropathie (CAN)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes „Chronische Allograft Nephropathie (CAN)“

Studie	Operationalisierung
IM103-008	<p><b>Prävalenz einer histologisch nachgewiesenen CAN 12 Monate nach Transplantation. Die Biopsie wurde verblindet hinsichtlich Behandlungsgruppe zentral von einem externen Pathologen durchgeführt. Für den Fall, dass die geplante Biopsie zu Monat 12 nicht durchgeführt wurde, wurde der CAN-Status nach im SAP spezifizierten Kriterien ersetzt. Die Kriterien basierten auf den Ergebnissen vorangegangener Biopsien, dem Status des Transplantats, sowie auf Verlaufsbeurteilungen der Nierenfunktion:</b></p> <p><i>Hat ein Patient eine der folgenden Bedingungen erfüllt, wurde bei ihm von einer CAN bei Monat 12 ausgegangen:</i></p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>o CAN in einer Biopsie entweder vor Monat 12 (einschließlich Biopsie bei Baseline) oder bei der ersten Biopsie nach Monat 12.</i></p> <p><i>o Verlust des Transplantats im ersten Jahr nach Transplantation.</i></p> <p><i>o Keine Biopsie verfügbar nach Monat 12 und CAN nicht beobachtet in Biopsien vor Monat 12 (einschließlich Biopsie bei Baseline); jedoch Verringerung der gemessenen GFR von Monat 3 bis Monat 12 um mindestens 10 mL/Min/1,73 m<sup>2</sup>. Die gemessene GFR basiert auf Integration des im Abschnitt „gemessene GFR“ aufgeführten Eingabemechanismus fehlender Daten.</i></p> <p><i>o Keine Biopsie verfügbar vor oder nach Monat 12 und Verringerung der gemessenen GFR (mit integrierter Eingabe fehlender Daten) von Monat 3 bis Monat 12 um mindestens 10 mL/Min/1,73 m<sup>2</sup>.</i></p> <p><i>Ein Patient, der keines der oben genannten vier Kriterien erfüllte und bei dem vor oder nach Monat 12 keine Biopsie und keine GFR-Bewertung vorlag (entweder gemessen oder berechnet), wurde von der Analyse ausgeschlossen.</i></p> <p><i>Bei allen anderen Patienten mit fehlender Biopsie nach Monat 12 wurde nicht von einem Vorliegen von CAN nach Monat 12 ausgegangen.</i></p> <p><i>(Statistischer Analyseplan)</i></p>
IM103027	<b>Operationalisierung wie IM103008 (siehe oben).</b>
IM103100	<b>Anteil der Patienten mit histologisch nachgewiesener CAN bei einer post-baseline-Biopsie. Die Biopsie wurde von einem externen Pathologen zentral und verblindet hinsichtlich der Behandlungsgruppe durchgeführt.</b>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Chronische Allograft Nephropathie (CAN)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
IM103008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
IM103027	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
IM103100	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Chronische Allograft Nephropathien wurden zentral durch einen verblindeten Pathologen histologisch bestätigt (der Pathologe beurteilte die Biopsien verblindet hinsichtlich der Zuordnung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen). Die Ersetzung der Daten bei fehlendem Biopsie-Resultat zu Monat 12 wurde im Statistischen Analyseplan festgelegt – d.h. vor Datenbankschluss. Daher wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse aller drei Studien wurden meta-analytisch zusammengefasst, auch wenn die in Studie IM103100 (38) verwendete Operationalisierung der CAN in nicht relevanter Weise von jenen der Phase III Studien (IM103008, IM103027) abweicht.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CAN für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

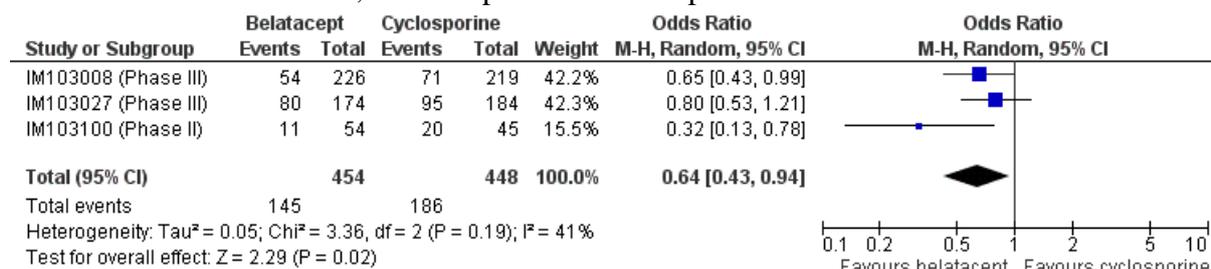
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Chronische Allograft Nephropathie (CAN, Prävalenz)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Prävalenz der CAN nach 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	event n	(%)	N	event n	(%)		
IM103008	226	54	(23,9)	219	71	(32,4)	0,65	[0,43; 0,99]
IM103027	174	80	(46,0)	184	95	(51,6)	0,80	[0,53; 1,21]
IM103100	54	11	(20,4)	45	20	(44,4)	0,32	[0,13; 0,78]

Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen der Einzelstudien für die Prävalenz der CAN über einen Zeitraum von 12 Monaten nach Transplantation sind in [Tabelle 4-33](#) zusammengefasst. Die Prävalenz der CAN war in der Studie mit erweiterten Spenderkriterien (IM103027) höher als in den beiden anderen Studien. In allen Studien zeigten sich niedrigere CAN Prävalenzraten in der Belatacept- verglichen mit der Ciclosporin A-Gruppe ([Abbildung 15](#)).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Chronische Allograft Nephropathie (CAN)“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Cyclosporin A



Die Heterogenität der Studienergebnisse ( $p=0,19$ ;  $I^2=41\%$ ) wurde hauptsächlich durch die Studie IM103100 (38) getrieben (Abbildung 15). Eine mögliche Erklärung hier kann in der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes gesehen werden. Die Therapieeffekte aller Studien sind dennoch gleichgerichtet, sodass ein zusammenfassender Schätzer dargestellt wurde. Er zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der odds für CAN mit Belatacept gegenüber Cyclosporin A von 36 % (odds ratio (Meta-Analyse) = 0,64 95 % KI [0,43; 0,94]).

#### 4.3.1.3.1.6 Endpunkt: Akute Abstoßungsreaktionen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes „Akute Abstoßungsreaktionen (AR)“

Studie	Operationalisierung
<b>IM103008</b>	<b>Anteil der Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen (Co-Primärer Endpunkt)</b> <i>Akute Abstoßung (AR) definiert als durch Biopsie nachgewiesene Abstoßung, bei der entweder 1. gemäß der im Protokoll definierten Gründe ein klinischer Verdacht vorlag oder bei der 2. aufgrund anderer Gründe ein klinischer Verdacht vorlag und die behandelt wurde.</i>
<b>IM103027</b>	<b>Anteil der Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen (Sekundärer Endpunkt)</b> <i>Akute Abstoßung (AR) definiert als durch Biopsie nachgewiesene Abstoßung, bei der entweder 1. gemäß der im Protokoll definierten Gründe ein klinischer Verdacht vorlag oder bei der 2. aufgrund anderer Gründe ein klinischer Verdacht vorlag und die behandelt wurde.</i>
<b>IM103100</b>	<b>Anteil der Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen (Primärer Endpunkt)</b> <i>Akute Abstoßung wird definiert als durch klinischen Verdacht und durch Biopsie nachgewiesene Abstoßung.</i> <i>Klinischer Verdacht wird definiert als Anstieg des Serumkreatinins gegenüber Baseline <math>\geq 0,5</math> mg/dl.</i> <i>Die durch Biopsie nachgewiesene akute Abstoßung wurde von einem zentralen Pathologen beurteilt.</i>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
IM103008	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103100	niedrig	ja*	ja	nein	nein	niedrig
* Erhebung auf der Basis eines zentral erhobenen Laborergebnisses, das durch verblindet bewertete Biopsie bestätigt werden musste.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Alle akuten Abstoßungsreaktionen wurden durch eine zentrale Biopsie bestätigt. Die Auswertung der Biopsie wurde verblindet hinsichtlich der Behandlungsgruppe bewertet.

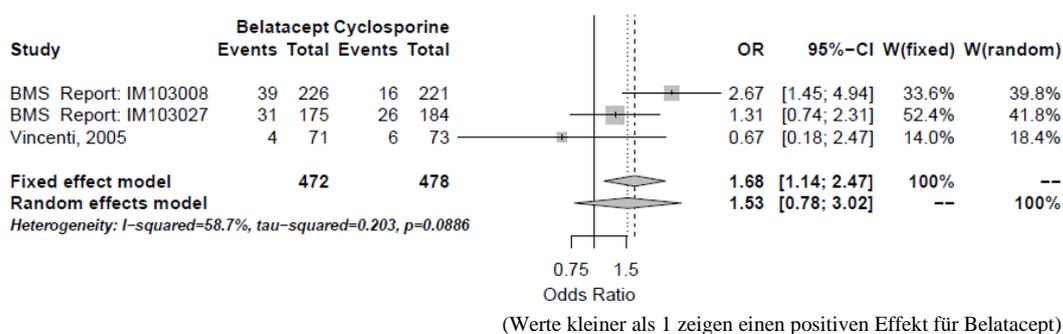
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Akute Abstoßungsreaktionen im Zeitraum von 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	Ereignis (%)		N	Ereignis (%)			
IM103008	226	39	(17,3)	221	16	(7,2)	2,67	[1,45; 4,94]
IM103027	175	31	(17,7)	184	26	(14,1)	1,31	[0,74; 2,31]
IM103100	71	4	(5,6)	73	6	(8,2)	0,67	[0,18; 2,47]
Studie	Akute Abstoßungsreaktionen im Zeitraum von 36 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	Ereignis (%)		N	Ereignis (%)			
IM103008	226	39	(17,3)	221	21	(9,5)	1,99	[1,13; 3,50]
IM103027	175	33	(18,9)	184	29	(15,8)	1,24	[0,72; 2,15]

Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen der Einzelstudien für die Inzidenz der akuten Abstoßungsreaktion nach 12 Monaten und nach 36 Monaten sind in [Tabelle 4-36](#) zusammengefasst. Die Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen war in den Phase III Studien höher in der Belatacept Gruppe verglichen mit der Ciclosporin A-Gruppe. Die 1-Jahres Inzidenzen waren vergleichbar mit den 3 Jahres Inzidenzen, d.h. der Großteil der Rejektionen trat im ersten Jahr nach Transplantation auf.

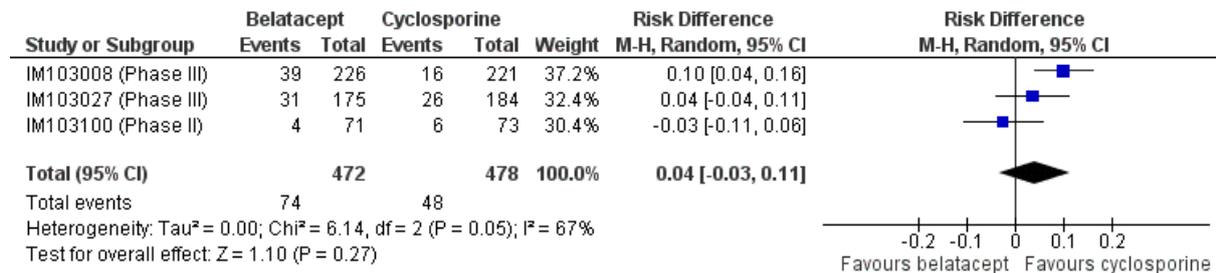
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin



Die Heterogenität der Studienergebnisse ( $I^2=58,7\%$ ) der 12-Monatsdaten wurde hauptsächlich durch die Studie IM103100 (38) getrieben ([Abbildung 16](#)). Diese Studie zeigte einen zu den Phase III Studien gegenläufigen Trend, nämlich eine Reduktion der Inzidenz der Rejektionen mit Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin – die allerdings nicht statistisch signifikant war. Die Phase III Studien hatten das Ziel, eine Verbesserung der Transplantatfunktion von Belatacept gegenüber Ciclosporin bei ausreichender Rejektionsprophylaxe nachzuweisen. Als Nicht-Unterlegenheitsschranke wurde im Studienprotokoll ein Unterschied in den Inzidenzen von 20% festgelegt. Betrachtet man anstelle des *odds ratios* die Risikodifferenz als Effektmaß, so liegen die Konfidenzintervalle der Risikodifferenzen (RD) aller Einzelstudien vollständig unterhalb dieser Nicht-Unterlegenheitsschranke von 20% und belegen so eine ausreichende Rejektionsprophylaxe ([Abbildung 17](#)). Aufgrund substanzieller Heterogenität (Heterogenitätstest  $p=0,05$ ;  $I^2=67\%$ ) ist der Gesamtschätzer auch für die Risikodifferenz nicht interpretierbar.

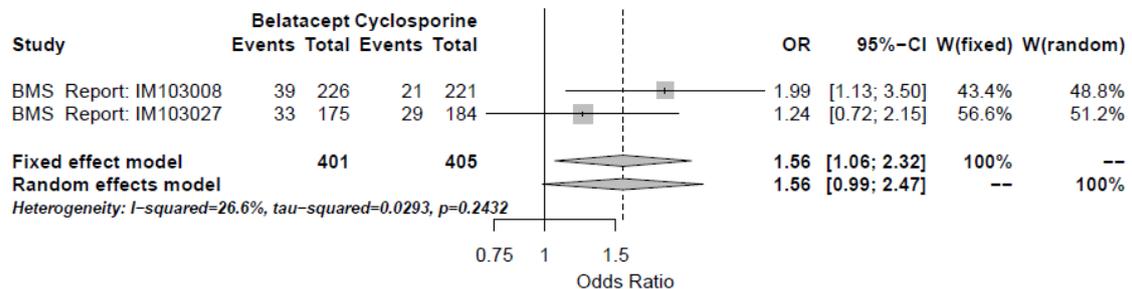
Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ 12 Monate – Risikodifferenz aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin



Diese Nicht-Unterlegenheit gilt gleichermaßen für die Ergebnisse basierend auf dem REM wie auch für die Ergebnisse denen ein FEM zugrunde liegt.

Die Meta-Analyse der AR Inzidenz über 36 Monate zeigte abweichende Aussagen bei der Verwendung eines REM bzw. eine FEM, nämlich keine statistisch signifikante Erhöhung der Rejektionsinzidenz unter Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin im REM – eine statistisch signifikante Erhöhung bei Verwendung des FEM (Abbildung 18).

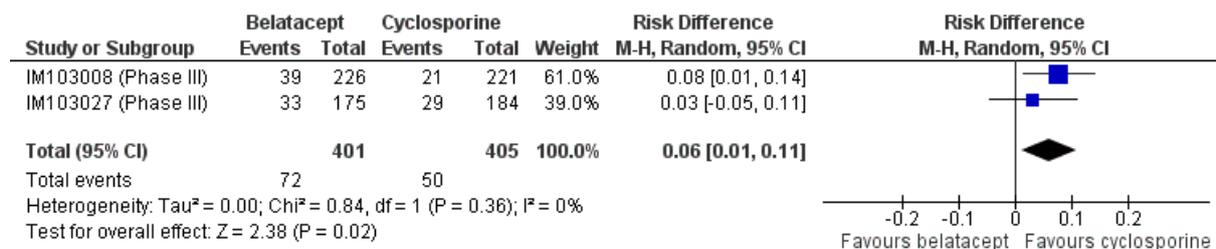
Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ 36 Monate aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin



(Werte kleiner als 1 zeigen einen positiven Effekt für Belatacept)

Die beobachtete Risikodifferenz allerdings erfüllte das Kriterium der Nicht-Unterlegenheit unabhängig von der Modellwahl (RD (Meta-Analyse 36 Monate REM: RD=0,06 95% KI[0,01; 0,11]). Somit besteht eine adäquate Abstoßungsprophylaxe mit Belatacept, belegt anhand der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Ciclosporin (Abbildung 19).

Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Akute Abstoßungsreaktionen“ 36 Monate – Risikodifferenz aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin



**4.3.1.3.1.7 Endpunkt: Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)**

Die Entwicklung eines Post-Transplant Diabetes Mellitus wurde bei allen in die Nutzenbewertung einfließenden RCT untersucht, da es sich bei dieser Komorbidität um einen wichtigen Risikofaktor handelt (12). Für die Auswertung dieses Endpunktes konnten nur Patienten berücksichtigt werden, die vor Transplantation keine diabetische Vorerkrankung hatten.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Post-Transplant Diabetes Mellitus“

Studie	Operationalisierung (PTDM = New onset of diabetes mellitus (NODM))
<b>IM103008</b>	<b>Anteil der Patienten mit PTMD</b> <i>Patienten müssen die folgenden Kriterien erfüllen, damit bei ihnen von NODM ausgegangen wird: 1) kein Diabetes-Patient bei Baseline 2) unter antidiabetischer Medikation für <math>\geq 30</math> Tage oder mindestens zwei NBZ-Tests mit einem NBZ-Wert von <math>\geq 126</math> mg/dl (7,0 mmol/l) nach Woche 4.</i>
<b>IM103027</b>	<b>Anteil der Patienten mit PTMD</b> <i>Patienten müssen die folgenden Kriterien erfüllen, damit bei ihnen von NODM ausgegangen wird: 1) kein Diabetes-Patient bei Baseline 2) unter antidiabetischer Medikation für <math>\geq 30</math> Tage <b>oder</b> mindestens zwei NBZ-Tests mit einem NBZ-Wert von <math>\geq 126</math> mg/dl (7,0 mmol/l) nach Woche 4.</i>
<b>IM103100</b>	<b>Anteil der Patienten mit PTMD</b> <i>Diabetes mellitus nach Transplantation wird definiert als der Behandlungsbedarf von Hyperglykämie mit einem oralen Medikament oder mit Insulin für insgesamt länger als vier Wochen oder HbA1c <math>&gt; 7\%</math> bei einem Patienten, bei dem vor der Transplantation kein Diabetes bekannt war.</i>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).*

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials „PTDM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
IM103008	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103100	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auch für den Endpunkt Post-Transplant Diabetes Mellitus wird das Verzerrungspotential aller Studien als „niedrig“ eingestuft. Der Patientenstatus bzgl. des Diabetes wurde anhand prä-spezifizierter Kriterien bewertet und gleicht so die fehlende Verblindung aus. Auch wenn die Operationalisierung der PTDM, die in Studie IM103100 verwendet wurde, leicht von der in den Phase III-Studien verwendeten Operationalisierung abweicht, wurden alle drei Studien in die Meta-Analyse dieses patientenrelevanten Endpunktes eingeschlossen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Ergebnisse hinsichtlich der Inzidenz von PTDM sind in [Tabelle 4-39](#) zusammengefasst. Das Auftreten eine PTDM stellt insbesondere in der Frühphase nach Transplantation einen erheblichen Störfaktor dar. Im Zeitraum der ersten 12 Monate nach Transplantation traten in allen Studien Diabetes-Neuerkrankungen häufiger unter Ciclosporin A auf. [Abbildung 20](#) und [Abbildung 21](#) zeigen die Meta-Analyse zum Vergleich beider Behandlungsgruppen zum Endpunkt PTDM nach 12 und nach 36 Monaten.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „PTDM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PTDM im Zeitraum von 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N*	Ereignis (%)		N*	Ereignis (%)			
IM103008	168	7	(4,2)	162	16	(9,9)	0,40	[0,16; 0,99]
IM103027	136	7	(5,1)	118	11	(9,3)	0,53	[0,20; 1,41]
IM103100	65	4	(6,2)	60	7	(11,7)	0,50	[0,14; 1,79]

\* Anzahl der Patienten ohne Diabetes Vorerkrankung vor Transplantation

Studie	PTDM im Zeitraum von 36 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N*	Ereignis (%)		N*	Ereignis (%)			
IM103008	168	11	(5,6)	162	18	(11,1)	0,56	[0,26; 1,23]
IM103027	136	13	(9,6)	118	11	(9,3)	1,03	[0,44; 2,39]

\* Anzahl der Patienten ohne Diabetes Vorerkrankung vor Transplantation

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt „PTDM“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

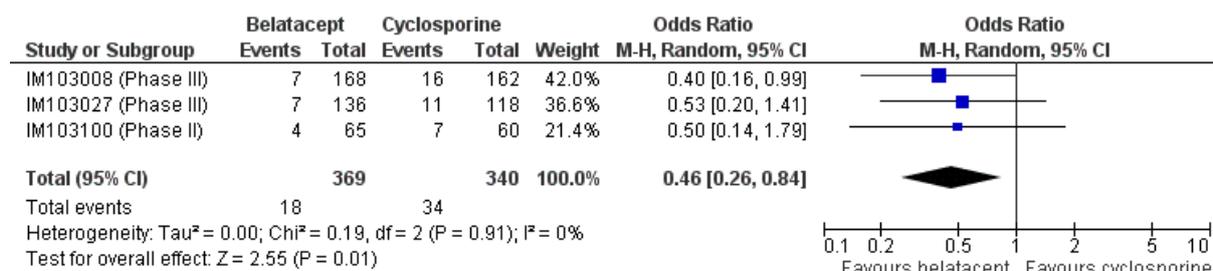
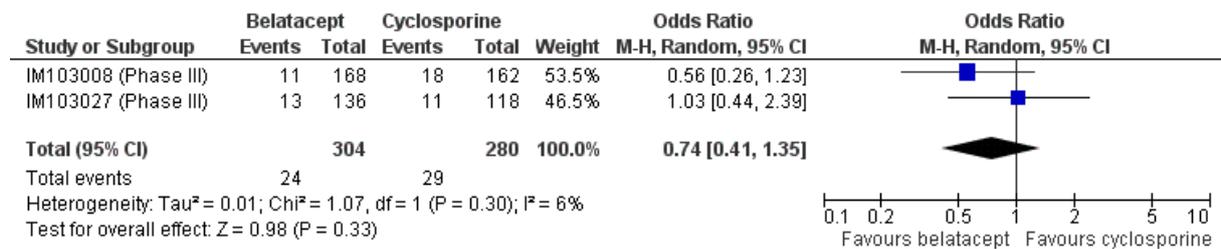


Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt PTDM nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Insgesamt zeigte sich für die Meta-Analyse der Inzidenz eines Post-Transplant Diabetes eine homogene Datenlage ( $I^2=0\%$  bzw.  $I^2=6\%$ ). Die Meta-Analysen der Inzidenz der PTDM zeigt ein Jahr nach Transplantation einen statistisch signifikanten Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A und eine 54 %-ige Reduzierung der *odds* für PTDM mit Belatacept (Abbildung 20). Langfristig schwindet dieser Vorteil von Belatacept, insbesondere unter Patienten mit ECD (Abbildung 21).

#### 4.3.1.3.1.8 Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität

Studie	Operationalisierung
<b>IM103008</b>	<b>Anteil der Patienten mit einem fatalen oder nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignis</b> <i>Kombinierter Endpunkt (definiert als adjustierter kardiovaskulärer Tod, adjustierter Myokardinfarkt, adjustierter ischämischer Schlaganfall und Revaskularisierungseingriffe [chirurgisch oder perkutan]) bis Monat 12, 24 und 36.</i>
<b>IM103027</b>	<b>Anteil der Patienten mit einem fatalen oder nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignis</b> <i>Kombinierter Endpunkt (definiert als adjustierter kardiovaskulärer Tod, adjustierter Myokardinfarkt, adjustierter ischämischer Schlaganfall und Revaskularisierungseingriffe [chirurgisch oder perkutan]) bis Monat 12, 24 und 36.</i>
<b>IM103100</b>	<b>Anteil der Patienten mit einem fatalen oder nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignis</b> <i>Diese Studie wurde nicht zur Erfassung vollständiger Daten zu schweren unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE) konzipiert. Jedoch erfüllen die unten aufgeführten Kriterien die folgende Definition eines schweren unerwünschten kardialen Ereignisses: <b>gesicherter kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall.</b></i>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
IM103008	niedrig	ja*	ja	nein	nein	niedrig
IM103027	niedrig	ja*	ja	nein	nein	niedrig
IM103100	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
* Maskierte Adjustierung durch ein Komitee						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ wird in allen Studien als niedrig eingestuft. In den Phase III Studien wurde ein unabhängiges Komitee zur Adjustierung der kardiovaskulären Endpunkte eingesetzt, das seine Bewertungen verblindet in Bezug auf die Gruppenzuteilung der Patienten durchführte. In der Phase II-Studie IM103100 wurde der kardiovaskuläre Endpunkt in nicht relevanter Weise abweichend von den übrigen operationalisiert. Die Identifizierung von Patienten, die den kardiovaskulären Endpunkt erreichten, erfolgte anhand von prä-spezifizierten *MedDRA Preferred Terms*. Trotz der leicht abweichenden Operationalisierung wurden die Ergebnisse dieser Studie in die Meta-Analyse dieses Endpunktes eingeschlossen.

Die Ergebnisse der Behandlungsgruppen der Einzelstudien für den Endpunkt „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ nach 12 Monaten und nach 36 Monaten sind in [Tabelle 4-42](#) zusammengefasst. Die zusammenfassende, vergleichende Betrachtung in der Meta-Analyse befindet sich in den Abbildungen unterhalb der Tabelle.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Zeitraum von 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	Ereignis (%)		N	Ereignis (%)			
IM103008	226	4	(1,8)	221	8	(3,6)	0,48	[0,14; 1,62]
IM103027	175	3	(1,7)	184	8	(4,3)	0,38	[0,10; 1,47]
IM103100	71	0	(0,0)	73	3	(4,1)	0,14	[0,01; 2,78]

	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Zeitraum von 36 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
Studie	N	Ereignis (%)		N	Ereignis (%)			
IM103008	226	11	(4,9)	221	12	(5,4)	0,89	[0,38; 2,06]
IM103027	175	7	(4,0)	184	11	(6,0)	0,66	[0,25; 1,73]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

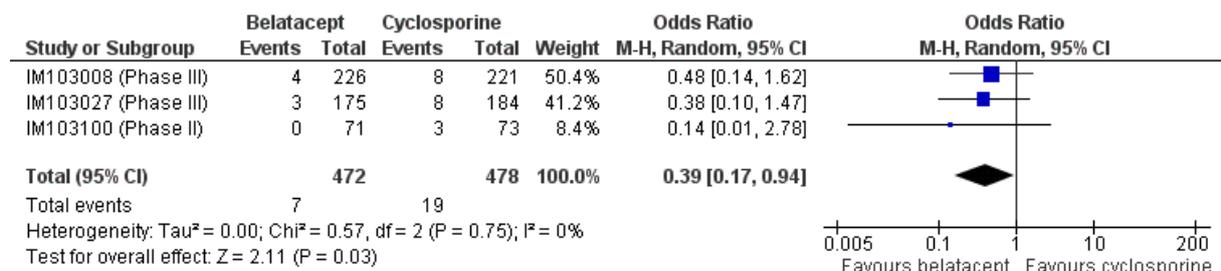
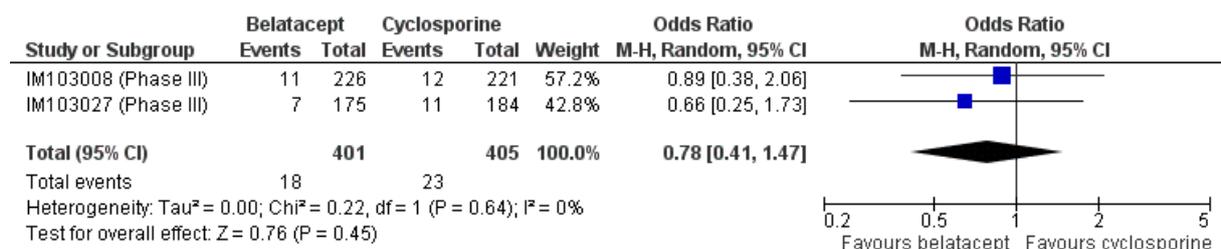


Abbildung 23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Generell erreichen 12 Monate nach Transplantation nur sehr wenige Patienten eines der in dem kombinierten Endpunkt zusammengefassten Ereignisse. Die Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität mit Belatacept gegenüber Ciclosporin A war nach 12 Monaten signifikant besser (OR 95 %-KI: 0,39 [0,17; 0,94]). (Abbildung 22) Nach 36 Monaten konnte diese Verbesserung jedoch nicht mehr statistisch signifikant aufgezeigt werden (OR 95 %-KI: 0,78 [0,41; 1,47]) (Abbildung 23).

**4.3.1.3.1.9 Endpunkt: Nebenwirkungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Der Endpunkt *Nebenwirkungen* wurde anhand der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse operationalisiert (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunktes *Safety*

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p><b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b></p> <p>jeweils operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis innerhalb der ersten 12 Monate bzw. 36 Monate nach Randomisierung (Inzidenz).</p> <p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte auf der Basis der ITT Population (alle randomisierten Patienten, die ein Transplantat erhielten), wobei behandelte Patienten der Behandlung zugeordnet wurden, die sie auch tatsächlich erhielten. Patienten, die nicht behandelt wurden, wurden der randomisierten Behandlungsgruppe zugeordnet.</p>
IM103027	<p><b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b></p> <p>jeweils operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis innerhalb der ersten 12 Monate bzw. 36 Monate nach Randomisierung (Inzidenz).</p> <p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte auf der Basis der ITT Population (alle randomisierten Patienten, die ein Transplantat erhielten), wobei behandelte Patienten der Behandlung zugeordnet wurden, die sie auch tatsächlich erhielten. Patienten, die nicht behandelt wurden, wurden der randomisierten Behandlungsgruppe zugeordnet.</p>
IM103100	<p><b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b></p> <p>jeweils operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis innerhalb der ersten 12 Monate nach Randomisierung (Inzidenz).</p> <p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte auf der Basis einer <i>as treated</i> Analyse.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
IM103008	niedrig	nein	ja	nein	nein	hoch
IM103027	niedrig	nein	ja	nein	nein	hoch
IM103100	niedrig	nein	ja	nein	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei RCT erfolgte die Meldung und Berichterstattung unerwünschter Ereignisse gemäß GCP Standards. In allen Studien wurde die Inzidenz unerwünschter Ereignisse betrachtet. Der Beobachtungszeitraum war die Zeit zwischen Randomisierung und Analyse-cut-off (12 Monate bzw. 36 Monate nach Transplantation). Das ITT-Prinzip wurde als adäquat umgesetzt eingestuft, auch wenn Patienten gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Dieses Vorgehen entspricht der methodengerechten Analyse von sicherheitsrelevanten Endpunkten. Nicht behandelte Patienten wurden so analysiert, wie sie randomisiert wurden. Dennoch wurde, aufgrund der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber, das endpunktspezifische Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen 12 Monate nach Transplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Intervention	N	Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignissen n (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis n (%)
IM103008				
Belatacept	226	100 (44,2)	13 (5,8)	225 (99,6)
Ciclosporin A	221	126 (57,0)	21 (9,5)	219 (99,1)
<i>OR [95 % KI]</i>		<i>0,60 [0,41; 0,87]</i>	<i>0,58 [0,28; 1,19]</i>	<i>2,05 [0,18; 22,82]</i>
IM103027				
Belatacept	175	113 (64,6)	26 (14,9)	174 (99,4)
Ciclosporin A	184	130 (70,7)	31 (16,8)	184 (100)
<i>OR [95 % KI]</i>		<i>0,76 [0,49; 1,18]</i>	<i>0,86 [0,49; 1,52]</i>	<i>0,32 [0,01; 7,79]</i>
IM103100				
Belatacept	71	52 (73,2)	15 (21,1)	69 (97,2)
Ciclosporin A	71	42 (59,2)	14 (19,7)	68 (95,8)
<i>OR [95 % KI]</i>		<i>1,89 [0,93; 3,83]</i>	<i>1,09 [0,48; 2,47]</i>	<i>1,52 [0,25; 9,40]</i>

Abbildung 24: Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem UE nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

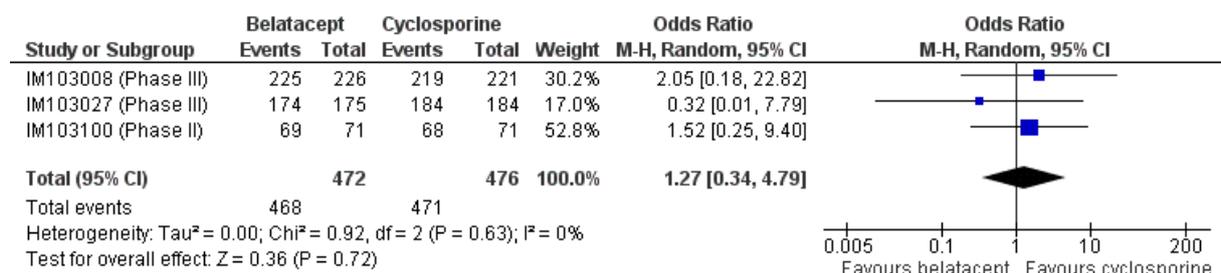
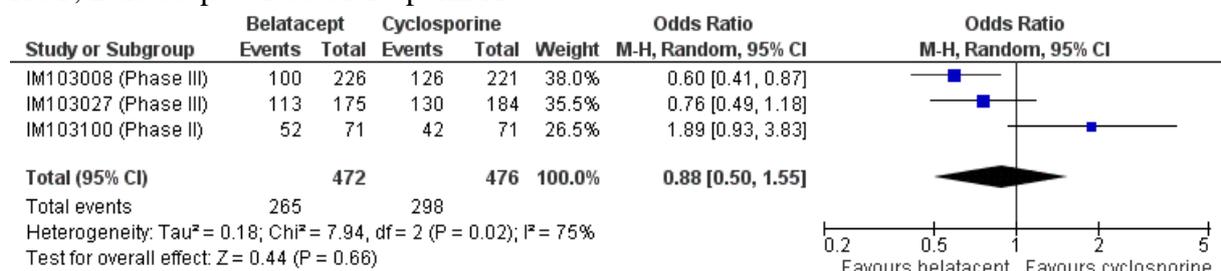


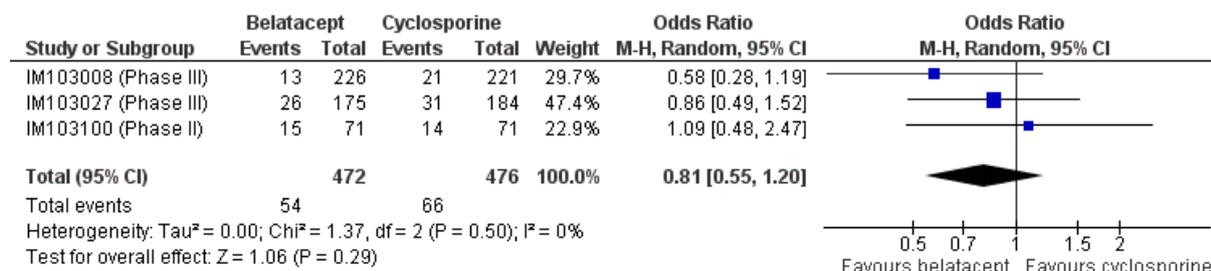
Abbildung 25 : Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



In der Meta-Analyse der RCT zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten ([Abbildung 25](#)) zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ( $p=0,02$ ;  $I^2=75\%$ ). Die Ergebnisrichtung der pivotalen Phase III Studien IM103008 und IM103027 weisen auf

einen Vorteil von Belatacept hin. Die Phase II-Studie IM103100 zeigt ein entgegengesetztes Ergebnis. Daraus ergibt sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Belatacept.

Abbildung 26: Meta-Analyse – Abbruch wegen UE nach 12 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



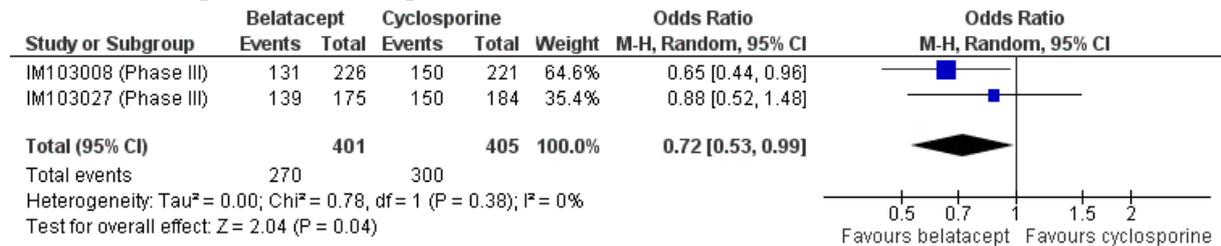
In den Meta-Analysen zum Abbruch wegen UE (Abbildung 26) sowie zum Anteil der Patienten mit mindestens einem UE (Abbildung 24) ergab sich bei homogener Datenlage kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Belatacept gegenüber Ciclosporin A.

Daten für die Endpunkte hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach 36 Monaten lagen aus zwei Studien vor (IM103008 und IM103027); sie sind in Tabelle 4-46 zusammengefasst.

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen 36 Monate nach Transplantation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

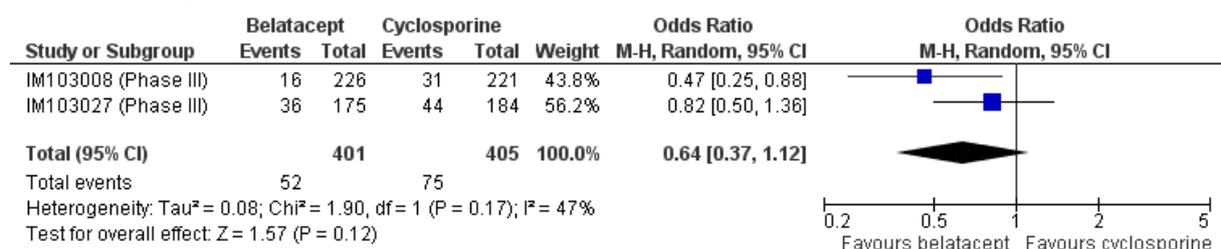
Studie Intervention	N	Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	Studienabbruch wegen unerwünsch- ter Ereignisse n (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünsch- ten Ereignis n (%)
IM103008				
Belatacept	226	131 (58,0)	16 (7,1)	225 (99,6)
Ciclosporin A	221	150 (67,9)	31 (14,0)	219 (99,1)
OR [95 % KI]		0,65 [0,44; 0,96]	0,47 [0,25; 0,88]	2,05 [0,18; 22,82]
IM103027				
Belatacept	175	139 (64,6)	26 (14,9)	174 (99,4)
Ciclosporin A	184	150 (79,3)	31 (16,8)	184 (100)
OR [95 % KI]		0,88 [0,52; 1,48]	0,86 [0,49; 1,52]	0,32 [0,01; 7,79]

Abbildung 27: Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem SUE nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



In der Meta-Analyse zum Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 36 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A (OR [95 %-KI]: 0,72 [0,53; 0,99]).

Abbildung 28: Meta-Analyse – Abbruch wegen UE nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Hinsichtlich der Studienabbrüche nach 36 Monaten zeigte die Meta-Analyse auf der Basis eines REM einen Vorteil für Belatacept, der allerdings nicht signifikant war (OR [95 %-KI]: 0,64 [0,37; 1,12]). Die Sensitivitätsanalyse auf der Basis eines Modells mit festen Effekten (Abbildung 29) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Belatacept (OR [95 %-KI]: 0,66 [0,45; 0,97]).

Abbildung 29: Sensitivitätsanalyse FEM Meta-Analyse – Abbruch wegen UE nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

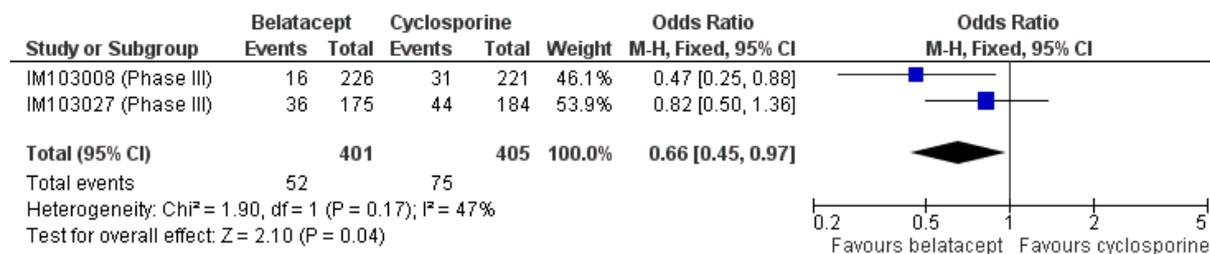
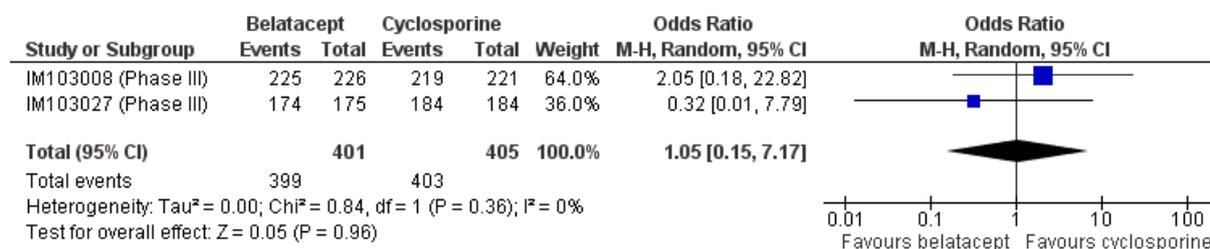


Abbildung 30: Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem UE nach 36 Monaten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE 36 Monate nach Transplantation ergab sich kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Belatacept gegenüber Ciclosporin A (Abbildung 30).

#### 4.3.1.3.1.10 Endpunkt: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)

Studie	Operationalisierung
IM103008	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das einem der folgenden 7 prä-spezifizierten MedDRA preferred terms (PT) zugeordnet werden kann: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphoproliferative disorder,</li> <li>- PT Haematological malignancy</li> <li>- PT Lymphoma</li> <li>- PT Central nervous system lymphoma</li> <li>- PT Hepatosplenic T-cell lymphoma</li> <li>- PT post transplant lymphoproliferative disorder</li> <li>- PT B-cell lymphoma</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
IM103027	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das einem der folgenden 7 präspezifizierten MedDRA <i>preferred terms</i> (PT) zugeordnet werden kann: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lymphoproliferative disorder</i>,</li> <li>- <i>PT Haematological malignancy</i></li> <li>- <i>PT Lymphoma</i></li> <li>- <i>PT Central nervous system lymphoma</i></li> <li>- <i>PT Hepatosplenic T-cell lymphoma</i></li> <li>- <i>PT post transplant lymphoproliferative disorder</i></li> <li>- <i>PT B-cell lymphoma</i></li> </ul>
IM103100	Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das dem folgenden präspezifizierten MedDRA <i>preferred term</i> (PT) zugeordnet werden kann: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>post transplant lymphoproliferative disorder</i></li> </ul>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz der PTLD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
IM103008	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
IM103100	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Operationalisierung des Endpunktes erfolgte in den Phase III Studien (IM103008 und IM103027) anhand prä-spezifizierter, nach MedDRA kodierten *preferred terms*. Abweichend davon wurden in der Phase II Studie (IM103100) lediglich ein *preferred term* zur Beschreibung des Endpunktes herangezogen. In allen Studien wird die Inzidenz der PTLD betrachtet. Anders als bei unerwünschten Ereignissen im Allgemeinen, wird das endpunktspezifische Verzerrungspotential für die Inzidenz der PTLD insgesamt als „niedrig“

eingestuft, obwohl eine Verblindung der Endpunkterheber fehlt. Diese Einschätzung beruht darauf, dass eine PTLD aufgrund der Schwere des Ereignisses zur Meldung kommen muss, unabhängig von der Kenntnis der tatsächlichen Behandlung. Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation stehen im besonderen Blickpunkt bei Arzneimittelprüfungen immunsuppressiver Therapien. Dies gilt für beide Behandlungsarme gleichermaßen. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PTLD für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Inzidenz der PTLD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

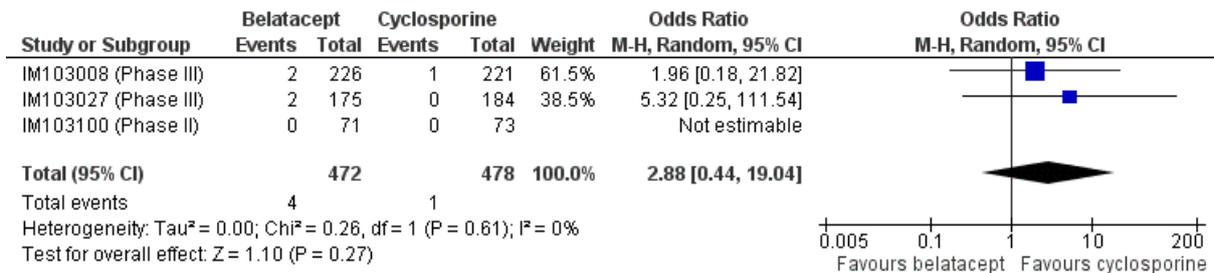
Studie	Inzidenz der PTLD im Zeitraum von 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	Ereignis	n (%)	N	Ereignis	n (%)		
IM103008	226	2	(0,9)	221	1	(0,5)	1,96	[0,18; 21,82]
IM103027	175	2	(1,1)	184	0	(0,0)	5,32	[0,25; 111,54]
IM103100	71	0	(0,0)	73	0	(0,0)	nicht schätzbar	

Studie	Inzidenz der PTLD im Zeitraum von 36 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin A				
	N	Ereignis	n (%)	N	Ereignis	n (%)		
IM103008	226	2	(0,9)	221	1	(0,5)	1,96	[0,18; 21,82]
IM103027	175	4*	(2,3)	184	1*	(0,5)	4,31	[0,48; 38,91]

\* Kein Patient hat von Monat 24 bis Monat 36 PTLD entwickelt. Bis Monat 36 hatten 2, 3 und 0 Patienten in den Gruppen Belatacept MI (höhere Intensität) und LI (geringere Intensität) bzw. Ciclosporin A eine lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation. Zwischen Monat 36 und der data lock entwickelte ein weiter mit Belatacept LI behandelter Patient PTLD. Darüber hinaus wurde vor kurzem ein Fall von PTLD nach data lock bei einem mit Ciclosporin A behandelten Patienten berichtet. Daher wurden insgesamt 2, 4, und 1 Fall von PTLD in IM103027 berichtet.

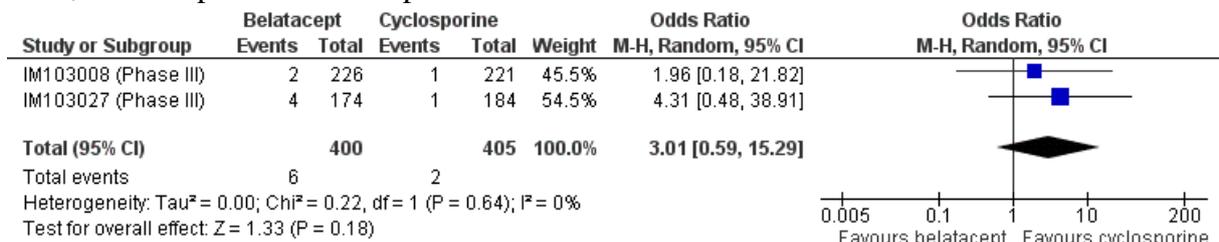
*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Abbildung 31: Meta-Analyse für den Endpunkt PTLD 12 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analyse für die Inzidenz der PTLD ergab weder nach 12 noch nach 36 Monaten einen Beleg für eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz von PTLD unter Belatacept verglichen mit Ciclosporin A (Abbildung 31, Abbildung 32). Die Zahl der Patienten mit PTLD ist insgesamt gering (Tabelle 4-49), allerdings wurden in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mehr Ereignisse in der Belatacept-Gruppe beobachtet. Diese Ergebnisse hatten zur Folge, dass die Zielpopulation im Rahmen des Labels von Belatacept von der Zulassungsbehörde eingeschränkt wurde, EBV-negative Patienten sind von der Behandlung ausgeschlossen.

Abbildung 32: Meta-Analyse für den Endpunkt PTLD 36 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



#### 4.3.1.3.1.11 Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus zwei der drei in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien vor. In jeder dieser Studien wurde der SF-36 verwendet. Obwohl auch für die dritte Studie (IM103100) die Erhebung und Analyse des SF-36 im Protokoll geplant war, war wegen einer verzögerten Ausgabe der Fragebögen die Auswertung nicht möglich.

Beim SF-36 handelt es sich um ein krankheitsübergreifendes Instrument zur Messung der Lebensqualität, das vom Patienten ausgefüllt wird. Aus den abgefragten Items ergeben sich 8 Skalen, aus denen 2 Faktorenscores (körperliche Gesundheit, psychische Gesundheit) gebildet werden, die im Weiteren als Summenscores bezeichnet werden. Höhere Werte der Scores zeigen eine höhere Lebensqualität an.

In beiden Studien, in denen der SF-36 erhoben wurde, wurde jeweils die mittlere Veränderung des Scores zu Monat 12 bzw. Monat 36 gegenüber dem Ausgangswert verglichen. Die mittleren Veränderungen sind bezüglich des Ausgangswerts adjustierte Mittelwerte.

Angesichts der Auswirkung der Transplantation auf die Lebensqualität eines *de novo* transplantierten Patienten ist es fraglich, ob der SF-36 geeignet ist, um Änderung der Lebensqualität durch die immunsuppressive Therapie von den Änderungen durch die Transplantation und des Wegfallens der Dialysepflicht zu differenzieren. In der Studie IM103-008 wurde als weiteres Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die *Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale* (MTSOSDS) eingesetzt. Die MTSOSDS ist eine Skala, die die subjektive Einschätzung der Symptomatik immunsuppressiver Therapie nach Transplantation abbildet. Sie umfasst die Patienten-Einschätzung von 59 potentiellen Symptomen immunsuppressiver Therapie und bewertet das Auftreten dieser Symptome auf einer 5-Punkte Skala von 0 (nie) bis 4 (immer) sowie die subjektive Belastung durch die Symptome, falls vorhanden, auf einer Skala von 0 (keine Belastung) bis 4 (extrem belastend). Die Analyse der MTSOSDS erfolgte mithilfe einer RIDIT-(‘relative to an identified distribution’)-Analyse. Der RIDIT einer Stichprobe wurde mit dem RIDIT einer Referenzgruppe verglichen. Als Referenzdatensatz dienten die Ergebnisse der Antworten aller Patienten zu baseline; der RIDIT der Referenzgruppe ist *per definitionem* gleich 0,5. Zu interpretieren ist der RIDIT als die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig ausgewählter Patient aus einer Gruppe einen höheren Scorewert hat als ein zufällig ausgewählter Patient der Referenzgruppe, d.h. bezüglich der Häufigkeit der Symptome oder der Belastung durch die Symptome stärker beeinträchtigt ist.

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
IM103008	<b>SF-36, Summenscores körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit</b> gemessen anhand der mittleren Veränderung des Summenscores zu Monat 12 bzw. Monat 36 zum Ausgangswert ( <i>baseline</i> ).
IM103027	<b>SF-36, Summenscores körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit</b> gemessen anhand der mittleren Veränderung des Summenscores zu Monat 12 bzw. Monat 36 zum Ausgangswert ( <i>baseline</i> ).
IM103100	<i>keine Daten vorhanden</i>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).*

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mithilfe des SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
IM103008	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch
IM103027	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch
IM103100	Keine Daten erhoben					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da der Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung des SF-36 bezogen auf die Zahl der randomisierten Patienten größer als 10% war, wurde das ITT-Prinzip nur eingeschränkt umgesetzt. Daher und aufgrund der fehlenden Verblindung wurde für beide Studien das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Auch bezüglich der Operationalisierung der Lebensqualität anhand der *Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale* (MTSOSDS), wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für SF-36 nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subskala Intervention	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Monat 12 (SD)	Adjustierte mittlere Differenz zum Ausgangswert <sup>b</sup> (SE)	Gruppenunterschied (95 % KI) p-Wert
<b>IM103008</b>						
<i>Summenscore „körperliche Gesundheit“</i>						
	Belatacept	200	42.7 (8.98)	49.6 (8.28)	7.1 (0.577)	1.6 (-0.0, 3.2)
	Ciclosporin A	192	42.2 (9.08)	47.9 (9.11)	5.5 (0.589)	0.0526
<i>Summenscore „psychische Gesundheit“</i>						
	Belatacept	200	44.3 (12.93)	50.8 (9.61)	6.8 (0.673)	1.3 (-0.6, 3.2)
	Ciclosporin A	192	44.4 (12.30)	49.5 (10.84)	5.4 (0.687)	0.1729

Studie Subskala Intervention	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Monat 12 (SD)	Adjustierte mittlere Differenz zum Ausgangswert <sup>b</sup> (SE)	Gruppenunter- schied (95 % KI) p-Wert
<b>IM103027</b>					
<i>Summenscore „körperliche Gesundheit“</i>					
Belatacept	141	43.0 (8.50)	47.0 (9.76)	3.8 (0.717)	2.0 (-0.0, 4.0)
Ciclosporin A	140	43.5 (8.24)	45.2 (8.93)	1.8 (0.719)	0.0526
<i>Summenscore „psychische Gesundheit“</i>					
Belatacept	141	46.9 (12.45)	48.5 (12.89)	1.8 (0.909)	-1.1 (-3.7, 1.4)
Ciclosporin A	140	45.3 (12.10)	48.9 (11.82)	2.9 (0.913)	0.3807
a: Zahl der Patienten in der Auswertung					
b: Zunahme der Werte im Vergleich zu Studienbeginn: Verbesserung der Lebensqualität; die Mittelwerte sind adjustiert für den Baseline-Wert.					

Tabelle 4-53: Ergebnisse für MTSOSDS nach 12 und 36 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

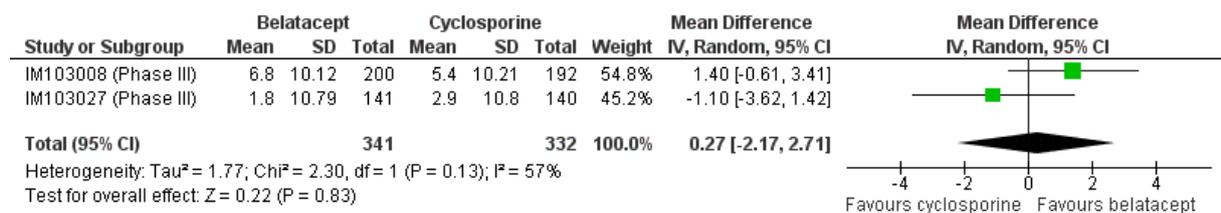
Studie Subskala Intervention	N <sup>a</sup>	Mittelwert zu Monat 12 Ridit <sup>b</sup> (SE)	Gruppenunter- schied (95% KI) p-Wert	N <sup>a</sup>	Mittelwert zu Monat 36 Ridit <sup>b</sup> (SE)	Gruppenunter- schied (95% KI) p-Wert
<b>IM103008</b>						
<i>Auftreten von Symptomen (symptom occurrence)</i>						
Belatacept	188	0,45(0,0041)	-0,026	197	0,47 (0,0042)	-.027
Ciclosporin	173	0,48(0,0046)	(-0,017; -0,034)	186	0,50 (0,0046)	(-0,465; -0,482)
<0.0001						
<i>Belastung durch Symptome(symptom distress)</i>						
Belatacept	185	0,45 (0,0040)	-0,024	196	0,47 (0,0041)	-.025
Ciclosporin	169	0,48 (0,0045)	( -0,016, -0,032)	184	0,50 (0,0046)	(-0,466, -0,483)
<0.0001						
a: Zahl der Patienten in der Auswertung						
b: Relative Probability to an Identified Distribution (Ridit) scoring. Bedeutung: ein RIDIT von 0,75 bedeutet, dass ein zufällig ausgewählter Patient aus der Behandlungsgruppe eine Chance von 75% hat einen höheren (schlechteren) Score als ein zufällig aus der Referenzgruppe ausgewählter Patient zu haben						

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mithilfe des MTSOSDS *scores* zeigen die Ergebnisse der Studie IM103008, dass im Vergleich zu Patienten, die mit Ciclosporin behandelt wurden, bei Belatacept Patienten weniger häufig Symptome der immunsuppressiven Therapie auftraten und dass die Belastung durch die Symptome als weniger schwerwiegend empfunden wurden. Dies gilt sowohl 12 Monate als auch 36 Monate nach Transplantation. Zu beiden Zeitpunkten war der Unterschied statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Daten zum SF-36 wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Abbildung 33: Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „psychische Gesundheit“ 12 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analyse zeigte hinsichtlich der Teildomäne *psychische Gesundheit* der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36, keine konsistenten Effektschätzer in den Einzelstudien. Die statistische Heterogenität ist beträchtlich ( $p=0,13$ ;  $I^2=57\%$ ). Während die Effektrichtung in der Studie IM103008, die Patienten mit SCD einschloss, Vorteile für Belatacept zeigte, zeigte sich insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und Ciclosporin A 12 Monate nach einer Transplantation.

In der Teildomäne *körperliche Gesundheit* zeigt sich in der Meta-Analyse (Abbildung 34) ein statistisch signifikanter Vorteil für Belatacept, jedoch ist es fraglich, ob dieser Unterschied als klinisch relevant bewertet werden kann. Gemäß der methodischen Diskussion um klinische Relevanz in Deutschland, nach der das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz gänzlich oberhalb von 0,2 liegen soll (Hedges'g [95%-KI]: 0,21 [0,06; 0,36]), kann in diesem Teilbereich der Verbesserung von Lebensqualität von einer grenzwertigen klinischen Relevanz ausgegangen werden.

Abbildung 34: Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“ 12 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

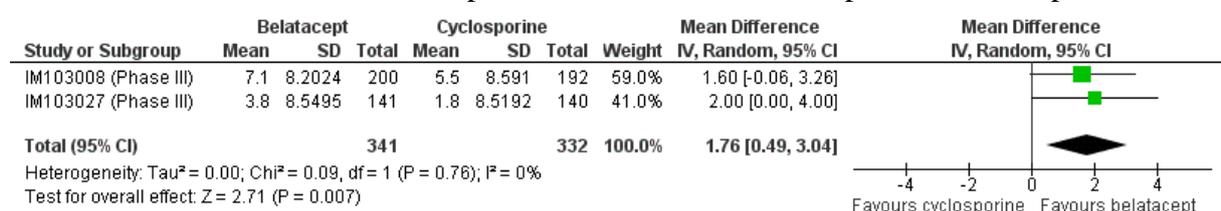
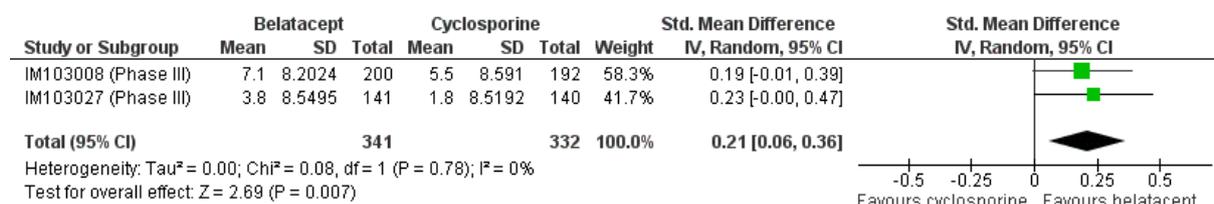


Abbildung 35: Sensitivitätsanalyse standardisierte Mittelwertdifferenz - Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“ 12 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Für die Studien IM103008 und IM103027 lagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch Daten für 36 Monate nach Transplantation vor (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für SF-36 nach 36 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subskala Intervention	N <sup>a</sup>	Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Monat 36 (SD)	Adjustierte mittlere Differenz zum Ausgangswert <sup>b</sup> (SE)	Gruppenunter- schied (95 % KI) p-Wert
<b>IM103008</b>					
<i>Summenscore „körperliche Gesundheit“</i>					
Belatacept	203	42,7 (8,98)	49,1 (9,31)	6,5 (0,612)	1,6 [-0,2; 3,3]
Ciclosporin A	190	43,3 (9,06)	47,4 (9,20)	4,9 (0,633)	0,0768
<i>Summenscore „psychische Gesundheit“</i>					
Belatacept	203	44,2 (12,93)	49,1 (10,63)	5,1 (0,732)	2,5 [0,4; 4,5]
Ciclosporin A	190	44,2 (12,30)	46,6 (11,71)	2,6 (0,756)	0,0186
<b>IM103027</b>					
<i>Summenscore „körperliche Gesundheit“</i>					
Belatacept	143	43,2 (8,35)	46,2 (9,81)	3,0 (0,757)	2,6 [0,5; 4,7]
Ciclosporin A	145	43,4 (8,18)	43,7 (10,05)	0,4 (0,751)	0,0152
<i>Summenscore „psychische Gesundheit“</i>					
Belatacept	143	46,7 (12,40)	48,2 (11,85)	1,6 (0,858)	-0,2 [-2,5; 2,2]
Ciclosporin A	145	45,1 (12,13)	47,7 (11,43)	1,8 (0,854)	0,8922

a: Zahl der Patienten in der Auswertung  
b: Zunahme der Werte im Vergleich zu Studienbeginn: Verbesserung der Lebensqualität; die Mittelwerte sind adjustiert für den Baseline-Wert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 36: Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „psychische Gesundheit“ 36 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

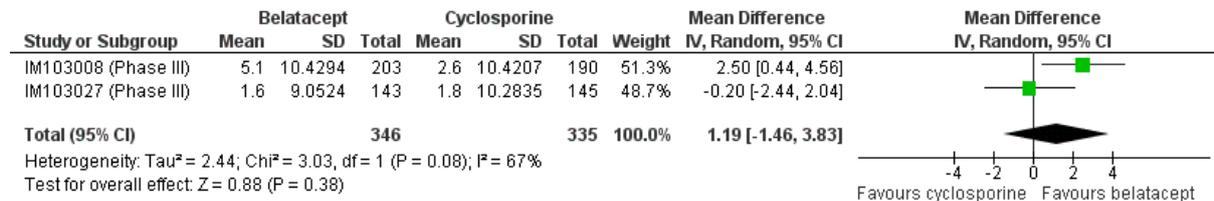
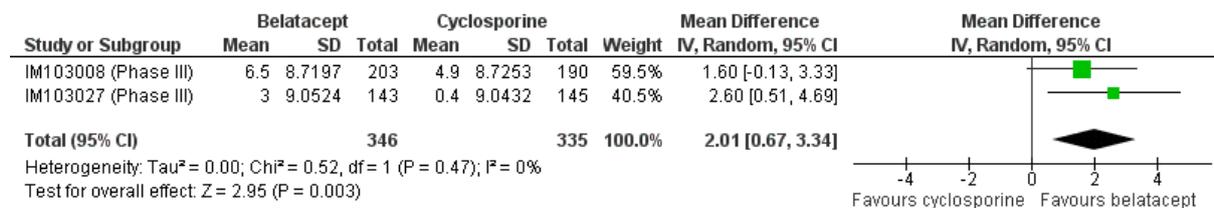


Abbildung 37: Meta-Analyse für den Endpunkt SF-36, Summenscore „körperliche Gesundheit“ 36 Monate nach Transplantation aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analyse zeigte hinsichtlich des Teilbereichs *psychische Gesundheit* der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 keine konsistenten Effektschätzer in den Einzelstudien nach 36 Monaten. Die statistische Heterogenität ist beträchtlich ( $p=0,08$ ;  $I^2=67\%$ ). Im Teilbereich *körperliche Gesundheit* zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Belatacept. Auch hier liegt das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz nicht gänzlich oberhalb von 0,2, was gemäß der methodischen Diskussion als Zeichen für eine fehlende klinische Relevanz gilt (Hedges'  $g$  [95 %-KI]: 0,23 [0,08; 0,38]).

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Subgruppenanalysen waren in den zwei Phase III Studien für die folgenden prädefinierten Strata vorgesehen:

- Geschlecht (m; f)
- Alter (< 50 Jahre.; ≥ 50 Jahre)
- Spenderkriterien (SCD; ECD)

**Generell sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen kritisch beurteilt werden. Kleine Stichproben innerhalb der Subgruppen, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das IQWiG Methodenpapier 4.0, S. 121ff) (58).**

**Diese Aspekte sollten bei der Bewertung Berücksichtigung finden. Für die in diesem Dossier dargestellten Subgruppen sei zusätzlich angemerkt, dass die subgruppenbildenden Faktoren Spenderstatus (SCD / ECD) und Alter miteinander assoziiert sind. Empfänger eines ECD Transplantats sind im Mittel älter als die der SCD Organe.**

Tabelle 4-55: Übersicht über die Verfügbarkeit von Subgruppenresultaten für die vorgesehenen Subgruppenmerkmale

Studie	Endpunkt	Geschlecht	Alter	SCD / ECD	
IM103008	Mortalität	-	-	SCD	
	Transplantatverlust	-	-	SCD	
	Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	•	•	SCD	
	Transplantatfunktion	•	•	SCD	
	CAN	•	•	SCD	
	Akute Abstoßungsreaktionen	•	•	SCD	
	PTDM	-	-	SCD	
	Kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität	-	-	SCD	
	Nebenwirkungen	•	•	SCD	
	PTLD	-	-	SCD	
	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	-	-	SCD	
	IM103027	Mortalität	-	-	ECD
		Transplantatverlust	-	-	ECD
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben		•	•	ECD	
Transplantatfunktion		•	•	ECD	
CAN		•	•	ECD	
Akute Abstoßungsreaktionen		•	•	ECD	
PTDM		-	-	ECD	
Kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität		-	-	ECD	
Nebenwirkungen		•	•		
PTLD		-	-	ECD	
Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	-	-	ECD		
IM103100	Mortalität	-	-	SCD	
	Transplantatverlust	-	-	SCD	
	Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	-	-	SCD	
	Transplantatfunktion	-	-	SCD	
	CAN	-	-	SCD	
	Akute Abstoßungsreaktionen	-	-	SCD	
	PTDM	-	-	SCD	
	Kardiovaskulärer Morbidität und	-	-	SCD	

Studie	Endpunkt	Geschlecht	Alter	SCD / ECD
	Mortalität			
	Nebenwirkungen	-	-	SCD
	PTLD	-	-	SCD
	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität	-	-	-

Während die Betrachtung der Subgruppen bezüglich Alter und Geschlecht zu einer Aufteilung jeder der Einzelstudien in die Kategorien des subgruppenbildenden Faktors führte, zog die Betrachtung des subgruppenbildenden Merkmals *donor criteria (SCD versus ECD)* eine Aufteilung des Gesamtpools der Studien in zwei Subpools nach sich: IM103008 und IM103100 für die SCD-Population und auf der anderen Seite Studie IM103027 für die Ergebnisse der ECD-Population.

Die beiden Phase III Studien lieferten für die kombinierten Endpunkte aus Patienten- und Transplantatüberleben bzw. zur Transplantatfunktion sowie für akute Abstoßungsreaktionen und CAN nach Geschlecht oder nach Alter stratifizierte Ergebnisse. Für die Subgruppenanalyse wurde eine Altersgrenze von 50 Jahren gewählt. Für die Phase II-Studie, IM103100, standen keine entsprechenden Daten zur Verfügung. In IM103100 wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt, akute Abstoßungsreaktionen nach 6 Monaten durchgeführt, allerdings wurde eine abweichende Altersgrenze gewählt.

Alle Subgruppenanalysen basieren auf 12-Monatsdaten. Die 36-Monats-Studienberichte enthalten Subgruppenresultate nur für sicherheitsrelevante Endpunkte. Sie beziehen sich nicht auf das Alter oder das Geschlecht der Studienteilnehmer. Subgruppenbildender Faktor ist hier z.B. der Status bezüglich Abstoßungsreaktionen oder der Status hinsichtlich des Studienabbruchs.

#### 4.3.1.3.2.1 Kombiniertes Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT

Tabelle 4-56: Kombiniertes Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben, stratifiziert nach Geschlecht und Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	Belatacept			Ciclosporin A			OR [95 % KI]	
	N	n	(%)	N	n	(%)		
IM103008								
Männer	146	140	(95.9)	165	156	(94.5)	0,74	[0,26; 2,14]
Frauen	80	78	(97.5)	56	49	(87.5)	0,18	[0,04; 0,90]
<50 Jahre	149	144	(96.6)	129	121	(93.8)	0,53	[0,17; 1,65]
≥50 Jahre	77	74	(96.1)	92	84	(91.3)	0,43	[0,11; 1,66]
IM103027								
Männer	129	116	(89.9)	116	96	(82.8)	0,54	[0,25; 1,14]
Frauen	46	38	(82.6)	68	60	(88.2)	1,58	[0,55; 4,56]
<50 Jahre	49	46	(93.9)	54	47	(87.0)	0,44	[0,11; 1,80]
≥50 Jahre	126	108	(85.7)	130	109	(83.8)	0,87	[0,44; 1,71]
N = Anzahl Patienten Gesamt n = Patienten- und Transplantatüberleben nach 12 Monaten (%) = n/N								

Die Meta-Analyse getrennt nach Geschlecht wird graphisch präsentiert in [Abbildung 38](#), die Meta-Analyse stratifiziert nach Alter in [Abbildung 39](#).

Abbildung 38: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A.

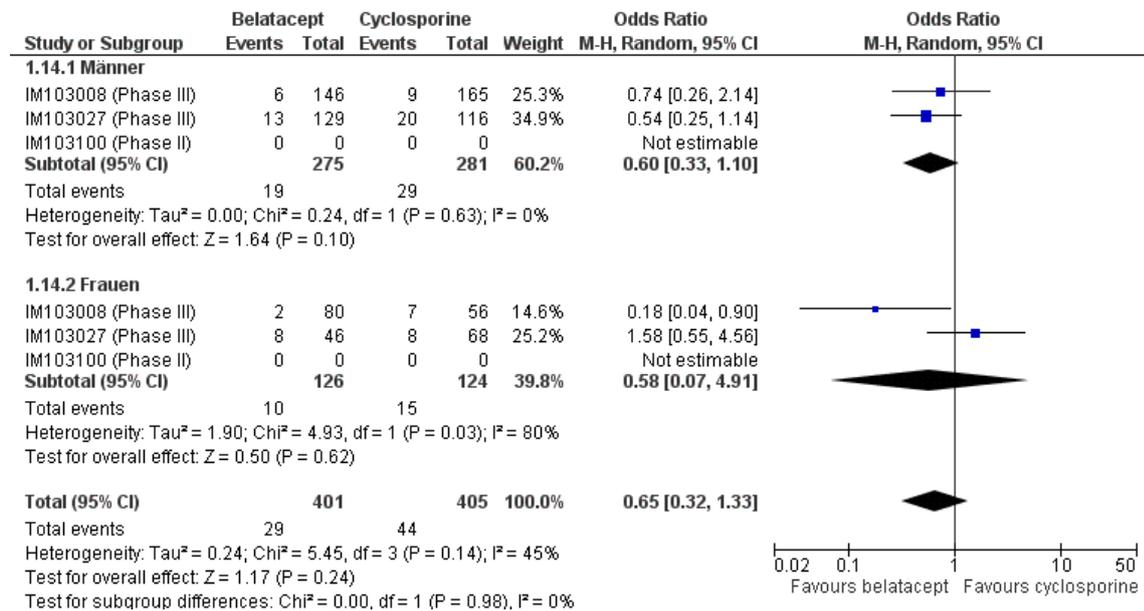
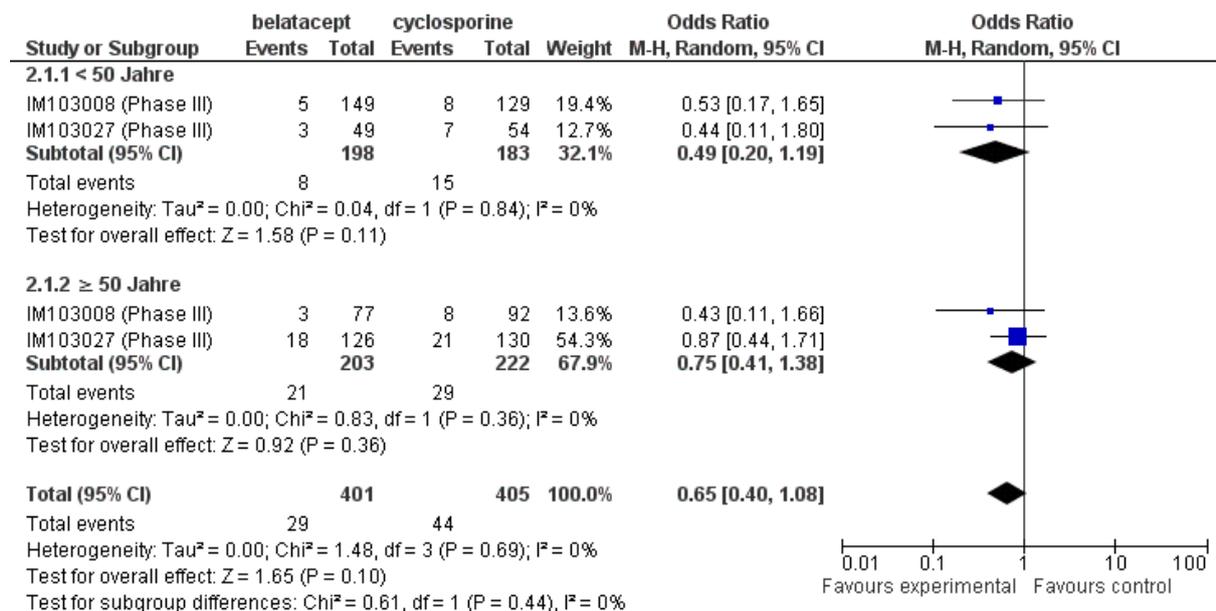


Abbildung 39: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

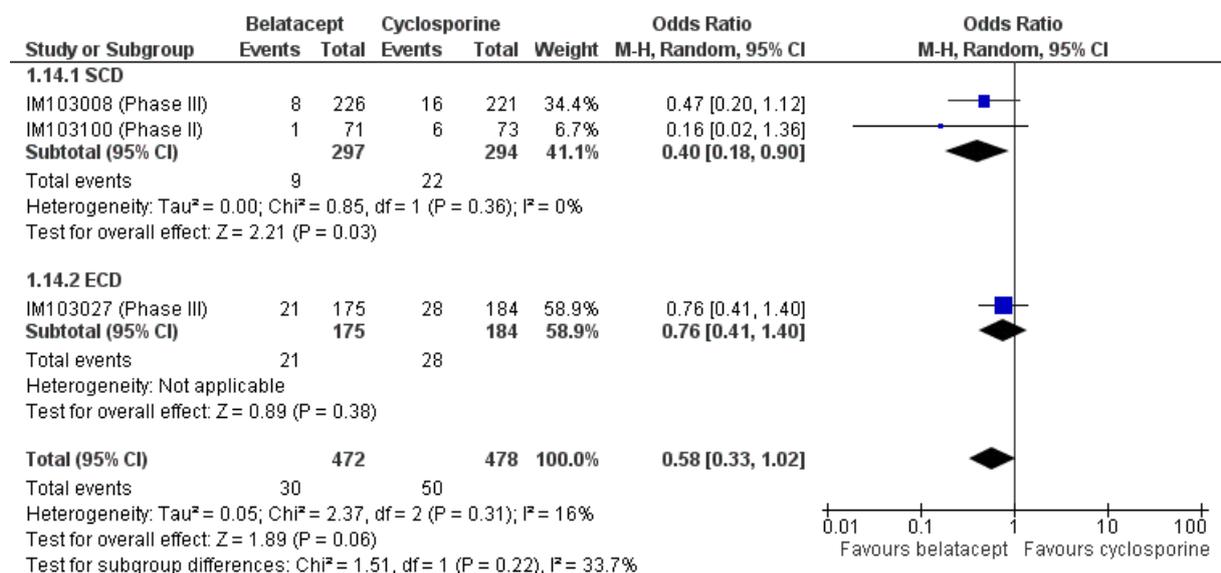


Die vorhandenen Daten zum kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ getrennt nach Geschlecht und Alter wurden mittels eines Tests auf Unterschiede zwischen den

Subgruppen untersucht. Es ergaben sich **keine statistisch signifikanten Ergebnisse** (zum Signifikanzniveau 0,2) für den Vergleich von Belatacept und Ciclosporin A ( $p = 0,98$  für Geschlecht und  $p=0,44$  für Alter) . **Damit gibt es keinen Hinweis auf eine relevante Variation des Behandlungseffekts, sowohl zwischen Männern und Frauen, als auch zwischen den Alterskategorien.**

**Auch bezüglich der Spenderkriterien ergab sich kein Hinweise auf eine Effektmodifikation (Abbildung 40).** Der Test auf Subgruppendifferenzen war nicht signifikant zu einem Niveau von 0,2 ( $p=0,22$ ;  $I^2= 33,7\%$ ).

Abbildung 40: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Patienten- und Transplantatüberleben“ nach 12 Monaten, stratifiziert nach Kriterien an die Organspender (SCD vs. ECD) aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



#### 4.3.1.3.2 Kombiniertes Endpunkt GFR stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT

Die Subgruppenergebnisse der Phase III-Studien getrennt nach Alter und Geschlecht sind in [Tabelle 4-57](#) zusammengefasst. Für die Darstellung der Ergebnisse nach Spenderkriterien sei auf [Abbildung 41](#) verwiesen.

Tabelle 4-57: Kombiniertes Endpunkt der gemessenen GFR, stratifiziert nach Geschlecht, Alter und Spenderkriterien, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	Kombiniertes Endpunkt Glomeruläre Filtrations Rate nach 12 Monaten						OR [95 % KI]		
	Belatacept			Ciclosporin A					
	N	n	(%)	N	n	(%)			
IM103008	Männer	137	71	(51.8)	159	125	(78.6)	0,29	[0,18; 0,49]
	Frauen	77	45	(58.4)	54	41	(75.9)	0,45	[0,21; 0,96]
	<50 Jahre	142	82	(57.7)	128	97	(75.8)	0,44	[0,26; 0,74]
	≥ 50 Jahre	72	34	(47.2)	85	69	(81.2)	0,21	[0,10; 0,42]
IM103027	Männer	123	91	(74.0)	112	95	(84.8)	0,51	[0,26; 0,98]
	Frauen	46	38	(82.6)	66	56	(84.8)	0,85	[0,31; 2,34]
	<50 Jahre	48	37	(77.1)	53	39	(73.6)	1,21	[0,49; 3,00]
	≥ 50 Jahre	121	92	(76.0)	125	112	(89.6)	0,37	[0,18; 0,75]

N = Anzahl Patienten Gesamt  
n = Anzahl Patienten mit mGFR  
(%) = n/N

Die Meta-Analyse getrennt nach Geschlecht wird graphisch in [Abbildung 41](#); die Meta-Analyse stratifiziert nach Alter in [Abbildung 42](#) dargestellt.

Abbildung 41: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt mGFR nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

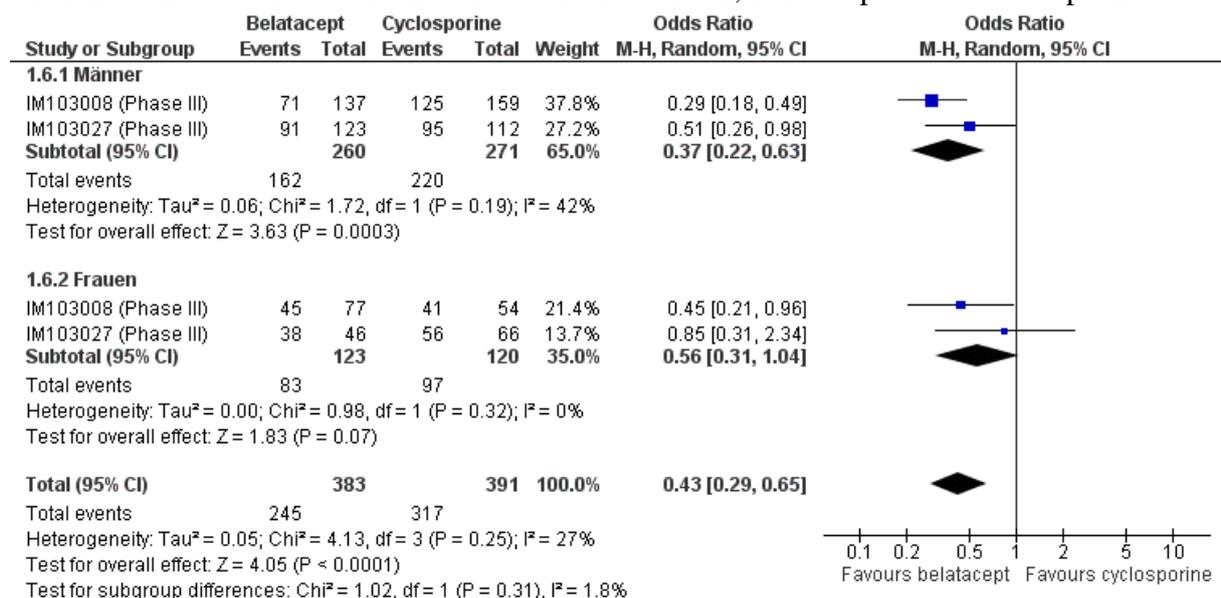
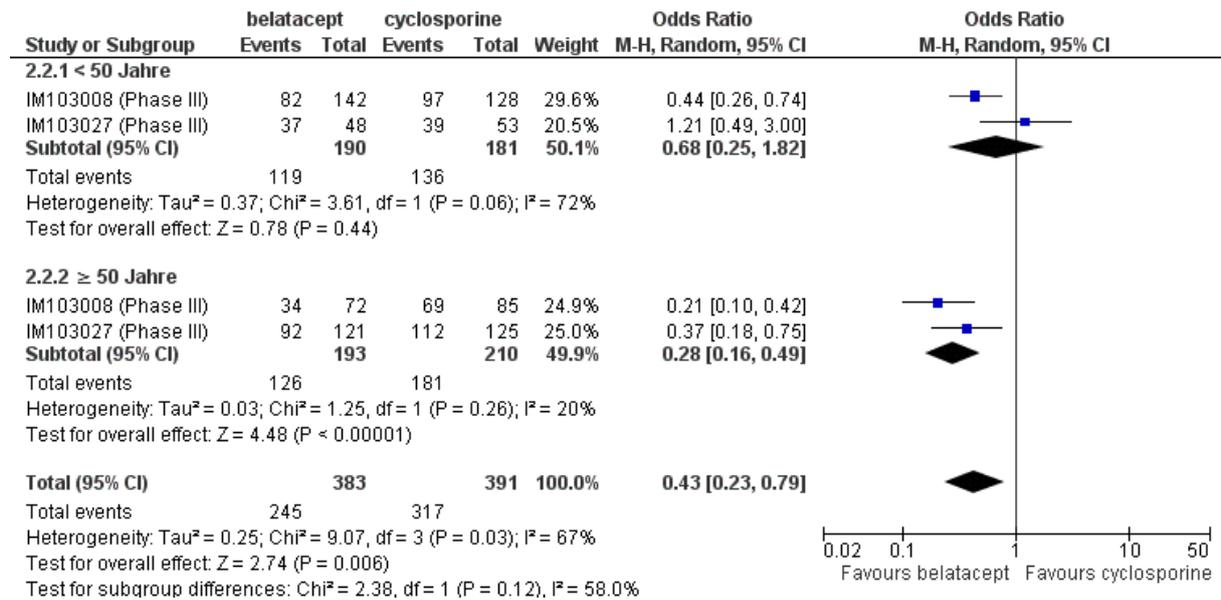


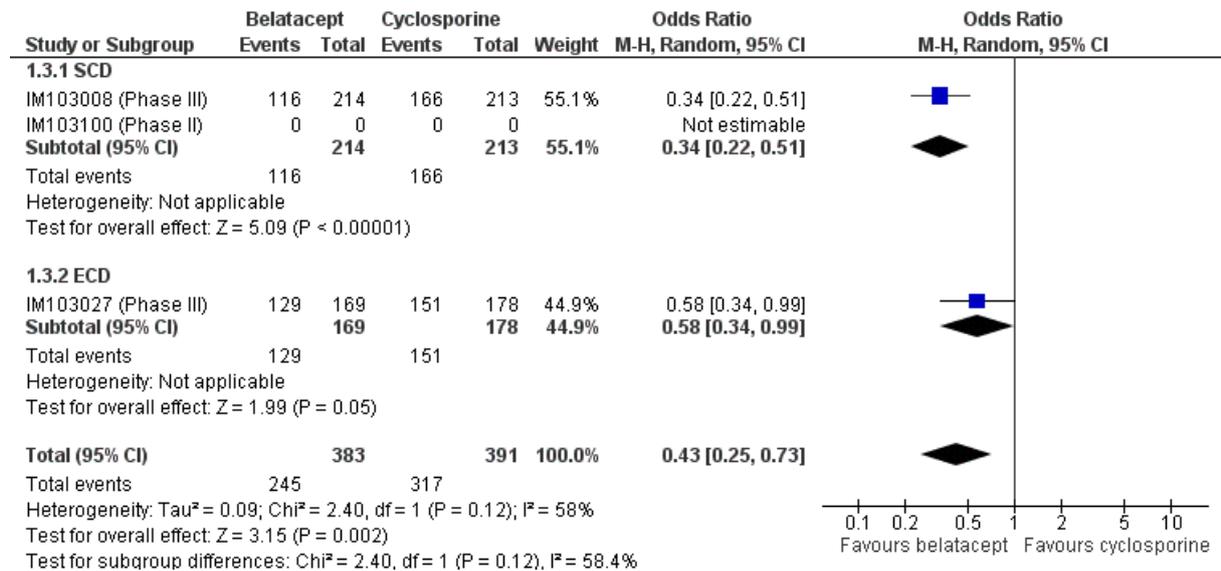
Abbildung 42: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt mGFR nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Auch bezüglich der Operationalisierung der Transplantatfunktion mittels des kombinierten mGFR Endpunktes ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das **Geschlecht** der Patienten ( $p=0,31$ ; Test auf Unterschiede zwischen den Subgruppen). Im Hinblick auf das **Alter** ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion ( $p=0,12$ ,  $I^2=58\%$ , Test auf Subgruppenunterschiede). In der Altersgruppe der Patienten ab 50 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A (OR = 0,28; 95 % KI: [0,16; 0,49]). Aufgrund beträchtlicher Heterogenität innerhalb der Gruppe der jüngeren Patienten ( $p=0,06$  Heterogenitätstest;  $I^2=72\%$ ), getrieben durch das Ergebnis der Studie IM103027 mit erweiterten Kriterien in Bezug auf die Spender (ECD), kann der Gesamtschätzer dieser Subgruppe nicht interpretiert werden.

Die Subgruppenanalyse bezüglich des **Spenderkriteriums** zeigt ebenfalls statistisch signifikant variierende Behandlungseffekte zwischen den Spenderkriterien ( $p=0,12$ ;  $I^2=58,4\%$ ; Test auf Subgruppendifferenzen) mit einem größeren Behandlungseffekt für Belatacept in der SCD-Subgruppe (OR=0,34; 95 % KI: [0,22; 0,51]). Die Behandlungseffekte waren über die Subgruppen hinweg gleichgerichtet. Sowohl Patienten, die das Organ eines Spenders nach Standardkriterien erhielten als auch Patienten, die das Organ eines Spender nach erweiterten Kriterien erhielten (OR=0,58; 95 % KI: [0,34; 0,99]), zeigten eine statistisch signifikant bessere Transplantatfunktion mit Belatacept verglichen mit Ciclosporin A.

Abbildung 43: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt mGFR nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Spenderkriterium aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



#### 4.3.1.3.2.3 Akute Abstoßungsreaktionen stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT

Wie in [Tabelle 4-58](#) dargestellt, zeigten sich hinsichtlich akuter Abstoßungsreaktionen keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen bezüglich **Alter** und **Geschlecht**. Die Interaktionstest für Geschlecht ( $p=0,51$ ;  $I^2=0\%$ ) und Alter ( $p=0,86$ ;  $I^2=0\%$ ) geben keinen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-58: Kombiniertes Endpunkt Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen stratifiziert nach Geschlecht und Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	Akute Abstoßungsreaktionen Inzidenz nach 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin				
	N	n	(%)	N	n	(%)		
IM103008	Männer	146	26	17.8	165	10	6.1	3,36 [1,56; 7,23]
	Frauen	80	13	16.3	56	6	10.7	1,62 [0,57; 4,55]
	<50 Jahre	149	24	16.1	129	7	5.4	3,35 [1,39; 8,05]
	≥ 50 Jahre	77	15	19.5	92	9	9.8	2,23 [0,92; 5,43]
IM103027	Männer	129	25	19.4	116	18	15.5	1,31 [0,67; 2,55]
	Frauen	46	6	13.0	68	8	11.8	1,13 [0,36; 3,49]
	<50 Jahre	49	6	12.2	54	9	16.7	0,70 [0,23; 2,13]
	≥ 50 Jahre	126	25	19.8	130	17	13.1	1,65 [0,84; 3,22]
N = Anzahl Patienten Gesamt n = Anzahl Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen (%) = n/N								

Trotz der nicht signifikanten Interaktionstests werden in den folgenden Abbildungen die Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter hinsichtlich des Endpunktes akute Abstoßungsreaktionen dargestellt.

Abbildung 44: Meta-Analyse der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

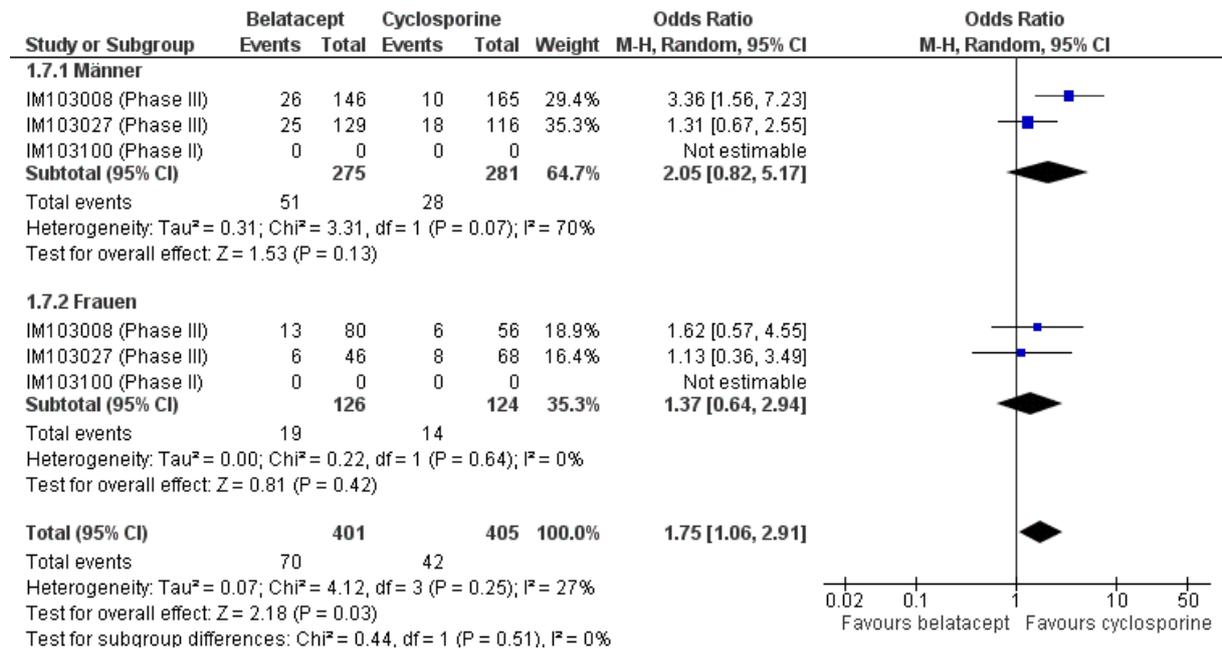


Abbildung 45: Meta-Analyse der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten, stratifiziert nach dem Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

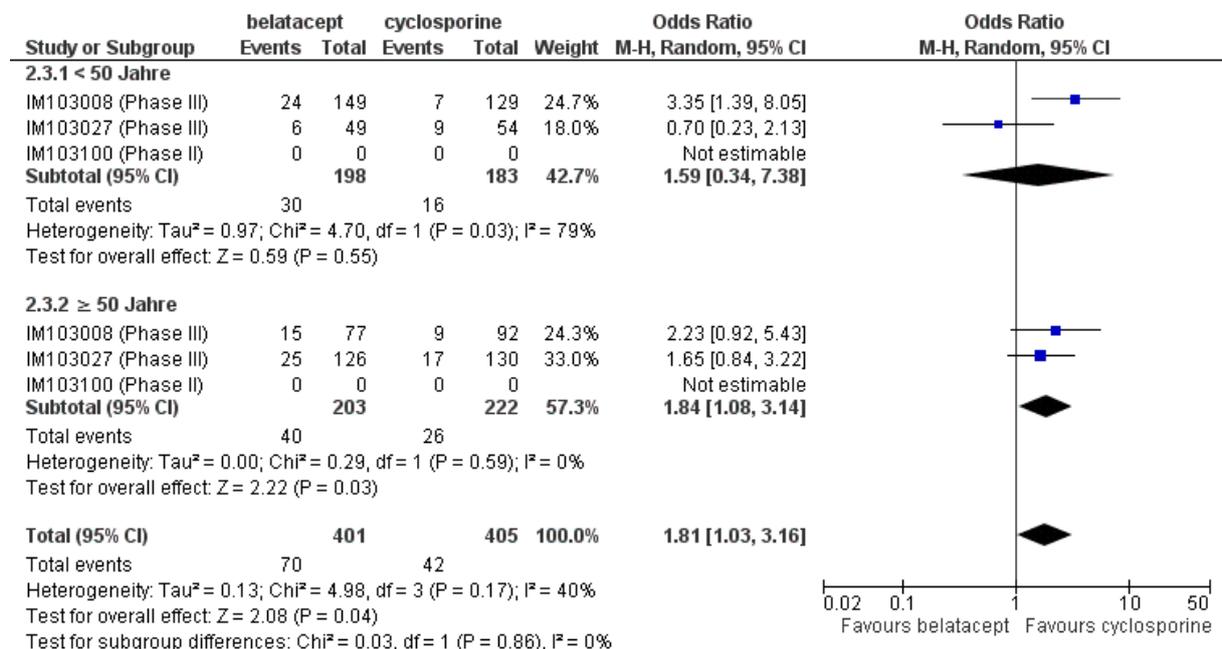
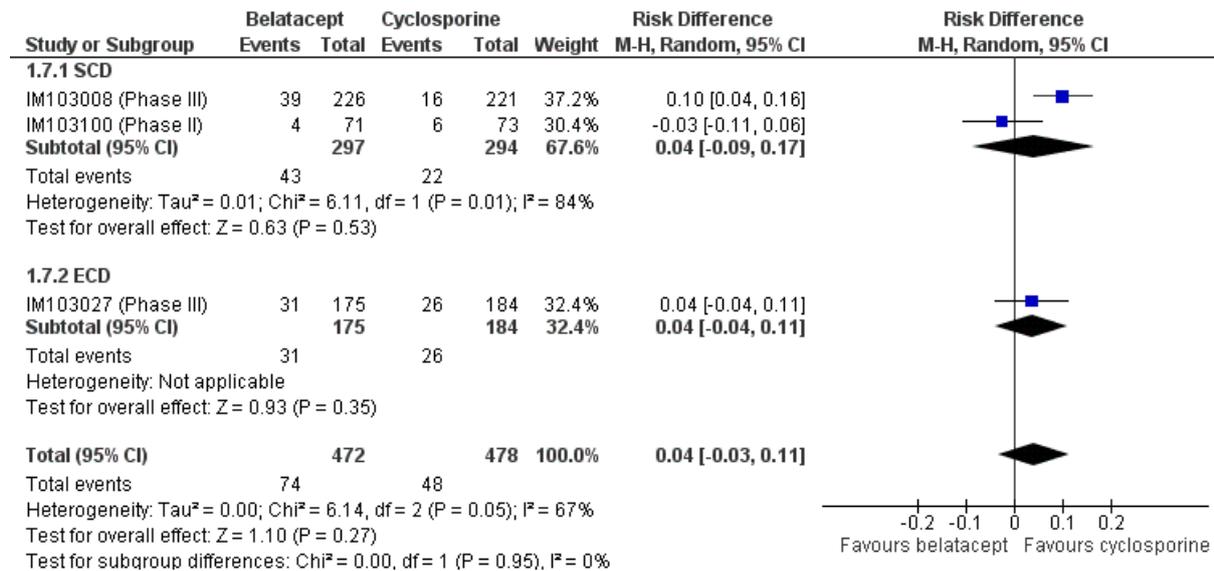


Abbildung 46: Meta-Analyse der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten, stratifiziert nach Spenderkriterien aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analyse getrennt nach **Spenderkriterium** ergibt keinen Hinweis auf einen variierenden Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen. Auffällig ist innerhalb der Subgruppe der SCD-Studien eine beträchtliche Heterogenität, die möglicherweise auf die leicht abweichende Operationalisierung des Endpunktes zurückzuführen ist.

#### 4.3.1.3.2.4 Prävalenz der Chronischen Allograft Nephropathie (CAN) stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT

Hinsichtlich der Prävalenz der Chronischen Allograft Nephropathie (CAN) ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion durch **Geschlecht** oder durch **Spenderkriterien** ( $p=0,3$  bzw.  $p=0,27$ ). In der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Subgruppe der Männer eine statistisch signifikante Reduktion der *odds* für CAN (OR 95 %-KI: 0,64 [0,44; 0,91]) während in der Subgruppe der Frauen hinsichtlich des Auftretens von CAN keine Unterschiede zwischen der Belatacept und der Ciclosporin A-Gruppe vorlagen.

Im Hinblick auf das **Alter** gab es statistisch signifikante Variationen im Behandlungseffekt von Belatacept gegenüber Ciclosporin A zwischen jüngeren (<50 Jahre) und älteren Patienten ( $\geq 50$  Jahre) ( $p=0,08$ ,  $I^2=67,4\%$ , Test auf Subgruppenunterschiede). In der Altersgruppe der Patienten unter 50 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A (OR = 0,54; 95 % KI: [0,35; 0,84]), in der Subgruppe der Patienten ab 50 Jahren war kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorhanden (OR=0,92; 95 % KI: [0,62; 1,37], [Abbildung 48](#); [Abbildung 47](#)). Die positivere CAN in der jüngeren Patientengruppe ist nicht konsistent mit anderen Effekten, z.B. die der Nierenfunktion GFR, bei der die ältere Patientengruppe einen Vorteil aufwies. Dies legt nahe, dass es sich hier um einen zufälligen Effekt handelt.

Tabelle 4-59: Prävalenz der chronischen Allograft Nephropathie (CAN), stratifiziert nach Geschlecht und Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	CAN – Prävalenz über 12 Monate						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin				
	N	n	(%)	N	n	(%)		
<b>IM103008</b>								
Männer	146	32	21,9	163	51	31,3	0,62	[0,37; 1,03]
Frauen	80	22	27,5	56	20	35,7	0,68	[0,33; 1,03]
<50 Jahre	149	36	24,2	129	44	34,1	0,62	[0,36; 1,04]
≥ 50 Jahre	77	18	23,4	90	27	30,0	0,71	[0,36; 0,84]
<b>IM103027</b>								
Männer	128	54	42,2	116	61	52,6	0,66	[0,40;1,09]
Frauen	46	26	56,5	68	34	50,0	1,03	[0,61; 2,76]
<50 Jahre	49	19	38,8	54	33	61,1	0,40	[0,18; 0,89]
≥ 50 Jahre	125	61	48,8	130	62	47,7	1,05	[0,64; 1,71]

N = Anzahl Patienten Gesamt  
n= Anzahl Patienten mit CAN  
(%)= n/N

Abbildung 47: Meta-Analyse der Prävalenz der CAN über 12 Monate, stratifiziert nach Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A

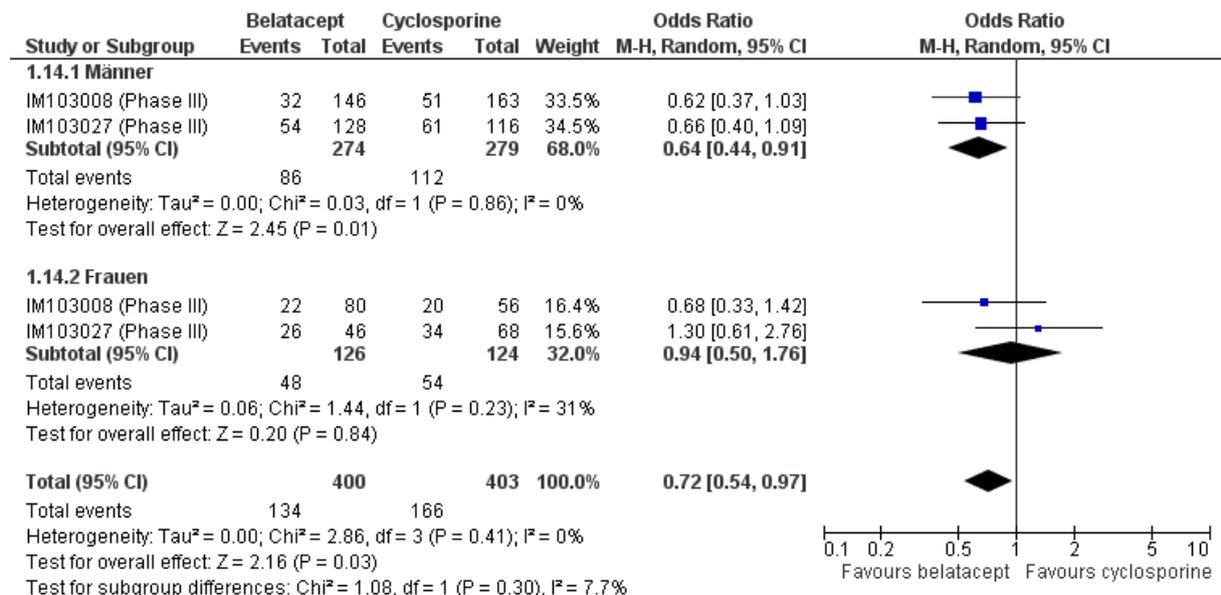
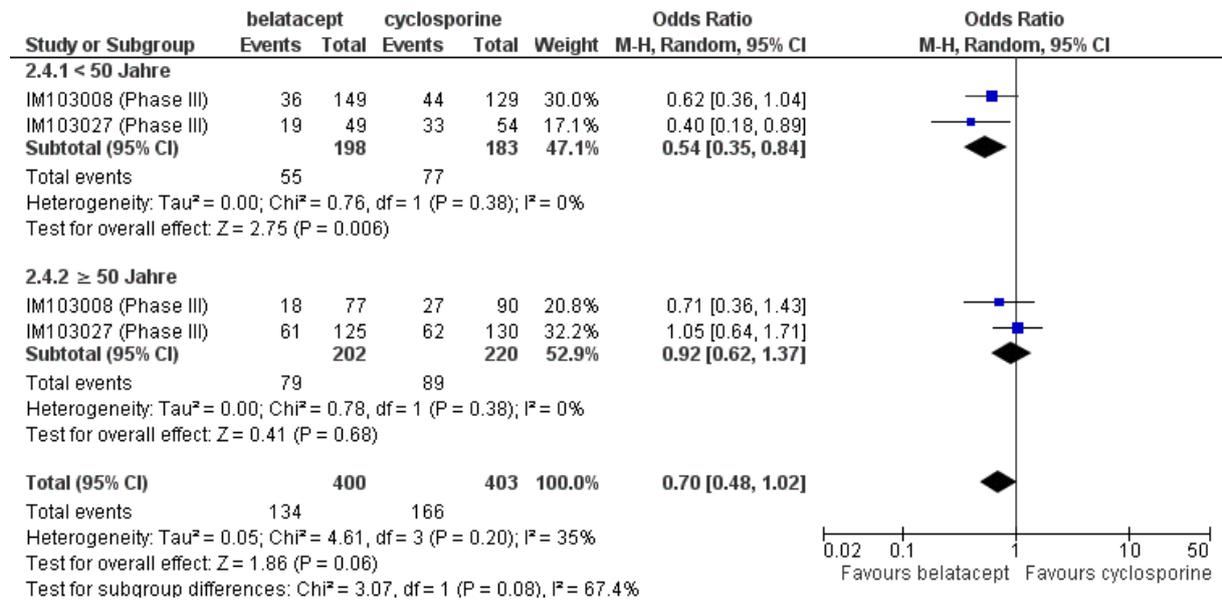
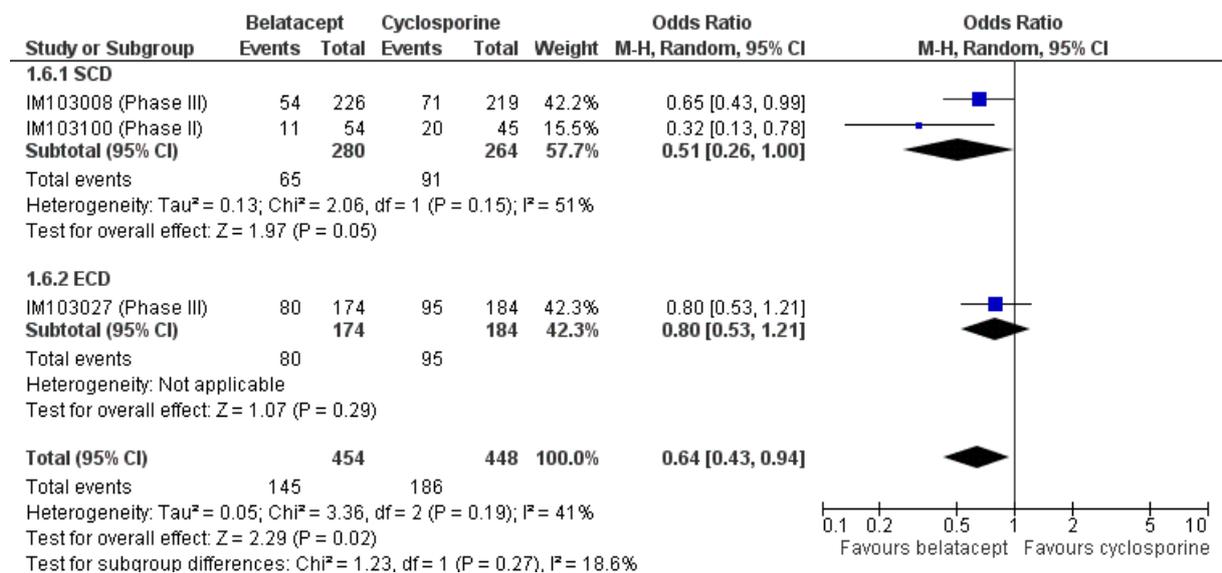


Abbildung 48: Meta-Analyse der Prävalenz der CAN über 12 Monate, stratifiziert nach Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Hinsichtlich der **Spenderkriterien** gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Effektschätzern zwischen den Subgruppen.

Abbildung 49: Meta-Analyse der Prävalenz der CAN über 12 Monate, stratifiziert nach Spenderkriterien aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



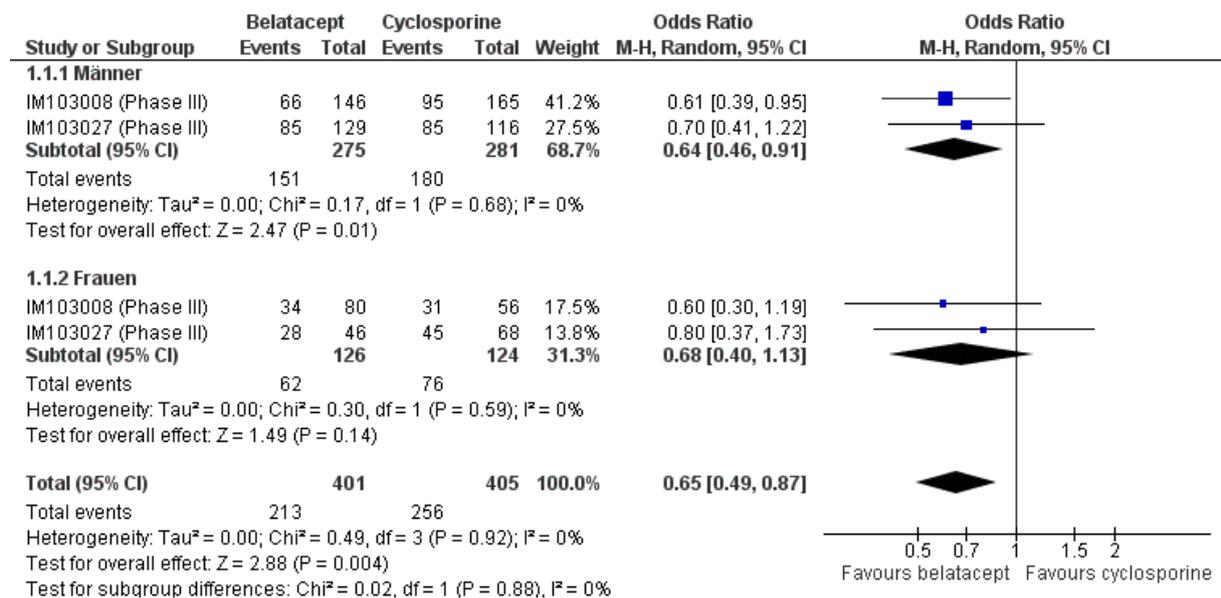
#### 4.3.1.3.2.5 Nebenwirkungen stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Spenderkriterien – RCT

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lagen für die Operationalisierung Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis Subgruppenanalysen für die Faktoren Alter und Geschlecht aus den Studien IM103008 und IM103027 vor und sind in [Tabelle 4-60](#) dargestellt. Darüber hinaus werden die Subpopulationen hinsichtlich der Spenderkriterien (SCD *versus* ECD) dargestellt.

Tabelle 4-60: Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten, stratifiziert nach Geschlecht und Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

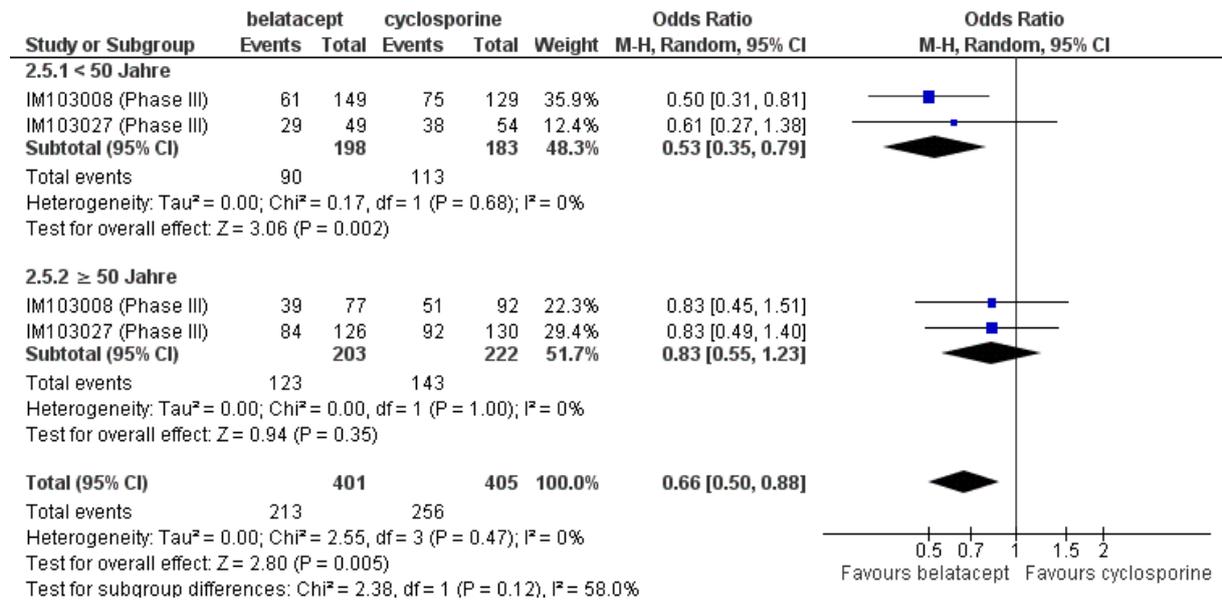
Studie Subgruppe	SUE nach 12 Monaten						OR [95 % KI]	
	Belatacept			Ciclosporin				
	N	n	(%)	N	n	(%)		
<b>IM103008</b>								
Männer	146	66	45,2	165	95	57,6	0,61	[0,39; 0,95]
Frauen	80	34	42,5	56	31	55,4	0,60	[0,30; 1,19]
<50 Jahre	149	61	40,9	129	75	58,1	0,50	[0,31; 0,81]
≥ 50 Jahre	77	39	50,6	92	51	55,4	0,83	[0,45; 1,51]
<b>IM103027</b>								
Männer	129	85	65,9	116	85	73,3	0,70	[0,41; 1,22]
Frauen	46	28	60,9	68	45	66,2	0,80	[0,37; 1,73]
<50 Jahre	49	29	59,2	54	38	70,4	0,61	[0,27; 1,38]
≥ 50 Jahre	126	84	66,7	130	92	70,8	0,83	[0,49; 1,40]
N = Anzahl Patienten Gesamt n= Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE (%)= n/N								

Abbildung 50: Meta-Analyse Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten, stratifiziert nach Geschlecht der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



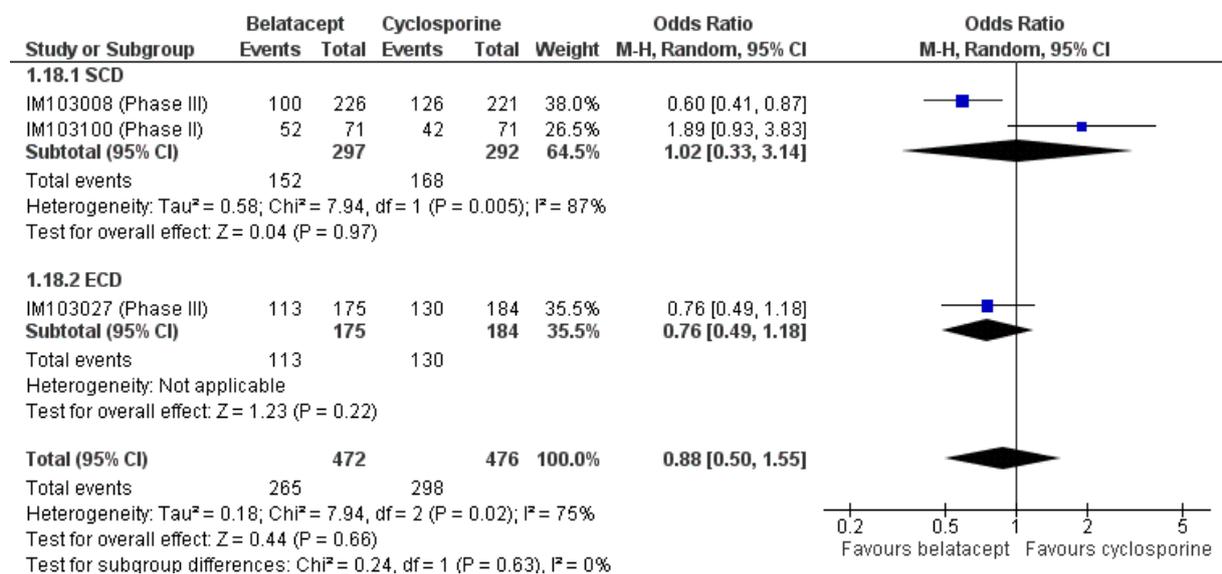
Die Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE getrennt nach **Geschlecht** (Abbildung 50) ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Faktor Geschlecht ( $p=0,88$  Interaktionstest;  $I^2=0\%$ ). Die Meta-Analyse getrennt nach **Altersgruppen** ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ( $p=0,12$  Interaktionstest;  $I^2=58\%$ ) mit einer statistisch signifikanten Reduktion der *odds* für SUE in der Altersgruppe der Patienten unter 50 Jahren (OR 95 %-KI: 0,53 [0,35; 0,79]). Auch in der Subgruppe der älteren Patienten ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE in der Belatacept Gruppe numerisch geringer als in der Ciclosporin A-Gruppe (OR 95 %-KI: 0,83 [0,55; 1,23]), der Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz (Abbildung 51).

Abbildung 51: Meta-Analyse Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten, stratifiziert nach Alter der Patienten aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



Die Meta-Analyse hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE getrennt nach **Spenderkriterien** zeigte keinen Hinweis auf eine Variation des Behandlungseffekts von Belatacept gegenüber Ciclosporin A (p=0,63 Interaktionstest; I<sup>2</sup>= 0 %).

Abbildung 52: Meta-Analyse Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten, stratifiziert nach Spenderkriterien aus RCT; Belatacept versus Ciclosporin A



**Insgesamt zeigten sich hinsichtlich aller betrachteten Endpunkte die Behandlungseffekte von Belatacept gegenüber Ciclosporin A als konsistent über die Subgruppen nach Geschlecht, Alter und Spenderkriterien. Die sich aus den Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt GFR, Prävalenz der CAN und Anteil der Patienten mit SUE ergebenden Hinweise auf unterschiedliche Effekte sind nicht als fazitrelevant anzusehen.**

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen in der Indikation Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation wurden in drei randomisierten klinischen Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geprüft: **IM103008 BENEFIT**, **IM103027 BENFIT-EXT** und der **Phase II Studie IM103100**. Zusätzlich wurde eine Meta-Analyse durchgeführt, für die Daten 12 Monate nach Transplantation sowie für die zwei Phase III Studien für 36 Monate nach Transplantation.

Einen besonderen Stellenwert in der Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept nimmt die **Nierenfunktion** (gemessen als GFR) ein. Bei der GFR handelt es sich zum einen um einen **validen Surrogatparameter** (siehe Bewertung von Sawicki 2006 zur GFR in der Hypertensiologie (3)) sowie bei der Behandlung der Niereninsuffizienz um einen **klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt**. Ein Abfall der GFR ist **direkt assoziiert** mit dem Nachlassen der Nierenfunktion. Die Werte der GFR entscheiden somit aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über die weitere Therapie, z. B. nötige Therapieveränderungen bis hin zur Re-Dialyse (4). Darüber hinaus gilt eine niedrige GFR als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtsterblichkeit (5). Des Weiteren gilt die GFR inzwischen als der verlässlichste und robusteste Parameter der frühen Post-Transplantations-Phase im Hinblick auf das Langzeitüberleben des Transplantats (z.B. (4), (6), (7), (19), (20); bei pädiatrischer Transplantation z.B. (8)). Auch konnte mit unterschiedlichen Methoden nachgewiesen werden, dass die GFR direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, weswegen sie als **patienten-relevant** einzustufen ist ((9), (10)). Die wichtige Stellung der Nierenfunktion ist auch durch die Empfehlung der Europäischen Zulassungsagentur EMA zu den primären Endpunkten in Studien zur Immunsuppression bei Organtransplantation belegt. So fordert EMA, dass die Nierenfunktion („(...) *graft (dys)-function [defined by best available clear-cut and discrete criteria]* (...)“ als primärer Endpunkt erhoben wird (11).

Tabelle 4-61: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte aus der Meta-Analyse von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Endpunkte	12 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwertdifferenz [95% Konfidenzintervall]	36 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwertdifferenz [95% Konfidenzintervall]
<b>Mortalität und Transplantatverlust</b>		
Mortalität	OR 0,47 [0,20; 1,08] Sensitivitätsanalyse FEM: OR 0,43 [0,19; 0,98]	OR 0,78 [0,45; 1,35]
Transplantatverlust	OR 0,73 [0,41; 1,31]	OR 0,93 [0,55; 1,56]
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	OR 0,58 [0,33; 1,02]	
<b>Morbidität</b>		
Nierenfunktion (GFR)	MWD 10,29 mL/min [4,21; 16,36]  <i>klinisch relevant für die errechnete GFR</i>  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> MWD 15,30 mL/min [10,98; 19,62]  <b>IM103027</b> MWD 8,00 mL/min [3,28; 12,72]  <b>IM103100</b> MWD 5,20 mL/min [-4,48; 14,88]	MWD 16,07 mL/min [5,59; 26,56]  <i>klinisch relevant für die errechnete GFR</i>  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> MWD 21,40 mL/min [16,18; 26,62]  <b>IM103027</b> MWD 10,70 mL/min [5,32; 16,08]
Nierenfunktion (Kombinierter Endpunkt GFR)	OR 0,43 [0,25;0,73]  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> OR 0,34 [0,22; 0,51]  <b>IM103027</b> OR 0,58 [0,34; 0,99]	

<b>Endpunkte</b>	<b>12 Monate</b> <b>OD = Odds Ratio</b> <b>MWD=Mittelwertdifferenz</b> <b>[95% Konfidenzintervall]</b>	<b>36 Monate</b> <b>OD = Odds Ratio</b> <b>MWD=Mittelwertdifferenz</b> <b>[95% Konfidenzintervall]</b>
CAN	OR 0,64 [0,43; 0,94]  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> OR 0,65 [0,43; 0,99]  <b>IM103027</b> OR 0,80 [0,53; 1,21]  <b>IM103100</b> OR 0,32 [0,13; 0,78]	
Akute Abstoßungsreaktionen	OR 1,53 [0,78; 3,02]	OR 1,56 [0,99; 2,47]
PTDM	OR 0,46 [0,26; 0,84]	OR 0,74 [0,41; 1,35]
KV Morbidität und Mortalität	OR 0,39 [0,17; 0,94]	0,78 [0,41; 1,47]
<b>Nebenwirkungen</b>		
Unerwünschte Ereignisse	OR 1,27 [0,34; 4,79]	OR 1,05 [0,15; 7,17]
Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	OR 0,81 [0,55; 1,20]	OR 0,64 [0,37; 1,12] Sensitivitätsanalyse FEM: OR 0,66 [0,45; 0,97]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	OR 0,88 [0,50; 1,55]	OR 0,72 [0,53; 0,99]
PTLD	OR 2,88 [0,44; 19,04]	OR 3,01 [0,59; 15,29]
<b>Lebensqualität</b>		
SF-36 Summenscore „psychische Gesundheit“	MWD: 0,27 [-2,17; 2,71]	MWD:1,19 [-1,46; 3,83]
SF-36 Summenscore „körperliche Gesundheit“	MWD: 1,76 [0,49; 3,04] <i>klinisch nicht relevant</i>	MWD: 2,01 [0,67; 3,34] <i>klinisch nicht relevant</i>

### Mortalität und Transplantatverlust

#### **Gleichwertiges Patienten- und Transplantatüberleben nach 12 und 36 Monaten von Belatacept gegenüber Ciclosporin A**

Klinische Studien in der Immunsuppression nach Nierentransplantation, mit Laufzeiten bis zu drei Jahren, können nur sehr bedingt statistisch signifikante Ergebnisse zu den schweren Ereignissen Tod und Transplantatverlust erbringen. Die Anwendung von Belatacept ist mit einer, wenn auch nicht statistisch signifikanten, Verlängerung des Gesamtüberlebens nach

einer Transplantation verbunden. Unter Belatacept-Therapie zeigt sich ein gegenüber Ciclosporin A **vergleichbares Patientenüberleben** sowohl 12 Monate als auch 36 Monate nach Transplantation (*Odds-Ratio* (OR) [95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,47 [0,20; 1,08]) bzw. 0,78 [0,45; 1,35]). Dieser Trend war 12 Monate nach Transplantation deutlicher ausgeprägt. Eine Sensitivitätsanalyse zeigte, dass abhängig von der Modellwahl für die Meta-Analyse (FEM versus REM), dieser Vorteil von Belatacept statistisch signifikant war (OR [95 %-KI] der FEM-Meta-Analyse: 0,43 [0,19; 0,98]).

Subgruppenanalysen getrennt nach Spenderkriterien sind lediglich für das Patientenüberleben nach 12 Monaten möglich und zeigen keine relevanten Variationen im Behandlungseffekt von Belatacept. Sowohl für Standard Spenderkriterien (OR [95 %-KI] der SCD Meta-Analyse: 0,43 [0,14; 1,35]) als auch für erweiterte Spenderkriterien (OR [95 %-KI] IM103027: 0,51 [0,15; 1,74]) zeigten sich beide Therapieoptionen gleichwertig im Hinblick auf das Patientenüberleben 12 Monate nach Transplantation

Der **Transplantatverlust** stellt ein sehr schwerwiegendes Ereignis für den Patienten dar, da er an die Dialyse (verbunden mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko) zurückkehren oder sich einer Re-Transplantation (ebenfalls mit erhöhten Risiken) unterziehen muss. Durch die Anwendung von Belatacept lässt sich die Wahrscheinlichkeit für einen Verlust des Transplantats vermindern, allerdings ist das Ergebnis, wie auch bei der Mortalität, nicht statistisch signifikant. Die Analyse zum Verlust des Transplantats erbrachte vergleichbare Ergebnisse in beiden Gruppen, sowohl 12 Monate (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,73 [0,41; 1,31]) als auch 36 Monate nach Transplantation (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,93 [0,55; 1,56]). Für die Subgruppen in Bezug auf Standard- bzw. erweiterte Spenderkriterien ergaben sich weitgehend homogene Effekte (4.3.1.3.2)

Für die Subgruppen in Bezug auf Standard bzw. erweiterte Spenderkriterien ergaben sich weitgehend homogene Effekte: OR [95 %-KI] der SCD Meta-Analyse: 0,58 [0,21; 1,63] bzw. OR [95 %-KI] ECD Meta-Analyse 0,81 [0,40; 1,66].

Da Mortalität und Transplantatverlust sehr seltene Ereignisse im Zeitraum von 36 Monaten sind, wurden diese beiden Ereignisse in einem sog. kombinierten Endpunkt zusammengefasst. Belatacept zeigte vergleichbare Ergebnisse wie Ciclosporin A hinsichtlich des **Überlebens mit einem funktionierendem Transplantat (kombinierter Endpunkt)** sowohl 12 als auch 36 Monate nach Transplantation. Auch der kombinierte Endpunkt zeigt einen positiven Trend für Belatacept, allerdings ohne statistisch signifikant zu sein. So ergab sich in der Meta-Analyse der Daten nach 12 Monaten ein OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,58 [0,33; 1,02] und nach 36 Monaten ein OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,78 [0,52; 1,17]. Auch hier zeigte die Meta-Analyse in der Sensitivitätsanalyse (mit Fixed Effect Model, FEM) einen statistisch signifikanten Vorteil von Belatacept nach 12 Monaten.

Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben nach 12 Monaten zeigten konsistente Effekte für die Subgruppen hinsichtlich Geschlecht, Alter und Spenderkriterien ( $p=0,98$ ,  $p=0,36$  sowie  $p=0,22$ ; Tests auf Subgruppenunterschiede).

## Morbidität

### **Belegter Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A bezüglich der besseren Transplantatfunktion sowohl 12 als auch 36 Monate nach Transplantation – für alle gewählten Operationalisierungen der Transplantatfunktion**

Die glomeruläre Filtrationsrate hat wie weiter oben ausgeführt eine zentrale Bedeutung bei der Bewertung immunsuppressiver Therapien nach Nierentransplantation, insbesondere im Hinblick auf die Nachhaltigkeit des Therapieeffektes. Die GFR ist ein aussagekräftiger Endpunkt, der zuverlässig und unmittelbar die Transplantatfunktion abbildet und weiterhin als prognostischer Faktor für den langfristigen Erhalt der Transplantatfunktion und das Patientenüberleben gilt ((6), (4), (19), (20)). **Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführten Meta-Analysen bestätigten sowohl 12 Monate als auch 36 Monate nach Transplantation eine statistisch signifikante bessere Transplantatfunktion unter Belatacept gegenüber Ciclosporin A anhand der gemessenen und errechneten glomerulären Filtrationsrate.** Die GFR in der Belatacept-Gruppe war um 10,29 mL/min (12 Monate) bzw. 16 mL/min (36 Monate) höher als in der Ciclosporin A-Gruppe (MWD [95 %-KI] der Meta-Analyse nach 12 Monaten: 10,29 [4,21; 16,36], MWD [95 %-KI] der Meta-Analyse nach 36 Monaten: 16,07 [5,59; 26,56]). Es konnte nachgewiesen werden, dass der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen einen **klinisch relevanten Unterschied** darstellt (sowohl der Punktschätzer als auch das gesamte Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz liegt oberhalb einer approximierten Irrelevanzgrenze). Die Irrelevanzgrenze wurde auf der Basis eines klinisch relevanten Unterschiedes für den Einzelpatienten (10 mL/min) in Anlehnung an ein vom IQWiG vorgestelltes Verfahren hergeleitet (*Formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen*). Auch hinsichtlich des kombinierten GFR-Endpunktes, der als kategorisierter Endpunkt ein Relevanzkriterium auf individueller Patientenebene bereits beinhaltet, zeigte sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: 0,43 [0,25; 0,73])

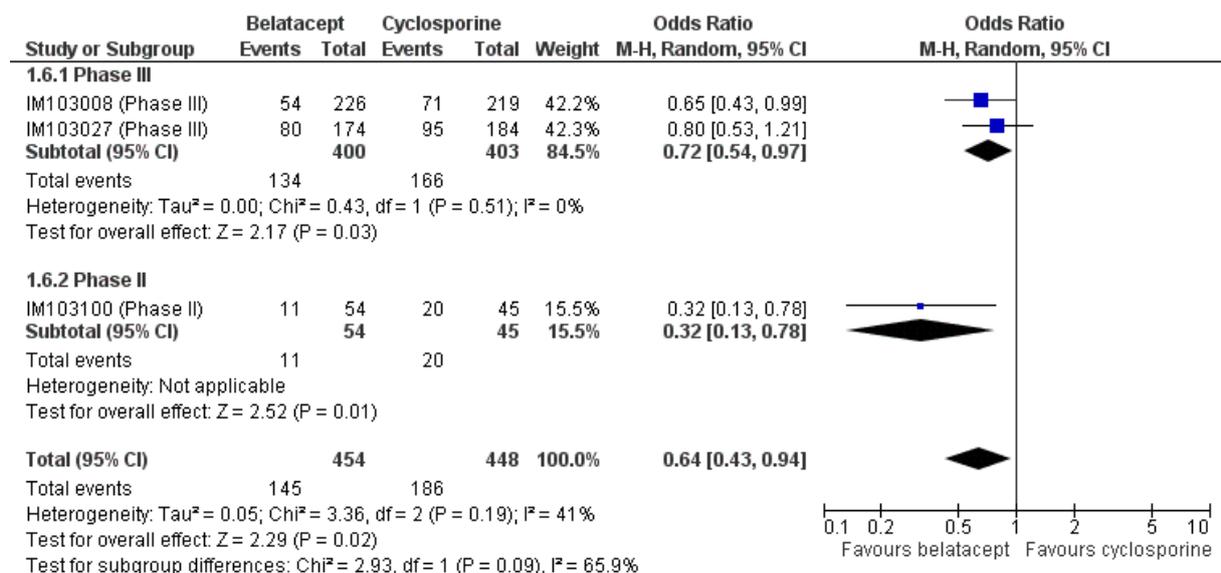
Subgruppenanalysen ergaben keine relevanten Effektmodifikationen durch die Faktoren Geschlecht, Alter oder Spenderkriterien. Auch wenn Interaktionstests bezüglich der Faktoren Alter und Spenderkriterien signifikant zum Niveau 0,2 waren, so waren die Unterschiede für den Faktor Spenderkriterien quantitativer Natur und der Behandlungseffekt von Belatacept gegenüber Ciclosporin A signifikant besser über alle Subgruppen hinweg. Für den Faktor „Alter“ ergab sich ein OR [95 %-KI] der Meta-Analyse für Patienten <50 Jahre von 0,68 [0,25; 1,82], gegenüber einem OR [95 %-KI] der Meta-Analyse für Patienten ≥50 Jahre von 0,28 [0,16; 0,49].

**Aufgrund dieser Ergebnisse kann der Zusatznutzen der deutlich besseren GFR-Werte als erheblich für die gesamte Zielpopulation angesehen werden.**

## Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A bezüglich der Prävalenz der Chronischen Allograft Nephropathie (CAN) nach 12 Monaten

Bezüglich dieses hauptsächlich histologisch bestätigten Endpunktes zeigte sich bei mäßig heterogener Datenlage ( $p=0,19$ ;  $I^2=41\%$ ) eine statistisch signifikante Reduktion der *odds* für CAN mit Belatacept gegenüber Ciclosporin A von 36 % (*odds ratio* der Meta-Analyse = 0,64 - 95 % KI [0,43; 0,94]). Die Heterogenität wurde insbesondere durch die Studie IM103100 getrieben, in der der Endpunkt leicht abweichend operationalisiert wurde und in der ein größerer Effekt zugunsten Belatacept beobachtet wurde als in den Phase III-Studien. Auch die getrennte Betrachtung der homogeneren Phase III-Studien (IM103008, IM103027) ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A. Zusammenfassend war somit eine geringere Prävalenz von CAN in allen drei Studien 12 Monate nach Transplantation nachweisbar. Hier findet die bei Funktionstestung (GFR) belegte Überlegenheit von Belatacept eine Entsprechung auf der Ebene der feingeweblichen (histopathologischen) Untersuchung. Dies kann als Beleg für einen geringen Zusatznutzen bewertet werden.

Abbildung 53: Ergebnisse für den „Endpunkt CAN“ für Phase II und Phase III Studien



## Akute Abstoßungen: ausreichende Abstoßungsprophylaxe von Belatacept sowohl nach 12 als auch nach 36 Monaten

Hinsichtlich akuter Abstoßungsreaktionen in der Initialphase nach Transplantation zeigte sich die Behandlung mit Ciclosporin A überlegen, allerdings war der Unterschied in der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nicht statistisch signifikant. OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: 1,53 [0,78; 3,02], 36 Monate: 1,56 [0,99; 2,47]. Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführte Meta-Analyse stützt den bereits in den Einzelstudien erbrachten Nachweis einer ausreichenden Abstoßungsprophylaxe durch Belatacept. Alle Studien haben demnach die vorab festgelegten Nicht-Unterlegenheitskriterien für Belatacept gegenüber

Ciclosporin A erfüllt. Sowohl Punktschätzer als auch obere Konfidenzgrenze für die Risikodifferenz lagen unterhalb der Nicht-Unterlegenheitsschranke. Diese Aussagen treffen gleichermaßen auf beide Studienpools hinsichtlich Spenderkriterien zu. Die Punkt und Intervallschätzer für das Effektmaß Risikodifferenz (RD) lauten wie folgt – in den Studien wird eine Nicht-Unterlegenheitsschranke von 20 % festgelegt:

12 Monate: RD (Meta-Analyse REM) 95 % KI: 0,04 [-0,03; 0,11]

36 Monate: RD (Meta-Analyse REM) 95 % KI: 0,06 [0,01; 0,11]

Das etwas höhere **Auftreten akuter Abstoßungen** bei der Behandlung mit Belatacept ist von untergeordneter Relevanz, da Abstoßungen bereits seit Jahren als gut therapierbar gelten und ohne Auswirkungen auf das Langzeitüberleben des Organs bleiben (59). Trotz einer etwas höheren Inzidenz von akuten Abstoßungen war die GFR bei Belatacept-Patienten während der gesamten Studienzeit von 36 Monaten höher als bei Ciclosporin A-Patienten und Belatacept-Patienten mit akuter Abstoßung hatten bessere GFR als Ciclosporin A-Patienten ohne akute Abstoßung. Es gibt somit keinen Beleg oder Hinweis für einen größeren Schaden von Belatacept gegenüber der Vergleichsmedikation.

### **Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Auftretens eines Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität innerhalb der ersten 12 Monate nach Transplantation von Belatacept gegenüber Ciclosporin A**

Die Inzidenz von PTDM im ersten Jahr nach der Transplantation war durch Belatacept gegenüber Ciclosporin A **statistisch signifikant reduziert** (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: OR 0,46 [0,26; 0,84]). Nach drei Jahren war die Überlegenheit von Belatacept nicht mehr signifikant (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 36 Monate: OR 0,74 [0,41; 1,35]). Allerdings stellt das Neuauftreten von Diabetes Mellitus nach Transplantation (PTDM) speziell in der Frühphase nach Nierentransplantation einen erheblichen Störfaktor in der Behandlung des nierentransplantierten Patienten dar, da die medikamentöse Einstellung des Diabetes parallel zu der Anpassung der immunsuppressiven Therapie stattfinden muss. 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.

Kardiovaskuläre 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 (60). Hinsichtlich des kombinierten **Endpunktes Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität** zeigten sich unter Belatacept Vorteile gegenüber Ciclosporin: 12 Monate nach Transplantation war die Inzidenz kardiovaskulärer Endpunkte gegenüber Ciclosporin A statistisch signifikant reduziert (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: 0,39 [0,17; 0,94]). Drei Jahre nach der Transplantation waren die Inzidenzen nicht mehr signifikant verschieden OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 36 Monate: 0,78 [0,41; 1,47]. Auch hier gilt, dass von einem beträchtlicher

Zusatznutzen aufgrund der Werte im ersten Jahr nach Transplantation ausgegangen werden kann.

Wie bereits bei (12) beschrieben, kann zusammenfassend gesagt werden, dass ein Nutzen und ein Zusatznutzen in diesen Endpunkten vorliegen, da nach 12 Monaten die Belataceptbehandlung bessere kardiovaskuläre und metabolische Risikoprofile, einen niedrigeren Blutdruck und niedrigere Lipidwerte sowie eine geringere Rate an neuen Diabeteserkrankungen im Vergleich zur Ciclosporin A-Behandlung aufweist. Dies führt zu der Bewertung eines beträchtlichen Zusatznutzens in diesen Endpunkten.

### **Nebenwirkungen**

#### **Gleichwertigkeit von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A bei Nebenwirkungen – jedoch Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bei SUEs**

Hinsichtlich der Endpunkte zu **unerwünschten Arzneimittelwirkungen**, die in allen Studien berichtet wurden, zeigte sich beim Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach 12 Monaten eine bedeutsame Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung. Während die beiden Phase III Studien auf einen Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A und somit einen Nutzen von Belatacept im Hinblick auf die Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse schließen ließ, war das Ergebnis der Phase II Studie gegenläufig. Aufgrund der heterogenen Datenlage ergibt sich **kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Belatacept**. Hinsichtlich der Endpunkte Studienabbruch wegen UE, sowie Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte die Meta-Analyse keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Belatacept. In den beiden Phase III Studien waren auch 36-Monatsdaten für unerwünschte Ereignisse verfügbar. Die Meta-Analyse der 36 Monatsresultate dieser Studien zeigte einen kleinen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept bezüglich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95 %-KI]: 0,72 [0,53; 0,99]). Hinsichtlich des Endpunktes Studienabbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate der UE zeigten die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und somit keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Belatacept. (61)

Die positiven Ausprägungen bei den SUEs nach 36 Monaten können als Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gewertet werden.

#### **Kein Beleg für einen Schaden im Vergleich zu Ciclosporin A für die Inzidenz von Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)**

Die PTLD stellt eine sehr schwerwiegende Nebenwirkung unter Immunsuppression dar und wird deswegen gesondert ausgewertet. In Bezug auf die Inzidenzraten der als PTLD zusammengefassten Ereignisse, liefert die Meta-Analyse keinen Beleg oder Hinweis auf einen Schaden durch Belatacept. Bei einer allgemein sehr niedrigen Zahl an PTLD-Fällen ist die Zahl in der Belatacept-Gruppe höher als in der Ciclosporin A-Gruppe, der Unterschied ist

jedoch nicht statisch signifikant OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: OR 2,88 [0,44; 19,04] (36 Monate: OR 3,01 [0,59; 15,29]).

Dem potentiellen Risiko einer PTLD wurde durch den Ausschluss von Patienten mit negativer Epstein-Barr-Virus-Serologie in der Fachinformation von Nulojix- begegnet. Weitere potentielle Risiken, wie z.B. Infektionen, sind angemessen durch Vorsichtsmaßnahmen in der Nulojix-Fachinformation adressiert worden (1).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lieferten die Meta-Analysen der beiden pivotalen Studien für den Teilaspekt der **psychischen Gesundheit keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Nutzen von Belatacept**. Hinsichtlich des Teilaspekts der **körperlichen Gesundheit** zeigt sich sowohl nach 12 als auch nach 36 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität mit Belatacept gegenüber Ciclosporin A. Es ist jedoch fraglich, ob die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen von klinischer Relevanz sind.

Die Belege für den Nutzen und Relevanz der Effekte bezüglich der obengenannten Zielvariablen sind konsistent über **Patientensubgruppen** hinsichtlich der Spendercharakteristika, sowie Alter und Geschlecht. Es ließen sich keine relevanten Subgruppen-Effekte zeigen.

### **Fazit**

Angesichts der hohen Beweissicherheit der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien und der Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte lässt sich für Belatacept gegenüber Ciclosporin A ein medizinischer Zusatznutzen feststellen. Dieser liegt begründet in folgenden Nachweisen:

- Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A bezüglich der besseren Transplantatfunktion (sowohl 12 als auch 36 Monate nach Transplantation) – für alle gewählten Operationalisierungen der Transplantatfunktion.
- Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A bezüglich der Prävalenz der CAN nach 12 Monaten.
- Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A bezüglich des Auftretens von Post-Transplant Diabetes sowie bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität 12 Monate nach Transplantation. Zusammenfassend kann man sagen, dass nach 12 Monaten die Belataceptbehandlung bessere kardiovaskuläre und metabolische Risikoprofile, einen niedrigeren Blutdruck und niedrigere Lipidwerte sowie eine geringere Rate an neuen Diabeteserkrankungen im Vergleich zur Ciclosporinbehandlung aufweist (12). Die 36-Monats-Daten zeigen ebenfalls diesen positiven Trend, jedoch keine statistisch signifikante Bestätigung – der Studienpool mit den 36-Monatsresultaten umfasste nur zwei Studien.

- Hinweis auf einen Zusatznutzen bei SUEs

Neben den Endpunkten, für die ein Zusatznutzen belegt ist, konnte auch nachgewiesen werden, dass Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A bei weiteren wichtigen Endpunkten eine Gleichwertigkeit bzw. Nicht-Unterlegenheit zeigen kann. Dies trifft zu für die Endpunkte Tod und Transplantatverlust (einzeln und kombiniert), akute Abstoßungsreaktionen, Nebenwirkungen allgemein (inkl. PTLD) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Belege für den Nutzen und Relevanz der Effekte bezüglich der o.g. Endpunkte sind konsistent über **Patientensubgruppen** hinweg, hinsichtlich Spendercharakteristika, sowie Alter und Geschlecht. Es gab keine Evidenz für relevante Effektmodifikationen.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt > – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es werden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von &lt;Endpunkt&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Entfällt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Entfällt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Entfällt.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

Entfällt.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).*

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-G](#).

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Entfällt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Entfällt

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Entfällt.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt > – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt >

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Entfällt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.*

Enfällt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt [4.3.1.3.1.2](#).*

Enfällt.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte [4.3.2.1](#), [4.3.2.2](#) und [4.3.2.3](#)) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Enfällt.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten [4.3.1](#) und [4.3.2](#) präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien und entsprechen der **Evidenzstufe Ib**. Die Studien beinhalten direkte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A, ein Immunsuppressivum aus der Klasse der Calcineurin-Inhibitoren (CNI). In diesem Dossier wurde der medizinische Nutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A basierend auf einer **umfassenden Meta-Analyse** aller relevanter klinischen Phase II/III-RCT dargelegt und damit die positive Risiko-Nutzen-Bewertung der Zulassungsbehörden auf höchster Evidenzstufe untermauert. Die

Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3).

Die methodische Qualität der Studien wurde anhand ihrer Verzerrungsaspekte auf Studienebene geprüft. Die Randomisierung wurde jeweils durch die Computer-Generierung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt, die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte verdeckt durch ein zentrales Telefonsystem. Diese Schritte bilden die Basis für die Strukturgleichheit zwischen den zu vergleichenden Interventionsgruppen. Somit ist in allen Studien die grundlegende Voraussetzung für einen Kausalitätsnachweis gegeben.

Das Fehlen einer Verblindung für den Vergleich Belatacept gegen Ciclosporin A war medizinisch und durch die unterschiedlichen Darreichungsformen begründet. Aus medizinischer Sicht waren diese Blutspiegel-abhängige Dosierung von Ciclosporin A und die so erforderliche regelmäßige Messung des Blutspiegels. Jedoch wurden in Planung und Durchführung der Studien erhebliche Anstrengungen unternommen, um zumindest die **Verblindung der Endpunkterheber** sicherzustellen und so mögliche Ursachen für Verzerrungen auszuschließen. So wurden Endpunkte verblindet, durch ein unabhängiges Komitee adjustiert (*Data Monitoring Committee*), Biopsien zentral durch einen hinsichtlich der Behandlungsgruppen verblindeten Pathologen extern bewertet. Schließlich wurde ein Zentrallabor genutzt, um die Messungen der GFR verblindet durchzuführen und auszuwerten. Diese Maßnahmen wurden unterstützt durch die **objektive Messbarkeit** der Zielkriterien (Patienten- und Transplantatüberleben, GFR, bioptisch-gesicherte Abstoßungen) und Präspezifikation der Kriterien zur Definition der Endpunkte. Für weniger objektive Endpunkte, wie z.B. unerwünschte Ereignisse oder gesundheitsbezogene Lebensqualität, konnte die Möglichkeit einer Verzerrung wegen der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden und wurden entsprechend diskutiert.

Für einzelne Endpunkte wurde die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund einer eingeschränkt adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips diskutiert. **Alle Analysen wurden auf der Basis der ITT Population mit der Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung vorgenommen.** Für gemessene und errechnete GFR war der Nichtberücksichtigungsanteil bei den Analysen erhöht. Eine nur grenzwertige Erhöhung des Nichtberücksichtigungsanteils (16 %) sowie eine strukturelle Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen machte eine mögliche Verzerrung unwahrscheinlich. Die plausible Ersetzung fehlender Werte, die innerhalb der Einzelstudien durch Sensitivitätsanalysen als robust bestätigt wurden, erlaubte valide Aussagen bezüglich der Parameter zur gemessenen und errechneten GFR.

**Die verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant.** Nach dem Patientenüberleben stellt das Transplantatüberleben den bedeutendsten morbiditätsbezogenen patientenrelevanten Endpunkt dar. Gleiches gilt konsequenterweise für die Zusammenfassung dieser Endpunkte zu einem kombinierten Endpunkt. Beide Komponenten sind aus der klinischer Sicht und der Perspektive von Patienten von nahezu vergleichbarer Bedeutung und als Komposit im klinischen Alltag interpretierbar. **Akute Abstoßungsreaktionen** hingegen haben im Laufe der Entwicklung der immunsuppressiven Behandlung, speziell als Endpunkt

klinischer Interventionsstudien nach Nierentransplantation, an Gewicht verloren. Da aber nach wie vor eine adäquate Abstoßungsprophylaxe die Voraussetzung für den langfristigen Erfolg der Therapie darstellt, hat dieser Endpunkt immer noch seine Bedeutung und ist patientenrelevant. **Im Mittelpunkt heutiger Behandlungsansätze steht der langfristige Erhalt der Nierenfunktion.** Die Nierenfunktion einer Transplantatniere lässt sich zuverlässig mit der gemessenen oder der errechneten glomerulären Filtrationsrate (GFR) abbilden. Bei der GFR handelt es sich zum einen um einen **validen Surrogatparameter** (siehe Bewertung bei Sawicki (3) zur GFR in der Hypertensiologie) sowie zusätzlich um einen **klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt** in der Immunsuppression nach Nierentransplantation. Die klinische Relevanz der GFR ist unbestritten, da ein Abfall der GFR **direkt assoziiert** ist mit dem Nachlassen der Nierenfunktion. Die Werte der GFR entscheiden aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über die weitere Therapie, z.B. über nötige Therapieveränderungen bis hin zur (Re-)Dialyse bei definierten GFR-Werten (z.B. (4)). Darüber hinaus gilt eine niedrige GFR als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtsterblichkeit (5). Des Weiteren gilt die GFR inzwischen als der verlässlichste und robusteste Parameter der frühen Post-Transplantations-Phase im Hinblick auf das Langzeitüberleben des Transplantats ((4), (6), (7), (19), (20); bei pädiatrischer Transplantation: z.B. (8)). Auch zeigten Untersuchungen zur Lebensqualität unter Nutzung unterschiedlicher Messmethoden, dass die GFR direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, weswegen sie als **patientenrelevant** einzustufen ist ((9), (10)). **Daher ist die GFR in jeder der gewählten Operationalisierungen als valider und patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten** (siehe auch Diskussion zur Patientenrelevanz der diskutierten Endpunkte in Kapitel 4.2.5.2).

Auch **kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität** stellen patientenrelevante Endpunkte in der Transplantationsmedizin dar, da sie die Haupttodesursache nach Nierentransplantation – bei funktionierendem Transplantat - sind. Zum KV Risiko tragen zum einen die Vorgeschichte der nephrologischen Patienten (mit Anämie, Hypertonie und gestörtem Mineralstoffwechsel) bei, zum anderen aber auch die CNI, da sie zusätzlich die Nierenfunktion einschränken sowie direkt das KV Risiko erhöhen (60).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A anhand randomisierter, *head-to-head* Studien hohe Validität und Aussagekraft. Prinzipiell können für alle diskutierten Endpunkte Aussagen gemacht werden, die als **Beleg** oder in Einzelfällen als **Hinweis** gewertet werden müssen.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Tabelle 4-71 stellt die Wahrscheinlichkeit und den Ausmaß des Zusatznutzens von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A für jeden patientenrelevanten Endpunkt dar – eine Zusammenschau der Ergebnisse folgt im Text.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der einzelnen Endpunkte und ihre Bedeutung für den Zusatznutzen

Endpunkt	12 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwert- differenz [95% Konfidenz- intervall]	36 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwert- differenz [95% Konfidenz- intervall]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität und Transplantatverlust</b>			
Mortalität	OR 0,47 [0,20; 1,08] Sensitivitätsanalyse mit FEM: OR 0,43 [0,19; 0,98]	OR 0,78 [0,45; 1,35]	Endpunktkategorie: Mortalität  Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gg. Vergleichstherapie
Transplantatverlust	OR 0,73 [0,41; 1,31]	OR 0,93 [0,55; 1,56],	Endpunktkategorie: schwerwiegende Folgekomplikationen  Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gg. Vergleichstherapie
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	OR 0,58 [0,33; 1,02]	OR 0,78 [0,52; 1,17])	Endpunktkategorie: Mortalität/ schwerwiegende Folgekomplikationen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gg. Vergleichstherapie

Endpunkt	12 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwert- differenz [95% Konfidenz- intervall]	36 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwert- differenz [95% Konfidenz- intervall]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>			
Nierenfunktion (GFR)	MWD 10,29 mL/min [4,21; 16,36]  <i>klinisch relevant für die errechnete GFR</i>  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> MWD 15,30 mL/min [10,98; 19,62]  <b>IM103027</b> MWD 8,00 mL/min [3,28; 12,72]  <b>IM103100</b> MWD 5,20 mL/min [- 4,48; 14,88]	MWD 16,07 mL/min [5,59; 26,56]  <i>klinisch relevant für die errechnete GFR</i>  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> MWD 21,40 mL/min [16,18; 26,62]  <b>IM103027</b> MWD 10,70 mL/min [5,32; 16,08]	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen  Wahrscheinlichkeit: Beleg  Ausmaß: Erheblicher Zusatznutzen
Nierenfunktion (Kombinierter Endpunkt GFR)	OR 0,43 [0,25;0,73]  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> OR 0,34 [0,22; 0,51]  <b>IM103027</b> OR 0,58 [0,34; 0,99]		Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen  Wahrscheinlichkeit: Beleg  Ausmaß: Erheblicher Zusatznutzen
CAN	OR 0,64 [0,43; 0,94]  Daten der Einzelstudien: <b>IM103008</b> OR 0,65 [0,43; 0,99]  <b>IM103027</b> OR 0,80 [0,53; 1,21]  <b>IM103100</b> OR 0,32 [0,13; 0,78]		Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen  Wahrscheinlichkeit: Beleg  Ausmaß: Geringer Zusatznutzen
Akute Abstoßungsreaktionen	OR 1,53 [0,78; 3,02]	OR 1,56 [0,99; 2,47]	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender

<b>Endpunkt</b>	<b>12 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwert- differenz [95% Konfidenz- intervall]</b>	<b>36 Monate OD = Odds Ratio MWD=Mittelwert- differenz [95% Konfidenz- intervall]</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
			Folgekomplikationen Kein Zusatznutzen belegt
PTDM	OR 0,46 [0,26; 0,84]	OR 0,74 [0,41; 1,35]	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen  Wahrscheinlichkeit: Beleg  Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen
KV Morbidität und Mortalität	OR 0,39 [0,17; 0,94]	0,78 [0,41; 1,47]	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen/Mortalität  Wahrscheinlichkeit: Beleg  Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen</b>			
Unerwünschte Ereignisse	OR 1,27 [0,34; 4,79]	OR 1,05 [0,15; 7,17]	Kein Zusatznutzen belegt
Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	OR 0,81 [0,55; 1,20]	OR 0,64 [0,37; 1,12] Sensitivitätsanalyse FEM: OR 0,66 [0,45; 0,97]	Kein Zusatznutzen belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	OR 0,88 [0,50; 1,55]	OR 0,72 [0,53; 0,99]	Endpunktkategorie: Nebenwirkung  Wahrscheinlichkeit: Hinweis  Ausmaß: Geringfügiger Zusatz- nutzen
PTLD	OR 2,88 [0,44; 19,04]	OR 3,01 [0,59; 15,29]	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Lebensqualität</b>			
SF-36 Summenscore „psychische Gesundheit“	MWD: 0,27 [-2,17; 2,71]	MWD:1,19 [-1,46; 3,83]	Kein Zusatznutzen belegt
SF-36 Summenscore „körperliche Gesundheit“	MWD: 1,76 [0,49; 3,04]  <i>klinisch nicht relevant</i>	MWD: 2,01 [0,67; 3,34]  <i>klinisch nicht relevant</i>	Zusatznutzen klinisch nicht relevant

### Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben unter Belatacept

In beiden Phase-III-Studien erfüllte das Belatacept-basierte immunsuppressive Regime die Forderung nach **Nicht-Unterlegenheit auf einem Level von 10 %** im ersten Jahr nach Transplantation. Dieses Resultat konnte 3 Jahre nach Transplantation bestätigt werden.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführten Meta-Analysen zeigen unter Belatacept-Therapie ein gegenüber Ciclosporin A vergleichbares Patienten- und Transplantatüberleben sowohl 12 Monate als auch 36 Monate nach Transplantation (*Odds-Ratio* [OR; 95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,58 [0,33; 1,02]) bzw. (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,78 [0,52; 1,17]). Zu beiden Zeitpunkten war ein Trend zugunsten von Belatacept zu beobachten. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nach drei Jahren das Patienten- und Transplantatüberleben unter Belatacept und unter Ciclosporin A-Therapie vergleichbar sind.

#### **Von 3-Jahresdaten zur Langzeitbetrachtung**

Die zu allen Zeitpunkten nachweisbare **bessere Nierenfunktion** wirkte sich erwartungsgemäß nach 36 Monaten noch nicht auf die Überlebensparameter aus. Unterschiede im Transplantatüberleben sind generell erst nach 5 bis 10 Jahren zu erwarten. Eine **längere Beobachtungszeit** wird nach den Berechnungen des *Prediction Models* (Vorhersagemodell) den Nachweis der Überlegenheit erbringen (14). Nach klinischen Erfahrungen aus der extrarenalen Transplantation ist davon auszugehen, dass sich die Freiheit von Nephrotoxizität und die resultierende bessere Nierenfunktion in einem Zeitraum von 5-10 Jahren als verbessertes Transplantatüberleben manifestieren werden. Die Berechnungen der *Scientific Registry of Transplant Recipients* (15) und die Analyse der Daten einzelner Zentren (16) zeigen im Zeitraum von 10 Jahren einen Verlust der Nierenfunktion nach extrarenaler Transplantation unter Verwendung von CNI-Immunsuppression in einer Größenordnung von 10 %. Bei Patienten mit einem nicht-renalen Organtransplantat beträgt die jährliche Inzidenz von terminalem Nierenversagen 1 – 1,5 %. Die Übertragung dieser Resultate auf die Nierentransplantation entspricht einer konservativen Schätzung, da Patienten nach Nierentransplantation nur eine funktionierende Niere und damit deutlich reduzierte Reservekapazität besitzen. Die Berechnungen des Vorhersagemodells mit einer **Verlängerung der Halbwertszeit** unter Belatacept gegenüber Ciclosporin von 23 Monaten (95 % KI [18 ; 26]) bei SCD Nieren bzw. 22 Monaten (95 % KI [16 ; 28]) bei ECD Nieren stimmen hiermit sehr gut überein ((14), (41), (62)) (Abbildung 54).

#### **Grundlagen des Vorhersagemodells (14, 62):**

Für die Entwicklung des Vorhersagemodells zum allgemeinen Transplantatversagen nach Transplantation bei SCD- und ECD-Empfängern wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse verwendet.

Die **Patientendaten** aller Empfänger eines einzelnen Nierentransplantats in den USA zwischen 1995 und 2009 wurden der Datenbank des *United Network for Organ Sharing* (UNOS) entnommen. Die Nierentransplantate im UNOS-Register wurden gemäß der in den klinischen Belatacept-Phase-III-Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT verwendeten Definitionen als *Standard Criteria Donors* (Spender, die Standardkriterien erfüllten: SCD) oder *Extended Criteria Donors* (Marginaler Organspender: ECD) kategorisiert. Die letztendlich in der Analyse verwendete Auswahl umfasste **70.710 SCD-** und **19.349 ECD-Empfänger** von Nierentransplantaten, deren Transplantate bis mindestens drei Jahre nach der Transplantation funktionstüchtig waren.

Primäres Ergebnis von Interesse war das **Transplantatversagen mit beliebiger Ursache**, das **drei bis 14 Jahre nach der Transplantation** untersucht wurde. *Transplantatversagen mit beliebiger Ursache* wurde definiert als Tod, Wiederaufnahme der Dialyse oder erneuter Transplantation, was auch immer als erstes eintrat.

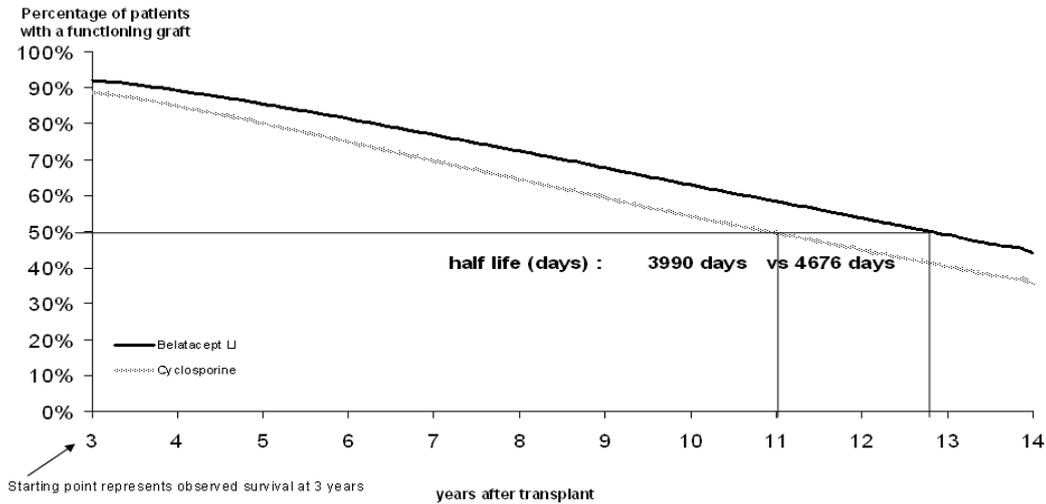
Die wichtigsten Variablen für die Prognose waren die **Nierenfunktionsraten** nach einem und nach drei Jahren nach Transplantation, quantifiziert durch die errechnete GFR. Da das Verhältnis von Nierenfunktion und Transplantatverlust nicht linear ist, wurde eine flexible, nichtlineare Technik (kubische Splines) eingesetzt, um den funktionalen Zusammenhang zwischen der errechneten GFR und dem Transplantatüberleben mit beliebiger Ursache zu untersuchen.

Die entwickelten Risikofunktionen wurden verwendet, das Risiko für Transplantatversagen und Patienten mit Transplantatversagen bei SCD- und ECD-Empfängern im Belatacept LI- oder im CsA-Arm der klinischen BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studie einzuschätzen. Mithilfe der Prognosemodelle wurde für jeden Studienteilnehmer ein Wert für das **erwartete Überleben** ermittelt. Im Anschluss wurde dieser jeden Tag gemittelt, um den durchschnittlich erwarteten, täglichen Überlebensanteil in jedem Behandlungsarm zu bestimmen. Abschließend wurde der Punkt errechnet, zu dem auf Basis dieses Verfahrens als **medianes Überleben für 50% der Patienten** in jedem Arm ein Überleben prognostiziert werden konnte.

Abbildung 54: Zunahme des durchschnittlichen Transplantatüberlebens unter Belatacept und Ciclosporin

a) Längeres Transplantatüberleben für SCD-Organen

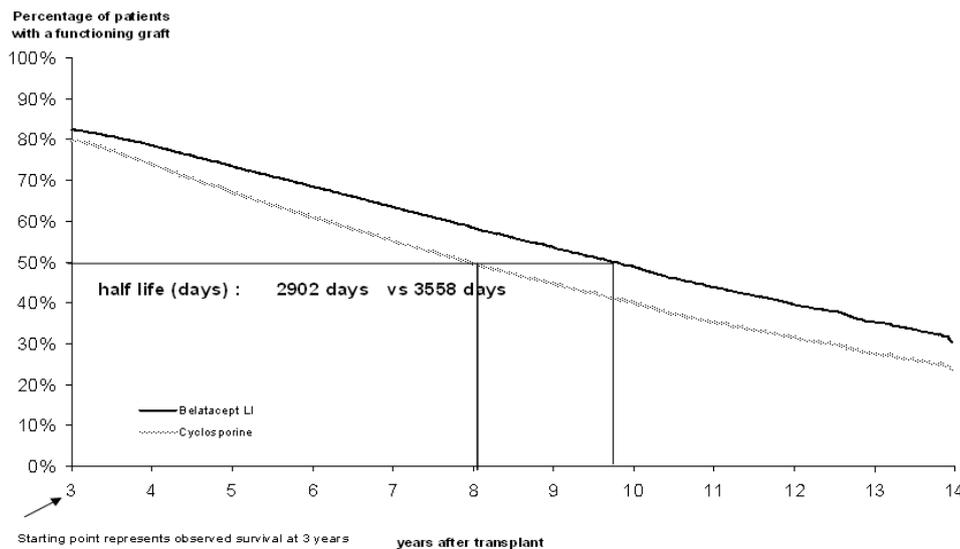
Belatacept führt zu einer berechneten durchschnittlichen Verlängerung der Transplantathalbwertszeit von 23 Monaten gegenüber Ciclosporin bei Empfängern von Standard Criteria Organen (SCD)



Belatacept LI = less intensive Belatacept = zugelassene Belatacept Dosierung

b) Längeres Transplantatüberleben für ECD-Organen

Belatacept führt zu einer berechneten durchschnittlichen Verlängerung der Transplantathalbwertszeit von 22 Monaten gegenüber Ciclosporin bei Empfängern von Extended Criteria Organen (ECD)



Belatacept LI = less intensive Belatacept = zugelassene Belatacept Dosierung

Quelle: basierend auf (14).

### Akute Abstoßungen unter Belatacept

In den Phase-III -Studien hatten Patienten in den Belatacept-Gruppen höhere Inzidenzen von akuter Abstoßung als Patienten in den Ciclosporin A-Gruppen. In beiden Studien wurde die präspezifizierte Bedingung für **Nicht-Unterlegenheit (Obergrenze des 97,3 % Konfidenzintervalls <20 %)** für die Belatacept-Gruppe erfüllt.

Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführte Meta-Analyse stützt den bereits in den Einzelstudien erbrachten Nachweis einer nicht-unterlegenen Abstoßungsprophylaxe durch Belatacept. Alle Studien haben demnach die vorab festgelegten Nicht-Unterlegenheitskriterien für Belatacept erfüllt. Die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Ciclosporin A wurde anhand der Lage des Konfidenzintervalls der Risikodifferenz in Bezug auf die in den Phase III-Studien präspezifizierte Nicht-Unterlegenheitsschranke gezeigt.

Im Zusammenhang mit akuter Abstoßung sind folgende Beobachtungen über die Inzidenzen hinaus für die Bewertung von Belatacept wichtig:

- Die höhere Inzidenz akuter Abstoßung unter Belatacept beeinflusste nicht das Patienten- oder Transplantatüberleben.
- Die Abstoßungen unter Belatacept passierten in der frühen Phase nach Transplantation (bis 3 Monate bzw. 6 Monate sowie praktisch keine neuen Ereignisse in der Folgezeit). Es kam zu keinen Rückfällen und die meisten Abstoßungen waren gut medikamentös behandelbar ((26)). Im Gegensatz dazu traten in der Ciclosporin A-Gruppe Abstoßungskrisen während des ersten Jahres kontinuierlich auf und nahmen in der Folgezeit, wenn auch in geringerem Maße, weiter zu.
- Spender-spezifische Antikörper traten unter Belatacept-Behandlung nur selten auf, sowohl nach 12 wie nach 36 Monaten.
- Die GFR bei Belatacept-Patienten war während der gesamten Studienzeit von 36 Monaten höher als bei Ciclosporin A-Patienten – trotz der Unterschiede bei den akuten Abstoßungen.
- Belatacept-Patienten mit akuter Abstoßung hatten bessere GFR als Ciclosporin A-Patienten ohne akute Abstoßung.

Akute Abstoßungen können bei moderner Basis-Immunsuppression in der Mehrzahl der Fälle gut und risikoarm behandelt werden. Der Verlust von Nierentransplantaten durch akute Abstoßung ist bei moderner Immunsuppression nur noch bei 1-2 % der Patienten beschrieben ((26), (27)). Akute Abstoßungskrisen zählen gleichwie noch immer zu den Standard-Endpunkten klinischer Forschung.

### Kombinierter Endpunkt GFR unter Belatacept

(Gemessene GFR  $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  nach 12 Monaten oder Abfall der gemessenen GFR von  $\geq 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  zwischen Monat 3 und Monat 12)

Dieser Endpunkt wurde nach wissenschaftlichen Beratungstreffen mit der FDA und der EMA in den Protokollen der Phase-III-Studien fixiert (Zitat aus dem Assessment Report Procedure No. EMEA/H/C/2098 zu den primären Endpunkten: “(...) *The composite of measured glomerular filtration rate (GFR)  $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  at month 12 or a decrease in measured GFR*“)

$\geq 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  from month 3 to month 12 (this endpoint was chosen in accordance with advice received from the FDA and from EMEA)” (13).

Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführte Meta-Analyse belegte den deutlichen statistisch signifikanten Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A anhand dieses prä-spezifizierten patientenrelevanten kombinierten Endpunktes (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse 12 Monate: 0,43 [0,25; 0,73]). In beiden Phase-III-Studien erwies sich das Belatacept-basierte immunsuppressive Protokoll als signifikant überlegen hinsichtlich der gemessenen und der berechneten GFR nach 12 Monaten. Die Überlegenheit des Belatacept-basierten Behandlungsplanes wurde 36 Monate nach Transplantation durch Vergleich der berechneten GFR bestätigt. Während der gesamten Studienzeit war in den Belatacept-Gruppen die GFR höher im Vergleich zur GFR in den Ciclosporin A-behandelten Gruppen. Die Phase-II-Studie konnte diesen Effekt auch 5 Jahre nach Transplantation demonstrieren (39).

Angesichts der Tatsache, dass die GFR der wichtigste klinische Parameter mit Auswirkung auf das Langzeitergebnis der Nierentransplantation und direkt mit der Lebensqualität verbunden ist, wird die signifikant bessere GFR in der Belatacept-Gruppe im Vergleich zur Ciclosporin A-Gruppe als Beleg für einen erheblicher Zusatznutzen eingeschätzt. Die GFR ist der stärkste Prädiktor für die langfristige Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen bzw. die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen (=Transplantatverlust). Da die bessere GFR in drei RCTs gezeigt werden konnte (homogene Resultate in den Einzelstudien), liegt ein Beleg für einen Zusatznutzen vor.

#### Zusätzliche Belege und Hinweise auf einen Zusatznutzen

Das Vorliegen eines Zusatznutzens wird weiterhin unterstützt durch die Belege einer **geringeren Prävalenz von Chronischer Allograft Nephropathie (CAN)**, die in allen drei Studien 12 Monate nach Transplantation nachweisbar war (Beleg für einen geringen Zusatznutzen). Hier findet die bei Funktionstestung (GFR) nachweisbare Überlegenheit von Belatacept eine Entsprechung auf der Ebene der feingeweblichen (histopathologischen) Untersuchung.

Ebenso stellt die statistisch signifikante **Reduktion des Neuauftretens eines Diabetes Mellitus (PTDM)**, die im Rahmen der Meta-Analyse zu Monat 12 gezeigt wurde, einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A dar auch wenn der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach 36 Monaten weniger ausgeprägt ist, da die PTDM speziell in der Frühphase nach Nierentransplantation als erheblicher Störfaktor gilt. Als weiteren Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigt die Meta-Analyse eine **Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität** mit Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A, insbesondere innerhalb der ersten 12 Monate nach Transplantation. Bei PTDM und KV Mortalität und Morbidität lagen jeweils homogene Ergebnisse in den Einzelstudien vor, die Ergebniswahrscheinlichkeit ist somit als Beleg zu werten.

Das Sicherheitsprofil von Belatacept ist dem anderer immunsuppressiver Substanzen ähnlich ((13), (61)). Die 5-Jahres-Daten aus der Phase II Studie zeigten, dass Belatacept auch in der längeren Anwendung wirksam und sicher ist (39). Es gab keine Evidenz für einen Schaden von Belatacept gegenüber Ciclosporin A hinsichtlich des Auftretens von lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation (PTLD). Die Inzidenz von PTLD ist insgesamt niedrig, und die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. PTLD sind mehrheitlich B-Zell-Lymphome infolge einer primären Infektion mit Epstein-Barr-Virus unter systemischer Immunsuppression. Als Vorsichtsmaßnahme ist eine Behandlung mit Belatacept für Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation noch keinen Kontakt mit Epstein-Barr-Virus hatten, als Gegenanzeige in die Fachinformation aufgenommen worden. Bei den unerwünschten Ereignissen zeigte sich, dass Belatacept keinen Beleg für einen Schaden aufweist; bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen konnte sogar ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A festgestellt werden (Hinweis und nicht Beleg, da die Daten der Phase II Studie, die nach 12 Monaten keine konsistenten Ergebnisse geliefert hatte, nicht in die Meta-Analyse eingegangen sind).

#### Subgruppenanalysen:

Der Interaktionstest ergab bei zwei Analysen einen signifikanten Unterschied: So schnitten Patienten jünger als 50 Jahre besser in dem Endpunkt CAN ab; bei GFR zeigten die SCD Organempfänger älter als 50 Jahre 12 und 36 Monate nach Transplantation die besseren Werte. Es scheint sich hierbei um zufällige Effekte zu handeln, die nicht relevant für die Unterscheidung von Subgruppen sind. Demnach lassen diese Ergebnisse nicht die Unterteilung in Subgruppen zu, in denen ein höherer oder niedrigerer Zusatznutzen für Belatacept im Vergleich zur Gesamtpopulation zu erwarten wäre.

#### Zusätzliche qualitative Überlegungen zu einem Zusatznutzen von Belatacept gegenüber CNI

##### Pharmakokinetische Interaktion

Die **Vielzahl pharmakokinetischer Interaktionen** stellen ein erhebliches Problem in der immunsuppressiven Therapie mit CNI- und mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) dar. Diese werden größtenteils durch das enterale und das hepatische Cytochrom P450 3A4-System verstoffwechselt. Nahrungsbestandteile (z.B. Grapefruitsaft) verändern die Aktivität des Cytochrom P450 3A4 – Systems (63). Andere Medikamente, die auch in der Transplantationsmedizin häufig eingesetzt werden müssen (Antibiotika, antifungale Substanzen, Antihypertensiva, Antikonvulsiva, Cholesterin-senkende Medikamente) sind Induktoren oder Hemmstoffe des Cytochrom P450 3A4-Systems und können die Blutkonzentrationen der genannten Immunsuppressiva erhöhen oder erniedrigen – mit der Gefahr von vermehrter Toxizität oder von Abstoßungskrisen (64). Im Gegensatz dazu ist Belatacept voraussichtlich nicht durch die Cytochrom P450-Enzyme und UDE-Gluconyltransferase metabolisiert. 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. Dies stellt sowohl in der Akut- als auch in der Dauertherapie nach Nierentransplantation einen deutlichen Vorteil dar. Genaue Zahlen über Organschäden oder Transplantatverluste liegen nicht vor, es existieren Berichte über Toxizität, Transplantatverlust und Tod von Patienten infolge pharmakokinetischer Interaktionen (65). Die bestehenden Daten aus den klinischen Studien legen den Schluss nahe, dass eine **Belatacept-basierte immunsuppressive Therapie überwiegend frei von pharmakokinetischer Interaktion ist und somit auch unter diesem Aspekt vorteilhaft für Patienten nach Nierentransplantation.**

### Compliance

Unzuverlässige Medikamenteneinnahme („mangelnde Medikamenten-Compliance“) ist eine Ursache für Transplantatverluste, insbesondere in der Phase der ambulanten Nachsorge (siehe Modul 3). Belatacept wird während der gesamten Therapiedauer unter ärztlicher Kontrolle und unter Aufsicht durch medizinisches Fachpersonal appliziert, da es sich um eine intravenöse Gabe handelt. Dadurch ist mangelnde Medikamenten-Compliance bei dieser Behandlung mit größtmöglicher Sicherheit ausgeschlossen. Die nur ca. 30-minütige i.v. Gabe sollte keine zusätzliche Belastung darstellen, da die Behandlung mit CNI und mTOR ebenfalls engmaschige Kontrollen beim Arzt verbunden mit Blutentnahmen erfordert. Die i.v. Gabe garantiert auch, dass weitere Parameter (z.B. Leberwertbestimmung, Lipidbestimmung etc.) regelmäßig durch den behandelnden Arzt untersucht und überwacht werden können. **Insofern trägt die intravenöse Gabe (flankierend) zum Erreichen besserer Langzeitergebnisse bei.**

### Finale Begründung zum Ausmaß des Zusatznutzens

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

Wie beschrieben, begründet sich der beträchtliche Zusatznutzen auf den im Vergleich zur CNI-Standardtherapie **statistisch signifikanten und nachhaltigen Erhalt der 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. Zusätzlich gilt die GFR ein Jahr nach Transplantation als der beste Prädiktor für das Langzeitüberleben der Niere. 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 (14). Dies bedeutet zwei Jahre, die den Patienten vor eine Rückkehr auf die Warteliste mit einer erneuten Dialyse und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (17) 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 Nebenwirkungen bzw. Komplikationen (=Transplantatverlust) erlauben es, von einem erheblichen Zusatznutzen in dieser Kategorie gegenüber Ciclosporin A zu sprechen. Diese Bewertung der GFR beeinflusst die Kategorisierung von Belatacept als einer Innovation mit einem beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Ciclosporin A. 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 kardiovaskuläre und metabolische Profil von Belatacept (siehe den nachgewiesenen beträchtlichen Zusatznutzen bei den Ergebnissen bei PTDM und bei kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität nach 12 Monaten) (12). Das Wirkprinzip bzw. die Bindungseigenschaften von Belatacept legen nahe, dass Belatacept weder nephrotoxisch noch kardiovaskulär-toxisch ist, und somit einer zentralen Forderung der Transplantationsmedizin entspricht.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den zwei immunsuppressiven Therapien festgestellt werden, auch wenn Belatacept bei der physischen Gesundheit besser abgeschnitten hat.

In der Gesamtschau aller patientenrelevanten Endpunkte stuft BMS als pharmazeutischer Unternehmer Belatacept als eine Innovation mit einem **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Ciclosporin A für alle *de-novo* nierentransplantierte Patienten gemäß der Belatacept Fachinformation ein.

Diese Nachweise zum beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A besitzen anhand randomisierter, *head-to-head* Studien **hohe Validität und Aussagekraft im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte.**

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben (<i>de-novo</i>) unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen der Belatacept Fachinformation</b>	<p><b>Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen</b></p> <p>Zusammenschau aus:</p> <p><u>Endpunkt Nierenfunktion</u> Ausmaß: erheblich, Wahrscheinlichkeit: Beleg <u>Endpunkt: CAN</u> Ausmaß: gering; Wahrscheinlichkeit: Beleg <u>Endpunkte PTDM und KV Morbidität und Mortalität</u> Ausmaß: beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg <u>Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Ausmaß: gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p>Qualitative Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weniger erwartete Medikamenteninteraktionen</li> <li>- Zuverlässige Medikamenteneinnahme durch i.v.-Gabe</li> </ul>

Es ließen sich keine Belege oder Hinweise finden, dass für Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation ein höherer oder niedrigerer Zusatznutzen unter Belatacept zu erwarten wäre.

#### 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), 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.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

*Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum*

*Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht zutreffend.

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

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

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.*

Studie	Datenquellen		
	Studienbericht [Zitat]	Registereintrag [Zitat]	Publikation [Zitat]
IM103008 BENEFIT	12 Monate (49) 24 Monate (50) 36 Monate (51)	<u>Clinicaltrials.gov</u> : (45) <u>ICTRP</u> : (46)	12 Monate (26) 24 Monate (40) 36 Monate (41)
IM103027 BENEFIT-EXT	12 Monate (52) 24 Monate (53) 36 Monate (54)	Clinicaltrials.gov (47) ICTRP: (48)	12 Monate (27) 24 Monate (40)
Ergebnisse aus BENEFIT und BENEFIT-EXT wurden auch publiziert in (12) und (61).			
IM103100 Phase II	12 Monate: (55)	<u>Clinicaltrials.gov</u> : (43) <u>ICTRP</u> : (44)	12 Monate (38)

#### 4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation NULOJIX 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1-9-2011.
- (2) Ziegler A, König IR. Leitlinien für Forschungsberichte: Eine Anwendung des CONSORT 2010 Statements. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136(8):357-358.
- (3) Sawicki PT. Patientenrelevante Endpunkte - Stand der Diskussion im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dtsch Med Wochenschr 2006; 131(19):16-20.
- (4) Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. Transplantation 2011; 91(12):1347-1356.
- (5) Matsushita K, van der Velde M, Vervöglyi V, Astor BC, Woodward M, Levey AS et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375(9731):2073-2081.
- (6) Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. Am J Kidney Dis 2011; 57(3):466-475.
- (7) Lenihan CR, O'Kelly P, Mohan P, Little D, Walshe JJ, Kieran NE et al. MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function. Ren Fail 2008; 30(4):345-352.
- (8) Muscheites J, Wigger M, Drucekler E, Klaassen I, John U, Wygoda S et al. Estimated one-yr glomerular filtration rate is an excellent predictor of long-term graft survival in pediatric first kidney transplants. Pediatr Transplant 2009; 13(3):365-370.
- (9) Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch C, Bostrom A, Hsu C-Y, Bindman A et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney Int 2005; 68:2801-2808.
- (10) Neri L, Dukes J, Brennan DC, Salvalaggio PR, Seelam S, Desiraju S et al. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. Qual Life Res 2011.
- (11) European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of Immunosuppressants for Solid Organ Transplantation. 1-2-2009.

- (12) Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyo J, Neumayer HH et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011; 91(9):976-983.
- (13) European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report Nulojix. 2011.
- (14) Axelrod D, Lentine K, L'Italien G, You M, Kalsekar A, Gheorghian A et al. Utilization of registry based statistical models to assess long term differences in patient and graft survival from clinical trial data. Unpublished Manuscript 2011.
- (15) Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349(10):931-940.
- (16) Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001; 72(12):1934-1939.
- (17) Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJ. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. *Kidney Int* 2002; 62(5):1875-1883.
- (18) Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-Lest we forget. *Am J Transplant* 2011; 11(4):693-697.
- (19) Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62(1):311-318.
- (20) Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006; 81(2):202-206.
- (21) Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008; 22(1):1-15.
- (22) Pfizer. Fachinformation Rapamune® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. 2011.
- (23) Novartis Pharma. Fachinformation Certican® Tabletten. 2009.
- (24) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562-2575.
- (25) Morath C, Zeier M, Sommerer C. Immunsuppression nach Nierentransplantation. *Der Nephrologe* 2010; 2:108-117.

- (26) Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3):535-546.
- (27) Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3):547-557.
- (28) ClinicalTrials.gov. Belatacept - All Search Results [Last Access: 30.11.2011]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=belatacept+OR+IOR+BMS224818+OR+Nulojix+> . 2011.
- (29) WHO. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Search Portal - All Search Results. [Last Access: 19.12.2011]
- (30) KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *AJT* 2009 Supp 3, (9)
- (31) Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic Allograft Nephropathy: Current Concepts and Future Directions. *Transplantation* 2006; 81(5):643-654.
- (32) Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrol Dial Transplant* 2008;(23):2033-2042.
- (33) Lange S, Kaiser T, Beatrice-Schüler Y, Skipka G, Vervölgyi V, Wieseler B. IQWiG im Dialog 2010 - Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung. 18-6-2010.
- (34) Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG, Thomson SG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557-560.
- (35) Bristol-Myers Squibb. Investigator Brochure. 15-12-2010.
- (36) Bristol-Myers Squibb. Tabular Listing of Clinical Studies. 2010.
- (37) National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Optimization of NULOJIX® (Belatacept) Usage As A Means of Avoiding CNI and Steroids in Renal Transplantation (CTOT-10). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01436305> . 8-11-2011.
- (38) Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blancho G et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353(8):770-781.

- (39) Vincenti F, Blacho G, Durrbach A, Friend P, Grinyo J, Halloran PF et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(9):1587-1596.
- (40) Larsen CP, Grinyo J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Breshahan B et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation* 2010; 90(12):1528-1535.
- (41) Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J et al. Three-Year Outcomes from BENEFIT, a Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group Study in Adult Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2011.
- (42) Bristol-Myers Squibb. Belatacept interim clinical study report for study IM103100-LTE IM103100: open-label, randomized, controlled, multiple-dose Study of efficacy and safety of BMS-224818 as part of a quadruple drug regimen in renal transplant recipients (Long-Term Extension). 11-7-2008.
- (43) Bristol-Myers Squibb. Study Comparing the Safety and Efficacy of Belatacept (LEA29Y; BMS-224818) to Cyclosporine, in Patients Receiving a Kidney Transplant, When Used in Combination With CellCept, Simulect, and Corticosteroids.- ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). NCT00035555). 07-11-2011.
- (44) Bristol-Myers Squibb. Study Comparing the Safety and Efficacy of BMS-224818 to Cyclosporine, in Patients Receiving a Kidney Transplant, When Used in Combination With CellCept, Simulect, and Corticosteroids (ICTRP-Search Portal) .19-12-2011.
- (45) Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression (BENEFIT) - ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT00256750). 07-11-2011.
- (46) Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression (BENEFIT) BENEFIT (ICTRP-Search Portal). 19-12-2011.
- (47) Bristol-Myers Squibb. Study of Belatacept in Subjects Who Are Undergoing a Renal Transplant (BENEFIT-EXT) - ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), NCT00114777). 07-11-2011.
- (48) Bristol-Myers Squibb. Study of Belatacept in Subjects Who Are Undergoing a Renal Transplant BENEFIT-EXT (ICTRP-Search Portal) 19-12-2011.
- (49) Bristol-Myers Squibb. CSR IM 103008 - Month 12. 24-3-2009.
- (50) Bristol-Myers Squibb. CSR IM 103008 - Month 24. 19-10-2009.
- (51) Bristol-Myers Squibb. CSR IM 103008 - Month 36. 11-9-2010.
- (52) Bristol-Myers Squibb. CSR IM 103027 - Month 12. 20-3-2009.

- (53) Bristol-Myers Squibb. CSR IM 103027 - Month 24. 21-10-2009.
- (54) Bristol-Myers Squibb. CSR IM 103027 - Month 36. 3-9-2010.
- (55) Bristol-Myers Squibb. CSR IM 103100. 10-10-2006
- (56) Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):461-470.
- (57) Röhm J, Pirenne J. A comparison of multiple testing procedures for the gold standard non-inferiority trial. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2010; 20:911-926.
- (58) Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 4.0. 23-9-2011.
- (59) Nashan B. Is acute rejection the key predictor for long-term outcomes after renal transplantation when comparing calcineurin inhibitors? *Transplant Rev (Orlando )* 2009; 23(1):47-52.
- (60) Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int* 2010; 23(12):1191-1204.
- (61) Grinyo J, Charpentier B, Pestana JM, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Reyes-Acevedo R et al. An Integrated Safety Profile Analysis of Belatacept in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2010; 90(12):1521-1527.
- (62) Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A, et al. Use of 12-Month Renal Function and Baseline Clinical Factors to Predict Long-Term Graft Survival: Application to BENEFIT and BENEFIT-EXT Trials. *Transplantation* 2012;93(2):172-181.
- (63) Lampen A, Christians U, Bader A, Hackbarth I, Sewing KF. Drug interactions and interindividual variability of ciclosporin metabolism in the small intestine. *Pharmacology* 1996; 52(3):159-168.
- (64) Marti HP, Frey FJ. Nephrotoxicity of rapamycin: an emerging problem in clinical medicine. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(1):13-15.
- (65) Hurst FP, Neff RT, Jindal RM, Roberts JR, Lentine KL, Agodoa LY et al. Incidence, predictors and associated outcomes of rhabdomyolysis after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12):3861-3866.
- (66) Bristol-Myers Squibb. Belatacept - Final Clinical Study Report für Study IM103010 Belatacept Conversion Trial in Renal Transplantation. 8-10-2009.

- (67) Bristol-Myers Squibb. BELATACEPT Clinical Study Report (6-Month Results) for Study IM103034: A Randomized, Open-label, Multicenter, Parallel-group study of Belatacept-basedCorticosteroid-free Regimens in Renal Transplant: Results Through 6 Months. 20-3-2009.
- (68) Ferguson R, Grinyo J, Vincenti F, Kaufman DB, Woodle ES, Marder BA et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11(1):66-76.
- (69) Rostaing L, Neumayer HH, Reyes-Acevedo R, Bresnahan B, Florman S, Vitko S et al. Belatacept-versus Cyclosporine-Based Immunosuppression in Renal Transplant Recipients with Pre-existing Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(11):2696-2704.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase i.v.") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Suchstrategie:**

**Suche in Studienregister:** **ClinicalTrials.gov**  
 Internetadresse: <http://www.clinicaltrials.gov>  
 Datum der Suche: 30.11.2011  
 Suchstrategie: (belatacept OR 1OR BMS224818 OR Nulojix) (all fields)  
 Treffer: 20  
 Es wurde nicht mit lea29y gesucht, da dieser Suchbegriff mit Abatacept verknüpft ist und zu einer Verfälschung des Suchergebnisses führt.  
 (28)

**Suche in Studienregister:** **International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der WHO**  
 Internetadresse: <http://apps.who.int/trialsearch/>  
 Datum der Suche: 19.12.2011  
 Suchstrategie: (belatacept OR lea29y OR BMS224818 OR Nulojix (all fields))  
 Treffer: 18  
 (29)

**Suche in Studienregister:** **www.clinicalstudyresults.org**  
 Internetadresse: <http://www.clinicalstudyresults.org/home/>  
 Datum der Suche: 15.11.2011  
 Suchstrategie: Belatacept OR Nulojix  
 Treffer: 0

Die Suche wurde für das Kapitel 4.3.1.1.3 durchgeführt.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.*

Nicht zutreffend, da keine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt wurde.

**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Es gibt keine abgebrochenen Studien mit Belatacept im Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund wird die nachfolgende Tabelle nicht ausgefüllt.

Tabelle 4-74 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsert e Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein )	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
IM103-100 – (LTE)	Ja	Ja	Nein	Ja 60 Monate (42)	Ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">Clinical-trials.gov:</a> (43) <a href="http://www.who.int/trials/ICTRP/">ICTRP:</a> (44)	Ja 60 Monate (39)
IM103-010 (LTE)	Ja	Ja	Nein	Ja (66)	Ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00402168?term=Belatacept&amp;rank=8">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00402168?term=Belatacept&amp;rank=8</a>	Ja (69) (Publikation der abgeschlossenen Studie)
IM103-034 (LTE)	Ja	Ja	Nein	Ja (67)	Ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00455013?term=Belatacept&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00455013?term=Belatacept&amp;rank=1</a>	Ja (68) (Publikation der abgeschlossenen Studie)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
IM103-036	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00565773?term=Belatacept&amp;rank=5">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00565773?term=Belatacept&amp;rank=5</a>	Nein
CTOT-10	Nein	Nein (Studienmedikation wird geliefert)	Ja	Nein	Ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01436305?term=Belatacept&amp;rank=6">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01436305?term=Belatacept&amp;rank=6</a>	Nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.  
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

**Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten *Tabelle 4-76* inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten *Tabelle 4-76* inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103008 (BENEFIT)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><i>Diese Phase-III-Studie (Evaluation der Nephroprotektion und Wirksamkeit von Belatacept als Erstlinien-Immunsuppressivum) untersuchte eine intensivere (MI) und eine weniger intensive (LI) Dosierung von Belatacept versus Ciclosporin A bei erwachsenen Empfängern eines Nierentransplantats von Lebendspendern oder verstorbenen, nach Standardkriterien (SCD) klassifizierten Spendern.</i></p> <p><b>Primärhypothesen</b>  <i>Die Behandlung mit Belatacept (LEA29Y, BMS-224818) erzielt gegenüber der mit Ciclosporin A (CsA) eine verbesserte Erhaltung der Nierenfunktion (errechnet nach Anteil der Patienten, bei denen in Monat 12 eine GFR &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> gemessen wurde oder bei denen zwischen Monat 3 und Monat 12 eine Abnahme der GFR ≥ 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> gemessen wurde), bei ähnlichen Ergebnissen des Patienten- und Transplantatüberlebens und ohne klinisch relevante Erhöhung akuter Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten, bei Patienten, die ein Nierentransplantat von einem Lebendspender oder von einem verstorbenen Spender mit einer erwarteten kalten Ischämiezeit (KIZ) &lt; 24 h erhalten hatten.</i></p> <p><b>Wichtige Sekundärhypothesen</b>  <i>Die mit Belatacept behandelten Patienten haben nach 12 Monaten, verglichen mit den mit CsA behandelten Patienten, eine bessere gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die mit Belatacept behandelten Patienten haben, verglichen mit den mit CsA behandelten Patienten, eine geringere Inzidenz chronischer Transplantatnephropathien (CAN).</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<i>Randomisierte, partiell verblindete, wirkstoffkontrollierte multizentrische klinische Studie mit parallelen Gruppen. Randomisierung 1:1:1</i>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<i>Amendment 03: Weitere Spezifizierung der Einschlusskriterien für Patienten mit aktiver Tuberkulose und Risikopatienten. Die ursprünglichen Ausschlusskriterien waren in Epidemiegebieten schwer umzusetzen. Amendment 04: Zusätzliche Ausschlusskriterien für Risikopatienten (aufgrund viraler Infektionen) in Israel. Des weiteren wurden geringfügige Veränderungen in der statistischen Methodik eingefügt, z.B. der Umgang mit fehlenden Daten bei CAN (in Abstimmung mit der FDA) und es wurde die Auswertung der Subscores des SF-36 spezifiziert.</i>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Empfänger eines Nierentransplantats mit erwarteter KIZ &lt; 24 h eines lebenden oder verstorbenen Spenders</li> <li>2) Männer oder Frauen (nicht stillend, nicht schwanger) ≥ 18 Jahre</li> <li>3) Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine geeignete Empfängnisverhütungsmethode anwenden, um die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft während der gesamten Studie bis 8 Wochen nach Studienende möglichst gering zu halten</li> <li>4) Bereitschaft zur Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Genetisch identische Spender/Empfänger-Paare (d. h. eineiige Zwillinge) oder Spender &lt; 10 Jahre alt</li> <li>2) Empfänger eines Spenderorgans nach erweiterten Kriterien, d. h. Spenderalter ≥ 60 Jahre oder Spenderalter 50–59 Jahre und 1 der folgenden Zustände: a) zerebrovaskulärer Insult (ZVI) + Hypertonie + Serumkreatinin (SCr) &gt; 1,5 mg/dl b) ZVI + Hypertonie c) ZVI + SCr &gt; 1,5 mg/dl d) Hypertonie + SCr &gt; 1,5 mg/dl oder e) erwartete KIZ ≥ 24 h oder f) herztoter Spender (Spender mit Kreislaufstillstand)</li> <li>3) Folgende renale Grunderkrankungen: primäre fokale segmentale Glomerulosklerose, membranproliferative Glomerulonephritis vom Typ I oder II oder hämolytisch-urämisches Syndrom/Syndrom der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura</li> <li>4) Patienten mit Ersttransplantation mit aktuellen Werten für panel-reaktive Antikörper (PRA) ≥ 50 % oder Patienten mit Retransplantation mit PRA ≥ 30 %</li> <li>5) Zurückliegender Transplantatverlust aufgrund akuter Abstoßung</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6) Positiver lymphozytotoxischer T-Zell-Crossmatch</p> <p>7) Zurückliegende Organtransplantation (Patienten mit Nierenretransplantation sind unter bestimmten anderen Studienkriterien zugelassen) oder anstehende Mehrorgantransplantation (z. B. Niere und Pankreas) oder parallele Organ- oder Zelltransplantation (Inselzellen, Knochenmark, Stammzellen) oder Patienten, die nach Befinden des Prüfarztes in den nächsten 3 Jahren wahrscheinlich eine zweite Organtransplantation oder eine Zelltransplantation (z. B. Pankreas oder Inselzellen) benötigen werden.</p> <p>8) Patienten, die eine Transplantation beider Nieren (En-bloc-Nierentransplantation) erhalten</p> <p>9) Bekannt positiver Test auf Oberflächenantikörper von Hepatitis C oder Hepatitis B oder positiver PCR-Test auf Hepatitis C oder Hepatitis B oder bekannte Infektion mit humanem Immundefizienzvirus (Hi.v.) beim Patienten oder dessen Organspender</p> <p>10) Tuberkulose (TB)-Risiko beim Patienten, einschließlich folgende Situationen:</p> <p>a) Aktuelle klinische, radiologische oder aus Laborwerten hervorgehende Anzeichen auf aktive oder latente TB (Hinweis: Von allen Patienten wurde ein negativer Röntgenbefund des Brustraums verlangt. Ein mit PPD durchgeführter Hauttest wurde verlangt, wenn dies dem örtlichen medizinischen Standard entsprach.)</p> <p>b) Zurückliegende aktive TB: innerhalb der zurückliegenden 2 Jahre, auch wenn behandelt, oder vor &gt; 2 Jahren, wenn keine Dokumentation einer ausreichenden Behandlung gemäß dem örtlich geltenden medizinischen Standard erfolgte.</p> <p>c) Nach Auffassung und reiflicher Bewertung des Prüfarztes vorliegendes Risiko einer Reaktivierung der TB, die einen Einsatz konventioneller Immunsuppression ausschließt</p> <p>11) Vorliegen einer aktiven Infektion oder anderen Kontraindikationen, die normalerweise eine Transplantation ausschließen würde</p> <p>12) Mit Laborwerten belegte Einschränkung der hämatologischen Funktion, Leberfunktion oder Nierenfunktion</p> <p>13) Aufgrund der Grunderkrankung oder einer anderen Erkrankung stark verkürzte Lebenserwartung, Krebs (außer durch lokale Resektion geheilter Nichtmelanom-Hautkrebs) in den zurückliegenden 5 Jahren und/oder Mammogramm mit Verdacht auf Malignität, der nicht durch weitere klinische, labortechnische oder andere diagnostische Untersuchungen hinreichend ausgeschlossen werden konnte</p> <p>14) Substanzabusus (Drogen oder Alkohol) in den zurückliegenden 5 Jahren oder psychotische Störungen, die mit einer ausreichenden Studiennachbeobachtung nicht vereinbar waren</p> <p>15) Akutes peptisches Ulkus, chronische Diarrhoe oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>gastrointestinale Malabsorption</i></p> <p>16) <i>Echte Allergie gegen iodhaltige Röntgenkontrastmittel, auch in der Vorgeschichte</i></p> <p>17) <i>Aktuelle Einnahme von Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat, Infliximab, Etanercept usw.) wegen anderer Indikationen wie z. B. einer Autoimmunerkrankung oder Vorliegen einer Begleiterkrankung, gegen die während der Studie voraussichtlich eine Behandlung mit Immunsuppressiva nötig werden könnte</i></p> <p>18) <i>Schwieriger i.v.-Zugang oder andere Gründe, die die Beurteilung des co-primären Endpunkts durch Messung der GFR erschweren könnten, oder Patienten, bei denen die Transplantatbiopsie nach 12 Monaten wahrscheinlich nicht durchgeführt werden konnte oder die dies nicht wollten</i></p> <p>19) <i>Einnahme eines anderen Studienmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 oder bereits erfolgte Behandlung mit Belatacept</i></p> <p>20) <i>Strafgefangene oder aufgrund einer psychiatrischen oder physischen (z. B. infektiösen) Krankheit zwangsweise in Gewahrsam befindliche Personen durften nicht in die Studie aufgenommen werden</i></p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><b>Verantwortlicher medizinischer Leiter beim Sponsor:</b></p> <p><i>Pushkal Garg, MD Bristol-Myers Squibb Princeton, NJ 08543, USA</i></p> <p><b>Prüfärzte/Studienzentren:</b></p> <p><i>Patienten wurden von 104 Prüfärzten in 104 Studienzentren rekrutiert. Die Studienzentren teilten sich wie folgt auf: 34 in den USA, 10 in Indien, 7 in Frankreich, je 6 in Argentinien, Brasilien, Kanada und Mexiko, je 4 in Australien und Deutschland, je 3 in Italien, Südafrika und Spanien, je 2 in Belgien, der Schweiz und Polen sowie je 1 in Österreich, Tschechien, Ungarn, Israel, Schweden und der Türkei.</i></p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Belatacept</b></p> <p>1) <i>MI-Dosisschema – die Patienten erhielten Belatacept intravenös (i.v.) (10 mg/kg) an folgenden Tagen:</i></p> <p>a) <i>Tag 1 (möglichst präoperativ) und Tag 5 der ersten Woche</i></p> <p>b) <i>danach alle zwei Wochen bis zum 3. Monat (Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12)</i></p> <p>c) <i>danach alle 4 Wochen bis zum 6. Monat (Woche 16, 20 und 24)</i></p> <p><i>Nach 6 Monaten sollten die Patienten die Erhaltungsdosis von Belatacept erhalten: 5 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende der Studie nach 36 Monaten</i></p> <p>2) <i>LI-Dosisschema – die Patienten erhielten Belatacept i.v. (10 mg/kg) an folgenden Tagen:</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a) Tag 1 (möglichst präoperativ) und Tag 5 der ersten Woche</p> <p>b) danach zwei Wochen lang alle zwei Wochen (Woche 2 und 4)</p> <p>c) danach 2 Monate lang alle 4 Wochen (Woche 8 und 12)</p> <p>Nach 3 Monaten sollten die Patienten in der LI-Gruppe die Erhaltungsdosis von Belatacept erhalten: 5 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende der Studie nach 36 Monaten</p> <p><b>Ciclosporin A</b> Die Tagesdosis CsA wurde auf 2 Dosen verteilt nach einem gleichbleibenden Schema hinsichtlich Uhrzeiten und Mahlzeiten verabreicht. An den Studien-Besuchsterminen wurde die Morgendosis CsA bis nach Abnahme der CsA-Blutprobe, der Standard-Blutdruckmessung und/oder der GFR-Messung ausgesetzt. Die Anfangsdosis betrug <math>7 \pm 3</math> mg/kg. Nachfolgende Dosen wurden auf einen vordefinierten Serumkonzentrationsbereich eingestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Monat: Zielkonzentration 150-300 ng/ml</li> <li>• nach dem 1. Monat: Zielkonzentration 100-250 ng/ml</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>2.1 Primärziel</b></p> <p>Primärziel war die Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA auf folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Patientenüberleben und Transplantatüberleben nach 12 Monaten</li> <li>• Kombiniertes Endpunkt der gemessenen glomerulären Filtrationsrate (GFR) <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Monat 12 oder Abnahme der gemessenen GFR <math>\geq 10</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> zwischen Monat 3 und Monat 12</li> <li>• Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen (AAR) nach 12 Monaten</li> </ul> <p><b>2.2 Sekundärziele</b></p> <p>Wichtigstes Sekundärziel war die Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA auf folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemessene GFR nach 12 Monaten</li> <li>• Per Biopsie nachgewiesene chronische Transplantatnephropathie (CAN) nach 12 Monaten</li> </ul> <p><b>2.2.1 Andere Sekundärziele</b></p> <p>Andere Sekundärziele waren/sind folgende Bewertungen der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust und akuter Abstoßung nach 12, 24 bzw. 36 Monaten</li> <li>• Überleben von Patient und Transplantat nach 24 und</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>36 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einzelne Komponenten des kombinierten primären Endpunkts der gemessenen GFR &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Monat 12 oder Abnahme der gemessenen GFR ≥ 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> zwischen Monat 3 und Monat 12</li> <li>• Anteil der Patienten mit gemessener GFR &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 24 Monaten</li> <li>• Gemessene GFR nach 3 und 24 Monaten und Veränderung gegenüber Ausgangswert (3 Monate) nach 12 bzw. 24 Monaten</li> <li>• Anteil der Patienten mit gemessener GFR &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 12 und 24 Monaten</li> <li>• Anteil der Patienten mit berechneter GFR &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 24 und 36 Monaten</li> <li>• Berechnete GFR nach 6, 12, 24 und 36 Monaten sowie Veränderung zwischen Monat 6 und 12, 24 bzw 36</li> <li>• Gemessene Befunde akuter Abstoßung nach 6, 12, 24 und 36 Monaten einschließlich Inzidenz und Schweregrad der akuten Abstoßung, Verwendung polyklonaler Antilymphozyten-präparate bei eingeschränkter Nierenfunktion und Verdacht auf verzögerte Transplantatfunktion (DGF), erste Verwendung einer Lymphozyten abbauenden Therapie (LAT) bei akuter Abstoßungsreaktion, Inzidenz steroidresistenter akuter Abstoßung, Inzidenz vollständiger Wiederherstellung (Serumkreatinin [SCr] zurück auf Ausgangswert) nach akuter Abstoßung, Inzidenz subklinischer Abstoßungsreaktionen, Inzidenz aller behandelten akuten Abstoßungsepisoden unabhängig von den histologischen Befunden sowie Zeit bis Einsetzen der akuten Abstoßungsreaktion</li> <li>• Post-Transplantat-Diabetes Mellitus (PTDM) nach 12, 24 und 36 Monaten</li> <li>• Gemessene Befunde von Hypertonie nach 12, 24 und 36 Monaten einschließlich systolischer Blutdruck (SBD) und diastolischer Blutdruck (DBD), Inzidenz und Prävalenz von Hypertonie und therapierter Hypertonie sowie Intensität der Medikation</li> <li>• Gemessene Befunde von Dyslipidämie nach 12, 24 und 36 Monaten einschließlich Serum-Gesamtwert, hochdichte Cholesterin-Lipoproteine (HDL), niedrig dichte Cholesterin-Lipoproteine (LDL), alle Cholesterin-Lipoproteine außer HDL, Triglyceride, Inzidenz und Prävalenz von Dyslipidämie und therapierter Dyslipidämie sowie Intensität der Medikation</li> <li>• Gesamtsicherheit von Belatacept im Vergleich mit CsA</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	666 Patienten wurden randomisiert und transplantiert = Intent-to-treat-Population (ITT)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde geschätzt, dass mit einer Stichprobengröße von 220 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 95 % zustande käme, um zu gewährleisten, dass die untere Grenze des zweiseitigen 97,3 %-Konfidenzintervalls (KI) (Dunnett-Anpassung für die 2 Belatacept-Dosispläne) für die absolute Differenz (zwischen jedem Belatacept-Dosisplan und der CsA-Therapie) im ersten co-primären Endpunkt (Patienten- und Transplantatüberleben) -10 % nicht überschritt, wenn die wahre Patienten- und Transplantatüberlebensrate in Monat 12 für alle drei Behandlungsschemata 92 % betrug. Für den Endpunkt der Nierenfunktion erbrachte die Stichprobengröße 220 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 99 % zur Erkennung einer Abnahme des Patientenanteils, auf die der gemessene GFR-Endpunkt für jeden Belatacept-Dosisplan im Vergleich mit der CsA-Therapie zutraf, um 25 %. Dabei wurde davon ausgegangen, dass 75 % der CsA-Patienten (Schätzwert aus der Phase-2-Studie) den Nierenfunktions-Endpunkt erreichten und 25 % pro Behandlungsgruppe die Studie abbrachen. Für den co-primären Endpunkt AAR erbrachten 220 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 99 % um zu gewährleisten, dass die obere Grenze des zweiseitigen 97,3 %-KI für die absolute Differenz (zwischen jedem Belatacept-Dosisplan und der CsA-Therapie) 20 % nicht überschritt. Dabei wurde für alle 3 Dosispläne von einer wahren AAR-Rate nach 12 Monaten von 15 % ausgegangen. Insgesamt erbrachten 220 Patienten pro Behandlungsgruppe eine Teststärke von 93 % zur Erkennung eines Belatacept-Dosisplans, der alle co-primären Endpunkte erreichte, mit einem mit Signifikanzniveau 0,05 kontrollierten Gesamtfehler 1. Art (Anwendung der Dunnett-Anpassung).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studientherapie sollte bei Vorliegen folgender Gründe sofort abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerruf der Einwilligungserklärung (Entscheidung des Patienten für einen Abbruch, beliebige Gründe)</li> <li>• Auftreten eines UE, eines abnormalen Laborwerts oder einer Erkrankung, durch die eine weitere Behandlung mit der Studienmedikation nach Meinung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Teilnehmers lag</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Auslassen von 2 aufeinander folgenden Belatacept-Infusionen, es sein denn der Patient erhielt eine LAT oder die Studienüberwachung stimmte dem Verbleib in der Studie zu</li> <li>• Patienten, die aufgrund von Transplantatverlust nach</li> </ul>

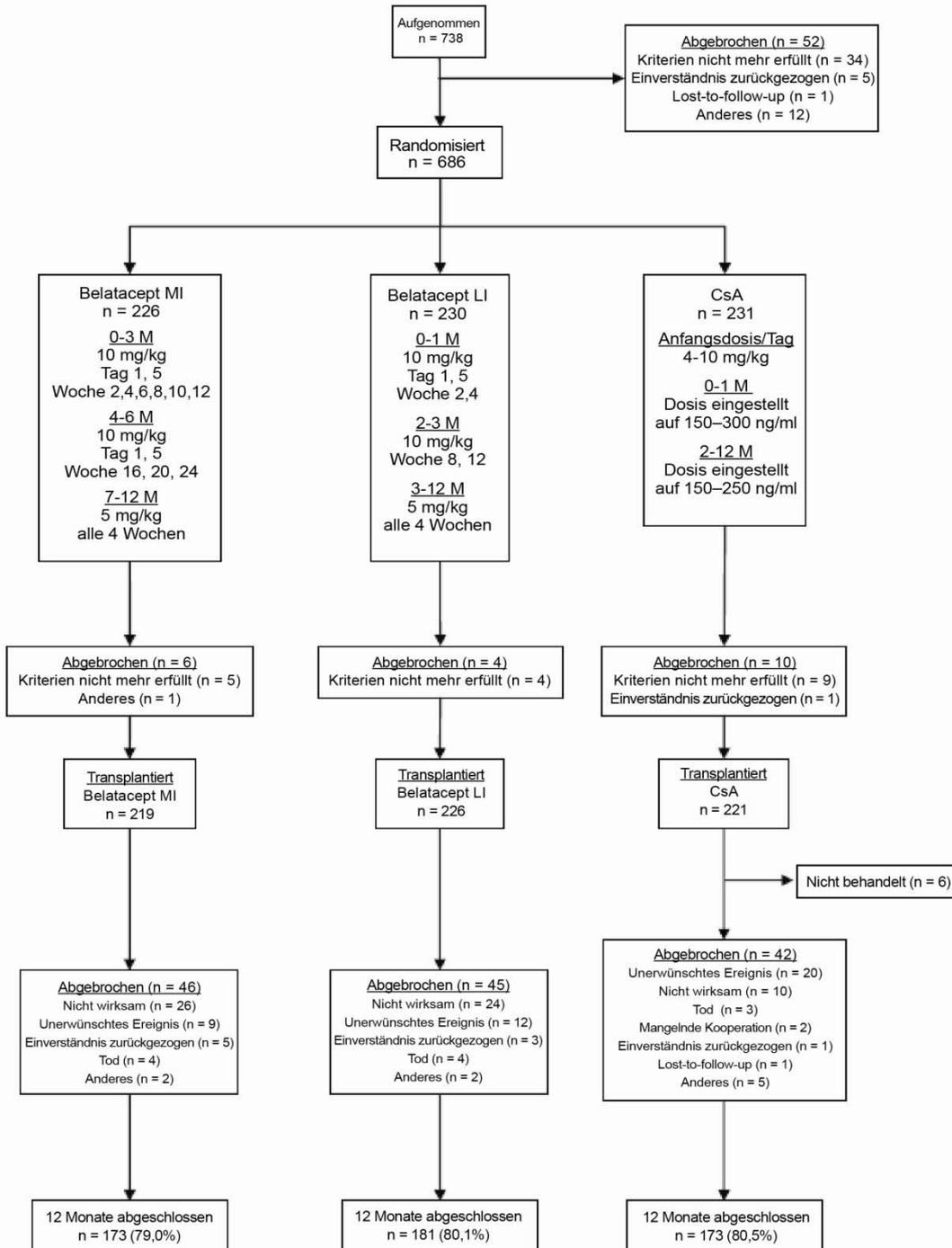
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Meinung des Prüfarztes keine Immunsuppression benötigten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Beendigung der Studie durch Bristol-Myers Squibb</i></li> <li>• <i>Antreten einer Haftstrafe oder zwangsweise Ingewahrsamnahme aufgrund einer psychiatrischen oder physischen (z. B. infektiösen) Krankheit. Patienten, deren Behandlung mit Belatacept oder CsA abgebrochen wurde, mussten nach 8 Wochen zu einer Sicherheitsnachuntersuchung erscheinen und bis einschließlich zu den jährlichen Meilensteinen (Termine in Monat 12, 24 und 36 beobachtet werden).</i></li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<i>Die Anzahl der randomisierten Patienten für jede Therapiegruppe wurde mithilfe des interaktiven Sprachdialogsystems (i.v.RS) kontrolliert.</i>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<i>Die Patienten wurden randomisiert und nach Studienzentrum stratifiziert.</i>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<i>Unmittelbar nach Abgabe der schriftlichen Einverständniserklärung und Feststellung der Teilnahmeeignung stellte das Studienzentrum die Verbindung mit einem zentralen Sprachdialogsystem (i.v.RS) her, welches die Anmeldung aufzeichnete und jedem Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer zuwies. Im Vorfeld der tatsächlichen Transplantation wurde der Patient bei Einhaltung aller Eignungskriterien durch das Studienzentrum randomisiert, und es wurde ihm nach Angabe des i.v.RS eine eindeutige Randomisierungsnummer zugeteilt. Ein Randomisierungsplan wurde durch den Sponsor erstellt und geführt.</i>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<i>Zentrale, telefonische Randomisierung, Aufnahme und Zuteilung der Patienten durch Studienzentrum</i>
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p><b>Verblindung</b></p> <p><i>Die Studie wurde 12 Monate lang hinsichtlich der Zuweisung des Belatacept-Dosischemas (MI oder LI) verblindet, hinsichtlich der Medikation (Belatacept oder CsA) jedoch offen durchgeführt. Eine vollständige Verblindung (Belatacept vs. CsA) war aus praktischen und medizinischen Gründen ausgeschlossen, z. B. wegen der Notwendigkeit einer regelmäßigen Dosisüberwachung bei den CsA-Patienten. Hinsichtlich der zugewiesenen Dosisgruppe (MI oder LI) bei den Belatacept-Patienten waren sowohl</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Patienten als auch Studienmitarbeiter verblindet. Während der ersten 12 Studienmonate blieb auch der Sponsor hinsichtlich der zugewiesenen Dosisgruppe (LI oder MI) bei den Belatacept-Patienten verblindet, mit folgenden Ausnahmen: (i) Eine Analyseperson (oder Beauftragte/r) von der Abteilung für Arzneimitteldisposition und Bioanalyse; (ii) ein/e Pharmakokinetiker/in; (iii) ein/e Biostatistiker/in sowie (iv) ein/e Programmierer/in. Für eine immunologische Fachperson von BMS/Sponsor sollte vor Schließung der Studiendatenbank nach 12 Monaten die Verblindung aufgehoben werden, um Analysen zur Immunogenität und Belatacept-Konzentration durchzuführen. Die Analyse sollte die Behandlungszuweisungen der einzelnen Patienten nicht preisgeben. Im Studienzentrum hatte nur der/die Apotheker/in (oder andere für die Arzneimittelzubereitung qualifizierte Person) Kenntnis von den Dosiszuweisungen, um die aktiven Belatacept-Dosen oder das Placebo zubereiten zu können. Unverblindete Überwachungspersonen führten in den Apotheken die Medikamentenkontrolle durch (die primäre Kontrolle im Zentrum fand durch verblindete Überwachungspersonen statt). Die vorbereiteten Dosen wurden den Studienmitarbeitern auf eine Weise zugänglich gemacht, dass weder diese noch die Patienten davon Kenntnis erhielten, ob an den Tagen, an denen die MI- und LI-Dosisschemata sich unterschieden, jeweils Belatacept oder Placebo verabreicht wurde.</i></p> <p><b>Aufhebung der Verblindung:</b></p> <p><i>Den Studienmitarbeitern war nur bekannt, ob der Patient jeweils Belatacept oder CsA erhielt. Bei Vorliegen eines medizinischen Notfalls, bei dessen Behandlung es darauf ankam, das jeweils angewendete Dosisschema von Belatacept (MI oder LI) zu kennen, sollte die Verblindung für den betreffenden Patienten vom behandelnden Arzt aufgehoben werden können. Die Notwendigkeit einer Aufhebung der Verblindung sollte zuerst mit der verantwortlichen medizinischen Überwachungsperson diskutiert werden, um die beste hierfür anzuwendende Methode festzulegen. Für die Einhaltung von Zwischenanalysezielen wurde die Verblindung der Studie gegenüber dem Sponsor aufgehoben. Die Verblindung der Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Belatacept-Dosiszuweisung wurde nicht aufgehoben.</i></p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<i>MI- und LI-Dosierung on Belatacept</i>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<i>Transplantatüberleben: Chi-Quadrat</i> <i>GFR: Chi-Quadrat/ANOVA</i> <i>Akute Abstoßung: Chi-Quadrat</i> <i>CAN: Chi-Quadrat</i> <i>Berechnete glomeruläre Filtrationsrate und Serumkreatinin: deskriptiv</i> <i>Hypertonie: Chi-Quadrat</i> <i>Dyslipidämie-bezogene Endpunkte: ANCOVA</i> <i>Neu auftretender Diabetes mellitus: Chi-Quadrat</i> <i>Sicherheit: keine statistischen Tests</i> <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: ANOVA/ANCOVA</i> <i>Pharmakokinetische Analysen: deskriptiv</i>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<i>Mittelwert Alter, Geschlecht, Hautfarbe, geografische Region, höchster PRA-Wert, angegebener Grund für terminale Niereninsuffizienz</i>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<i>Siehe Flow-Chart</i>
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 686 Patienten wurden randomisiert b) 225 Belatacept in MI 230 Belatacept in LI 231 CsA c) 219 Belatacept in MI 226 Belatacept in LI 221 CsA
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<i>Siehe Flow-Chart (für die 12 und 36 Monatsdaten)</i>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<i>Studienbeginn: 13. Jan. 2006</i> <i>Studienende: 14. Jul. 2010</i> <i>Datum des Berichts: 11. Sep. 2010</i>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<i>Nicht zutreffend</i>
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

**Belatacept bei Nierentransplantationen (BENEFIT)**



Quelle: 12 Monatsdaten (26).

## IM103008 BENEFIT – 36 Monate

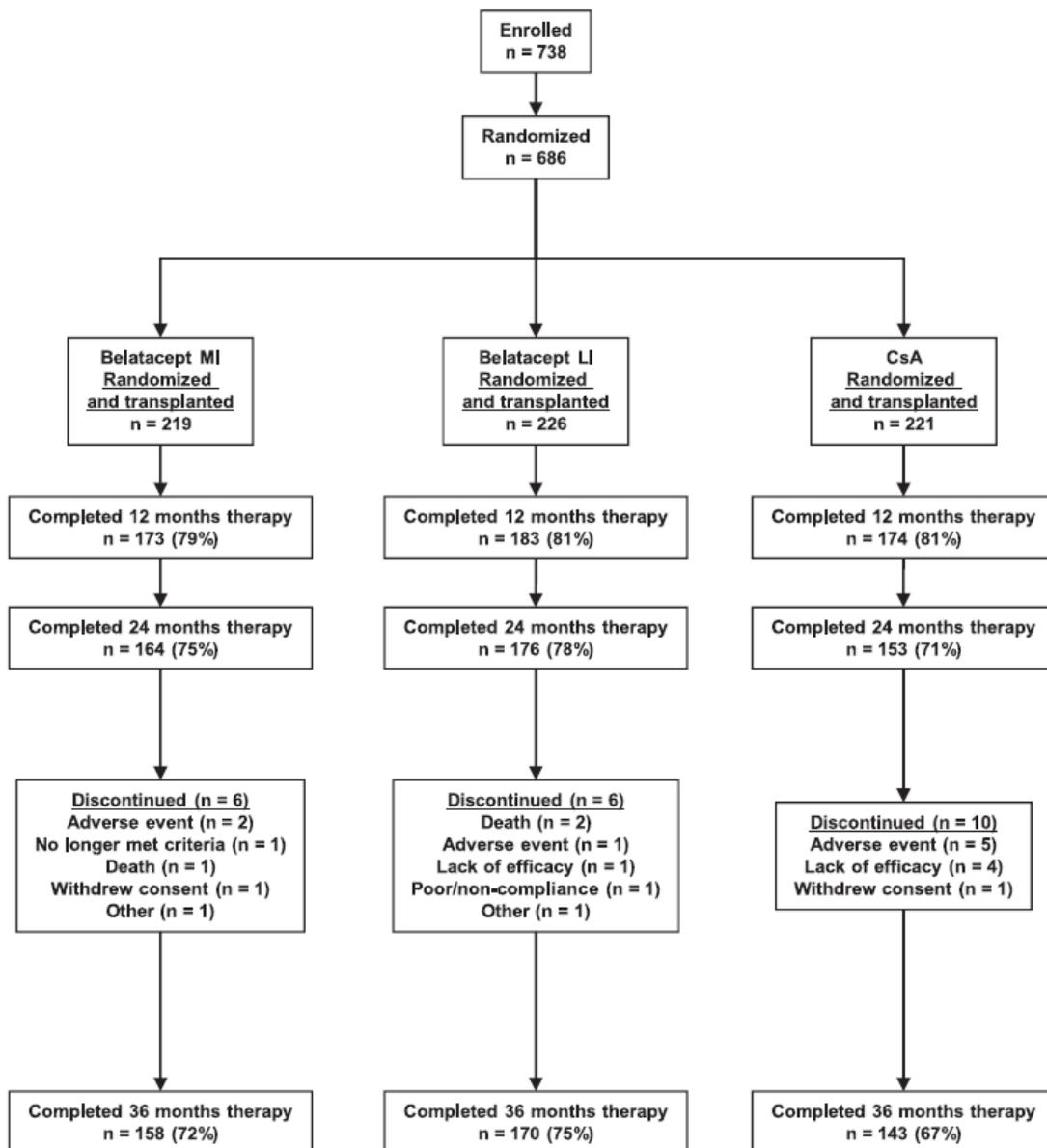


Figure 1: Patient disposition.

Nach 36 Monaten hatten n=158 (72 %) (Belatacept MI), n=170 (75 %) (Belatacept LI) und n=143 (67 %) (Ciclosporin A) die Studie abgeschlossen (41).

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103027 (BENEFIT-EXT)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><i>Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A (CsA) auf folgende Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kombinierter Endpunkt aus Patientenüberleben und Transplantatüberleben</i></li> <li>• <i>Kombinierter Endpunkt der gemessenen glomerulären Filtrationsrate (GFR)</i></li> </ul> <p><b>Primärhypothese:</b>  <i>Die Behandlung mit Belatacept (LEA29Y, BMS-224818) erzielt im Vergleich zu der Behandlung mit Ciclosporin A (CsA) eine verbesserte Erhaltung der Nierenfunktion bei ähnlichen Ergebnissen des Patienten- und Transplantatüberlebens bei Empfängern eines Nierentransplantats von nach erweiterten Kriterien klassifizierten Spendern (ECD).</i></p> <p><b>Sekundärhypothesen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Die mit Belatacept behandelten Patienten werden, verglichen mit den mit CsA behandelten Patienten, eine bessere gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) aufweisen.</i></li> <li>• <i>Die mit Belatacept behandelten Patienten werden, verglichen mit den mit CsA behandelten Patienten, eine geringere Inzidenz chronischer Transplantatnephropathien (CAN) aufweisen.</i></li> </ul>
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<i>Randomisierte, partiell verblindete, wirkstoffkontrollierte multizentrische klinische Studie mit parallelen Gruppen. Randomisierung 1:1:1</i>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b>Änderung Nummer 5 – 28. Sep. 2007:</b> <i>Umstellung der Packungsgröße (nicht relevant).</i>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b>  <i>Jeder Patient muss vor der Teilnahme an der Studie die folgenden Kriterien erfüllen:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>Erstmaliger Empfänger eines Nierentransplantats von einem verstorbenen Spender</i></li> <li>2) <i>Spender und/oder Spenderniere erfüllten mindestens 1 der folgenden erweiterten Kriterien für die Organspende:</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>Spenderalter <math>\geq</math> 60 Jahre</i></li> <li>b) <i>Spenderalter 50–59 Jahre und 1 der folgenden Zustände:</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>(i) <i>Zerebrovaskulärer Insult (ZVI) + Hypertonie + SCr &gt; 1,5 mg/dl</i></li> <li>(ii) <i>ZVI + Hypertonie</i></li> <li>(iii) <i>ZVI + SCr &gt; 1,5 mg/dl</i></li> <li>(iv) <i>Hypertonie + SCr &gt; 1,5 mg/dl</i></li> </ol> </li> <li>c) <i>Erwartete KIZ <math>\geq</math> 24 Stunden (Patienten sollten nicht randomisiert werden, wenn tatsächliche KIZ</i></li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>&lt; 20 Stunden)</p> <p>d) <i>Herztoter Spender (Kreislaufstillstand)</i></p> <p>3) <i>Mann oder Frau (nicht stillend, nicht schwanger) ≥ 18 Jahre</i></p> <p>4) <i>Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine geeignete Empfängnisverhütungsmethode anwenden, um die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft während der gesamten Studie und bis 8 Wochen nach Studienende möglichst gering zu halten</i></p> <p>5) <i>Bereitschaft zur Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung</i></p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p><i>Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft, dürfen nicht in die Studie aufgenommen werden:</i></p> <p>1) <i>Genetisch identische Spender/Empfänger-Paare (d. h. eineiige Zwillinge) oder Spender &lt; 10 Jahre alt</i></p> <p>2) <i>Vorliegen folgender renaler Grunderkrankungen: primäre fokale segmentale Glomerulosklerose, membranproliferative Glomerulonephritis vom Typ I oder II oder hämolytisch-urämisches Syndrom/Syndrom der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura</i></p> <p>3) <i>Patienten mit Ersttransplantation mit aktuellen Werten für panelreaktive Antikörper (PRA) ≥ 30 %</i></p> <p>4) <i>Positiver lymphozytotoxischer T-Zell-Crossmatch</i></p> <p>5) <i>Zurückliegende Organtransplantation oder anstehende Mehrorgantransplantation (z. B. Niere und Pankreas) oder parallele Organ- oder Zelltransplantation (Inselzellen, Knochenmark, Stammzellen) oder Patienten, die nach Befinden des Prüfartzes in den nächsten 3 Jahren wahrscheinlich eine zweite Organtransplantation oder eine Zelltransplantation (z. B. Pankreas oder Inselzellen) benötigen werden</i></p> <p>6) <i>Patienten, die eine Transplantation beider Nieren (En-bloc-Nierentransplantation) erhalten</i></p> <p>7) <i>Bekannt positiver Test auf Oberflächenantikörper von Hepatitis C oder Hepatitis B oder positiver PCR-Test auf Hepatitis C oder Hepatitis B oder bekannte Infektion mit humanem Immundefizienzvirus (Hi.v.) beim Patienten</i></p> <p>8) <i>Patienten mit aktiver, behandlungsbedürftiger Tuberkulose (TB) innerhalb der zurückliegenden 3 Jahre oder Patienten, die jemals eine dreifache (oder mehr) Kombinationstherapie gegen TB erhalten haben. Patienten mit bekannt positivem Hauttest (mit PPD) wurden zur Studie nicht zugelassen, es sei denn, es wurde eine Behandlung gegen latente TB abgeschlossen und der Röntgenbefund des Brustraums war zum Zeitpunkt der Studienaufnahmen negativ. Innerhalb der zurückliegenden 12 Monate durchgeführte PPD-Tests wurden akzeptiert, wenn eine Dokumentation des Ergebnisses vorlag.</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Patienten ohne PPD in den zurückliegenden 12 Monaten mit einem zuvor negativen Ergebnis konnten aufgenommen werden, wenn außerdem eine zum Zeitpunkt der Studienaufnahme durchgeführte Röntgenuntersuchung des Brustraums einen negativem Befund zeigte, keine Anzeichen von TB vorlagen, keine Kontakte mit TB-Erkrankten bekannt waren und der Patient aktuell nicht in einer TB-Endemieregion lebte, von dort eingereist oder kürzlich dorthin verreist gewesen war. Eine PPD-Reaktion von <math>\geq 10</math> mm Verhärtung oder ein Heaf-Score von <math>&gt; 1</math> bei nicht mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunisierten Patienten oder von <math>&gt; 2</math> bei BCG-immunisierten Patienten hatte als positiver Test zu gelten. Gemäß den veröffentlichten Richtlinien und/oder von der jeweiligen Ärztekammer unterstützten lokalen Standards könnten auch konservativere Kriterien zugrunde gelegt worden sein</i></p> <p><i>11) Vorliegen einer aktiven Infektion oder anderen Kontraindikationen, die normalerweise eine Transplantation ausschließen würde</i></p> <p><i>12) Mit Laborwerten belegte Einschränkung der hämatologischen Funktion, Leberfunktion oder Nierenfunktion</i></p> <p><i>13) Aufgrund der Grunderkrankung oder einer anderen Erkrankung stark verkürzte Lebenserwartung, Krebs (außer durch lokale Resektion geheilter Nichtmelanom-Hautkrebs) in den zurückliegenden 5 Jahren und/oder Mammogramm mit Verdacht auf Malignität, der nicht durch weitere klinische, labortechnische oder andere diagnostische Untersuchungen hinreichend ausgeschlossen werden konnte</i></p> <p><i>14) Substanzabusus (Drogen oder Alkohol) in den zurückliegenden 5 Jahren oder psychotische Störungen, die mit einer ausreichenden Studiennachbeobachtung nicht vereinbar waren</i></p> <p><i>15) Akutes peptisches Ulkus, chronische Diarrhoe oder gastrointestinale Malabsorption</i></p> <p><i>16) Echte Allergie gegen iodhaltige Röntgenkontrastmittel, auch in der Vorgeschichte</i></p> <p><i>17) Aktuelle Einnahme von Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat, Infliximab, Etanercept usw.) wegen anderer Indikationen wie z. B. einer Autoimmunerkrankung oder Vorliegen einer Begleiterkrankung, gegen die während der Studie voraussichtlich eine Behandlung mit Immunsuppressiva nötig werden könnte</i></p> <p><i>18) Schwieriger i.v.-Zugang oder andere Gründe, die die Beurteilung des co-primären Endpunkts durch Messung der GFR erschweren könnten, oder Patienten, bei denen die Transplantatbiopsie nach 12 Monaten wahrscheinlich nicht durchgeführt werden konnte oder die dies nicht wollten</i></p> <p><i>19) Einnahme eines anderen Studienmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 oder bereits</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		erfolgte Behandlung mit Belatacept 20) Strafgefangene oder aufgrund einer psychiatrischen oder physischen (z. B. infektiösen) Krankheit zwangsweise in Gewahrsam befindliche Personen durften nicht in die Studie aufgenommen werden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<b>Verantwortlicher medizinischer Leiter beim Sponsor:</b>  Pushkal Garg, MD Bristol-Myers Squibb Princeton, NJ 08543, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>Belatacept</b> 1) MI-Dosisschema – die Patienten erhielten Belatacept i.v. (10 mg/kg) an folgenden Tagen: a) Tag 1 (möglichst präoperativ) und Tag 5 der ersten Woche b) danach alle zwei Wochen bis zum 3. Monat (Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12) c) danach alle 4 Wochen bis zum 6. Monat (Woche 16, 20 und 24) Nach 6 Monaten sollten die Patienten die Erhaltungsdosis von Belatacept erhalten: 5 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende der Studie nach 36 Monaten 2) LI-Dosisschema – die Patienten erhielten Belatacept i.v. (10 mg/kg) an folgenden Tagen: a) Tag 1 (möglichst präoperativ) und Tag 5 der ersten Woche b) danach zwei Wochen lang alle zwei Wochen (Woche 2 und 4) c) danach 2 Monate lang alle 4 Wochen (Woche 8 und 12) Nach 3 Monaten sollten die Patienten in der LI-Gruppe die Erhaltungsdosis von Belatacept erhalten: 5 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende der Studie nach 36 Monaten. Aus Gründen der Verblindung zwischen der LI- und der MI-Gruppe erhielten für die LI-Dosierung randomisierte Patienten in Woche 6 und 10 zwei Placebo-Infusionen (Dextrose 5 % in Wasser für Injektionszwecke oder 0,9 %-ige physiologische Kochsalzlösung). Die Infusionsdosis war abhängig vom Körpergewicht des Patienten an Studientag 1 und wurde während der Studie nur dann verändert, wenn sich das Körpergewicht um $\pm 10\%$ änderte. Belatacept wurden dem Patienten mit relativ konstanter Geschwindigkeit im Zeitraum von 30 Minuten verabreicht. Die Dosen an Tag 1 und Tag 5 (postoperativer Tag 4) wurden im Abstand von ungefähr 96 ( $\pm 6$ ) Stunden verabreicht. Bei dialysepflichtigen Patienten fand die Infusion mit Belatacept nach der Dialyse statt, und auch die Gewichtsermittlung basierte auf dem Zustand nach der Dialyse. Um die Planung der Studientermine zu

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vereinfachen, an denen nur Infusionen stattfanden, waren folgende Zeitfenster für aufeinanderfolgende Dosen zulässig.</p> <p><b>Ciclosporin</b></p> <p>Die Tagesdosis CsA wurde auf 2 Dosen verteilt nach einem gleichbleibenden Schema hinsichtlich Uhrzeiten und Mahlzeiten verabreicht. An den Studien-Besuchsterminen wurde die Morgendosis CsA bis nach Abnahme der CsA-Blutprobe, der Standard-Blutdruckmessung und/oder der GFR-Messung ausgesetzt. Die Anfangsdosis betrug <math>7 \pm 3</math> mg/kg. Nachfolgende Dosen wurden auf einen vordefinierten Serumkonzentrationsbereich eingestellt:</p> <p>1. Monat: Zielkonzentration 150–300 ng/ml Nach dem 1. Monat: Zielkonzentration 100–250 ng/ml</p> <p>Für die Einstellung der CsA-Talspiegel im Serum auf den vordefinierten Bereich wurden in lokalen Labors ermittelte CsA-Talspiegel herangezogen. Einen Überblick über den Zeitplan der Studientermine enthält Tabelle 3.5.1.</p> <p>Die Verabreichung von CsA sollte bei allen Patienten bis Tag 7 begonnen haben. Die erste CsA-Dosis sollte verabreicht werden, sobald Anzeichen einer adäquaten Transplantatfunktion vorlagen. Eine adäquate Transplantatfunktion war definiert als Abnahme des SCr um mindestens 1 mg/dl im Vergleich zum ersten postoperativen Wert oder als Urinmenge <math>\geq 250</math> mL in einem 12-Stunden-Zeitraum (oder kürzer) nach der Transplantation. Die Verwendung von LAT (Thymoglobulin oder antithymozytisches Gammaglobulin [ATGAM]) war ausschließlich bei für CsA randomisierten Patienten gestattet, bei denen eine eingeschränkte Transplantatfunktion und vermutete DGF nach der Transplantation vorlagen.</p> <p>Entschied sich ein Prüfarzt für ein Nicht-Studienmedikament (z. B. Sirolimus) anstatt die Behandlung mit CsA einzuleiten (z. B. aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion), wurde dies als Absetzen der Studienmedikation gewertet.</p> <p>Nach Tag 5 mussten die für die CsA-Behandlung randomisierten Patienten nur noch zu Klinikterminen in Woche 2, 4, 8 und 12 erscheinen und danach nach jeweils 3 Monaten. Zu den anderen Terminen (also Woche 6, 10, 16, 20, 28, 32 usw.) wurde ein Telefoninterview zur Befragung nach unerwünschten Ereignissen (UE) durchgeführt. Kliniktermine und Telefonkontakte sollten im selben Zeitfenster stattfinden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Primärziel</b>  <i>Primärziel war die Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA bei folgenden Endpunkten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kombinierter Endpunkt aus Patientenüberleben und Transplantatüberleben nach 12 Monaten</i></li> <li>• <i>Kombinierter Endpunkt aus gemessener glomerulärer Filtrationsrate [GFR] &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Monat 12 oder eine Abnahme der gemessenen GFR ≥ 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> zwischen Monat 3 und Monat 12</i></li> </ul> <p><b>Sekundärziel(e)</b>  <i>Wichtigstes Sekundärziel war die Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA auf folgende Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gemessene GFR nach 12 Monaten</i></li> <li>• <i>Durch Biopsie nachgewiesene CAN nach 12 Monaten</i></li> </ul> <p><b>Andere Sekundärziele</b>  <i>Andere Sekundärziele waren/sind folgende Bewertungen der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA</i></p> <p>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kombinierter Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust und akuter Abstoßung nach 12, 24 bzw. 36 Monaten</i></li> <li>• <i>Überleben von Patient und Transplantat nach 24 und 36 Monaten</i></li> <li>• <i>Einzelne Komponenten des kombinierten primären Endpunkts der gemessenen GFR &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> in Monat 12 oder der Abnahme der gemessenen GFR ≥ 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> zwischen Monat 3 und Monat 12</i></li> <li>• <i>Anteil der Patienten mit gemessener GFR &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 24 Monaten</i></li> <li>• <i>Gemessene GFR nach 3 und 24 Monaten und Veränderung gegenüber Ausgangswert (3 Monate) nach 12 und 24 Monaten</i></li> <li>• <i>Anteil der Patienten mit gemessener GFR &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 12 und 24 Monaten</i></li> <li>• <i>Anteil der Patienten mit berechneter GFR &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 24 und 36 Monaten</i></li> <li>• <i>Berechnete GFR nach 6, 12, 24 und 36 Monaten sowie Veränderung zwischen Monat 6 und 12, 24 bzw. 36</i></li> <li>• <i>Gemessene Befunde akuter Abstoßung nach 6, 12, 24 und 36 Monaten einschließlich Inzidenz und Schweregrad der akuten Abstoßung, Verwendung polyklonaler Antilymphozytenpräparate bei eingeschränkter Nierenfunktion und Verdacht auf verzögerte Transplantatfunktion (DGF), erste Verwendung einer Lymphozyten abbauenden Therapie (LAT) bei akuter Abstoßungsreaktion, Inzidenz steroidresistenter akuter Abstoßung, Inzidenz vollständiger Wiederherstellung (Serumkreatinin [SCr] zurück auf Ausgangswert) nach akuter</i></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Abstoßung, Inzidenz subklinischer Abstoßungsreaktionen, Inzidenz aller behandelten akuten Abstoßungsepisoden unabhängig von den histologischen Befunden sowie Zeit bis Einsetzen der akuten Abstoßungsreaktion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Neu einsetzender Diabetes mellitus (im Prüfplan als Posttransplantations-Diabetes metllitus [PTDM] bezeichnet) nach 12, 24 und 36 Monaten</i></li> <li>• <i>Gemessene Befunde von Hypertonie nach 12, 24 und 36 Monaten einschließlich systolischer Blutdruck (SBD) und diastolischer Blutdruck (DBD), Inzidenz und Prävalenz von Hypertonie und therapierter Hypertonie sowie Intensität der Medikation</i></li> <li>• <i>Gemessene Befunde von Dyslipidämie nach 12, 24 und 36 Monaten einschließlich Serum-Gesamtwert, hochdichte Cholesterin-Lipoproteine (HDL), niedrig dichte Cholesterin-Lipoproteine (LDL), alle Cholesterin-Lipoproteine außer HDL, Triglyceride, Inzidenz und Prävalenz von Dyslipidämie und therapierter Dyslipidämie sowie Intensität der Medikation</i></li> <li>• <i>Gesamtsicherheit von Belatacept im Vergleich mit CsA</i></li> <li>• <i>Lebensqualität</i></li> </ul> <p><b>2.3 Tertiärziele</b></p> <p><i>Tertiärziele waren folgende Bewertungen der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Inzidenz von DGF</i></li> <li>• <i>Anteil der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz des Stadiums 1 bis 5 (Definitionen siehe Abschnitt 3.5.2.2) nach 12 und 24 Monaten, bestimmt anhand der gemessenen GFR</i></li> <li>• <i>Anteil der Patienten mit &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> errechneter GFR nach 12 Monaten oder der Patienten mit Abnahme der errechneten GFR zwischen Monat 3 und Monat 12 um mindestens 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></i></li> <li>• <i>Anteil der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz des Stadiums 1 bis 5 nach 36 Monaten, bestimmt anhand der errechneten GFR</i></li> <li>• <i>Steigung und Achsenschnittpunkt der errechneten GFR von Monat 3 bis 12, 24 bzw. 36 Monaten</i></li> <li>• <i>Kombinierter Endpunkt der kardiovaskulären Erkrankungen (erwiesener kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisierungseingriffen [chirurgisch oder perkutan]) nach 12, 24 und 36 Monaten</i></li> <li>• <i>Kombinierter Endpunkt der kardierenalen Erkrankungen (Tod, Transplantatverlust, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall) nach 12, 24 und 36 Monaten</i></li> <li>• <i>Risikoeinstufung nach Framingham nach 12, 24 und 36 Monaten</i></li> <li>• <i>Inzidenz des Abbruchs der Studienmedikation</i></li> <li>• <i>Antikörper gegen humane Leukozytenantigene (HLA) des Spenders</i></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikörper gegen Angiotensin II Typ 1-Rezeptor (ATI)</li> <li>• C4d positive Biopsieproben</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	578 Patienten randomisiert
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><i>Es wurde geschätzt, dass mit einer Stichprobengröße von 180 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 83 % zustande käme, um zu gewährleisten, dass die untere Grenze des zweiseitigen 97,3 %-Konfidenzintervalls (KI) (Dunnett-Anpassung für die 2 Belatacept-Dosispläne) für die absolute Differenz (zwischen jedem Belatacept-Dosisschema und der CsA-Therapie) im ersten co-primären Endpunkt (Patienten- und Transplantatüberleben) 10 % nicht überschritt, wenn die wahre Patienten- und Transplantatüberlebensrate in Monat 12 für die CsA-Therapie 80 % und 83 % für jede der beiden Belatacept-Dosisschemata betrug. Für den Endpunkt der Nierenfunktion erbrachte die Stichprobengröße 180 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 98 % zur Erkennung einer Abnahme des Patientenanteils, auf die der gemessene GFR-Endpunkt für jeden Belatacept-Dosisplan im Vergleich mit der CsA-Therapie zutraf, um 25 %. Dabei wurde davon ausgegangen, dass 75 % der CsA-Patienten (Schätzwert aus der Phase-2-Studie) den Nierenfunktions-Endpunkt erreichten und 25 % pro Behandlungsgruppe die Studie abbrachen. Insgesamt erbrachten 180 Patienten pro Behandlungsgruppe eine Teststärke von mindestens 80 % zur Erkennung eines Belatacept-Dosisplans, der beide co-primären Endpunkte erreichte, mit einem mit Signifikanzniveau 0,05 kontrollierten Gesamtfehler 1. Art (Anwendung der Dunnett-Anpassung).</i></p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><i>Die Studientherapie sollte bei Vorliegen folgender Gründe sofort abgebrochen werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Widerruf der Einwilligungserklärung (Entscheidung des Patienten für einen Abbruch, beliebige Gründe)</i></li> <li>• <i>Auftreten eines UE, eines abnormalen Laborwerts oder einer Erkrankung, durch die eine weitere Behandlung mit der Studienmedikation nach Meinung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Teilnehmers lag</i></li> <li>• <i>Schwangerschaft</i></li> <li>• <i>Auslassen von 2 aufeinander folgenden Belatacept-Infusionen, es sein denn der Patient erhielt eine LAT oder die Studienüberwachung stimmte dem Verbleib in der Studie zu</i></li> <li>• <i>Patienten, die aufgrund von Transplantatverlust nach Meinung des Prüfarztes keine Immunsuppression benötigen</i></li> <li>• <i>Beendigung der Studie durch Bristol-Myers Squibb</i></li> <li>• <i>Antreten einer Haftstrafe oder zwangsweise Ingewahrsamnahme aufgrund einer psychiatrischen</i></li> </ul>

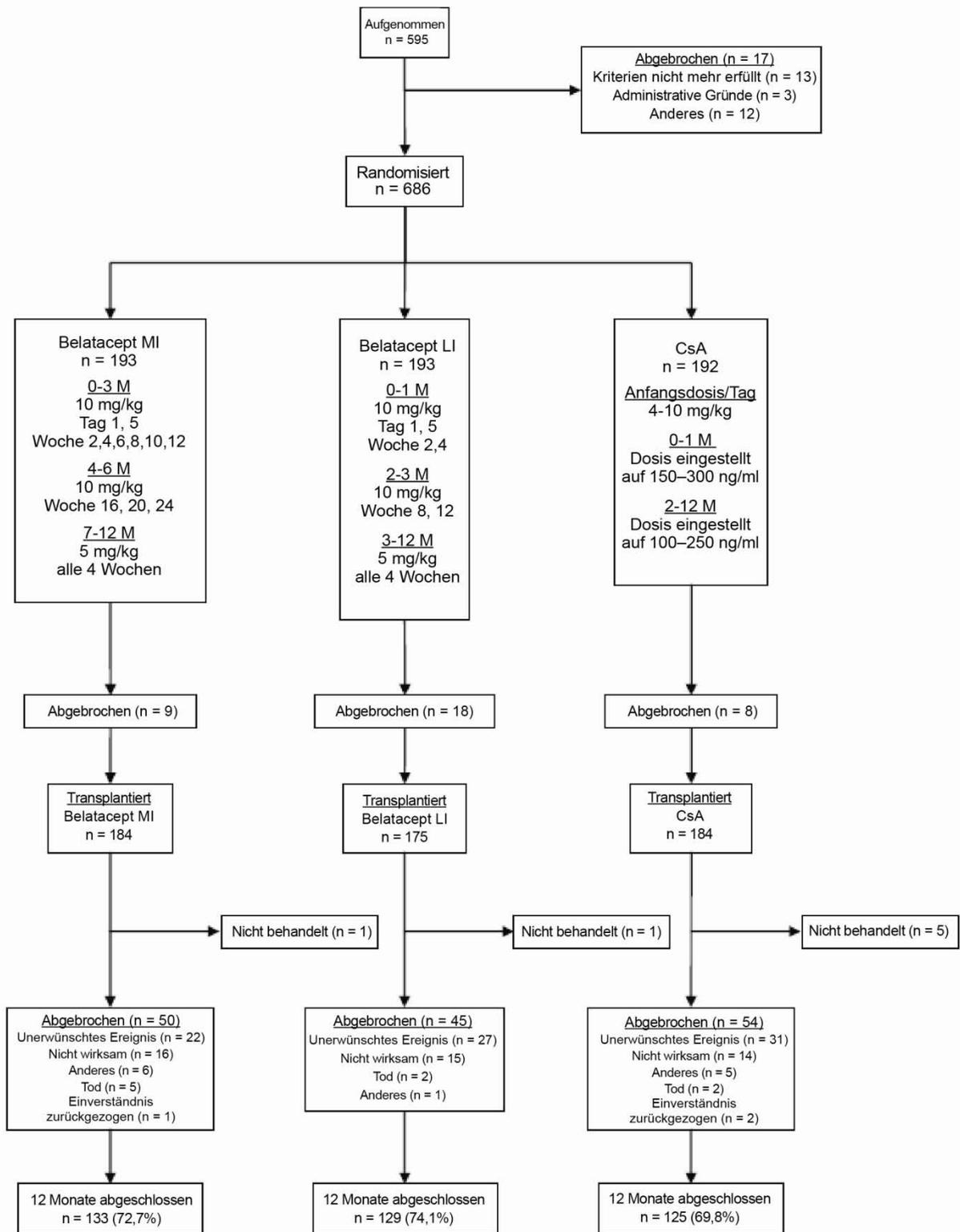
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>oder physischen (z. B. infektiösen) Krankheit. Patienten, deren Behandlung mit Belatacept oder CsA abgebrochen wurde, mussten nach 8 Wochen zu einer Sicherheitsnachuntersuchung erscheinen und bis einschließlich zu den jährlichen Meilensteinen (Termine in Monat 12, 24 und 36 beobachtet werden).</i>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<i>Unmittelbar nach Abgabe der schriftlichen Einverständniserklärung und Feststellung der Teilnahmeeignung stellte das Studienzentrum die Verbindung mit einem zentralen Sprachdialogsystem (i.v.RS) her, welches die Anmeldung aufzeichnete und jedem Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer zuwies. Im Vorfeld der tatsächlichen Transplantation wurde der Patient bei Einhaltung aller Eignungskriterien durch das Studienzentrum randomisiert, und es wurde ihm nach Angabe des i.v.RS eine eindeutige Randomisierungsnummer zugeteilt. Ein Randomisierungsplan wurde durch den Sponsor erstellt und geführt.</i>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<i>Die Patientenrandomisierung wurde nach Studienzentrum stratifiziert.</i>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<i>Die Patienten werden im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Belatacept mit einem MI- oder LI-Dosisschema oder der Behandlung mit CsA zugeteilt. Die Behandlungen erfolgen zusätzlich zur Basistherapie einer Induktion mit Basiliximab und Erhaltung mit MMF und Kortikosteroiden. Bei Aufnahme in die Studie, unmittelbar nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor Durchführung jeglicher studienbedingter Maßnahmen, erhält jeder Patient vom i.v.RS eine eindeutige laufende Teilnehmernummer aus der Reihe 10001, 10002, 10003 usw., anhand derer er während der Studie identifiziert werden kann. Diese Teilnehmernummer darf für keinen anderen Teilnehmer der Studie wiederverwendet werden.</i>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<i>Wenn die Transplantation bevorsteht und sämtliche Teilnahme Kriterien (Einschluss und Ausschluss) auf den Patienten zutreffen bzw. nicht zutreffen, kann der Patient randomisiert werden. Die Erfassung der UE für alle Patienten beginnt bei Randomisierung. Jeder Patient, der für die Behandlung geeignet ist, erhält vom i.v.RS eine eindeutige Randomisierungsnummer. Ein Randomisierungsplan wird durch BMS erstellt und geführt. Den Studienzentren werden die insgesamt benötigten Medikamentenmengen bereitgestellt. Die Randomisierungsnummern werden in der Reihenfolge vergeben, in der die Patienten für geeignet erklärt werden, nicht in der Reihenfolge der Studienzulassung. Die Patienten werden nach Studienzentrum stratifiziert randomisiert.</i>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p><b>Verblindung</b>  <i>Die Studie wurde 12 Monate lang hinsichtlich der Zuweisung des Belatacept-Dosisschemas (MI oder LI) verblindet, hinsichtlich der Medikation (Belatacept oder CsA) jedoch offen durchgeführt. Eine vollständige Verblindung (Belatacept vs. CsA) war aus praktischen und medizinischen Gründen ausgeschlossen, z. B. wegen der Notwendigkeit einer regelmäßigen Dosisüberwachung bei den CsA-Patienten.</i></p> <p><i>Hinsichtlich der zugewiesenen Dosisgruppe (MI oder LI) bei den Belatacept-Patienten waren sowohl Patienten als auch Studienmitarbeiter verblindet. Während der ersten 12 Studienmonate blieb auch der Sponsor hinsichtlich der zugewiesenen Dosisgruppe (LI oder MI) bei den Belatacept-Patienten verblindet, mit folgenden Ausnahmen: (i) Eine Analyseperson (oder Beauftragte/r) von der Abteilung für Arzneimitteldisposition und Bioanalyse; (ii) ein/e Pharmakokinetiker/in; (iii) ein/e Biostatistiker/in sowie (iv) ein/e Programmierer/in. Für eine immunologische Fachperson von BMS/Sponsor sollte vor Schließung der Studiendatenbank nach 12 Monaten die Verblindung aufgehoben werden, um Analysen zur Immunogenität und Belatacept-Konzentration durchzuführen. Die Analyse sollte die Behandlungszuweisungen der einzelnen Patienten nicht preisgeben. Im Studienzentrum hatte nur der/die Apotheker/in (oder andere für die Arzneimittelzubereitung qualifizierte Person) Kenntnis von den Dosiszuweisungen, um die aktiven Belatacept-Dosen oder das Placebo zubereiten zu können. Unverblindete Überwachungspersonen führten in den Apotheken die Medikamentenkontrolle durch (die primäre Kontrolle im Zentrum fand durch verblindete Überwachungspersonen statt). Die vorbereiteten Dosen wurden den Studienmitarbeitern auf eine Weise zugänglich gemacht, dass weder diese noch die Patienten davon Kenntnis erhielten, ob an den Tagen, an denen die MI- und LI-Dosisschemata sich unterschieden, jeweils Belatacept oder Placebo verabreicht wurde.</i></p> <p><b>Aufhebung der Verblindung:</b>  <i>Den Studienmitarbeitern war nur bekannt, ob der Patient jeweils Belatacept oder CsA erhielt. Bei Vorliegen eines medizinischen Notfalls, bei dessen Behandlung es darauf ankam, das jeweils angewendete Dosisschema von Belatacept (MI oder LI) zu kennen, sollte die Verblindung für den betreffenden Patienten vom behandelnden Arzt aufgehoben werden können. Die Notwendigkeit einer Aufhebung der Verblindung sollte zuerst mit der verantwortlichen medizinischen Überwachungsperson diskutiert werden, um die beste hierfür anzuwendende</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Methode festzulegen. Für die Einhaltung von Zwischenanalysezielen wurde die Verblindung der Studie gegenüber den Sponsor aufgehoben. Die Verblindung der Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Belatacept-Dosiszuweisung wurde nicht aufgehoben.</i>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Patienten- und Transplantatüberleben:</b> Chi-Square-Test <b>GFR:</b> Chi-Square-Test / Punktschätzung (95 %-KI) / ANOVA <b>Akute Abstoßung:</b> Chi-Square-Test / deskriptiv (für andere AAR-Messwerte) <b>CAN:</b> Chi-Square-Test / Punktschätzung (95 %-KI) <b>Berechnete glomeruläre Filtrationsrate und Serumkreatinin:</b> deskriptiv <b>Neu auftretender Diabetes mellitus:</b> Chi-Square-Test / deskriptiv <b>Hypertoniebezogene Endpunkte:</b> Chi-Square-Test (Wald Chi-Square) <b>Dyslipidämie-bezogene Endpunkte:</b> ANCOVA <b>Sicherheitsanalysen:</b> deskriptiv <b>Lebensqualität:</b> ANCOVA / ANOVA <b>Pharmakokinetische Analysen:</b> deskriptiv
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<i>Untergruppenanalysen für Patienten- und Transplantatüberleben, kombinierte gemessene GFR, gemessene GFR, AAR und CAN wurden anhand der folgenden Ausgangseigenschaften durchgeführt:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfänger: Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Region, Diabetesstatur vor Transplantation, angegebener Grund für terminale Niereninsuffizienz, Gewicht vor Transplantation sowie neuester PRA-Wert &lt; 20 %</li> <li>• Spender: Fibrose oder Vaskulopathie in Baseline-Biopsie, KIZ, Alter und Spenderzustand</li> <li>• Spender/Empfänger: HLA-Inkompatibilität</li> </ul>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<i>Siehe Flow-Chart</i>
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) 578 Patienten wurden randomisiert</li> <li>b) 193 Belatacept in MI 193 Belatacept in LI 192 CsA</li> <li>c) 184 Belatacept in MI 175 Belatacept in LI 184 CsA</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten	<i>Siehe Flow-Chart für die 12 Monatsdaten. <u>Übersicht nach 36 Monaten:</u></i>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><i>Im <b>Belatacept MI Arm</b> brachen die Behandlung n= 74 ab:</i>  34 wegen unerwünschter Ereignisse  3 zurückgenommene Patienteneinwilligung  10 aufgrund Tod  19 wegen Mangel an Wirksamkeit  0 wegen mangelnder Compliance  8 wegen anderer Gründe</p> <p><i>Im <b>Belatacept LI Arm</b> brachen die Behandlung n = 60 ab:</i>  35 wegen unerwünschter Ereignisse  4 zurückgenommene Patienteneinwilligung  4 aufgrund Tod  15 wegen Mangel an Wirksamkeit  0 wegen mangelnder Compliance  2 wegen anderer Gründe</p> <p><i>Im <b>Ciclosporin Arm</b> brachen die Behandlung n = 79 ab:</i>  44 wegen unerwünschter Ereignisse  5 zurückgenommene Patienteneinwilligung  3 aufgrund Tod  2 weil sie den Einschlusskriterien nicht mehr entspr.  17 wegen Mangel an Wirksamkeit  1 wegen mangelnder Compliance  7 wegen anderer Gründe</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><i><b>Studienbeginn:</b> 10. März 2005</i>  <i><b>Studienende:</b> 28. Juni 2010</i></p> <p><i><b>Datum des Berichts:</b> 03. Sep. 2010</i></p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<i>Nicht zutreffend</i>
<i>a: nach CONSORT 2010.</i>		

### Belatacept bei Nierentransplantationen nach erweiterten Kriterien



Quelle: (27)

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103100

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><i>Die Phase-II-Studie bewertet die Wirksamkeit (Prophylaxe klinisch vermuteter und durch Biopsie nachgewiesener akuter Abstoßungsreaktionen [KBAAR]) nach 6 Monaten von Belatacept vs. Ciclosporin A (CsA), angewendet in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil (MMF), Corticosteroiden und Basiliximab. Dabei wird eine Nichtunterlegenheitsbetrachtung zugrunde gelegt.</i></p> <p><b>Primärhypothese:</b></p> <p><i>BMS-224818 weist eine Wirksamkeit (Inzidenz klinisch vermuteter und durch Biopsie nachgewiesener akuter Nierentransplantatabstoßungsreaktionen bis zum 6. Monat) auf, die um nicht mehr als 20 % schlechter ist als die unter CsA. Klinisch vermutete akute Abstoßungsreaktion ist definiert als Anstieg des Serumkreatininwerts um mindestens 0,5 mg/dl (44,2 µmol/l) gegenüber dem Ausgangswert (definiert als Durchschnittswert aus drei vorhergehenden Serumkreatinin-Messungen vor Entstehen des Verdachts auf akute Abstoßung).</i></p> <p><b>Sekundärhypothesen:</b></p> <p><i>1. Das Patienten- und Transplantatüberleben bei mit BMS-224818 behandelten Patienten ist nicht geringer als das bei mit CsA behandelten Patienten.</i></p> <p><i>2. Bei den mit BMS-224818 behandelten Patienten sind Inzidenz und Schweregrad von Hypertonie geringer als bei den mit CsA behandelten Patienten.</i></p> <p><i>3. Bei den mit BMS-224818 behandelten Patienten ist die Inzidenz von Hyperlipidämie geringer als bei den mit CsA behandelten Patienten.</i></p> <p><i>4. Bei den mit BMS-224818 behandelten Patienten ist die Nierenfunktion besser als bei den mit CsA behandelten Patienten.</i></p> <p><i>5. Hinsichtlich anderer Sicherheitsgesichtspunkte ist BMS-224818 mit CsA vergleichbar.</i></p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	<p><i>Es handelte sich um eine einjährige, offene, randomisierte Phase-2-Studie mit aktiver Kontrollgruppe und mehreren Dosisgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und PK von 2 teilweise verblindeten Belatacept-Dosisschemata im Vergleich mit CsA als Teil einer Vierfachtherapie mit MMF, Corticosteroiden und Basiliximab</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei Patienten mit einer ersten oder weiteren Nierentransplantation. Dabei wurde eine Nichtunterlegenheitsbetrachtung zugrunde gelegt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in Behandlungsgruppen mit einem Belatacept-Dosisschema (MI oder LI) oder CsA randomisiert. An Tag 85 (LI-Dosierung) bzw. 169 (MI-Dosierung) wurden die mit Belatacept behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Dosierungshäufigkeit einer der beiden Schemata zur Erhaltungsbehandlung zugewiesen. Diese Schemata beinhalteten die Verabreichung von 5 mg/kg Belatacept alle 4 bzw. 8 Wochen bis Tag 365. Die zur CsA-Behandlung randomisierten Patienten erhielten zweimal täglich eine Dosis, die auf eine Ziel-Serumkonzentration gemäß der gängigen medizinischen Praxis eingestellt wurde.</p>
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelte sich um eine einjährige, offene, randomisierte Phase-2-Studie mit aktiver Kontrollgruppe und mehreren Dosisgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und PK von 2 teilweise verblindeten Belatacept-Dosisschemata im Vergleich mit CsA als Teil einer Vierfachtherapie mit MMF, Corticosteroiden und Basiliximab bei Patienten mit einer ersten oder weiteren Nierentransplantation. Dabei wurde eine Nichtunterlegenheitsbetrachtung zugrunde gelegt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in Behandlungsgruppen mit einem Belatacept-Dosisschema (MI oder LI) oder CsA randomisiert. An Tag 85 (LI-Dosierung) bzw. 169 (MI-Dosierung) wurden die mit Belatacept behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Dosierungshäufigkeit einer der beiden Schemata zur Erhaltungsbehandlung zugewiesen. Diese Schemata beinhalteten die Verabreichung von 5 mg/kg Belatacept alle 4 bzw. 8 Wochen bis Tag 365. Die zur CsA-Behandlung randomisierten Patienten erhielten zweimal täglich eine Dosis, die auf eine Ziel-Serumkonzentration gemäß der gängigen medizinischen Praxis eingestellt wurde.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Änderung 04</b> (mit Datum 24. Juli 2002)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wegfall der oberen Altersbegrenzung für alle Patienten und Änderung der unteren Altersbegrenzung für österreichische Patienten auf 18 Jahre</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p><i>Jeder Patient muss vor der Teilnahme an der Studie die folgenden Kriterien erfüllen:</i></p> <p><b>1. Erste 3 Kohorten (3 x 18 = 54 behandelte Patienten):</b>  <i>Empfänger eines Nieren-Ersttransplantats</i></p> <p><b>Nach den ersten 3 Kohorten (nach den ersten 54 behandelten Patienten):</b> <i>Wenn die Sicherheit und Wirksamkeit in den ersten 3 Kohorten nach Prüfung der Daten durch das Datensicherheits-Überwachungsgremium (DSMC) und die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) für ausreichend erachtet wurde:</i></p> <p><i>Empfänger von ersten oder weiteren Nierentransplantaten (unter Beschränkung der Gesamtzahl der Patienten mit „höherem Risiko“ auf ungefähr 10 % der Gesamtpatientenzahl)</i></p> <p><b>2. Empfänger einer Niere von einem verstorbenen oder lebenden Spender – mit Ausnahme von HLA-identischen Spender-/Empfängerpaaren (HLA = humane Leukozytenantigene).</b> <i>(Ausnahmen waren verwandte Paare mit 0 Ag-Inkompatibilität aufgrund ihrer guten Langzeitprognose bei CNI-Medikation)</i></p> <p><b>3. Mann oder Frau (nicht stillend, nicht schwanger) ≥ 18 Jahre.</b> <i>Alle Patienten, die nicht chirurgisch sterilisiert waren, mussten zustimmen, eine medizinisch akzeptierte Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden und diese während der gesamten Studie beizubehalten. Bei Frauen im gebärfähigen Alter musste ein Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Mindestsensibilität von 25 IE/l oder gleichwertigen HCG-Einheiten) innerhalb von 72 Stunden vor Beginn der Studienmedikation negativ ausfallen. Zu den Frauen im gebärfähigen Alter gehörten alle Frauen jenseits der Menarche, die nicht erfolgreich chirurgisch sterilisiert waren (durch Hysterektomie, beidseitige Tubenligatur oder beidseitige Ovariectomie) oder nicht postmenopausal waren [definiert als Amenorrhoe ≥ 12 zusammenhängende Monate oder Frauen auf Hormonersatztherapie mit einem dokumentierten FSH-Wert im Serum von &gt; 35 mIE/ml]. Auch Frauen, die orale, implantierte oder injizierbare kontrazeptive Hormonpräparate oder mechanische Produkte wie Intrauterinpeessare oder Barrieremethoden (Diaphragma, Kondome, spermizide Präparate) zur Empfängnisverhütung verwendeten oder abstinent lebten oder einen sterilisierten Partner (z. B. vasktomiert) hatten, galten als gebärfähig. Hinweis: Obwohl die meisten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Erhaltungsdialyse keine Menorrhoe haben, wird die Ovarialfunktion durch eine erfolgreiche Transplantation wiederhergestellt. Aus diesem Grund wurden alle Frauen mit Ausnahme derjenigen mit</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dokumentierter Hysterektomie, beidseitiger Tubenligatur oder beidseitiger Ovariectomie einem Schwangerschaftstest unterzogen.</p> <p>4. Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie und Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung.</p> <p><b>3.3.2 Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft, dürfen nicht in die Studie aufgenommen werden:</p> <p><b>1. Erste 3 Kohorten (3 x 18 = 54 behandelte Patienten):</b></p> <p>Patienten mit relativ höherem Risiko für eine akute Transplantatabstoßungsreaktion, darunter (1) Empfänger eines Zweit- oder weiteren Nierentransplantats, (2) Patienten mit PRA &gt; 20 % in der Vorgeschichte sowie (3) Patienten, bei denen der Prüfarzt ein relativ höheres Risiko einer Transplantatabstoßung vermutet</p> <p><b>2. Nach den ersten 3 Kohorten (nach den ersten 54 behandelten Patienten):</b> Wenn die Sicherheit und Wirksamkeit in den ersten 3 Kohorten nach Prüfung der Daten durch das DSMC und die FDA für ausreichend erachtet wurde:</p> <p>a) Patienten mit höherem Risiko für akute Abstoßung konnten in die letzte Gruppe von ungefähr 156 Patienten aufgenommen werden, die Gesamtzahl dieser Patienten mit höherem Risiko sollte jedoch auf ungefähr 10 % der Gesamtpatientenzahl beschränkt bleiben</p> <p>b) HLA-identische Spender-/Empfängerpaare (d. h. verwandte Paare mit 0 Ag-Inkompatibilität – aufgrund ihrer guten Langzeitprognose bei CNI-Medikation)</p> <p>c) Kalte Ischämiezeit &gt; 36 Stunden (Spenderniere)</p> <p>d) Anzeichen einer Infektion: positiver Antikörper- oder PCR-Test auf Hepatitis C, positiver Test auf Oberflächenantikörper von Hepatitis B oder Infektion mit humanem Immundefizienzvirus</p> <p>3. Patienten mit positivem PPD-Hauttest auf Tuberkulose (Test innerhalb 1 Jahres vor Studienaufnahme), die nicht zuvor mit Bacillus Calmette-Guérin geimpft wurden oder eine adäquate Chemoprophylaxe erhalten haben</p> <p>4. Patienten mit einer aktiven Infektion, die normalerweise eine Transplantation ausschließen würde</p> <p>5. Empfänger mehrerer Organtransplantate</p> <p>6. Spenderalter &gt; 60 oder &lt; 6 Jahre oder Spender mit Kreislaufstillstand</p> <p>7. Empfänger mit folgenden renalen Grunderkrankungen (aufgrund des Risikos eines schnellen Übergreifens der Erkrankung auf das Transplantat): fokal segmentale Glomerulosklerose, membranproliferative Glomerulonephritis vom Typ I oder II oder hämolytisch-urämisches Syndrom/Syndrom der thrombotischen thrombozytopenischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Purpura</i></p> <p>8. <i>Patienten mit positivem lymphozytotoxischem T-Zell-Crossmatch zwischen Lymphozyten des Spenders und Serum des Empfängers</i></p> <p>9. <i>Patienten mit echter Allergie gegen intravenös (i.v.) verabreichte iodhaltige Röntgenkontrastmittel</i></p> <p>10. <i>Patienten, deren Lebenserwartung aufgrund der Grunderkrankung oder einer anderen Erkrankung stark verkürzt war</i></p> <p>11. <i>Patienten mit Krebs in der Vorgeschichte (außer durch lokale Resektion geheilter Nichtmelanom-Hautkrebs) in den zurückliegenden 5 Jahren</i></p> <p>12. <i>Mammogramm mit klinisch signifikanter Abnormalität, die weitere Untersuchungen oder Biopsien notwendig machte</i></p> <p>13. <i>Vorliegender Substanzabusus (Drogen oder Alkohol) oder psychotische Störungen, die mit einer ausreichenden Studiennachbeobachtung nicht vereinbar waren</i></p> <p>14. <i>Patienten mit aktuell funktionierendem Nicht-Nierentransplantat</i></p> <p>15. <i>Patienten, die bereits vorher aus beliebigem Grund mit Basiliximab behandelt worden waren</i></p> <p>16. <i>Patienten mit akutem peptischem Ulkus, chronischer Diarrhoe oder gastrointestinaler Malabsorption</i></p> <p>17. <i>Patienten mit Laborwerten des Grades 2 oder höher nach den Common Toxicity Criteria (CTC) wurden nicht zur Teilnahme zugelassen. Bei folgenden Laborwerten war allerdings eine Abweichung von CTC Grad II erlaubt:</i></p> <p><i>Hämatologie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hämoglobin durfte nicht &lt; 8 g/dl sein</i></li> <li>• <i>Thrombozyten durften nicht &lt; 100.000/mm<sup>3</sup> sein</i></li> <li>• <i>Leukozyten-Gesamtzahl durfte nicht &lt; 3000/mm<sup>3</sup> sein</i></li> <li>• <i>Alle Werte bei Granulozyten und Lymphozyten erlaubt</i></li> </ul> <p><i>Chemie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Alle Werte von SCr und Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) erlaubt</i></li> <li>• <i>Alle Blutzuckerwerte erlaubt bei Diabetikern</i></li> </ul> <p><i>Urinanalyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Alle Urinanalysewerte erlaubt</i></li> </ul> <p>18. <i>Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 ein anderes Studienmedikament angewendet hatten.</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><b>Verantwortlicher medizinischer Leiter beim Sponsor:</b>  <i>Gregory B. Di Russo, MD</i>  <i>Bristol-Myers Squibb</i>  <i>Lawrenceville, NJ 08543, USA</i></p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Belatacept</b>  <i>Die mit Belatacept behandelten Patienten wurden in eine von zwei Dosisgruppen randomisiert:</i></p> <p>1) <i>MI-Dosisschema – die Dosen wurden so festgelegt, dass Talspiegel von Belatacept im Serum von ungefähr 20 µg/ml bis Tag 99 und von ungefähr 5 µg/ml bis Tag 183 erzielt wurden (je 10 mg/kg an Tag 1, 5, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 113, 141 und 169). Nach Tag 169 wurden die Patienten in dieser Gruppe neu zugewiesen und erhielten dann Dosen zur Erzielung von geplanten Talspiegel im Serum von ungefähr entweder 2 oder 0,25 µg/ml (5 mg/kg alle 4 bzw. 8 Wochen ab Tag 197).</i></p> <p>2) <i>LI-Dosisschema – die Dosen wurden so festgelegt, dass Talspiegel von Belatacept im Serum von ungefähr 20 µg/ml bis Tag 29 und von ungefähr 5 µg/ml bis Tag 99 erzielt wurden (je 10 mg/kg an Tag 1, 15, 29, 57 und 85). Nach Tag 85 wurden diese Patienten neu zugewiesen und erhielten dann Dosen zur Erzielung von geplanten Talspiegeln im Serum von ungefähr entweder 2 oder 0,25 µg/ml (5 mg/kg alle 4 bzw. 8 Wochen ab Tag 113).</i></p> <p><b>Ciclosporin</b>  <i>Die erste Dosis CsA (Neoral®) wurde verabreicht, sobald Anzeichen einer adäquaten Transplantatfunktion vorlagen, definiert als Abnahme des SCr-Werts um mindestens 1 mg/dl im Vergleich zum ersten postoperativen Wert oder als Urinmenge ≥ 500 mL/24 h oder ≥ 250 mL in den letzten 12 Stunden. Die Tagesdosis CsA wurde auf 2 Dosen verteilt nach einem gleichbleibenden Schema hinsichtlich Uhrzeiten und Mahlzeiten verabreicht. (An den Studien-Besuchsterminen wurde die Morgendosis CsA bis nach Abnahme der CsA-Blutprobe und der Standard-Blutdruckmessung weggelassen.) Die Anfangsdosis betrug 7 ± 3 mg/kg. Nachfolgende Dosen wurden auf einen vordefinierten Serumkonzentrationsbereich eingestellt: 1. Monat: Zielkonzentration 150–400 ng/ml. Nach dem 1. Monat: Zielkonzentration 150–300 ng/ml.</i></p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärziel</b>  <i>Primärziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit (Prophylaxe von KBAAR) von Belatacept verglichen mit CsA nach 6 Monaten, bei Anwendung in Kombination mit MMF, Corticosteroiden und Basiliximab unter Zugrundelegung einer Nichtunterlegenheitsbetrachtung.</i></p> <p><b>Sekundärziele:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Untersuchung der Inzidenz von KBAAR nach 6 Monaten oder</i></li> </ul> </p>

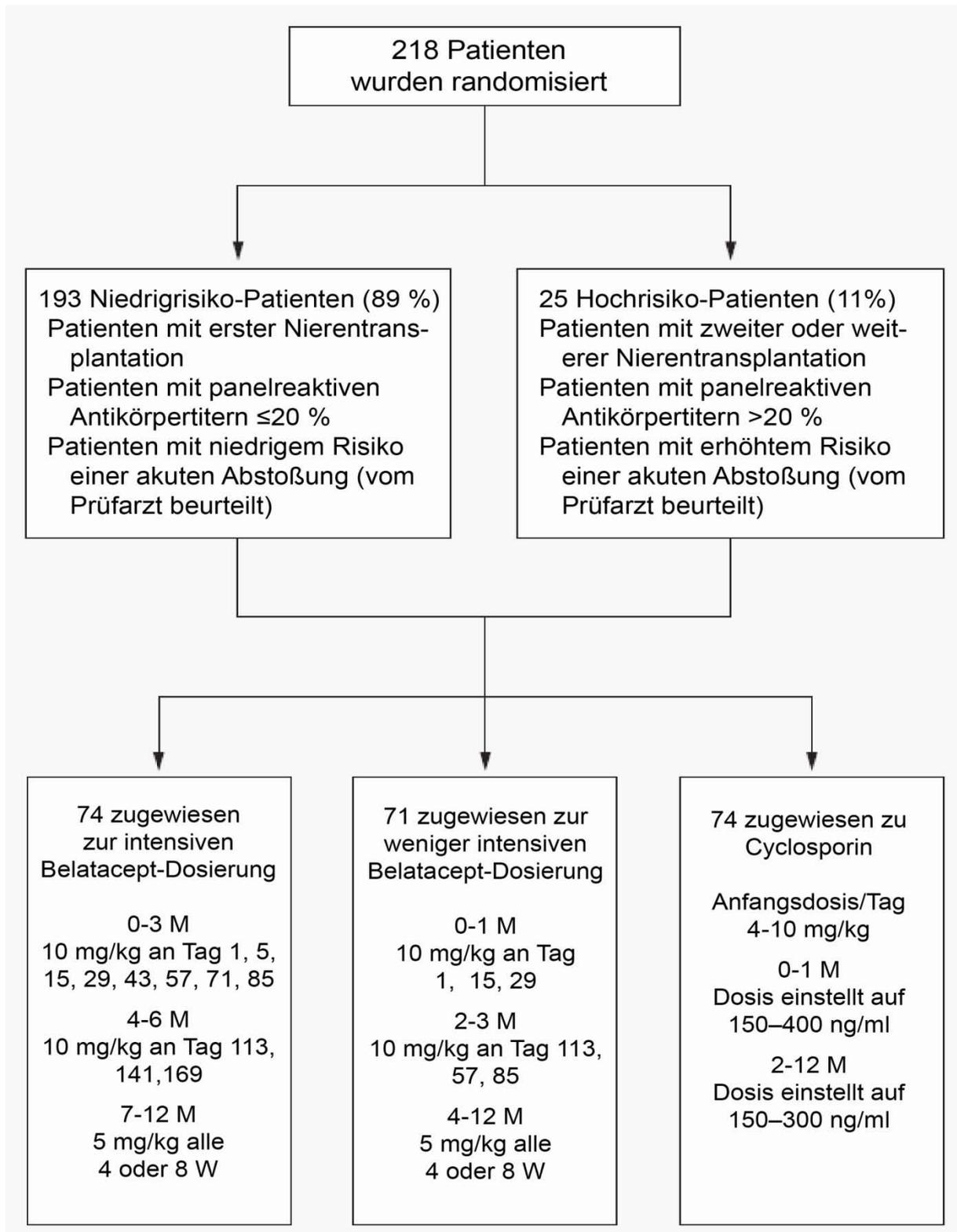
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Tod oder Transplantatverlust nach 1 Jahr (definiert als Funktionsverlust oder physischer Verlust; Funktionsverlust galt ab <math>\geq 56</math> aufeinanderfolgenden dialysepflichtigen Tagen) bei Belatacept-Patienten im Vergleich mit CsA-Patienten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Untersuchung der Wirksamkeit (Inzidenz von KBAAR oder vermutete akute Abstoßung) nach 6 Monaten und nach 1 Jahr im Vergleich zwischen der Belatacept-Gruppe und der CsA-Gruppe</i></li> <li>• <i>Vergleich der Nierenfunktion (mithilfe der Iohexol-Clearance) zwischen Belatacept-Patienten und CsA-Patienten nach 1 und 6 Monaten und nach 1 Jahr</i></li> <li>• <i>Vergleich der Hypertonie-Parameter zwischen Belatacept-Patienten und CsA-Patienten</i></li> <li>• <i>Untersuchung der Unterschiede von Cholesterin- und Triglyceridwerten im Serum im Vergleich zwischen Belatacept-Patienten und CsA-Patienten</i></li> <li>• <i>Untersuchung der Gesamtsicherheit bei der Anwendung von Belatacept im Vergleich mit CsA.</i></li> </ul> <p><b>Tertiärziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Vergleich der Zahlen von Tod oder Transplantatverlust nach 1 Jahr zwischen Belatacept-Patienten und CsA-Patienten</i></li> <li>• <i>Untersuchung der Unterschiede im Schweregrad akuter Abstoßungsepisoden im Vergleich zwischen Belatacept-Patienten und CsA-Patienten</i></li> <li>• <i>Untersuchung der Unterschiede bei der Inzidenz von PTDM im Vergleich von Belatacept-Patienten und CsA-Patienten</i></li> <li>• <i>Untersuchung der PK und Immunogenität von Belatacept.</i></li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Änderung 04</b> (mit Datum 24. Juli 2002)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hinzufügung einer Definition von „funktionellem Transplantatverlust“ (<math>\geq 56</math> aufeinanderfolgende dialysepflichtige Tage).</i></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7</b>	Fallzahl	218 Patienten wurden randomisiert
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<i>Primärziel war die Ermittlung von Unterschieden in der Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach 6 Monaten (Interpretation von Biopsieproben durch den/die zentrale/n pathologische/n Beauftragte/n en auf Basis der revidierten Banff 97-Kriterien) zwischen den einzelnen Belatacept-Dosisschemata und dem CsA-Schema unter Verwendung von Punktschätzungen und 95 %-Konfidenzintervallen (KI). Bei Planung der Studie wurde eine wahre Rate akuter Abstoßungen nach 6 Monaten im CsA-Arm von geschätzten 15 % zugrunde gelegt, und für die Belatacept-Arme wurde von derselben Rate ausgegangen. Nach Korrektur um eine Abbruchrate von 10 % wurde festgelegt, dass mit einer Stichprobengröße von 63 Patienten in jeder Behandlungsgruppe eine Teststärke von 85 % zustande käme, um zu gewährleisten, dass die obere Grenze des zweiseitigen 95 %-KI (jedes Belatacept-Dosisschema vs. CsA-Dosisschema) für den Unterschied der Behandlungen nicht &gt; 20 % lag. Wäre die obere Grenze des Unterschieds zwischen den Behandlungen &lt; 20 %, könnte Belatacept gegenüber CsA hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts als nicht unterlegen gelten.</i>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<i>Die Teilnahme eines Patienten an dieser Studie konnte aus jedem der folgenden Gründe vorzeitig beendet werden:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten eines UE, eines abnormalen Laborwerts, einer Erkrankung oder einer anderen medizinischen Situation, durch die eine Teilnahme an der Studie nach Meinung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Teilnehmers lag</li> <li>• Eigener Wunsch des Patienten</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes</li> <li>• Patient kann oder will die Bestimmungen des Prüfplans nicht einhalten</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Abbruch der Studie durch BMS.</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<i>Randomisierung 1:1:1, zentralisiertes telefonisches Registrierungssystem (i.v.RS)</i>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<i>Die Patienten werden nach Studienzentrum stratifiziert (Patienten der vierten Kohorte mit niedrigerem Risiko) oder nicht stratifiziert randomisiert (Patienten der vierten Kohorte mit höherem Risiko und alle Patienten der ersten drei Kohorten)</i>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<i>Unmittelbar nach Feststellung der Teilnahmeignung stellte das Studienzentrum die Verbindung mit einem zentralen Sprachdialogsystem (i.v.RS) her, welches die Anmeldung aufzeichnete und jedem Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer zuwies.</i>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<i>Ein Randomisierungsplan für diese erste Randomisierung aller Patienten wird durch die Abteilung für Biostatistik bei Bristol-Myers Squibb erstellt und geführt. Den Studienzentren werden die insgesamt benötigten Medikamentenmengen bereitgestellt. Die Randomisierungsnummern werden, separat für die Patienten mit geringerem und höherem Risiko, vom zentralen Randomisierungszentrum (i.v.RS) in der Reihenfolge vergeben, in der die Patienten für geeignet erklärt werden, nicht in der Reihenfolge der Studienzulassung. Die Patienten werden nach Studienzentrum stratifiziert (Patienten der vierten Kohorte mit niedrigerem Risiko) oder nicht stratifiziert randomisiert (Patienten der vierten Kohorte mit höherem Risiko und alle Patienten der ersten drei Kohorten)</i>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p><b>Verblindung</b></p> <p><i>Die Studienmedikation wurde teilverblindet verabreicht; sowohl Studienmitarbeiter als auch Patienten wussten, welche Patienten Belatacept (Infusion intravenös) und welche CsA (oral) erhielten. Die Zuweisung zur Dosisgruppe (MI- oder LI-Dosisschema) der mit Belatacept behandelten Patienten sowie die nachfolgende Zuweisung zum Erhaltungs-Dosisschema (alle 4 oder alle 8 Wochen) erfolgte gegenüber Patienten und Personal verblindet. Diejenigen Patienten, die Belatacept alle 8 Wochen erhielten, bekamen aus Verblindungsgründen an den dazwischen liegenden Behandlungsterminen Placebo (Dextrose 5 % in Wasser für Injektionszwecke [D5W]). Im Studienzentrum kannte nur die/der ApothekerIn (oder andere entsprechend qualifizierte Person) zum Zwecke der Zubereitung von aktivem Belatacept oder Placebo die unverblindete Information. Die vorbereiteten Dosen wurden den Studienmitarbeitern auf eine Weise zugänglich gemacht, dass weder diese noch die Patienten davon Kenntnis erhielten, ob jeweils Belatacept oder Placebo (D5W) verabreicht wurde.</i></p> <p><b>Aufhebung der Verblindung</b></p> <p><i>Den Studienmitarbeitern war nur bekannt, ob der Patient jeweils Belatacept oder CsA erhielt.</i></p> <p><i>Bei Vorliegen eines medizinischen Notfalls, bei dessen Behandlung es darauf ankam, das jeweils angewendete Dosisschema von Belatacept (MI oder LI) zu kennen, sollte die Verblindung für den betreffenden Patienten vom behandelnden Arzt aufgehoben werden können.</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Dies geschah für keinen der Patienten in den 12 Monate dauernden Analysen.</i>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Akute Abstoßung:</b> Punktschätzungen (95 %-KI)</p> <p><b>Patienten- und Transplantatüberleben:</b> Punktschätzungen (95 %-KI) / Kaplan-Meier-Schätzungen</p> <p><b>CAN:</b> Punktschätzungen (95 %-KI)</p> <p><b>Andere Endpunkte:</b> Kumulative Ereignishäufigkeiten KM</p> <p><b>Nierenfunktion:</b> MDRD-Formel / deskriptiv</p> <p><b>Hypertonie-bezogene Parameter:</b> Punktschätzungen (95 %-KI) / deskriptiv</p> <p><b>Lipidmesswerte:</b> Punktschätzungen (95 %-KI) / deskriptiv</p> <p><b>Post-transplant Diabetes mellitus:</b> Punktschätzungen (95 %-KI)</p> <p><b>Sicherheitsanalysen</b></p> <p><i>Für die Auswertung von Sicherheitsparametern wurden keine statistischen Tests verwendet. Dies geschah aufgrund der nicht ausreichenden Teststärke und der Gefahr von Fehlinterpretationen nicht signifikanter Ergebnisse.</i></p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen:</b> Mit ähnlichen Analysemethoden, wie sie beim primären Endpunkt eingesetzt wurden, sollte auch die Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen bis Monat 6 nach Behandlungsgruppe für die demografischen Untergruppen aufgeschlüsselt werden (Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Region).</p>
-	<b>Resultate</b>	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																																
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<i>Siehe Flow-Chart</i>																																																
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 74 Belatacept in MI 71 Belatacept in LI 73 CsA</p> <p>b) 74 Belatacept in MI 71 Belatacept in LI 71 CsA</p> <p>c) 74 Belatacept in MI 71 Belatacept in LI 73 CsA (keine Sicherheitstests)</p>																																																
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Belatacept·MI</th> <th>Belatacept·LI</th> <th>CsA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Studienteilnehmer</b></td> <td>74</td> <td>71</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td><b>Abbruch</b></td> <td>16</td> <td>16</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>    UE</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>    Transplantatverlust</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>    Tod</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>    Lost-to-follow-up</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>    Fehlende Compliance</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>    Verbotene Medikation</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>    Mangelnde Wirksamkeit</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>    Rückzug der Einwilligung</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td><b>Patienten, die nicht in die Extension gingen</b></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>		Belatacept·MI	Belatacept·LI	CsA	<b>Studienteilnehmer</b>	74	71	73	<b>Abbruch</b>	16	16	20	UE	5	8	9	Transplantatverlust	1	1	2	Tod	0	0	2	Lost-to-follow-up	0	0	1	Fehlende Compliance	0	1	1	Verbotene Medikation	1	1	0	Mangelnde Wirksamkeit	7	5	3	Rückzug der Einwilligung	2	0	2	<b>Patienten, die nicht in die Extension gingen</b>	1	2	8
	Belatacept·MI	Belatacept·LI	CsA																																															
<b>Studienteilnehmer</b>	74	71	73																																															
<b>Abbruch</b>	16	16	20																																															
UE	5	8	9																																															
Transplantatverlust	1	1	2																																															
Tod	0	0	2																																															
Lost-to-follow-up	0	0	1																																															
Fehlende Compliance	0	1	1																																															
Verbotene Medikation	1	1	0																																															
Mangelnde Wirksamkeit	7	5	3																																															
Rückzug der Einwilligung	2	0	2																																															
<b>Patienten, die nicht in die Extension gingen</b>	1	2	8																																															
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung																																																	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><i>Studienbeginn: 14. März 2001</i></p> <p><i>Studienende: Laufende Studie</i></p> <p><i>Datum des Berichts: 10. Okt. 2006</i></p>																																																
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<i>Nicht zutreffend</i>																																																
<i>a: nach CONSORT 2010.</i>																																																		



Quelle: (38).

Ein Flowchart zu den 60-Monatsdaten wird bei (39) dargestellt.

**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RCT Belatacept / Ciclosporin - IM103008 (BENEFIT)

**Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens**

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

**Studie: RCT Belatacept / Ciclosporin IM103008 (BENEFIT)****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Clinical Study Reports für die Studie IM103008 12, 24, 36 Monate (49), (50), (51)</b>	<b>IM103008 (BENEFIT)</b>

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig mit Hilfe eines zentralen Sprachdialogsystems

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Generierung durch das Biostatik Department von BMS, die Gruppierung erfolgte zentral und verdeckt durch die Nutzung eines Telefonsystems (IVRS).

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und Behandlern****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
 Verblindung nur bei Belatacept LI/MI nicht aber bei Belatacept vs. Ciclosporin aufgrund  
 medizinischer Gründe (regelmäßige Blutspiegelkontrollen bei Ciclosporinpatienten obligat)

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der notwendigen regelmäßigen Überprüfung des Blutspiegel bei Ciclosporin war eine Verblindung der Behandler nicht möglich

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung der Ergebnisse. Die Darstellung der Endpunkte (Umfang und Details) lassen keinen Hinweis auf eine Verzerrung zugunsten positiver oder zu ungunsten negativer Ergebnisse zu.

##### 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es bestehen keine Hinweise auf endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

## **B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

### **Endpunkt: Mortalität**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erfassung ist durch den Endpunkterheber nicht zu beeinflussen, lediglich die Todesursachen wurden blind adjudiziert

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht).*

*Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in*

*diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**Endpunkt: Transplantatverlust****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Aufgrund der Nicht-Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte (aufgrund der obligatorischen Blutspiegelmessungen bei Ciclosporin), bestand auch keine Verblindung der Endpunkterheber beim Ereignis Transplantatverlust. Das Fehlen der Verblindung führte aufgrund der Definition des Patientenstatus anhand objektiver präspezifizierter Kriterien (Retransplantation, Dialyse, Laborwerte (Zentrallabor)) nicht zu einer Abwertung der endpunktspezifischen Ergebnissicherheit

---



---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Transplantatverlust oder Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Aufgrund der Nicht-Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte (aufgrund der obligatorischen Blutspiegelmessungen bei Ciclosporin), bestand auch keine Verblindung der Endpunkterheber beim kombinierten Ereignis Transplantatverlust oder Tod. Aufgrund der objektiven Messbarkeit des Patientenstatus führte das Fehlen der Verblindung nicht zu einer Abwertung der endpunktspezifischen Ergebnissicherheit.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Transplantatfunktion gemessen anhand gemessene GFR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Verwendung eines externen Labors (Zentrallabor)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag bei 9% in der Belatacept-Gruppe und bei 10% in der Ciclosporin-Gruppe und wurde als gering betrachtet und war balanciert zwischen den Gruppen.

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Endpunkt: Transplantatfunktion gemessen anhand der errechneten GFR

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verwendung eines externen Labors (Zentrallabor)

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag bei 15% in der Belatacept-Gruppe und bei 16% in der Ciclosporin-Gruppe und wurde als gering betrachtet und war balanciert zwischen den Gruppen.

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Endpunkt: Transplantatfunktion gemessen am kombinierten GFR-Endpunkt

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Verwendung eines externen Labors (Zentrallabor)

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag bei 5% in der Belatacept-Gruppe und bei 4% in der Ciclosporin-Gruppe und wurde als gering betrachtet und war balanciert zwischen den Gruppen.

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: CAN**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Ein externer Pathologe beurteilte die Biopsien ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe des Patienten (verblindet)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung*

ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

**ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Akute Abstoßungsreaktionen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine akute Abstoßungsreaktion wurden durch klinische Symptomatik mit anschließendem positiven Biopsiebefund durch einen verblindeten Pathologen definiert. Der ursprüngliche Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion wurde also zunächst unverblindet geäußert. Alle akuten Abstoßungsreaktionen wurden durch eine zentrale Biopsie bestätigt. Die Biopsie wurde maskiert hinsichtlich der Behandlungsgruppe bewertet. Daher führte das Fehlen der Verblindung nicht zu einer Abwertung der endpunktspezifischen Ergebnissicherheit.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: PTDM

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patientenstatus wurde anhand präspezifizierter Kriterien, die zum Teil objektiv messbar waren, bewertet; somit führte die fehlende Verblindung nicht zu einer Abwertung der Studie hinsichtlich des endpunktspezifischen Verzerrungspotentials.

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Endpunkt: PTLD

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Keine Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes. Aufgrund der Schwere des Ereignisses, das generell bei immunsuppressiven Behandlungen im Fokus steht, kann mit großer Wahrscheinlichkeit eine Verzerrung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Verblindung über eine maskierte Adjudizierung durch ein Komitee

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Angesichts der Schwere des Ereignisses wird trotz fehlender Verblindung der Endpunkterheber, das generell bei immunsuppressiver Therapie, also für beide Behandlungsarme gleichermaßen, im Fokus steht; eine PTLD muss zur Meldung kommen, unabhängig von der Kenntnis der tatsächlichen Behandlung. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

---

**Endpunkt: Nebenwirkungen**

(Die Einschätzung gilt für alle Operationalisierungen dieses Endpunktes, da die Erhebung aller unerwünschten Ereignisse im Rahmen der standardisierten Meldung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung erfolgte)

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Verblindung nur bei Belatacept LI/MI nicht aber bei Belatacept vs. Ciclosporin aufgrund medizinischer Gründe (regelmäßige Blutspiegelkontrollen bei Ciclosporinpatienten obligat). Daher waren weder Patienten noch Arzt (somit keiner der relevanten Endpunkterheber) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des Fehlens der Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte konnte die Möglichkeit einer Verzerrung durch Kenntnis der Behandlungsgruppe nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Verblindung nur bei Belatacept LI/MI nicht aber bei Belatacept vs. Ciclosporin aufgrund medizinischer Gründe (regelmäßige Blutspiegelkontrollen bei Ciclosporinpatienten obligat).

Daher war der Endpunkterheber (Patient) nicht verblindet.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

 **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des Fehlens der Verblindung der Patienten konnte die Möglichkeit einer Verzerrung durch Kenntnis der Behandlungsgruppe nicht ausgeschlossen werden.

---

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RCT Belatacept / Ciclosporin - IM103027 (BENEFIT-EXT)

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

**Studie: RCT Belatacept / Ciclosporin IM103027 (BENEFIT-EXT)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Clinical Study Reports für die Studie IM103027 12, 24, 36 Monate (52), (53), (54)</b>	<b>IM103027 (BENEFIT-EXT)</b>

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig mit Hilfe eines zentralen Sprachdialogsystems

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

**unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Generierung durch das Biostatik Department von BMS, die Gruppierung erfolgte zentral und verdeckt durch die Nutzung eines Telefonsystems (IVRS).

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Verblindung nur bei Belatacept LI/MI nicht aber bei Belatacept vs. Ciclosporin aufgrund medizinischer Gründe (regelmäßige Blutspiegelkontrollen bei Ciclosporinpatienten obligat)

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der notwendigen regelmäßigen Überprüfung des Blutspiegel bei Ciclosporin war eine Verblindung der Behandler nicht möglich

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b)*

*oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die*

*ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Darstellung der Ergebnisse. Die Darstellung der Endpunkte (Umfang und Details) lassen keinen Hinweis auf eine Verzerrung zugunsten positiver oder zu ungunsten negativer Ergebnisse zu.

---

---

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es bestehen keine Hinweise auf endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erfassung ist durch den Endpunkterheber nicht zu beeinflussen, lediglich die Todesursachen wurden blind adjudiziert

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in

*begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Endpunkt: Transplantatverlust

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Aufgrund der Nicht-Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte (aufgrund der obligatorischen Blutspiegelmessungen bei Ciclosporin), bestand auch keine Verblindung der Endpunkterheber beim Ereignis Transplantatverlust. Das Fehlen der Verblindung führte aufgrund der Definition des Patientenstatus anhand objektiver präspezifizierter Kriterien (Retransplantation, Dialyse, Laborwerte (Zentrallabor)) nicht zu einer Abwertung der endpunktspezifischen Ergebnissicherheit

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Transplantatverlust oder Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Aufgrund der Nicht-Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte (aufgrund der obligatorischen Blutspiegelmessungen bei Ciclosporin), bestand auch keine Verblindung der Endpunkterheber beim kombinierten Ereignis Transplantatverlust oder Tod. Aufgrund der objektiven Messbarkeit des Patientenstatus führte das Fehlen der Verblindung nicht zu einer Abwertung der endpunktspezifischen Ergebnissicherheit.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Transplantatfunktion gemessen anhand gemessener GFR (mGFR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verwendung eines externen Labors (Zentrallabor)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag bei 14% in der Belatacept-Gruppe und bei 16% in der Ciclosporin-Gruppe und wurde als gering betrachtet und war balanciert zwischen den Gruppen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transplantatfunktion gemessen anhand errechnete GFR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verwendung eines externen Labors (Zentrallabor)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag bei 10% in der Belatacept-Gruppe und bei 14% in der Ciclosporin-Gruppe und wurde als gering betrachtet und war balanciert zwischen den Gruppen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Transplantatfunktion gemessen am kombinierten GFR-Endpunkt****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verwendung eines externen Labors (Zentrallabor)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: CAN****1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Ein externer Pathologe beurteilte die Biopsien ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe des Patienten (verblindet)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Akute Abstoßungsreaktionen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Eine akute Abstoßungsreaktion wurden durch klinische Symptomatik mit anschließendem positiven Biopsiebefund durch einen verblindeten Pathologen definiert. Der ursprüngliche Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion wurde also zunächst unverblindet geäußert. Alle akuten Abstoßungsreaktionen wurden durch eine zentrale Biopsie bestätigt. Die Biopsie wurde maskiert hinsichtlich der Behandlungsgruppe bewertet. Daher führte das Fehlen der Verblindung nicht zu einer Abwertung der endpunktspezifischen Ergebnissicherheit.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: PTDM****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Patientenstatus wurde anhand präspezifizierter Kriterien, die zum Teil  
objektiv messbar waren, bewertet; somit führte die fehlende Verblindung  
nicht zu einer Abwertung der Studie hinsichtlich des endpunktspezifischen  
Verzerrungspotentials.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die  
Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: PTLD****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Keine Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes. Aufgrund der Schwere des Ereignisses, das generell bei immunsuppressiven Behandlungen im Fokus steht, kann mit großer Wahrscheinlichkeit eine Verzerrung, durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Verblindung über eine maskierte Adjudizierung durch ein Komitee

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Nebenwirkungen (die Einschätzung gilt für alle Operationalisierungen dieses Endpunktes, da die Erhebung aller unerwünschten Ereignisse im Rahmen der standardisierten Meldung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung erfolgte)**

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Verblindung nur bei Belatacept LI/MI nicht aber bei Belatacept vs. Ciclosporin aufgrund medizinischer Gründe (regelmäßige Blutspiegelkontrollen bei Ciclosporinpatienten obligat).

Daher waren weder Patienten noch Arzt (somit keiner der relevanten Endpunkterheber) verblindet.

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Fehlens der Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte konnte die Möglichkeit einer Verzerrung durch Kenntnis der Behandlungsgruppe nicht ausgeschlossen werden.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Verblindung nur bei Belatacept LI/MI nicht aber bei Belatacept vs. Ciclosporin aufgrund medizinischer Gründe (regelmäßige Blutspiegelkontrollen bei Ciclosporinpatienten obligat).

Daher war der Endpunkterheber (Patient) nicht verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des Fehlens der Verblindung der Patienten konnte die Möglichkeit einer Verzerrung durch Kenntnis der Behandlungsgruppe nicht ausgeschlossen werden.

---

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RCT Belatacept / Ciclosporin - IM103100

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

**Studie: RCT Belatacept / Ciclosporin IM103100**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Clinical Study Report für die Studie IM103100 12 Monate (55)</b>	<b>IM103100</b>

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

### **für randomisierte Studien:**

#### **Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

**unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Generierung durch das Biostatik Department von BMS, die Gruppierung erfolgte zentral und verdeckt durch die Nutzung eines Telefonsystems (IVRS).

### **für nicht randomisierte Studien:**

#### **Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung nur bei Belatacept LI/MI nicht aber bei Belatacept vs. Ciclosporin

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der notwendigen regelmäßigen Überprüfung des Talspiegels bei Ciclosporin ist eine Verblindung nicht möglich

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden*

*muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

### Endpunkt: Mortalität

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Aufgrund der obligatorischen Blutspiegelmessungen bei Ciclosporin war die Studie nicht verblindet. Erfassung ist durch den Endpunkterheber nicht zu beeinflussen, lediglich die Todesursachen wurden blind adjudiziert

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein

*Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transplantatverlust****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Aufgrund der Nicht-Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte (aufgrund der obligatorischen Blutspiegelmessungen bei Ciclosporin), bestand auch keine Verblindung der Endpunkterheber beim Ereignis Transplantatverlust. Das Fehlen der Verblindung führte aufgrund der Definition des Patientenstatus anhand objektiver präspezifizierter Kriterien (Retransplantation, Langzeitdialyse, definiert als Dialyseabhängigkeit über mehr als 56 aufeinanderfolgende Tage) nicht zu einer Abwertung der endpunktspezifischen Ergebnissicherheit

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Transplantatverlust oder Tod****6. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Aufgrund der Nicht-Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte (aufgrund der obligatorischen Blutspiegelmessungen bei Ciclosporin), bestand auch keine Verblindung der Endpunkterheber beim kombinierten Ereignis Transplantatverlust oder Tod. Aufgrund der objektiven Messbarkeit des Patientenstatus führte das Fehlen der Verblindung nicht zu einer Abwertung der endpunktspezifischen Ergebnissicherheit.

**7. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**9. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**10. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Transplantatfunktion gemessen anhand gemessener GFR (mGFR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verwendung eines externen Labors (Zentrallabor)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag über 30% und war nicht balanciert zwischen den Gruppen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der Abweichungen vom ITT-Prinzip wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch eingestuft

---

**Endpunkt: Transplantatfunktion gemessen anhand errechnete GFR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verwendung eines externen Labors (Zentrallabor)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag bei 17% in der Belatacept-Gruppe und bei 32% in der Ciclosporin-Gruppe, d.h. und war hoch und nicht balanciert zwischen den Gruppen.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der Abweichungen vom ITT-Prinzip wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch eingestuft

---

**Endpunkt: CAN****1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

---

Ein externer Pathologe beurteilte die Biopsien ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe des Patienten (verblindet)

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Akute Abstoßungsreaktionen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Eine akute Abstoßungsreaktion wurden durch klinische Symptomatik mit anschließendem positiven Biopsiefund durch einen verblindeten Pathologen definiert. Der ursprüngliche Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion wurde also zunächst unverblindet geäußert. Alle akuten Abstoßungsreaktionen wurden durch eine zentrale Biopsie bestätigt. Die Biopsie wurde maskiert hinsichtlich der Behandlungsgruppe bewertet. Daher führte das Fehlen der Verblindung nicht zu einer Abwertung der endpunktspezifischen Ergebnissicherheit.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: PTDM****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Keine Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes.  
Patientenstatus wurde anhand präspezifizierter Kriterien, die zum Teil objektiv messbar waren, bewertet; somit führte die fehlende Verblindung nicht zu einer Abwertung der Studie hinsichtlich des endpunktspezifischen Verzerrungspotentials.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: PTLD****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Keine Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes. Aufgrund der Schwere des Ereignisses, das generell bei immunsuppressiven Behandlungen im Fokus steht, kann mit großer Wahrscheinlichkeit eine Verzerrung, durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Bei der Studie IM103100 erfolgte keine Verblindung

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Nebenwirkungen**

Die Einschätzung gilt für alle Operationalisierungen dieses Endpunktes, da die Erhebung aller unerwünschten Ereignisse im Rahmen der standardisierten Meldung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Arzneimittelprüfung erfolgte.

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Aufgrund medizinischer Gründe (regelmäßige Blutspiegelkontrollen bei Ciclosporinpatienten obligat). Daher waren weder Patienten noch Arzt (somit keiner der relevanten Endpunkterheber) verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
  - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des Fehlens der Verblindung der Patienten und behandelnden Ärzte konnte die Möglichkeit einer Verzerrung durch Kenntnis der Behandlungsgruppe nicht ausgeschlossen werden.

---