

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belatacept (NulojixTM)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 25.06.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis zusätzlicher Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	77
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	80

Verzeichnis zusätzlicher Tabellen

	Seite
Zusatztable 3-A: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	13
Zusatztable 3-B: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz und Einschränkung des Patienten	19
Zusatztable 3-C: Alters- und Geschlechtsverteilung von Nierentransplantations-Empfängern	21
Zusatztable 3-D: Prävalenz Dialyse und Nierentransplantation in Deutschland, 2000-2014.....	35
Zusatztable 3-E: Projektion bis 2020 für die Inzidenz Nierentransplantation in Deutschland.....	37
Zusatztable 3-F: Anteil von Empfängern von Nierentransplantaten mit einem Alter außerhalb der Zielpopulation	39
Zusatztable 3-G: Ermittlung des EBV-negativen Anteils an Nierentransplantatempfängern in Deutschland	42
Zusatztable 3-H: Berechnung der Anzahl der Patienten, die Belatacept gemäß Zulassung erhalten können	43
Zusatztable 3-I: Ermittlung der Aufteilung ECD und SCD Organe anhand veröffentlichter Daten	45
Zusatztable 3-J: Sonderauswertung des AQUA-Instituts zur Aufteilung ECD und SCD Organe	47
Zusatztable 3-K: GKV-Leistungen nach Nierentransplantation und Immunsuppression – Kosten pro Einheit.....	78
Zusatztable 3-L: Zusammenfassung des Risk Management Plans gemäß EPAR.....	93

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Funktionsraten nach Nierentransplantation	24
Abbildung 2: Zeitverlauf der in Deutschland transplantierten bzw. entnommenen und transplantierten Organe	27
Abbildung 3: Anzahl der Nierentransplantationen (postmortale und Lebendspender) und Warteliste	28
Abbildung 4: Transplantationszahlen 2000-2014 in Deutschland und linearer Trend	36
Abbildung 5: Anteil des Epstein-Barr-Virus (EBV) Serostatus bei Patienten vor Nierentransplantation nach dem Alter.....	41
Abbildung 6: Klassifizierung der Spender dessen Transplantat Standardkriterien (SCD) bzw. erweiterten Kriterien (ECD) entspricht	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BQS	Institut für Qualität & Patientensicherheit
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMV	Cytomegalie-Virus
CNI(s)	Calcineurin-Inhibitor(en)
CsA	Ciclosporin A
CTS	Collaborative Transplant Study
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis-related groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Extended Criteria Donor
EMA (auch: EMEA)	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETF	Eurotransplant International Foundation
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LI	Less intensive (weniger intensive Gabe von Belatacept)
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
mTOR-I	mTOR-Inhibitoren
n.a.	nicht anwendbar
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
n.v.	nicht verfügbar
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PDCO	Paediatric Committee
PIP	Pediatric Investigational Plan
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PTDM	Post-Transplant Diabetes Mellitus
PTLD	Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SCD	Standard Criteria Donor
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC	Summary of Product Characteristics
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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

(1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet „Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben“ ist Ciclosporin A (CsA) in Kombination mit Corticosteroiden (CS) und Mycophenolatmofetil (MPA). Entsprechend wird das Immunsuppressivum Belatacept (NulojixTM) mit CsA verglichen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 14. April 2011 stattgefunden (2).

Beratungsanforderung: 2011-B-007

Der G-BA stellte dabei fest, dass für das Anwendungsgebiet „Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach erfolgter Nierentransplantation“ folgende Wirkstoffe zugelassen sind: Azathioprin und Basiliximab (3-5)¹, Ciclosporin, Everolimus, Mycophenolatmofetil,

¹ Basiliximab (der derzeit einzige in Deutschland auf dem Markt befindliche Interleukin-(IL)-2-Rezeptorantagonist) wird nicht als Basis-Immunsuppressivum eingestuft, da dieser Wirkstoff fast ausschließlich in der Induktionsphase während der stationären Krankenhausbehandlung unmittelbar bei Transplantation gegeben wird. Azathioprin wird in der klinischen Praxis bei Nierentransplantation nur noch bei MPA-Unverträglichkeit eingesetzt. Aus diesen Gründen wird auf Basiliximab und Azathioprin in diesem Dossier nicht weiter eingegangen. Mycophenolatmofetil bzw. MPA und Corticosteroide werden gemäß der vorherrschenden Behandlungspraxis als Co-Medikation mit allen Basis-Immunsuppressiva kombiniert.

Sirolimus und Tacrolimus. Zu keinem dieser Wirkstoffe liegen Bewertungen des G-BA zu Nutzen und Zusatznutzen vor. Für **CsA** und **Tacrolimus** sieht der G-BA die Evidenz für die initiale Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation gegeben. CsA und Tacrolimus unterliegen beide generischem Wettbewerb. Der G-BA definierte **CsA** als zVT, weil dieses einer Festbetragsregelung unterliegt und somit davon ausgegangen wird, dass es sich um die wirtschaftlichste Therapie handelt (2).

In seinem Beschluss vom 05. Juli 2012 legt der gemeinsame Bundesausschuss ebenfalls „Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil“ zugrunde (6). In den tragenden Gründen wird die Argumentation zur Begründung der zVT analog dargelegt (7).

In einem erneuten Beratungsgespräch am 08.05.2013 wurde unter anderem die Frage der zVT erneut diskutiert.

Beratungsanforderung: 2013-B-008

Dabei wurden unter anderem vom G-BA Update-Recherchen zur Evidenz in dem vorliegendem Anwendungsgebiet durchgeführt. Es ergaben sich „keine neuen relevanten Erkenntnisse“. Entsprechend wurde die bisherige zVT „Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil“ bestätigt (8).

CsA, ein Wirkstoff aus der Gruppe der Calcineurininhibitoren (CNI), wird entsprechend als zVT verwendet.

Die Zulassungen gemäß Fachinformationen der vom G-BA genannten Fertigarzneimittel im Anwendungsgebiet werden in Zusatztabelle 3-A am Ende dieses Abschnitts aufgeführt (Kriterium 1 des §6 Verfo GBA). Unter Berücksichtigung des allgemeinen Standes des medizinischen Wissens gehören die **Calcineurin-Inhibitoren (CNIs) CsA** und **Tacrolimus** zur zweckmäßigen Therapie und sind als Basis-Immunsuppressiva die therapeutischen Grundpfeiler im Anwendungsgebiet. Auf der Grundlage vorhandener Evidenz werden CsA und Tacrolimus als klinisch nahezu gleichwertig angesehen und in der Behandlungsleitlinie der *European Association of Urology* entsprechend behandelt (3-5). Sie werden standardmäßig mit Corticosteroiden und Mycophenolsäure (MPA) bzw. Mycophenolatmofetil (MMF) kombiniert. Ein Update der Leitlinien des NICE läuft derzeit und wird bis Ende 2015 erwartet (9).

In diesem Dossier wird zusätzlich zur zVT CsA hinsichtlich Jahrestherapiekosten Bezug genommen auf:

- **Tacrolimus** und
- die sogenannten **mTOR-Inhibitoren**

Die Gründe hierfür werden im Folgenden kurz erläutert:

CsA wurde schon wegen des formalen Grundes der Zuordnung zu einem Festbetrag als wirtschaftlichste Therapie definiert. Es kann jedoch nicht generell davon ausgegangen werden, dass es bei Betrachtung aller langfristigen Behandlungskosten die günstigste Therapie ist (10). Die Wahl der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation hängt von unterschiedlichen Parametern ab, die beim Empfänger von der individuellen Konstitution und dem immunologischen Status des Patienten sowie von den jeweils vorliegenden Risikofaktoren abhängig sind. Zusätzlich verändern sich Parameter über die Zeit nach der Transplantation, z.B. aufgrund akuter Abstoßungen oder individueller metabolischer Veränderungen. Dies erfordert gemäß den Leitlinien eine individuell auf den Patienten abgestimmte und flexible Immunsuppression (11). Gerade in diesem Therapiegebiet ist ex ante häufig nicht feststellbar, welche der Alternativen die wirtschaftlichere Therapie ist. Insbesondere bestehen hohe Kosten für eine (Re-) Transplantation von ca. 17.500-20.000 Euro (12, 13) oder für eine erneute Dialyse mit rund 55.000 Euro/Jahr (13, 14). Hinzu kommen negative Auswirkungen auf die Überlebenszeit (15) und auf die Lebensqualität der Betroffenen (16, 17). Angesichts der Organknappheit (siehe Abschnitt 3.2.3) und der langen Warteliste für die Nierentransplantation, kann nur der langfristige Erhalt der Nierenfunktion, also ein funktionsfähiges Transplantat - bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil - das Hauptziel bei der Behandlung des Patienten sein. Die Kosten eines festbetrag-geregelten Immunsuppressivums für die gesetzlichen Krankenversicherungen sind in diesen Kontext einzuordnen. Dem entspricht, dass der gemeinsame Bundesausschuss für die festbetragsgeregelten Ciclosporine dennoch deren Austauschfähigkeit selbst eingeschränkt hat (18).

CsA und Tacrolimus stellen die Standardimmunsuppression dar, diese Wirkstoffgruppe sind aber mit schweren Nebenwirkungen verbunden (3). Aufgrund der sogenannten CNI-Toxizität (insbesondere Nephrotoxizität, Neurotoxizität, hämolytisch-urämisches Syndrom) kann eine Therapieumstellung bei der Immunsuppression erforderlich sein. Eine Therapieoption ist, die Patienten nach ca. 3 bis 12 Monaten auf eine CNI-reduzierte oder CNI-freie Therapie mit mTOR-Inhibitoren (Sirolimus oder Everolimus) umzustellen. Diese Therapieoption wird bisher in der Regel bei Patienten mit bioptisch-diagnostizierter (häufig in Kombination mit einer abnehmenden glomerulären Filtrationsrate (GFR)) Nephrotoxizität sowie auch bereits vor Nachweis einer CNI-Toxizität gemäß Standardprotokoll basierend auf der Konzeption der ZEUS-Studie (19) unter Berücksichtigung der Spendercharakteristika in Betracht gezogen. Ziel ist eine CNI-freie Therapie, um weitere CNI-Toxizität zu vermeiden und das Transplantat so länger zu erhalten (19). Jedoch konnte die Behandlung mit mTOR-Inhibitoren aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils (unter anderem der Nierenschädigung mit Proteinurie) und ihrer geringeren Wirksamkeit hinsichtlich Verringerung akuter Abstoßungsraten bisher nur sehr begrenzt die in sie gesetzten Erwartungen als Alternative zu CNIs erfüllen (20-22). Auch die 5-Jahresdaten der ZEUS-Studie zeigten, dass bei 43,2% der mit Everolimus behandelten Patienten im Verlauf wieder eine CNI-Therapie begonnen wurde (23).

Belatacept ist eine neue Therapieoption in der Basisimmunsuppression, welche eine CNI-freie Immunsuppression unmittelbar nach der Nierentransplantation ermöglicht. In dem

vorliegenden Dossier wird Belatacept mit CsA (zVT), jeweils kombiniert mit Corticosteroiden und Mycophenolsäure/ Mycophenolatmofetil verglichen. Der Vergleich bezieht sich auf die gesamte Patientenpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets.

Bei den Kosten der Immunsuppression werden als Vergleich zusätzlich auch Tacrolimus und die mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus mit aufgeführt, die eine CNI-reduzierte bzw. -freie Therapie ermöglichen und somit mit Belatacept unter therapeutischen Gesichtspunkten (CNI-reduzierte und CNI-freie Immunsuppression) klinisch vergleichbar sind, auch wenn sie nicht die zVT im Sinne des G-BA darstellen.

Die Zulassungen des zu bewertenden Arzneimittels Belatacept und der in Frage kommenden Arzneimittel für die zVT werden gemäß Fachinformationen in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Zusatztable 3-A: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zu bewertendes Arzneimittel; Vergleichsmedikation	Therapieregime	Zulassung im Anwendungsgebiet gemäß Fachinformationen
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie		
Zu bewertendes Arzneimittel: Belatacept (Nulojix™)	Belatacept+Corticosteroide+MPA (Empfehlung für Induktionstherapie+Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten)	„NULOJIX ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 mit Daten zur Nierenfunktion). Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.“ (1)
Zweckmäßige Vergleichsmedikation gemäß G-BA: CNI: Ciclosporin A CNI-Alternative: Tacrolimus	Ciclosporin A+Corticosteroide+MPA Tacrolimus+Corticosteroide+MPA	„Prophylaxe einer Abstoßung allogener Transplantate nach Organtransplantation. Behandlung einer zellulären Transplantatabstoßung bei Patienten, die zuvor bereits andere Immunsuppressiva erhalten haben.“(24) „Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Leber-, Nieren- oder Herztransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist.“(25)
Weitere vergleichbare Therapien (Einsatz mit Ciclosporin A als Basis-Immunsuppressivum und Umstellung auf mTOR Inhibitoren)		
Sirolimus (Rapamune®)	Start: Ciclosporin A+Corticosteroide+MPA + Sirolimus Bei CNI-Toxizität Umstellung innerhalb von 3-12 Monaten nach Therapiebeginn mit CNI: Sirolimus+Corticosteroide	„Rapamune ist angezeigt für die Prophylaxe der Organabstoßung bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko, die ein Nierentransplantat erhalten. Rapamune sollte initial in Kombination mit Ciclosporin Mikroemulsion und Kortikosteroiden für die Dauer von 2 bis 3 Monaten angewendet werden. Rapamune kann nur dann zusammen mit Kortikosteroiden als Erhaltungstherapie fortgeführt werden, wenn es möglich ist, Ciclosporin Mikroemulsion stufenweise abzusetzen.“ (26)
Everolimus (Certican®)	Start: Ciclosporin A+Corticosteroide+MPA+Everolimus	„Certican ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen

Zu bewertendes Arzneimittel; Vergleichsmedikation	Therapieregime	Zulassung im Anwendungsgebiet gemäß Fachinformationen
	Bei CNI-Toxizität Umstellung innerhalb von circa 3-12 Monaten nach Therapiebeginn mit CNI Everolimus+Corticosteroide+ Ciclosporin A in reduzierter Dosis	immunologischen Risiko. Certican soll bei der Nieren- und Herztransplantation in Kombination mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden eingesetzt werden.“ (27)

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Trifft nicht zu.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beratungsgespräche mit dem G-BA sowie Beschluss zu Belatacept (2, 6-8) bilden die Grundlage für die Diskussion der zVT. Darauf basierend wurden die aktuellen Fachinformationen derjenigen Immunsuppressiva, die vom G-BA genannten wurden, herangezogen. Alle verwendeten Fachinformationen wurden von der Website www.fachinfo.de bezogen.

Zur Identifikation relevanter Literatur zu Vergleichstherapien, zur immunsuppressiven Therapie (Leitlinien), zu Kosten- und auch Lebensqualitätsaspekten wurde eine orientierende

Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE und PubMed durchgeführt. Einschlusskriterien für die Artikelauswahl waren Indikation: „Nierentransplantation“, Patientenpopulation: „Anwendung am Menschen“, Alter: „über 18 Jahre“. Es wurden auch Freihandsuchen im Internet durchgeführt sowie weitere Primärliteratur aus den Bibliographien identifizierter Referenzen verwendet.

Zur allgemeinen Darstellung der aktuellen Therapie wurden die deutschsprachigen Lehrbücher Neumayer et al. (5) und Kirchner et al. (4) herangezogen, die bereits bei der Recherche zu Modul 2 identifiziert wurden.

Zur ergänzenden Recherche zu aktuellen Behandlungsleitlinien wurden die Websites der AMWF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., www.awmf.de), auf *VersorgungsLeitlinien.de* (www.versorgungsleitlinien.de) und der *Deutschen Stiftung Organtransplantation* (www.dso.de) sowie bei den *Fachgesellschaften Deutsche Transplantationsgesellschaft* (d-t-g-online.de) und *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie* (www.dgfn.eu/) durchgeführt. Die Suchen ergaben kein relevantes Ergebnis. Es wurde zusätzlich nach internationalen Leitlinien für die Nierentransplantation gesucht. Es wurde auf den Websites der *European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association* (www.era-edta.org/) und *European Association of Urologists* (www.uroweb.org/) nach den Begriffen “*guideline*” AND “*renal transplantation*” gesucht; dabei wurden die *Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement* von 2011 (11) und die *Guidelines on Renal Transplantation* von 2009 der Europäischen Urologen zur Nierentransplantation (3) identifiziert. Ebenfalls wurde in der Datenbank PubMed sowie auf der Website des NICE (<http://www.nice.org.uk/>) ergänzend orientierend nach aktualisierten Leitlinien gesucht.

Um die Kosten der Dialyse und Transplantation, Lebensqualität nach Nierentransplantation in Deutschland sowie die CNI-Toxizität abzubilden, wurde in PubMed orientierend gesucht. Die Publikationen basierend auf ihrer Aktualität der enthaltenen Information ausgewählt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2014. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: www.fachinfo.de.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-007. 2011.
3. Karam G, Kälble A, Alcaraz A, Aki GT, Budde K, Humke U, et al. Guidelines on Renal Transplantation. 2014 (last update March 2009). [Aufgerufen am 20.04.2015] URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>.
4. Kirchner G, Krämer B, Schlitt H-J. Immunsuppression nach Nierentransplantation. 2007. 53-4.
5. Neumayer H, Budde K, Waiser J. Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin. 2008. 92-103.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Belatacept BAnz AT 27.08.2012 B1 [online]. 2012. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/27/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neu [online]. 2012. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/27/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-008. 2013.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Kidney transplantation (adults) - immunosuppressive therapy (Review of TA 85) [ID456]. 2015. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG348>.
10. Liu JY, You RX, Guo M, Zeng L, Zhou P, Zhu L, et al. Tacrolimus Versus Cyclosporine as Primary Immunosuppressant After Renal Transplantation: A Meta-Analysis and Economics Evaluation. Am J Ther. 2014 Oct 8.
11. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R. European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. Nephrol Dial Transpl. 2011;26:2099-106.
12. Jürgensen JS, Arns W, Hass B. Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. Eur J Health Econ. 2010 Feb;11(1):15-25.
13. Gandjour A, Tschulena U, Steppan S, Gatti E. A simulation model to estimate cost-offsets for a disease-management program for chronic kidney disease. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015 Apr;15(2):341-7.
14. Icks A, Haastert B, Gandjour A, Chernyak N, Rathmann W, Giani G, et al. Costs of dialysis--a regional population-based analysis. Nephrol Dial Transpl. 2010 May;25(5):1647-52.
15. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. Transpl Int. 2010 Dec;23(12):1191-204.
16. Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. Value Health. 2008 Jul-Aug;11(4):733-41.
17. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhnelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. Transplant Proc. 2011 Jan-Feb;43(1):376-9.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V: Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche) 2014. [Aufgerufen am 18.05.2015] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1987/2014-05-13_AM-RL-VII-AbschnittM_Ausschl-Ersetzung-wirkstoffgl-AM.pdf.
19. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):837-47.
20. Cravedi P, Ruggenti P, Remuzzi G. Sirolimus to replace calcineurin inhibitors? Too early yet. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1235-6.
21. 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 Dec 20;357(25):2562-75.
22. Holdaas H, Rostaing L, Seron D, Cole E, Chapman J, Fellstrom B, et al. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. *Transplantation*. 2011 Aug 27;92(4):410-8.
23. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(1):119-28.
24. Novartis. Fachinformation Sandimmun(R) [online]. 10.2014. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
25. Astellas. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Prograf(R) Hartkapseln [online]. 11.2014. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
26. Pfizer. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Rapamune® 0,5 mg/- 1 mg/- 2 mg überzogene Tabletten [online]. 01.2013. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
27. Novartis. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Certican® Tabletten [online]. 03.2015. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Niereninsuffizienz

Unter Niereninsuffizienz versteht man eine zu Unterfunktion einer oder beider Nieren. Sie kann „akut“ oder „chronisch“ auftreten. „Chronisch“ bedeutet, dass die Zerstörung des Nierengewebes über Jahre hinweg langsam fortschreitet. Häufige Ursachen für das chronische Nierenversagen sind Diabetes, gefolgt von Nierenentzündungen, Bluthochdruck und chronischer Schmerzmitteleinnahme (1, 2). Eine chronische (dauerhafte) Niereninsuffizienz verursacht meist lange keine Beschwerden. Erst bei fortgeschrittener Nierenschwäche kann es zu Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Kopfschmerzen kommen. Weitere Anzeichen können Antriebslosigkeit und verstärkte Müdigkeit sein (3). Ist die Niereninsuffizienz so weit fortgeschritten, dass die Nierenfunktion vollständig ausfallen, so spricht man von einer terminalen Niereninsuffizienz. Hier müssen Gegenmaßnahmen ergriffen werden, unbehandelt vergiftet der Körper. Entsprechend muss der Organismus mittels geeigneter Nierenersatzverfahren gereinigt werden: Blutwäsche (Hämodialyse, HD), Bauchwäsche (Peritonealdialyse, PD) oder Nierentransplantation. Leider stehen viel zu wenige Spendernieren für die vielen Dialysepatienten zur Verfügung, daher ist meist eine mehrjährige Wartezeit an der Dialyse unumgänglich (1).

Schweregrade

Entsprechend des Schweregrades der Niereninsuffizienz werden fünf Stadien der Erkrankung unterteilt. Je höher das Stadium, desto fortgeschrittener ist die Erkrankung. Das klinische gemessene Hauptkriterium für diese Einteilung ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Durch die Bestimmung der GFR lässt sich eine Nierenschädigung bereits im Frühstadium erkennen, da die GFR anzeigt, ob und in welchem Maß "harnpflichtige" Stoffe, wie Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure, durch die Niere ausgeschieden werden. Ist die GFR zu gering, reichern sich harnpflichtige Substanzen im Blut an und beeinträchtigen die Funktion anderer Organe. Der Normalwert der glomerulären Filtrationsrate GFR beträgt 95-110 ml/min/1,73m².

Dieser Wert besagt, dass ein gesunder Mensch in seinen Nieren pro Minute ein Filtratvolumen („Primärharn“) von 95-110 ml erzeugt. Die GFR kann durch Bestimmung der Clearance von Inulin, Iothalamat oder Iohexol gemessen oder durch Rechnung (unter Verwendung demografischer Daten und der aktuellen Kreatininkonzentration im Serum) geschätzt werden. Typischerweise wird die GFR auf eine Körperoberfläche von 1,73m² normiert.

Die verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz gehen mit unterschiedlichen, teilweise massiven gesundheitlichen Beeinträchtigungen einher. Ab einer Einschränkung der Nierenfunktion im Stadium 4 liegt eine Beeinträchtigung vor, die einen Grad der Behinderung (GdB) bzw. Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) von mehr als 50% in der Begutachtung rechtfertigt. In der folgenden Tabelle sind die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz und die jeweilige Einschränkung des Patienten zusammengefasst:

Zusatztable 3-B: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz und Einschränkung des Patienten

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Beeinträchtigung des Patienten	GdB/MdE
Normal	95-110	Keine	n.A.
1 Gering	über 89	Keine	0
2 Mäßig	60-89	Normale Leistungsfähigkeit; unwesentlich reduziertes Allgemeinbefinden	bis 30
3 Mittelgradig	30-59	Leichte Einschränkung der Leistungsfähigkeit; leicht reduziertes Allgemeinbefinden	bis 40
4 Hochgradig	15-29	Mäßige Einschränkung der Leistungsfähigkeit; stärker beeinträchtigtes Allgemeinbefinden	50 bis 70
5 Präterminal bzw. terminal	unter 15	Starke Einschränkung der Leistungsfähigkeit; stark gestörtes Allgemeinbefinden	80 bis 100
Chronische Dialyse	unter 7,5	Starke Einschränkung der Leistungsfähigkeit; stark gestörtes Allgemeinbefinden	100

Quelle: nach (1) sowie (4, 5)

GdB: Grad der Behinderung (deutsches Schwerbehindertenrecht; gibt Beeinträchtigung in allen Lebensbereichen an); MdE: Minderung der Erwerbsfähigkeit (im Recht der gesetzlichen Unfallversicherung und im Recht der sozialen Entschädigung); n.A. nicht anwendbar

Ab einem GdB von 50 besteht eine Schwerbehinderung (§2 Abs. 2 SGB IX), was bei der chronischen Niereninsuffizienz einer Einschränkung der Nierenfunktion ab Stadium 4 entspricht.

Therapieoptionen Dialyse und Transplantation

Liegt die Nierenleistung bei etwa 15% oder weniger des Normalwertes ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ist meistens eine Dialyse oder Nierentransplantation notwendig. Die Transplantation stellt mittlerweile einen chirurgischen Routineeingriff dar, liefert eine bessere Überlebensprognose (6) und eine bessere Lebensqualität gegenüber der Dialyse. So ist die Sterblichkeit von Dialysepatienten auf einer Warteliste für Transplantationen zweimal so hoch wie die von nierentransplantierten Patienten (7, 8). Auch zeigen Erhebungen zur Lebensqualität von transplantierten und dialysepflichtigen Patienten, dass die Dialyse die Lebensqualität stark beeinträchtigt (9, 10). Obwohl in Deutschland eine qualitativ hochwertige Versorgung der rund achtzigtausend Dialysepatienten (siehe Zusatztabelle 3-D) stattfindet, stellt die Dialyse - die überwiegend als Hämodialyse mindestens drei Mal wöchentlich für mindestens vier Stunden erfolgen muss-, für die Patienten und deren Angehörigen eine große Belastung dar. Die Peritonealdialyse (auch: Bauchfelldialyse) ermöglicht zwar weitgehend die Unabhängigkeit von einem Dialysezentrum, ist aber mit Nebenwirkungen verbunden und wird nur von wenigen Patienten genutzt (um bzw. unter 5 %) (2). Aus den genannten medizinischen Gründen und der negativen Beeinflussung der Lebensqualität durch eine Dialyse ist eine Transplantation für die meisten Patienten mit terminalem Nierenversagen die Therapie der Wahl. So sind in Deutschland alleine rund 8000 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation (siehe Zusatztabelle 3-D). Es werden in Deutschland derzeit jährlich ca. 2128 Nieren (davon rund ein Drittel, $n=620$ durch Lebendspende) transplantiert (siehe Abschnitt 3.2.3). Der bestehende Mangel an Organen führt zu wachsenden bzw. bestenfalls gleichbleibenden Wartelisten (siehe Abschnitt 3.2.3).

Prävalenz nach Alter und Geschlecht

Der Qualitätsreport zur externen stationären Qualitätssicherung erfasst nahezu vollständig alle durchgeführten Nierentransplantationen in Deutschland (11). Der 9/2014 veröffentlichte Bericht zum Datenjahr 2013 zeigt folgendes Bild hinsichtlich Altersverteilung und Geschlechtsverteilung der Nierentransplantations-Empfänger:

Zusatztable 3-C: Alters- und Geschlechtsverteilung von Nierentransplantations-Empfängern

Altersverteilung		
Gruppe	Anzahl	Anteil
<1 Jahr	aus Datenschutzgründen nicht ausgewiesen	
1-9 Jahre	43	1,9%
10-19 Jahre	58	2,6%
20-29 Jahre	182	8,0%
30-39 Jahre	268	11,8%
40-49 Jahre	426	18,8%
50-59 Jahre	570	25,2%
60-69 Jahre	521	23,0%
70-79 Jahre	191	8,4%
≥80 Jahre	aus Datenschutzgründen nicht ausgewiesen	
Gesamt	2262	100%
Geschlechtsverteilung		
Männlich	1417	62,6%
Weiblich	845	37,4%

Quelle: (11), S. 109

In Modul 4 wird die Altersverteilung von Empfängern und Spendern für Patienten der Zielpopulation von Belatacept (erwachsene Empfänger) den Patienten aus den klinischen Studien zu Belatacept gegenübergestellt. Hierzu erfolgte eine spezifische, gesonderte Auswertung der Daten des AQUA-Instituts.

Immunsuppression – Bedingung für eine erfolgreiche Transplantation

Die Nierentransplantation hat sich in den letzten Jahrzehnten vor allem hinsichtlich neuer Methoden und wissenschaftlicher Fortschritte in der Immunologie, der Entwicklung neuer Arzneimittel und der Chirurgie weiterentwickelt. Abstoßungsreaktionen sind das zentrale

Problem bei der Transplantation allogener Gewebe, d. h. Gewebe von einem genetisch unterschiedlichen Spender an einen Empfänger. Das Immunsystem des Empfängers erkennt an der Zelloberfläche des Spenderorgans Proteine, die als Fremd-Antigene bezeichnet werden. Diese greift es auf die gleiche Weise an, wie es auch infektiöse Erreger wie Bakterien oder Viren angreifen würde. Die Abstoßungsreaktionen können in akute und chronische Abstoßungen eingeteilt werden. Die akute Abstoßung manifestiert sich vor allem in den ersten Tagen bis zu einem Jahr nach der Transplantation und wird durch das Erkennen der Fremd-Antigene des Allotransplantats ausgelöst. Spätere Abstoßungsreaktionen sind in der Regel multifaktoriell bedingt (12).

Die routinemäßige klinische Anwendung von Immunsuppressiva hat die erfolgreiche Transplantation der Niere überhaupt erst möglich gemacht. Dabei ist es wichtig, dass die lebenswichtigen Funktionen wie die Infektabwehr oder die Abwehr gegen maligne entartete Zellen nicht gestört werden. Neben diesen immunologischen Nebenwirkungen kommt es unter der Einnahme von Immunsuppressiva auch häufig zu nicht-immunologischen Nebenwirkungen der Medikation. Ein wichtiger nicht-immunologischer Risikofaktor und Auslöser der chronischen Transplantatnephropathie stellt die Nephrotoxizität der Calcineurin-Inhibitoren dar. Eine Balance zwischen ausreichender Immunsuppression ohne allzu große Nebenwirkungen ist das daher das Hauptziel der immunsuppressiven Therapie (12).

Die entscheidende Rolle für den kurz- und langfristigen Transplantationserfolg spielt die moderne pharmakologische Immunsuppression. Sie wird meist in drei Phasen eingeteilt (13):
“ 1) Induktionstherapie 2) Initialtherapie 3) Erhaltungstherapie

1) *Induktionsphase:*

Unter bestimmten Umständen (beispielsweise bei Lebendspenden) ist es notwendig mit spezifischen Medikamenten einen Empfänger auf die Transplantation vorzubereiten. Diese frühzeitige Behandlung vor der Transplantation wird als Induktionstherapie bezeichnet. [...]

2) *Initialphase:*

Als Initialphase werden die ersten 3 Monate nach Transplantation bezeichnet. In dieser Phase ist die Gefahr einer Abstoßung am größten. Daher muss in dieser Phase das Immunsystem am stärksten reguliert werden, um eine Abstoßungsreaktion so gut wie möglich abzuschwächen.

3) *Erhaltungsphase:*

Die Zeit zwischen ab dem 3. Monat wird als Erhaltungsphase bezeichnet. In dieser Phase ist die Gefahr einer akuten Abstoßung von Tag zu Tag geringer. Allerdings treten in dieser Phase andere Probleme wie Infektionen mit vor allem Viren, aber auch Bakterien, auf. In dieser Zeit werden die Dosen der Immunsuppressiva verändert.“

[...] beschreibt Kürzungen im Zitat

Eine immunsuppressive Therapie ist notwendigerweise eine lebenslange Therapie – das Absetzen der Immunsuppression kann jederzeit zu einer Abstoßungsreaktion führen. Aufgrund des Mangels an geeigneten Spenderorganen, der schlechten Prognose bei einer Re-Transplantation bzw. bei Rückkehr zur Dialyse und der starken Beeinträchtigung der

Lebensqualität unter Dialyse, ist das zentrale Ziel einer modernen Immunsuppression, das Transplantat so lange wie möglich funktionsfähig zu erhalten – bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil.

Der Einsatz des Immunsuppressivums Ciclosporin A (CsA), führte vor ca. 30 Jahren eine neue Ära in der Transplantation ein, da der Einsatz dieses Calcineurin-Inhibitors die Überlebenszeit des Transplantats erhöhte und die Rate von frühen abstoßungsbedingten Transplantatverlusten senken konnte. Innerhalb kurzer Zeit wurde jedoch auch offensichtlich, dass die CsA-Therapie mit erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen behaftet ist. Dabei steht die Schädigung der Nieren, die Nephrotoxizität im Vordergrund. Weitere bedeutsame Nebenwirkungen von CsA sind: Hypertonie, Neurotoxizität (zeigt sich häufig mit einem Tremor) und Verschlechterung des Lipid-Stoffwechsels. CsA wird vorwiegend durch Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt und kann daher nur mit äußerster Vorsicht mit vielen Arzneimitteln kombiniert werden, da Interaktionen, mit Arzneimitteln, insbesondere solche, die CYP3A4 beeinflussen (inhibieren oder induzieren) die Bioverfügbarkeit von CsA und damit seine Wirksamkeit beeinträchtigen können (14). Entsprechend sind Blutspiegelkontrollen erforderlich (14).

Herausforderungen in der Immunsuppression

Derzeitige immunsuppressive Therapiekombinationen ermöglichen, dass knapp 90% der transplantierten Nieren verstorbener Spender das erste Jahr überleben; nach Lebendspende beträgt die Rate über 95% (11, 15). Akute Abstoßungsreaktionen werden heute mit geringer Auswirkung auf Morbidität und Mortalität erfolgreich behandelt (16). Jedoch hat die Reduktion der akuten Transplantatabstoßungsrate und die Verbesserung der kurzzeitigen Überlebenszeit entgegen der Erwartungen noch nicht zu der erwarteten Verbesserung der langfristigen Überlebenschance der Patienten und Transplantate geführt. Die 5-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation liegt bei der Transplantation von Organen lebender Spender in Deutschland bei 87,5% (15), siehe Abbildung 1. Nach der Transplantation von Organen verstorbener Spender beträgt dieser Wert nach fünf Jahren nur noch 70,9% (15). Insgesamt liegt die 5-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation in Deutschland bei 74,3%, international bei 79,9% (15). Eine Konsequenz daraus ist, dass in Deutschland jedes Jahr über 800 nierentransplantierte Patienten wegen des Funktionsverlustes ihres Transplantats an die Dialyse zurückkehren müssen. Ein langfristig erfolgreicher Erhalt eines funktionsfähigen Transplantats ist deshalb eine der wichtigsten Anforderungen an die Immunsuppression. Für Belatacept liegen mittlerweile bis zu 7 Jahres-Zahlen vor (siehe Modul 4).

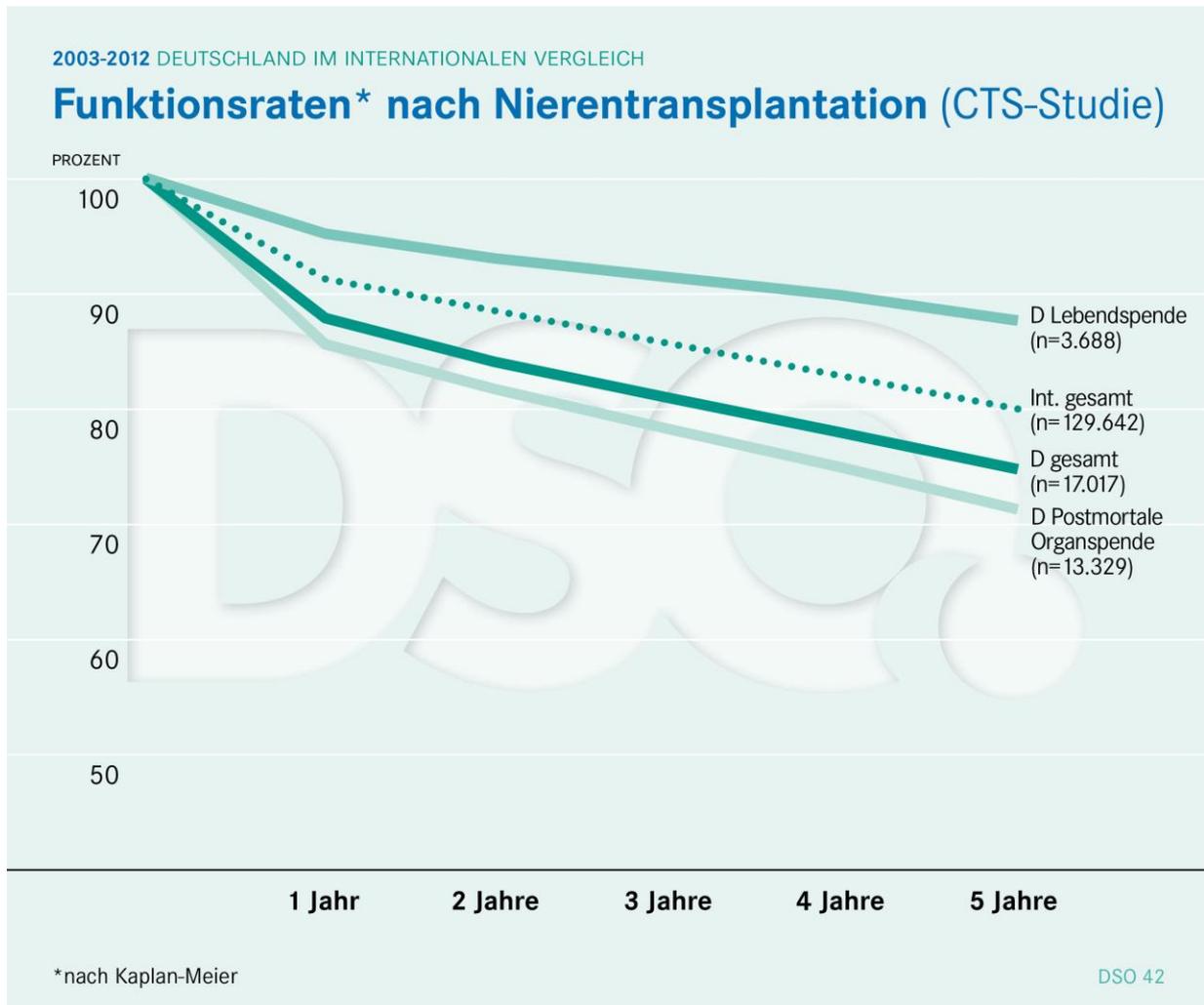


Abbildung 1: Funktionsraten nach Nierentransplantation

Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) (15)

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation, die für eine Behandlung mit Belatacept infrage kommt und auf die sich dieses Dossier bezieht, umfasst alle erwachsenen Patienten, die eine Niere transplantiert bekommen haben (de novo) und somit eine Prophylaxe der Transplantatabstoßung benötigen. Die Zielpopulation ist nicht auf spezifische Subgruppen innerhalb der de novo nierentransplantierten Patienten beschränkt.

Das Vorliegen zahlreicher Faktoren macht eine Einteilung in Patientensubgruppen schwierig. Die Transplantationsmedizin muss sich mit einer Vielzahl von individuellen Risikofaktoren der Patienten auseinandersetzen, wie z.B. Alter des Empfängers, Geschlecht, Komorbiditäten, Anzahl der vorangegangenen Transplantationen, sogenannte panelreaktive Antikörper.

Von Bedeutung ist seit etwas mehr als 10 Jahren auch die Unterscheidung in sogenannte Extended Criteria Donors (ECD) Nieren oder „marginalen Nieren“, die als „weniger geeignet“ (da der Spender z.B. älter ist oder weitere Krankheiten aufweist) eingestuft werden und die sogenannten Standard Criteria Donors (SCD). Dabei ist ein Transplant der Gruppe „ECD“ zuzuordnen, wenn die Niere von einem hirntoten Spender stammt, und wenn mindestens eines der folgenden 3 Kriterien erfüllt ist (17, 18):

- 1) Spenderalter ≥ 60 Jahre
- 2) Spenderalter 50-59 Jahre und einer der folgenden Zustände:
 - a) Zerebrovaskulärer Insult (ZVI)+Hypertonie+Serumkreatinin (SCr) $>1,5$ mg/dl
 - b) Zerebrovaskulärer Insult+Hypertonie
 - c) Zerebrovaskulärer Insult+Serumkreatinin $>1,5$ mg/dl
 - d) Hypertonie+Serumkreatinin $>1,5$ mg/dl
- 3) Reale kalte Ischämiezeit ≥ 24 Stunden

Andernfalls ist das Transplantat der Gruppe SCD zuzuordnen, was insbesondere für alle Lebendspenden gilt. In der neueren Literatur wird die ECD/SCD Einteilung jedoch zunehmend in Frage gestellt (19).

Von einer nierenschonenden CNI-armen bzw. CNI-freien immunsuppressiven Therapie können vor allem Patienten profitieren, die eine Calcineurininhibitor-induzierte Nephrotoxizität oder Nebenwirkungen wie Diabetes mellitus aufweisen (20). Patienten, die von einer CNI-armen bzw. CNI-freien immunsuppressiven Therapie profitieren würden, sind für die Zielpopulation von Belatacept besonders relevant.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Der therapeutische Bedarf in der Immunsuppression nach Nierentransplantation wird vor allem bestimmt durch (21):

- die in Deutschland herrschende **Organknappheit**.
Diese gebietet neben Maßnahmen zur Erhöhung der Spendenbereitschaft, dass ein transplantiertes Organ so lange als möglich funktionsfähig erhalten werden soll.
- eine gute **Nachsorge** nach Transplantation und eine **Verbesserung der Immunsuppression**.
Konkret besteht ein therapeutischer Bedarf an Immunsuppressiva, die in ihrer Effizienz den CNIs mindestens vergleichbar sind, aber nicht deren akute und chronische Toxizität (insbesondere Nephrotoxizität) aufweisen.

Organknappheit und Warteliste

Aus den medizinischen Vorteilen der Transplantation ergibt sich „(...) *die ethische Begründung für die Anwendung dieser Therapieform bei möglichst vielen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (...)*“ (22). Hinzu kommen hohe jährliche Kosten für die Dialyse, die die Kosten einer Organtransplantation und notwendigen Nachsorge sowie Immunsuppression sehr relativieren (23). Die Transplantation stellt mittlerweile einen chirurgischen Routineeingriff dar, liefert eine bessere Überlebensprognose (6) und eine bessere Lebensqualität gegenüber der Dialyse. So ist die Sterblichkeit von Dialysepatienten auf einer Warteliste für Transplantationen zweimal so hoch wie die von nierentransplantierten Patienten (7, 8). Auch zeigen Erhebungen zur Lebensqualität von transplantierten und dialysepflichtigen Patienten, dass die Dialyse die Lebensqualität stark beeinträchtigt (9, 10).

In Deutschland herrscht ein Mangel an Spenderorganen, die nur in kleinem Umfang durch das europäische *Eurotransplant*-Netzwerk ausgeglichen werden kann. Obwohl es seit vielen Jahren politische Anstrengungen gibt, die Zahl der Organspender durch öffentliche Kampagnen und Programme oder Gesetzesänderungen zu steigern, verfügt das System über zu wenige Spendernieren. Die Situation hat sich die letzten Jahre weiter verschärft.

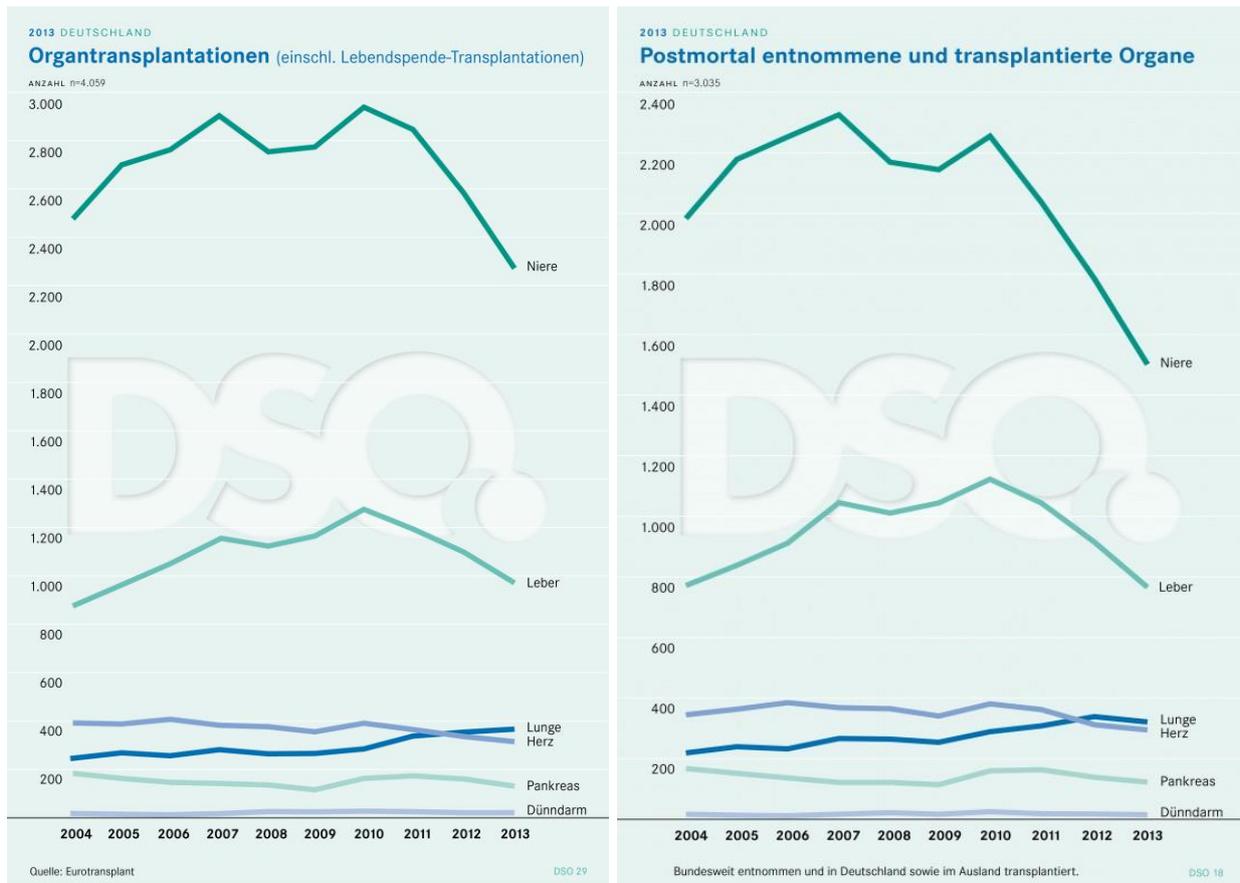


Abbildung 2: Zeitverlauf der in Deutschland transplantierten bzw. entnommenen und transplantierten Organe

Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO)

<http://www.dso.de/presse/pressebilder-und-grafiken.html>; Link überprüft am 20.04.2015

Deutschland ist zusammen mit den Niederlanden, Belgien, Luxemburg, Österreich und Slowenien Mitglied in der European Transplant Foundation (ETF), über die zentral die Wartelisten pro Organ geführt und die Allokation der gespendeten Organe (jedoch nicht der Lebendspenden) durchgeführt wird. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen gibt es ein ETF-weites Warteliste-Verfahren. Voraussetzungen für die Aufnahme auf die Warteliste für eine Nierentransplantation ist ein endgültiges Nierenversagen, das eine Dialysebehandlung erforderlich macht oder in Kürze erforderlich machen wird.

Die Warteliste für eine Nierentransplantation hat sich über die letzten Jahre wenig verändert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass insbesondere die Lebendspenden an allen Nierentransplantationen deutlich zugenommen haben (im Jahr 2013 ein Anteil von 31,9%), was den Rückgang der postmortalen Spenden teilweise kompensieren konnte (siehe

und Abbildung 3) Derzeit beträgt die mittlere Wartezeit für eine Nierentransplantation ab Beginn der Dialyse etwa 5-6 Jahre. (<http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/niere.html>; Link überprüft 20.04.2015) Viele Patienten versterben, während sie auf die Transplantation warten.

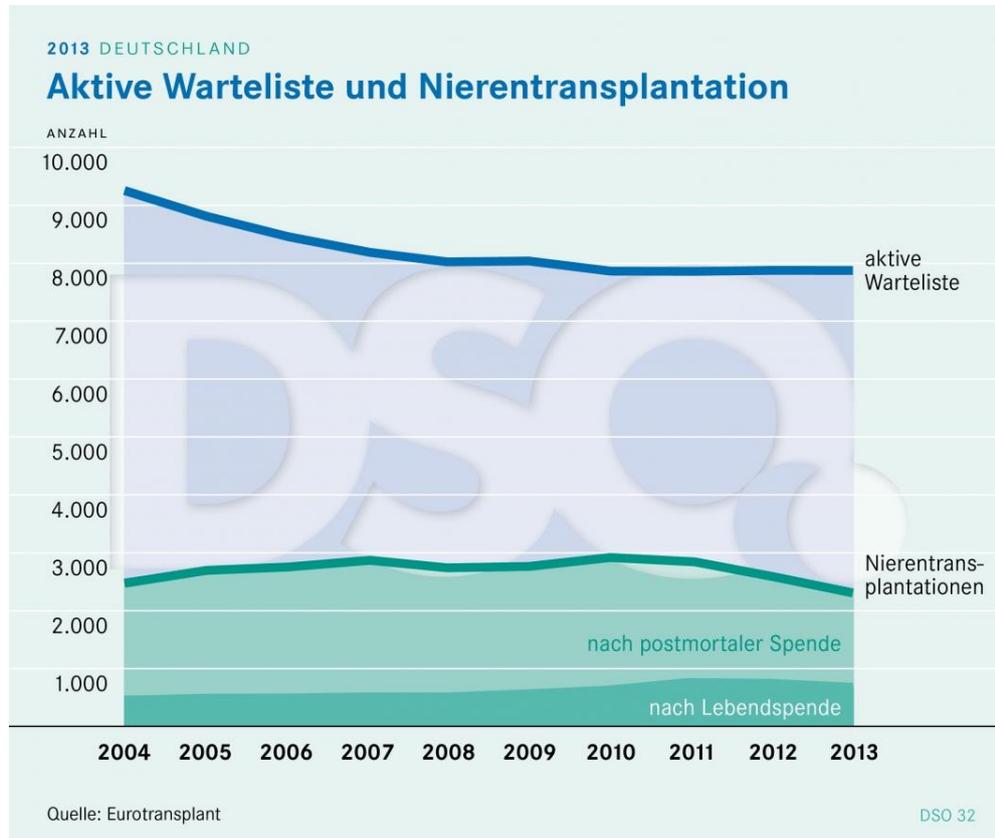


Abbildung 3: Anzahl der Nierentransplantationen (postmortale und Lebendspender) und Warteliste

Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO)

<http://www.dso.de/presse/pressebilder-und-grafiken.html>; Link überprüft am 20.04.2015

Dabei sind nicht alle Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, die grundsätzlich von einer Nierentransplantation profitieren würden, auf der Warteliste gemeldet oder gelten als geeignet für eine Transplantation. Von der Bundesärztekammer veröffentlichten Leitlinien geben an, welche Patienten, z.B. aufgrund von Ko-Morbidität, nicht gemeldet werden können (24).

Optimierung der Versorgung nierentransplantiertter Patienten

In Anbetracht der Schwere der Erkrankung und der großen Belastung dialysepflichtiger Patienten ist es in diesem Indikationsbereich von zentraler Bedeutung, dass transplantierten Patienten die bestmögliche Nachsorge in Bezug auf den Erhalt des funktionierenden Organs zur Verfügung steht. Eine bessere Nachsorge würde – weil das Transplantat länger erhalten bleibt – dafür sorgen, dass Nieren „eingespart“ werden könnten, die wiederum anderen Patienten auf der Warteliste zu Gute kämen. Zudem könnte dem Patienten eine erneute Dialyse oder Re-Transplantation erspart werden.

Ein Teil der Nachsorge bezieht sich auch auf die Belastung des Patienten durch die lebenslange und vielfältige Medikamenteneinnahme. So kann die Angst vor oder das Eintreten von Nebenwirkungen zu Complianceproblemen bei der immunsuppressiven Therapie führen. Trotz des Wissens der Patienten, dass Nicht-Compliance die Gefahr akuter Abstoßungsreaktionen bis hin zum Verlust des Transplantats erhöht, zeigt die Praxis für Ärzte und Apotheker, dass dieses Verhalten häufig bei Patienten vorliegt und aktiv angegangen werden muss (13, 25-27). *„Die Annahme, dass transplantierte Patienten nach der oft langen Wartezeit auf ein Spenderorgan besonders therapietreu seien, stimmt leider nicht.“* (25) Erschwerend kommt hinzu, dass die Langzeittherapie mit CNIs (und auch mit mTOR-Inhibitoren) bei vielen Patienten aufgrund einer Vielzahl von Arzneimittelinteraktionen problematisch ist. Viele Neurologika, Antiinfektiva und Antihypertensiva interagieren pharmakokinetisch mit CNIs und mTOR-Inhibitoren und erschweren so eine Optimierung der immunsuppressiven Behandlung (12, 28). So besteht in der langjährigen Nachsorge für Behandler und für Patienten ein Bedarf, Therapien zur Verfügung zu haben, die der komplexen Multimedikation der Patienten Rechnung tragen und die Behandlungsoptionen tendenziell vereinfachen.

Optimierung der Immunsuppression

Angesichts des großen Bedarfs an Nierentransplantationen ist das vorrangige Ziel der Immunsuppression, ein funktionsfähiges Organ und seinen Träger so lang als möglich am Leben zu erhalten.

In der Anfangszeit der Nierentransplantation (ca. 1960-1980) galt das hauptsächliche Augenmerk der Vermeidung des Transplantatverlustes durch akute Abstoßung, wobei damals “Transplantatabstoßung” anders als heute häufig den irreversiblen Verlust des Transplantats bedeutete. Die Inzidenz früher Abstoßungskrisen wurde als Surrogat-Marker für das Langzeitüberleben der Nierentransplantate geschätzt und in einer Vielzahl klinischer Studien als primärer Endpunkt eingesetzt. Der Einsatz von CsA führte zu einer deutlichen Verbesserung der Transplantationsergebnisse, demonstrierte aber gleichzeitig die akute und chronische Toxizität (v.a. Nephrotoxizität und Neurotoxizität sowie eine Verschlechterung kardiovaskulärer Parameter und des Lipidstoffwechsels) dieser neuen Klasse von Immunsuppressiva (14, 29). Seit der Einführung von CsA wurde der Transplantatverlust durch akute Abstoßung weitgehend vermeidbar und auftretende Abstoßungskrisen waren in

der Mehrzahl der Fälle durch entsprechende Therapie vor allem durch hochdosierte Corticosteroide und/oder antilymphozytäre Serumpräparate gut therapierbar.

Gleichzeitig wiesen die Langzeitergebnisse der Nierentransplantation und insbesondere der Transplantation anderer Organe (Herz, Leber, Lunge) auf das Problem der chronischen Nephrotoxizität hin. Während bei Patienten mit Nierentransplantation die Unterscheidung zwischen chronischer Nephrotoxizität und chronisch/immunologischer Schädigung sehr schwierig und oftmals unmöglich ist, geben die Langzeitresultate extrarenaler Transplantationen ein klares Bild von der klinischen Relevanz chronischer Nephrotoxizität. Die kumulative Inzidenz chronischen Nierenversagens nach extrarenaler Transplantation wurde nach 5 Jahren mit 7% (Herz/Lungen-Transplantation) bis 21% (Dünndarmtransplantation) angegeben (30).

Die derzeitigen Immunsuppressiva erreichten bereits eine Verbesserung bzgl. der direkten Risiken, indem sie die akuten Abstoßungsraten verminderten. Dennoch tragen die CNIs zu den geringen Langzeit-Transplantaterfolgen bei. Dies ist begründet in (20, 21, 31):

- **Nierentoxizität,**
- **kardiovaskulärem Nebenwirkungsprofil,**
- Stoffwechselftoxizität (Risiko der **Entstehung von Diabetes Mellitus**)

Über einen Zeitraum von 2-7 Jahren zeigen ca. 50% aller transplantierten Patienten eine CNI-Toxizität und über einen Zeitraum von 10 Jahren wird eine CNI-Toxizität bei fast allen Transplantationspatienten beobachtet (20).

Als Antwort auf die CNI-Toxizität wurden bereits CNI-Reduzierungsstrategien bis hin zu CNI-freien immunsuppressiven Regimes mit mTOR-Inhibitoren entwickelt. Allerdings können auch mTOR-Inhibitoren ihrerseits schwere Nebenwirkungen hervorrufen, wie z.B. Proteinurie, Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie (32, 33). Sie konnten daher die in sie gesetzten Erwartungen in Bezug auf eine nebenwirkungsarme CNI-freie Therapie nicht in dem erhofften Ausmaß erfüllen (34).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass seit Jahrzehnten -nicht zuletzt wegen der bestehenden Organknappheit- ein unerfüllter medizinischer Bedarf an neuen Wirkstoffen existiert, die für eine gute Kontrolle der immunologischen Abwehrreaktion sorgen und gleichzeitig die Nierenfunktion langfristig erhalten können. Es gibt deshalb seit langem die Forderung nach verbesserten immunsuppressiven Arzneimitteln, nämlich nach Arzneimitteln, die in ihrer Effizienz den CNIs vergleichbar oder besser sind, aber nicht deren akute und chronische Toxizität (insbesondere Nephrotoxizität) aufweisen.

Der Beitrag von Belatacept

Belatacept ist eine immunsuppressive Option mit einem neuartigen Wirkprinzip. In klinischen Studien zeigten mit Belatacept behandelte Patienten eine statistisch signifikant bessere Nierenfunktion im Vergleich zu CsA (35-37); siehe auch Modul 4A.

Renale Funktionsparameter, insbesondere die GFR (38, 39), haben eine hohe Relevanz und Aussagekraft hinsichtlich der Langzeitfunktion der Niere (38, 40-42). Während Ereignisse wie akute Abstoßungsreaktionen und Früh-Toxizität bereits nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr zufriedenstellend evaluiert werden können, wird zur letztlichen Beurteilung von Langzeitergebnissen der Nierenfunktion ein Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren benötigt, da erst nach dieser Zeit hinreichend viele Effekte erwartet werden können. Im Rahmen der Erstbewertung von Belatacept lagen die Auswertungen randomisierter kontrollierter Studien über 36 Monate vor, die einen Zusatznutzen von Belatacept versus CsA hinsichtlich der Nierenfunktion über diesen Zeitraum zeigten (43). Zwischenzeitlich liegen Auswertungen über 7 Jahre vor, die in Modul 4 berichtet werden. Die Ergebnisse bestätigen, dass die verbesserte Nierenfunktion durch Belatacept auch dauerhaft erhalten bleibt. Langfristig lässt sich damit das Transplantatüberleben verlängern, was wiederum eine Rückkehr zur Dialyse und auf die Warteliste für eine Re-Transplantation hinauszögert und somit für den Patienten direkt spürbare Verbesserungen bringt.

Bei den nicht Ciclosporin-Regimen zur Immunsuppression nach Nierentransplantation ist zahlenmäßig Tacrolimus besonders bedeutsam, das in einzelnen Punkten Vorteile bietet (21, 31). So weist Tacrolimus insbesondere eine gute Wirksamkeit auf. Belatacept bietet eine hohe Verträglichkeit, insbesondere kardiovaskulär und hinsichtlich des Stoffwechsels, wobei die fehlende Nephrotoxizität sich in einem langfristig besseren Erhalt der Nierenfunktion zeigt. Auch in einer aktuellen Meta-Analyse randomisierter Studien wurde für die Nierenfunktion ein besserer Erhalt unter Belatacept beschrieben, der im Vergleich zu CsA signifikant war und Vergleich zu Tacrolimus numerisch bessere Ergebnisse zeigte (44). Die Ergebnisse der Auswertung der Studienergebnisse nach 7 Jahren aus randomisierten Studien zeigen die günstigen Effekte insbesondere hinsichtlich der Nierenfunktion unter Belatacept, auch über längere Zeiträume (siehe Modul 4) und es ergibt sich daraus ein Zusatznutzen.

Zusammenfassende Schlussfolgerung

Die Möglichkeit der Therapie mit Belatacept sofort nach der Transplantation bedeutet erstmalig die Erfüllung des hohen therapeutischen Bedarfs nach einer komplett CNI-freien Therapie direkt nach Nierentransplantation. Belatacept ist bei guter Verträglichkeit für die große Mehrheit aller Nierentransplantatempfänger anwendbar. Die Behandlung mit Belatacept bedeutet demnach einen qualitativen Sprung in der Transplantationsmedizin und kann helfen, das langfristige Transplantatüberleben zu verbessern.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für die Dialyse (Nierenersatztherapie) und die Nierentransplantation stehen in Deutschland gute epidemiologische Daten zur Verfügung. Die Dialyse (Hämo- und Peritonealdialyse) sowie die Nachsorge nach Nierentransplantation werden als (chronische) Nierenersatztherapie bezeichnet. Bis 2006/2007 wurde die Nierenersatztherapie in Deutschland unter quantitativen und qualitativen Gesichtspunkten von dem Verein QuasiNiere e.V. erhoben.

Dialyse

Seit 2007 erfolgt die Qualitätssicherung durch die Medical Netcare GmbH (45), die jeweiligen Jahresberichte werden vom G-BA veröffentlicht. Das Datenjahr 2013 wurde vom G-BA im November 2014 veröffentlicht (2):

Prävalenz Dialyse: Im Jahr 2013 waren in Deutschland 82.367 Patienten im Mittel dialysepflichtig. Insgesamt wuchs die Anzahl dialysepflichtiger Patienten im Verlauf langsam seit 2010 weiter, als 81.491 Patienten im Mittel dialysepflichtig waren (siehe Zusatztable 3-D). Die Anzahl der ambulanten Dialyse-Einrichtungen ist mit ca. 730 stabil.

Inzidenz Nierenersatztherapie: Jährlich werden etwa viertausend Patienten neu ständig dialysepflichtig und werden rund 14.000 Patienten dialysepflichtig (2).

Nierentransplantation

Zahlen zur Organspende und Nierentransplantation werden in Deutschland von der *Deutschen Stiftung Organtransplantation* veröffentlicht (15, 46), die auf die Statistiken der *Eurotransplant International Foundation* (ETF) in Leiden (Niederlande) zurückgreift (<http://statistics.eurotransplant.org/>; Link überprüft am 20.04.2015). Es besteht eine flächendeckende Qualitätssicherung der an deutschen Kliniken transplantierten Nieren, die bisher vom AQUA-Institut umgesetzt und im Auftrag des G-BA in jährlichen Qualitätsreports veröffentlicht wurden (11). Entsprechend bestehen hier verlässliche Datenquellen zur Zahl der transplantierten Organe in Deutschland, die alle Transplantate erfassen.

Inzidenz der Nierentransplantation: Im Jahr 2013 wurden in der sektorübergreifenden Qualitätssicherung (11) 2189 transplantierte Nieren berichtet, erwartet waren 2193 Patienten in Deutschland transplantiert, davon rund 31,9% nach Lebendspende (siehe Zusatztabelle 3-D). Zwischen 2001 und 2010 waren die Zuwachs- und Abnahmerate bei der Nierentransplantation uneinheitlich, seit 2010 besteht ein teils deutlicher Abwärtstrend (siehe Zusatztabelle 3-D). Für das Jahr 2014 liegen von Eurotransplant bisher Zahlen vor, die 2128 Nierentransplantationen insgesamt, davon 620 Nierenlebendtransplantationen berichtet (47). Die DSO berichtet übereinstimmend auf ihrer Homepage 1508 postmortale Transplantationen (www.dso.de; *Link überprüft am 20.04.2015*).

Prävalenz Nachsorge: Im Jahr 2006 waren in Deutschland insgesamt 25.210 Patienten in der Nachsorge nach Nierentransplantation, also mit funktionierendem Transplantat (48). Aktuellere Zahlen konnten in der Literatur nicht identifiziert werden (2, 11, 15).

In der folgenden Zusatztabelle 3-D wird die Entwicklung der Dialyse und Nierentransplantation für Deutschland über die letzten Jahre zusammengefasst:

Zusatztable 3-D: Prävalenz Dialyse und Nierentransplantation in Deutschland, 2000-2014

Jahr	Prävalenz Dialyse: Fallzahl	Wachstumsrate Dialyse im Vergleich zum Vorjahr	Warteliste für Nierentransplantation	Nierentransplantationen	Anteil Nierenlebendspenden	Nierentransplantationen erfasst in sektorübergreifender Qualitätssicherung
Datenquelle	bis 2006: www.gbe-bund.de basierend auf QuaSi-Niere ab 2007: (45)	errechnet	http://statistics.eurotransplant.org/	www.gbe-bund.de „transplantierte Organe“ (basiert auf den Datenquellen Eurotransplant und DSO)	http://statistics.eurotransplant.org	www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereich/nierentransplantation.html
2000	52.596	n.a.	n.v.	2219	n.v.	n.v.
2001	57.188	+8,7%	n.v.	2352	n.v.	n.v.
2002	55.836	-2,4%	n.v.	2326	n.v.	n.v.
2003	58.579	+4,9%	n.v.	2516	n.v.	n.v.
2004	60.992	+4,1%	n.v.	2479	19,8%	n.v.
2005	63.427	+4,0%	8853	2712	19,2%	n.v.
2006	66.508	+4,9%	8473	2776	18,8%	n.v.
2007	[47.558 inkomplettes Datenjahr]	n.a.	8207	2907	19,5%	n.v.
2008	74.821	n.a.	8003	2753	20,5%	2730
2009	78.288	+4,6%	8014	2772	21,6%	2704
2010	81.491	+4,1%	7869	2937	22,6%	2903
2011	82.388	+1,1%	7873	2850	27,9%	2816
2012	82.823	+0,5%	7919	2586	29,6%	2570
2013	82.367	-0,6%	7908	2272	31,9%	2262
2014	n.v.	n.v.	7961	2128 (Datenquelle:(47))	29,1% (n=620)	n.v.

n.a. nicht anwendbar; n.v. nicht verfügbar; alle Links überprüft am 20.04.2015

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Basierend auf den Transplantationszahlen der letzten Jahre (Daten in Zusatztabelle 3-D) besteht ein Anstieg bis zum Jahr 2007, dann wenig Veränderung und seit 2010/2011 ein deutlicher Rückgang der Nierentransplantationen in Deutschland (Inzidenz). In der folgenden Abbildung sind die Transplantationszahlen und ihr linearer Trend eingezeichnet:

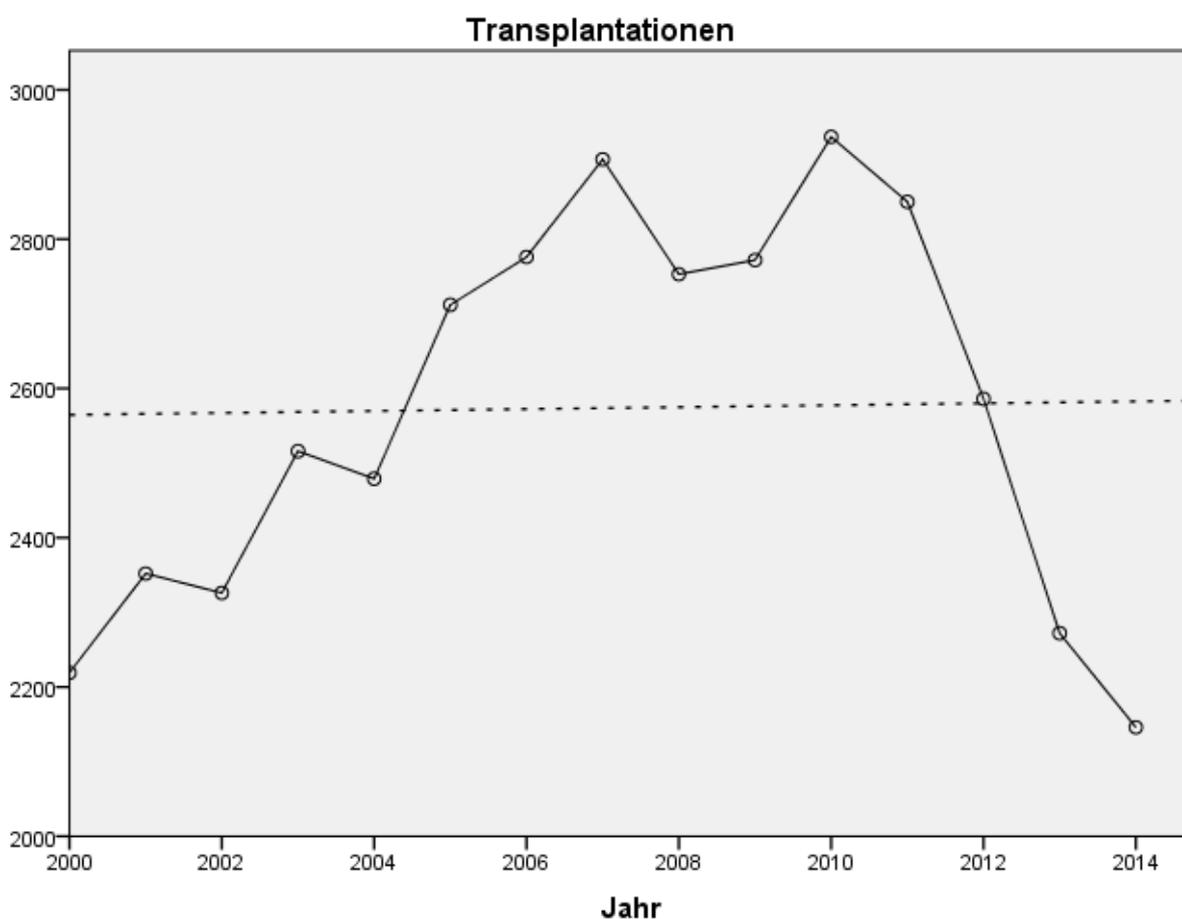


Abbildung 4: Transplantationszahlen 2000-2014 in Deutschland und linearer Trend

Quelle: eigene Abbildung, Daten aus Zusatztabelle 3-D

Da die weitere Entwicklung der Transplantationszahlen von vielen schwer quantifizierbaren und vorhersagbaren Faktoren (wie beispielsweise der Spendebereitschaft) abhängt, erscheint eine formale Modellierung kaum sachgerecht möglich. Es wird deshalb -basierend auf dem in Abbildung 4 dargestellten Kurvenverlauf und unter Bezugnahme auf die nahezu horizontal

verlaufende lineare Regressionsgerade von keiner relevanten Änderung der Transplantationszahlen für die nächsten Jahre gegenüber 2014 ausgegangen. Ob und wann der seit 2010/2011 zu beobachtende deutliche Rückgang der Zahlen umgekehrt werden kann, ist unklar.

Zusatztable 3-E: Projektion bis 2020 für die Inzidenz Nierentransplantation in Deutschland

Jahr	Inzidenz der Nierentransplantation (basierend auf 0% Zuwachs pro Jahr)
2015	2128
2016	2128
2017	2128
2018	2128
2019	2128
2020	2128

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	1735 Patienten*	1501 Patienten* (SCD: 985-998; ECD 503-516)

* Basierend auf Vollerhebung, deshalb keine Angabe von Unsicherheit bei der Zielpopulation.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die grundsätzlich für die Behandlung mit Belatacept geeignet ist, wurde folgendermaßen abgeleitet:

Zielpopulation von Belatacept gemäß Fachinformation

In Deutschland wurden im Jahr 2014 insgesamt 2128 Nierentransplantationen durchgeführt (Zusatztable 3-D). Diese Anzahl muss um die Patienten reduziert werden, für die die Behandlung mit Belatacept laut Fachinformation ausgeschlossen ist. Die Fachinformation legt fest, dass es sich einerseits um erwachsene Patienten handeln muss („Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben“) und andererseits die Patienten EBV-positiven Serostatus aufweisen müssen („Gegenanzeigen: Transplantatempfänger, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist.“) (49).

Anteil erwachsener Patienten

Um den Anteil der nicht erwachsenen Patienten zu ermitteln, wurde auf die Auswertungen der Qualitätssicherungsdaten nach §137a SGB V durch das AQUA-Institut zurückgegriffen (11). Diese Zahlen liegen ab 2008 vor und sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Da die Routineberichte nur eine Altersklasse von 10-19 Jahren unterscheiden, wurde zunächst von

der Fallzahl dieses Altersbereichs 20% (2 Jahrgänge von 10 Jahrgängen) abgezogen, um den Anteil der Patienten <18 Jahre zu erhalten.

Zusatztable 3-F: Anteil von Empfängern von Nierentransplantaten mit einem Alter außerhalb der Zielpopulation

Jahr	Anteil Patienten n/n mit Alter ≤19 Jahre	Anteil in Prozent mit Alter ≤19 Jahre	Geschätzter Anteil in Prozent mit Alter <18 Jahre
2008	132/2728; (10-19J: 79)	4,8%	4,3% (116/2728)
2009	122/2701; (10-19J: 88)	4,5%	3,9% (104/2701)
2010	119/2909; (10-19J: 83)	4,1%	3,5% (102/2909)
2011	147/2816; (10-19J: 93)	5,2%	4,5% (128/2816)
2012	120/2593; (10-19J: 73)	4,6%	4,0% (105/2593)
2013	103/2262; (10-19J: 58)	4,6%	4,0% (91/2262)

Quelle: Qualitätsberichte der sektorübergreifenden Qualitätssicherung für die Jahre 2008-2013; <https://www.sqg.de/ergebnisse/qualitaetsreport/index.html>; Link überprüft am 19.04.2015

Es zeigt sich ein über die Jahre recht stabiler Anteil von rund 4% Patienten <18 Jahren, die entsprechend bei der Zielpopulation ausgeschlossen werden müssen.

Da wie dargestellt der Altersanteil <18 Jahre im jährlichen Routinebericht des AQUA-Instituts nicht in der notwendigen Detailtiefe für die Bestimmung der Zielpopulation vorhanden war, wurde dieser Punkt bei der durchgeführten zusätzlichen Datenanalyse des AQUA-Instituts mit berücksichtigt (50). Es wurden im Rahmen dieser Sonder-Auswertung des AQUA-Instituts (51) für das Datenjahr 2013 insgesamt 2045 Patienten in die Gruppe Empfänger mindestens 18 Jahre oder älter eingruppiert (die Altersverteilung dieser Patienten im Detail wird in Modul 4 sowie unten in Zusatztable 3-G dargestellt). Das entspricht bei insgesamt 2163 isolierten Nierentransplantationen im Jahr 2013 (siehe Zusatztable 3-D) einem Anteil von 94,5% (2045/2163). Dieses Ergebnis ist gut vereinbar mit der oben dargestellten Abschätzung auf der Basis der öffentlich verfügbaren Daten. Die sich aus der Zusatzanalyse des AQUA-Instituts

ergebenden 2045 Patienten, die im Jahr 2013 eine isolierte Nierentransplantation erhalten haben, bilden altersmäßig genau die Zielpopulation ab. Diese Zahl wird -vor dem Hintergrund der von den Transplantationsorganisationen für 2013 berichteten insgesamt 2272 Nierentransplantationen in Deutschland- im Folgenden deshalb verwendet, um die Zielpopulation zu ermitteln. Hierzu werden die 2045 Patienten zu den 2262 im Jahr 2013 insgesamt transplantierten Patienten in Beziehung gesetzt ($2045/2262=90,4\%$). Entsprechend müssen für die Anpassung an die Zielpopulation erwachsene Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation erhalten haben, die Anzahl aller Nierentransplantationen um 9,6% reduziert werden.

Anteil Epstein-Barr-Virus positiver Patienten

Hinsichtlich Epstein-Barr-Virus (EBV) müssen diejenigen Erwachsenen ausgeschlossen werden, die EBV-negativen Serostatus haben oder deren Serostatus unbekannt ist. Diese Einschränkung der Population dient dazu, die Gefahr von posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) zu minimieren. Ein unbekannter Serostatus wird- auch wenn in der Literatur häufiger auftretend – für Deutschland für Patienten, die Belatacept erhalten sollen, nicht angenommen, da es sich um eine explizite Gegenanzeige handelt, die es entsprechend auszuschließen gilt. Zudem ist das EBV-Screening Routine bei Patienten vor einer Nierentransplantation, unabhängig von der geplanten Art der Immunsuppression. Zum Anteil der EBV-negativen Patienten existieren derzeit für Deutschland nur sehr wenige Daten. Veröffentlicht ist eine multizentrische Auswertung für Europa, USA und Australien, die detailliert den EBV-Status altersabhängig untersucht hat (52):

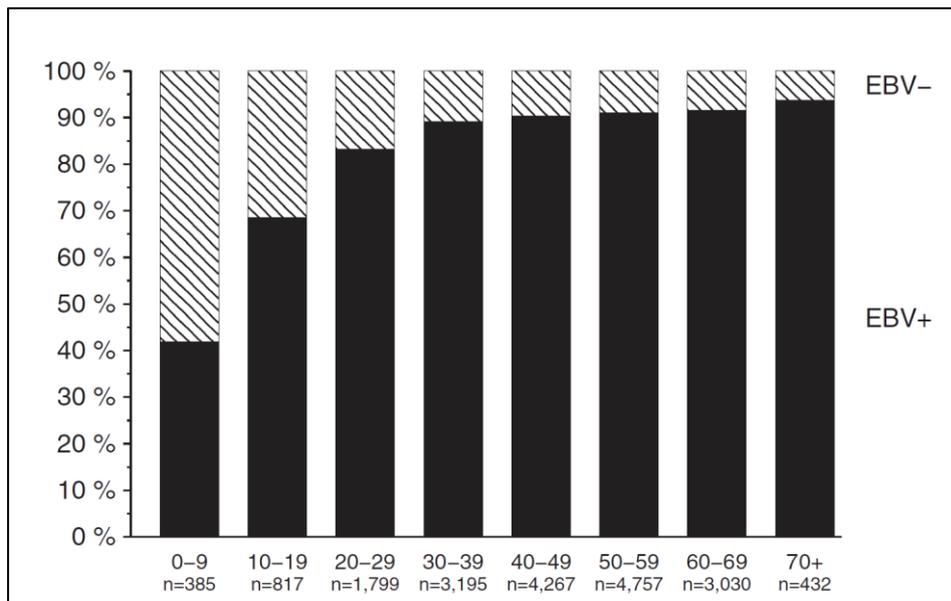


Abbildung 5: Anteil des Epstein-Barr-Virus (EBV) Serostatus bei Patienten vor Nierentransplantation nach dem Alter

Quelle: Opelz et al. (2009) Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma (52)

Zum Ablesen der Werte der Publikation (52) wurde der Graph digital vergrößert, die Skala des Graphen in der Software ImageJ des National Institutes of Health (verfügbar unter <http://imagej.nih.gov/ij/index.html>; Link überprüft am 20.04.2015) größen-normiert und dann digital vermessen.

Hieraus wurde dann der Anteil erwachsener Patienten mit negativem EBV-Status wie folgt altersgewichtet ermittelt:

Zusatztable 3-G: Ermittlung des EBV-negativen Anteils an Nierentransplantatempfängern in Deutschland

Alterklasse	0-9 Jahre	10-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70+ Jahre	Summe
Zahlen abgelesen aus der Publikation (52):									
EBV-negativ in [%]	59	31,59	16,97	10,84	9,77	8,84	8,48	6,5	nicht anwendbar
Deutschland Altersverteilung der Nierentransplantat-Empfänger 2013 (51)									
Fallzahl n	45	58	182	268	426	570	521	192	2262
davon Patienten in der Zielpopulation ≥ 18 Jahre	0	14	172	244	383	530	509	193	2045
Gewichtung: EBV[%] x Patienten in Zielpopulation	0	4,42	29,19	26,45	37,42	46,85	43,16	12,55	200,04
Altersgewichteter Anteil EBV negativer Patienten [in %] für Deutschland	9,8% (200,04/2045)								

Es ergeben sich 9,8% EBV-negative Patienten über alle Altersklassen der Zielpopulation (erwachsene Patienten) für Deutschland. Dieser Wert erscheint aus Diskussionen mit Experten als Untergrenze für EBV-negative Nierentransplantations-Patienten plausibel, ist aufgrund der beschränkten Datenlage aber mit Unsicherheit behaftet. Die Höhe dieser Unsicherheit kann jedoch in Ermangelung geeigneter Datenlage nicht quantifiziert werden.

Am Ende der Berechnung wurde die Zielpopulation für die in der GKV versicherten Patienten angepasst. Der Anteil der in der GKV versicherten Patienten beträgt 86,5% (69,861 Millionen GKV-Versicherte/80,8 Millionen Einwohner=86,5%) entsprechend der bevorzugt zu verwendenden Quelle der Dossievorlage (53). Aufgrund der strengen und neutralen Auswahlkriterien sowie vielfältigen Überwachungen die in Deutschland den Zugang zu einer Nierentransplantation regeln, kann davon ausgegangen werden, dass keine Unterschiede zwischen privat und GKV-Versicherten bei der Durchführung einer Nierentransplantation gemacht werden, so dass der Prozentsatz GKV-Versicherte direkt anwendbar ist.

Die Einzelschritte der Ermittlung der Patientenzahl der Zielpopulation sind im Überblick in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Zusatztable 3-H: Berechnung der Anzahl der Patienten, die Belatacept gemäß Zulassung erhalten können

Patientengruppe	Patientenzahl	Quelle
Nierentransplantationen gesamt im Jahr 2014	2128	Zusatztable 3-D
Ausschluss: Kinder und Jugendliche (-9,6%)	-204	siehe Abschnitt Anteil erwachsener Patienten
Nierentransplantationen bei Erwachsenen	<i>1924 Zwischensumme</i>	
Ausschluss: Epstein-Barr-Virus Serologie negative Patienten (-9,8%)	-189	Zusatztable 3-G
Nierentransplantationen bei Erwachsenen gemäß der Belatacept Zulassung	<i>1735 Zwischensumme</i>	
Ausschluss von nicht in der gesetzlichen Krankenversicherung Versicherten (86,5% GKV)	-234	(53)
Ergebnis	1501	

Unterteilung in ECD und SCD Organe

Eine mögliche Unterteilung zur Einschätzung der Spender-Transplantate ist die Unterteilung in die sogenannten Standard Criteria Donors (SCD) und die Extended Criteria Donors (ECD). Diese Klassifikation (17, 18) wird seit längerem eingesetzt und wurde auch bei den Einschlusskriterien der klinischen Studien mit Belatacept genutzt, wird in der neueren Literatur aber zunehmend in Frage gestellt (19). Da die Beschlussfassung des G-BA die Zielpopulation in diese Kategorien unterschieden hat (43), wird an dieser Stelle ergänzend eine Quantifizierung versucht. Die Einteilung SCD/ECD ist in Abschnitt 3.2.1 im Detail dargestellt. Ein Organ von einem hirntotem Spender wird demnach der ECD-Gruppe zugeordnet, wenn es von einem hirntotem Spender stammt (d.h. nicht Lebendspender) und das Spenderalter ≥ 60 Jahre ist, oder in die Gruppe 50–59 Jahre fällt und zusätzlich ein zerebrovaskulärer Insult und weitere Komorbidität vorliegt, oder die reale kalte Ischämiezeit ≥ 24 Stunden liegt. Für letzteres Kriterium empfehlen die Richtlinien der Bundesärztekammer für Deutschland: „Anzustreben ist, dass die Niere innerhalb von 12 bis 24 Stunden nach der Entnahme transplantiert ist.“ (24)

Das IQWiG hat zur Datenlage festgestellt: „Die Mehrheit dieser Kriterien lässt sich für Deutschland nicht ausreichend mit repräsentativen Daten quantifizieren. Berücksichtigt man jedoch, dass Lebendspenden nur für die Standard Criteria Donors infrage kommen, während ein fortgeschrittenes Spenderalter nur für die Extended Criteria Donors infrage kommt, lässt sich eine grobe Orientierung der Verteilung geben.“ (54) Basierend auf dem Anteil der Lebendspender und Altersprofil des Datenjahres 2010 ermittelte das Institut einen Anteil von 63% für SCD und 37% für ECD (54). Diese Aufteilung hat auch der G-BA in seinem rechtskräftigen Beschluss im Jahr 2012 verwendet (43).

Im Folgenden wird die Unterteilung in ECD und SCD Organen anhand von 3 Ansätzen durchgeführt: einer Abschätzung anhand der öffentlich zugänglichen Daten in Deutschland, dem Ansatz wie vom IQWiG 2012 verwendet (43), sowie auf der Basis einer spezifischen Sonderauswertung des AQUA-Instituts zu dieser Fragestellung.

Ansatz 1: Abschätzung anhand öffentlich zugänglicher Daten

Im aktuellen Datenjahr 2013 bzw. 2014 ergibt sich folgendes Bild: Der Anteil von Lebendspendern, die per Definition der Gruppe der SCD zuzuordnen sind, betrug im Jahr 2014 ca. 29,1% gegenüber 22,6% im Jahr 2010, das ist ein Anstieg von 6,5 Prozentpunkten (siehe Zusatztabelle 3-D). Für das Alter der hirntoten Nierenspender listet das AQUA-Institut für das verfügbare Datenjahr 2013 (11, 55): Median 53 Jahre, 5 und 95% Perzentil 22 bzw. 75 Jahre, Mittelwert 52,4 Jahre. Legt man eine Normalverteilung zugrunde, so ergibt sich (wegen $90\% = 1,645 \text{ SD}$) eine SD von 18,5 bzw. 13,7 Jahren. Damit wären von den hirntoten Spendern rund 44,8% bzw. 43,0% jünger als 50 Jahre und 34,1 bzw. 29,0% älter als 60 Jahre. Eine andere Veröffentlichung, die die Jahre 2009-2012 zusammenfasst (56) listet für die Gruppe bis 54 Jahre 3.616 von 7.309 Patienten auf, i.e. 49% und für die Gruppe 65 Jahre und älter 2.176 Patienten, i.e. 29,8%. Unter Berücksichtigung der älteren Datenbasis (mit geringerem Anteil an Lebendspendern), sind diese Zahlen gut vereinbar mit den aus (55) ermittelten.

Ein zerebrovaskulärer Insult lag als Todesursache in 9,4% der Spender vor (55), was in Kombination mit weiteren Erkrankungen für die Gruppe 50-59 Jahre eine Zuordnung zur ECD Gruppe bedingt. Damit ergibt sich:

Zusatztable 3-I: Ermittlung der Aufteilung ECD und SCD Organe anhand veröffentlichter Daten

Kriterium für „ECD“-Organ	Anteil an „ECD“ Nierentransplantaten	„SCD“ Anteil von Nierentransplantaten
Lebendspender	Anteil wird unten weiter differenziert	29,1%
Von den 70,9% hirntoten Spendern:		
Hirntote Spender mit Alter ≥ 60 Jahre	Altersanteil 29,0-34,1% ergibt: Min $29,0 * 70,9\% = 20,6\%$ Max $34,1\% * 70,9\% = 24,2\%$	Keiner
Hirntote Spender mit Spenderalter 50 bis 59 Jahre und Komorbiditäten *	Reiner Altersanteil 19,1% bis 25,5% ergibt: $70,9\% * 19,1\% = 13,5\%$ $70,9\% * 25,5\% = 18,1\%$	Min: (100% - 9,4% zerebrovaskuläre Ursache) * $13,5\% = 12,2\%$ Max: 18,1%
Hirntote Spender mit Alter < 50 Jahre	Keiner	Altersanteil 43,0% bis 44,8% ergibt: $70,9\% * 43,0\% = 30,5\%$ $70,9\% * 44,0\% = 31,2\%$
Summe: 71,8% bis 78,4% SCD-Organe		

* mit der vereinfachenden Annahme, dass alle Spender in der Altersgruppe 50-59 Jahren, die eine zerebrovaskuläre Todesursache aufweisen, auch eine weitere, eine ECD Zuordnung bedingende Komorbidität haben. Überschätzt ggf. die Anzahl von ECD-Organen leicht.

Da weitere Kriterien, wie ein erhöhtes Kreatinin und/oder Hypertonus beim Spender beim o.g. Ansatz nicht berücksichtigt werden, ergibt sich eine gewisse Überschätzung des SCD-Anteils.

Ansatz 2: nach (43)

Das IQWiG hatte in seiner Dossierbewertung basierend auf den Zahlen von Eurotransplant und einem Altersschwellenwert von 55 Jahren den Anteil von SCD und ECD Spendern quantifiziert (54) und hieraus 63% für die SCD errechnet. Aktuell gibt Eurotransplant (<http://statistics.eurotransplant.org/>; gewählte Auswertung 1103P_2014; Link überprüft am 20.04.2015) für 2014 bei 781 Gesamt-Nierenspendern aus Deutschland für die Altersgruppe 55-64 die Zahl von 155 und für ≥ 65 Jahre 211 Spender an. Nähme man einen hypothetischen Schwellenwert von 55 Jahren für die Lebendspender an, so entspräche dies einem Anteil von $366/781 = 46,9\%$ von Spendern mit Alter ≥ 55 Jahren. Damit ergäben sich in dieser vereinfachten Berechnung für den SCD Anteil $29,1\% + 70,9\% * (100\% - 46,9\%) = 66,7\%$. Somit

ergäben sich diesem Ansatz folgend 67% SCD Organe, was einem Anstieg von rund 4% gegenüber dem vom IQWiG im Jahr 2012 ermittelten Anteil (54) ergibt. Dem steht ein Anstiegs der Lebendspender um 6,5 Prozentpunkte (siehe Zusatztabelle 3-D) gegenüber, so dass eine leichte Unterschätzung des SCD-Anteils möglich ist.

Ansatz 3: Analyse der Qualitätssicherungsdaten (Sonderauswertung des AQUA-Instituts)

Da die komplexe Einteilung in ECD und SCD Organe anhand der veröffentlichten Routineberichte nur sehr schwierig möglich ist, war dies ein wesentlicher Bestandteil einer Datenanfrage für eine Sonderauswertung durch das AQUA-Institut (50). Die Einteilung in ECD bzw. SCD Organe erfolgte (wie auch in Abschnitt 3.2.1) beschrieben:

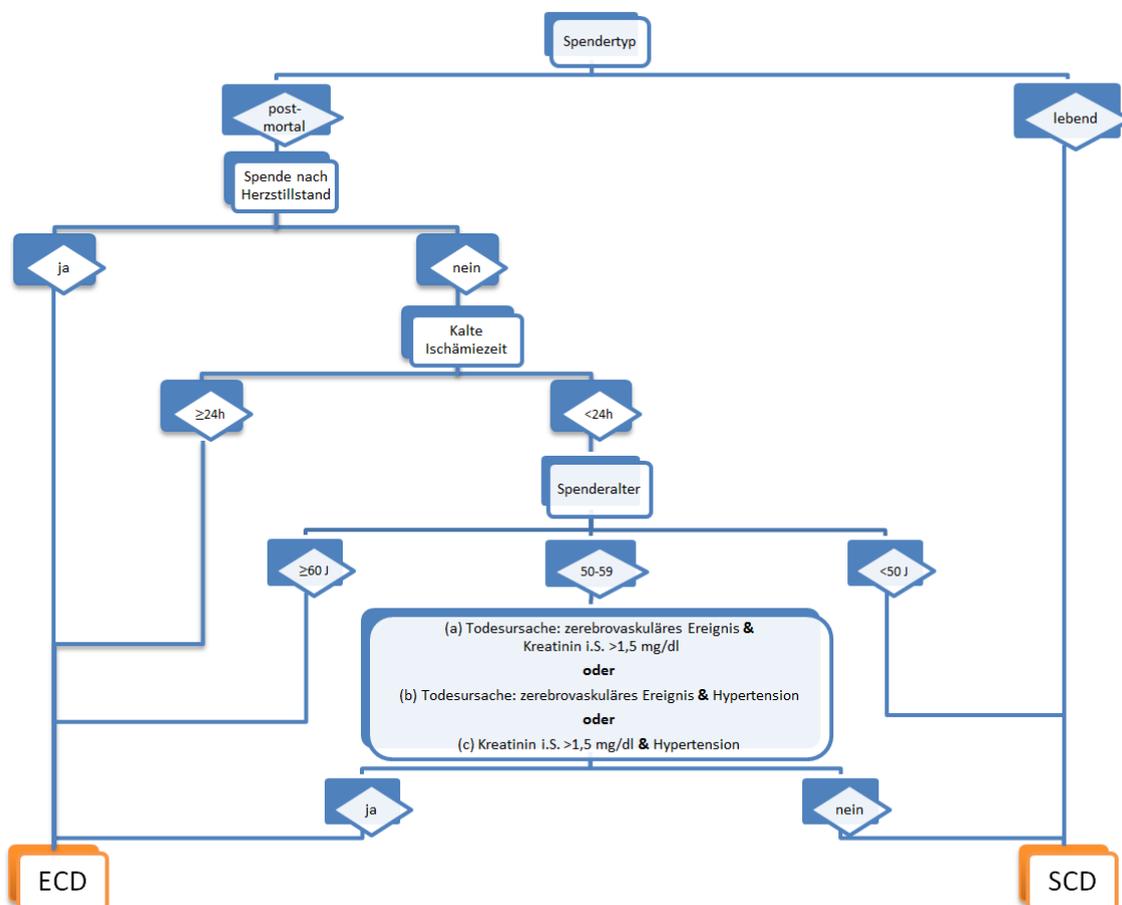


Abbildung 6: Klassifizierung der Spender dessen Transplantat Standardkriterien (SCD) bzw. erweiterten Kriterien (ECD) entspricht

Quelle: eigene Darstellung gemäß Studiendefinition IM103008 bzw. IM103027

Die Analyseergebnisse (51) und der verwendete Programmcode findet sich in Modul 5. Da einzelne Variablen nicht in den Qualitätssicherungsdaten nach §137a SGB V erfasst werden

und entsprechend auch nicht dem AQUA-Institut vorliegen, sind nicht alle Spender klassifizierbar und es bleibt eine nicht klassifizierbare Restklasse. So ist in allen Datenjahren ein systemischer Hypertonus des Spenders nicht erfasst. Weiterhin wurde die kalte Ischämiezeit nur bis zum Jahr 2012 übermittelt. Deshalb erfolgte die Analyse einmal für das letzte verfügbare Datenjahr, 2013 und einmal zusätzlich für das Datenjahr 2012, um eine möglichst aktuelle und gleichzeitig valide Abschätzung zu erhalten.

Die Auswertung des AQUA-Instituts ergab im Einzelnen folgendes Bild (51):

Zusattabelle 3-J: Sonderauswertung des AQUA-Instituts zur Aufteilung ECD und SCD Organe

Nicht klassifizierbar aufgrund fehlender Variablen	Anteil an „ECD“ Nierentransplantaten	„SCD“ Anteil von Nierentransplantaten
Datenjahr 2013 (N=2.079)		
284 (13,7%)	601 (28,9%) [33,5%]	1.194 (57,4%) [66,5%]
Datenjahr 2012 (N=2.461)		
378 (15,4%)	804 (32,7%) [38,6%]	1.279 (52,0%) [61,4%]

Die eckigen Klammern [] angegebenen Prozentsätze beziehen sich jeweils auf die Gesamtheit aller klassifizierbaren Empfänger des jeweiligen Jahres.

Dabei waren im Datenjahr 2012 insgesamt 41 Patienten (1,67% der Patienten) mit Organen mit einer kalten Ischämiezeit von mehr als 24 Stunden transplantiert worden (51). Entsprechend der Gruppenverteilung im Jahr 2012 bedeutet das, dass auf die nicht klassifizierbaren Patienten 0,26 Prozentpunkte, auf die ECD-Nierentransplantate 0,54 Prozentpunkte und auf die SCD-Gruppe 0,87 Prozentpunkte entfallen. Dieser Anteil ist für das Datenjahr 2013 zu berücksichtigen, so dass sich für den SCD-Anteil von Nierentransplantaten eine Spanne von 65,6% bis 66,5% ergibt.

Informationssynthese zur Unterteilung in ECD und SCD Organe

Während sich anhand öffentlich zugänglicher Daten 71,8% -78,4% für die SCD Transplantate ergeben, ermitteln sich auf der Basis des vereinfachten Ansatzes rund 66,7% für SCD Spender. Die auf Rohdaten basierende Analyse des AQUA-Institutes ergab im Jahr 2013 66,5% und im Jahr 2012 einen Anteil von 61,4% SCD Organe. Literaturangaben für Deutschland sind spärlich, es findet sich beispielsweise für 2009 die Angabe von 72,3% (57).

Aufgrund der höchsten Ergebnissicherheit (spezifische Auswertung basierend auf Kompletterfassung von Qualitätssicherungsdaten nach §137a SGB V) werden zur Quantifizierung des SCD und ECD-Anteils die Ergebnisse aus der Analyse des AQUA-Instituts bevorzugt. Jedoch besteht auch hier aufgrund eines nicht unerheblichen nicht klassifizierbaren Anteils eine gewisse Ergebnis-Unsicherheit. Im Datenjahr 2013 ergeben sich 66,5% SCD-Organen, wobei eine gewisse Überschätzung aufgrund des fehlenden Kriteriums kalte Ischämiezeit möglich ist. Deshalb ergibt sich eine Spanne von 65,6% bis 66,5% SCD Organen aus der Analyse des AQUA-Instituts. Diese Spanne wurde zur Quantifizierung des SCD und ECD-Anteils verwendet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Erwachsene Patienten mit Nierentransplantation (de novo) gemäß der Belatacept Fachinformation	Beträchtlicher Zusatznutzen	1501 Patienten* (SCD: 985-998; ECD: 503-516)

* Basierend auf Vollerhebung, deshalb keine Angabe von Unsicherheit bei der Zielpopulation.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.4 und 3.1.1 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A, wurde der Zusatznutzen von

Belatacept für die in Tabelle 3-2 genannten Patientengruppen bestimmt. Es ließen sich keine Belege oder Hinweise dafür finden, dass für Subgruppen im Vergleich zur Gesamtpopulation ein höherer oder niedrigerer Zusatznutzen unter Belatacept zu erwarten wäre.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der immunsuppressiven Behandlung nach Nierentransplantation, zum medizinischen Bedarf und zu der relevanten Patientenpopulation zu identifizieren. Dazu wurden orientierende Literaturrecherchen in den Datenbanken EMBASE und PubMed durchgeführt sowie relevante Websites (z.B. von Fachgesellschaften, große Transplantationszentren) durchsucht. Zudem wurde auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert und auf die Berichte und Bewertungen des IQWiG (www.iqwig.de) sowie des G-BA (www.g-ba.de) zurückgegriffen. Spezifische Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen und aus in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen. Alle verwendeten Fachinformationen wurden von der Website www.fachinfo.de heruntergeladen.

Für die Beschreibung der Erkrankung wurden auch nicht peer-reviewed Quellen wie die Website der Charité in Berlin (als ein großes deutsches Transplantationszentrum, (13)) sowie anderer Transplantationszentren (z.B. Hannover, Münster, Freiburg, Mannheim) und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie durchsucht. Bei letzterer handelt es sich um die deutsche Fachgesellschaft, deren der Information als relevant und valide eingeschätzt wurden, weshalb die Inhalte der Website hier genutzt wurden (1).

Zur Epidemiologie wurde nach für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des statistischen Bundesamtes bzw. die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (<https://www.gbe-bund.de>), der DSO (www.dso.de) sowie von Eurotransplant (<http://statistics.eurotransplant.org/>) aufgesucht. Berichte zur Qualitätssicherung sowohl für Nierentransplantation als auch für Dialyse finden sich auf den Seiten des G-BA. Die spezifischen Seiten der jeweils durchführenden Institutionen wurden zusätzlich durchsucht: die Seiten der sektorübergreifenden Qualität im Gesundheitswesen des AQUA-Instituts zur externen Qualitätssicherung nach § 137a SGB V (www.sgg.de) sowie zur Dialyse die Seiten der Medical Netcare GmbH (www.medical-netcare.de). Spezifisch zur Dialyse wurden ergänzend Daten des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (www.kfh.de) herangezogen. Daten der QuaSi Niere gGmbH wurden nur verwendet wenn keinerlei andere Daten vorlagen, da hier das letzte verfügbare Datenjahr 2006/2007 ist.

In einer gesonderten Anfrage an das AQUA-Institut (50) wurden aktuelle demographische Daten zu Patienten angefordert, die eine isolierte Nierentransplantation in Deutschland erhalten haben und der Zielpopulation für Belatacept entsprechen. Mit Hilfe dieser Daten erfolgte eine detaillierte Darstellung hinsichtlich Spenderkriterien (insbesondere SCD/ECD) und der Patientencharakteristika von Spendern und Empfängern (Alters- und Geschlechtsverteilung). Die Analyseergebnisse und der verwendete Programmcode findet sich in Modul 5 (51).

Zur Abschätzung der Patientenpopulation wurde Sekundärliteratur zur Prävalenz zum Epstein-Barr-Virus (EBV) Status in der Population der nierentransplantierten Patienten in PubMed gesucht und Opelz et al. (52) identifiziert.

In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen, wie dem Statistischen Bundesamt, zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten, wie Daten von einzelnen Krankenkassen, vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe – falls notwendig – ersetzt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils. Die Auswahl der Datenquellen wurde überprüft durch ein aktuelles Fachgutachten der BQS zu einem nationalem Transplantationsregister, das 2014 veröffentlicht wurde und unter anderem die bisherigen Datenflüsse und Datenquellen nach Institutionen zusammenfasst (58).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Das Nierenportal [online]. 2014. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: <http://www.dgfn.eu/patienten/was-nieren-krank-macht/chronisches-nierenversagen-chronische-niereninsuffizienz.html>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Jahresbericht Datenanalyse Dialyse [online]. 2014. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3758/2014-07-17_QSD-RL_Jahresbericht_2013_Bericht.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Gesundheitsinformationen.de: Glossar - Niereninsuffizienz [online]. 2015. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: http://www.gesundheitsinformation.de/glossar.2004.de.html?bab*entry_id=454&bab*mode=abc&bab*search_offset=0.
4. Dörfler H, Eisenmenger W. Medizinische Gutachten 2008. 426.
5. Anlageband zum Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 57 vom 15. Dezember 2008. Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008 Anlage „Versorgungsmedizinische Grundsätze“ [online]. 2008. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: http://www.schwvv.de/pdf/gdb_tabelle.pdf, <http://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/BJNR241200008.html>.
6. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010 Dec;23(12):1191-204.
7. Ingsathit A, Kamanamool N, Thakkinstian A, Sumethkul V. Survival advantage of kidney transplantation over dialysis in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2013 Apr 15;95(7):943-8.
8. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
9. Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* 2008 Jul-Aug;11(4):733-41.
10. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhnelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc.* 2011 Jan-Feb;43(1):376-9.
11. AQUA-Institut GmbH. Sektorübergreifende Qualitätssicherung - Nierentransplantation [online]. 2014. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: <https://www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/nierentransplantation.html>.
12. Kirchner G, Krämer B, Schlitt H-J. Immunsuppression nach Nierentransplantation 2007. 53-4.
13. Charite Transplantationszentrum Campus Benjamin Franklin. Immunsuppression [online]. 2015. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: <http://transplantation-cbf.charite.de/patienten/transplantation/immunsuppression/>.

14. Novartis. Fachinformation Sandimmun(R) [online]. 10.2014. [Aufgerufen am 18.05..2015]. URL: www.fachinfo.de.
15. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Organspende und Transplantation in Deutschland - Jahresbericht 2013 [online]. 2013. [Aufgerufen am 19.05.2015]. URL: <http://www.dso.de/servicecenter/downloads/jahresberichte-und-grafiken.html>.
16. Nashan B. Is acute rejection the key predictor for long-term outcomes after renal transplantation when comparing calcineurin inhibitors? *Transplant Rev (Orlando)*. 2009 Jan;23(1):47-52.
17. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):553-86.
18. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant*. 2002 Sep;2(8):701-11.
19. Akkina SK, Asrani SK, Peng Y, Stock P, Kim WR, Israni AK. Development of organ-specific donor risk indices. *Liver Transpl*. 2012 Apr;18(4):395-404.
20. Morath C, Zeier M, Sommerer C. Immunsuppression nach Nierentransplantation. *Der Nephrologe*. 2010 (2):108-17.
21. Karam G, Kälble A, Alcaraz A, Aki GT, Budde K, Humke U, et al. Guidelines on Renal Transplantation. 2014 (last update March 2009). [Aufgerufen am 20.04.2015] URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>.
22. Hakenberg OW. DRG für die Nierentransplantation. *Urologe*. 2009;48(12):1473-7.
23. Keller F, Dress H, Mertz A, Marckmann G. [Financial incentives and dialysis]. *Med Klin (Munich)*. 2007 Aug 15;102(8):659-64.
24. Bundesärztekammer (BÄK). Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation [online]. 2013. [Aufgerufen am 19.05.2015]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Niere_0912013.pdf.
25. Bundesvereinigung Deutscher Apotheker (ABDA). Pharmazeutische Betreuung verbessert Compliance nach Organtransplantation [online]. 2011. [Aufgerufen am 19.05.2015]. URL: <http://www.abda.de/pressemitteilung/artikel/pharmazeutische-betreuung-verbessert-compliance-nach-organtransplantation/>.
26. Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1305-11.
27. Tong A, Howell M, Wong G, Webster AC, Howard K, Craig JC. The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan;26(1):344-54.
28. Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 May;18 Suppl 1:i12-5.
29. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant*. 2011 Apr;11(4):693-7.
30. 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 Sep 4;349(10):931-40.
31. Liu JY, You RX, Guo M, Zeng L, Zhou P, Zhu L, et al. Tacrolimus Versus Cyclosporine as Primary Immunosuppressant After Renal Transplantation: A Meta-Analysis and Economics Evaluation. *Am J Ther*. 2014 Oct 8.

32. Novartis. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Certican® Tabletten [online]. 03.2015. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
33. Pfizer. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Rapamune® 0,5 mg/- 1 mg/- 2 mg überzogene Tabletten [online]. 01.2013. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
34. 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 Dec 20;357(25):2562-75.
35. 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 Mar;10(3):547-57.
36. 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 Dec 27;90(12):1528-35.
37. 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 Mar;10(3):535-46.
38. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Patient Outcomes in Renal Transplantation I. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*. 2011 Mar;57(3):466-75.
39. Yang W, Xie D, Anderson AH, Joffe MM, Greene T, Teal V, et al. Association of kidney disease outcomes with risk factors for CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2014 Feb;63(2):236-43.
40. 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 Jul;62(1):311-8.
41. 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 Jan 27;81(2):202-6.
42. 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 Jun 27;91(12):1347-56.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belatacept BAnz AT 27.08.2012 B1 [online]. 2012. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/27/>.
44. Goring SM, Levy AR, Ghement I, Kalsekar A, Eyawo O, L'Italien GJ, et al. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. *Curr Med Res Opin*. 2014 Aug;30(8):1473-87.
45. Medial Netcare GmbH. Qualitätssicherung Dialyse [online]. 2008. [Aufgerufen am 19.05.2015]. URL: <http://www.medical-netcare.de/qsd.php>.
46. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Nierentransplantation [online]. 2015. [Aufgerufen am 19.05.2015]. URL: <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html>.

47. Eurotransplant. Statistics Report Library [online]. 2015. [Aufgerufen am 19.05.2015]. URL: <http://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=55923-6085-6146&format=pdf&download=1>.
48. QUASI-Niere. Nierenersatztherapie in Deutschland [online]. 2007. [Aufgerufen am 02.06.2015]. URL: http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf.
49. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2014. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: www.fachinfo.de.
50. Bristol-Myers Squibb. Deutsche Behandlungsrealität Nierentransplantation (Antrag auf sekundäre Datennutzung der § 137a SGB V Daten) [online]. 2014. [Aufgerufen am 19.05.2015]. URL: <https://www.sgg.de/datenservice/sekundaere-datennutzung/antraege/index.html>.
51. AQUA-Institut GmbH. Zusatzanalysen der Basisdaten zur Charakterisierung der Population in Deutschland. Datenbericht und Programmcode Modul 5 (Population 2012 und 2013). 2015 (20.04.2015).
52. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Dohler B. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation*. 2009 Oct 27;88(8):962-7.
53. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2015. [Aufgerufen am 27.05.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Belatacept-Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Auftrag A12-03, Stand 12.04.2012 [online]. 2012. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: www.iqwig.de.
55. AQUA-Institut GmbH. NTX - Nierentransplantation, Qualitätsindikatoren Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013 [online]. 2014. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: <https://www.sgg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/nierentransplantation.html>.
56. AQUA-Institut GmbH. AQUA und DSO. Analysen und Ergebnisse zusammengeführter Transplantationsdaten. [online]. 2014. [Aufgerufen am 27.05.2015]. URL: <http://tagung-2014.sgg.de/2014/ppt/P5-3-Richter.pdf>.
57. Demirbas A, Hugo C, Grinyo J, Frei U, Gurkan A, Marcen R, et al. Low toxicity regimens in renal transplantation: a country subset analysis of the Symphony study. *Transpl Int*. 2009 Dec;22(12):1172-81.
58. Veit C, Bungard S, Eichwald D, Schillhorn K, Trümner A. Fachgutachten zu einem nationalen Transplantationsregister, Sachstandsbericht zur Datenerfassung und Vorschläge für die Gestaltung eines Transplantationsregisters im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, 2014 [online]. 2014. [Aufgerufen am 27.05.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Bericht/BMG-TxReg-Gutachten_140808c.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

In den folgenden Abschnitten werden die Kosten für Belatacept, für die zVT sowie für weitere vergleichbare Therapien für die GKV dargestellt. Die immunsuppressive Therapie weist als Besonderheit eine Einteilung in drei Phasen auf (Induktions-, Initial- und

Erhaltungsphase), wobei außerhalb des Krankenhauses nur Initial- und Erhaltungsphase erfolgt. Die Länge dieser Phasen ist variabel. Aus Gründen der Vereinfachung sowie der Vergleichbarkeit wird der vom G-BA in seinem Beschluss zu Belatacept erfolgten vereinfachten Umsetzung mit einer kontinuierlichen Gabe über alle ambulanten Phasen gefolgt (1, 2).

Generika ohne Austauschbarkeit

Tacrolimus und CsA unterliegen nicht mehr dem Patentschutz; Generika sind daher verfügbar. Die Anwendung von Generika erfolgt jedoch in der Immunsuppression im Vergleich mit anderen Arzneimitteln in einem geringen Maß (3): so sind 3,6 von 4,9 Mio DDD (=73%) CsA dem Originalpräparat zuzuordnen. Zudem hat der G-BA beschlossen, dass sowohl für CsA als auch Tacrolimus ein Ersatz durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (4). Damit ist auch für den Kostenvergleich für CsA und Tacrolimus die sonst übliche Annahme eines vollständigen Austauschs von Originalprodukten durch Generika nicht angemessen.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belatacept	Alle Patienten der Zielpopulation	alle 4 Wochen	kontinuierlich	13
Mycophenolatmofetil	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2xtätlich	kontinuierlich	365
Prednisolon	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2xtätlich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ciclosporin A	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 2xtätlich	kontinuierlich	365
Mycophenolatmofetil	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 2xtätlich	kontinuierlich	365
Prednisolon	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 1-2xtätlich	kontinuierlich	365
Weitere Vergleichstherapie				
Tacrolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 2xtätlich	kontinuierlich	365
Sirolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 1xtätlich	kontinuierlich	365
Everolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 2xtätlich	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die lebenslange immunsuppressive Therapie wird derzeit überwiegend in Form einer täglichen oralen Tabletteneinnahme gegeben. Dem Beschluss des G-BA folgend wurden die Gableschemata der Erhaltungsphase dargestellt (1, 2).

Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 und 3.2.1 erwähnt, gehört zu dem aktuellen Behandlungsalgorithmus, dass die jeweiligen Basis-Immuntherapeutika mit MPA (oder

MMF) und – in den überwiegenden Fällen – mit Corticosteroiden kombiniert werden. Obwohl diese Kombinationstherapie nicht ausdrücklich in den Fachinformationen der Vergleichstherapien genannt wird, handelt es sich um einen allgemein üblichen Therapiealgorithmus (5-7) und wurde so auch bisher vom G-BA zugrundegelegt (1).

Die Behandlungsmodi, Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte entnommen:

Belatacept (8)

„Die empfohlene Dosis basiert auf dem Körpergewicht des Patienten (in kg). Die Dosis und Häufigkeit der Behandlung wird im Folgenden angegeben.

Dosierung von Belatacept bei Nierentransplantatempfängern

<i>Dosis für die Einleitungsphase</i>	<i>Dosis</i>
<i>Tag der Transplantation, vor der Implantation (Tag 1)</i>	<i>10 mg/kg</i>
<i>Tag 5, Tag 14 und Tag 28</i>	<i>10 mg/kg</i>
<i>Ende der Woche 8 und Woche 12 nach der Transplantation</i>	<i>10 mg/kg</i>
<i>Dosis für die Erhaltungsphase</i>	<i>Dosis</i>
<i>Alle 4 Wochen (± 3 Tage) beginnend am Ende der Woche 16 nach der Transplantation</i>	<i>5 mg/kg</i>

(...)

Die Patienten benötigen keine Prämedikation vor der Anwendung von Belatacept. NULOJIX sollte in Kombination mit Basiliximab-Induktion, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Corticosteroiden eingesetzt werden. (...)

(...) Während klinischer Studien wurde bei einer Veränderung des Körpergewichts um weniger als 10 % keine Dosismodifikation von Belatacept vorgenommen. (...) NULOJIX ist nur für die intravenöse Anwendung bestimmt.“

Ciclosporin A bei Organtransplantationen (9)

„Die Behandlung mit Sandimmun sollte innerhalb von 12 Stunden vor der Operation mit einer Dosis von 10 bis 15 mg/kg, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden. Diese Dosis sollte als Tagesdosis für 1 bis 2 Wochen nach der Operation beibehalten werden und allmählich anhand der Blutspiegel gemäß lokalen immunsuppressiven Protokollen reduziert werden, bis eine empfohlene Erhaltungsdosis von etwa 2 bis 6 mg/kg in zwei getrennten Einzeldosen erreicht ist. Wenn Sandimmun gemeinsam mit anderen Immunsuppressiva (z. B. mit Kortikosteroiden oder als Teil einer Dreifach- oder Vierfachkombination) angewendet wird, können niedrigere Dosen (z. B. 3 bis 6 mg/kg in zwei getrennten Einzeldosen als Initialtherapie) verabreicht werden.“

Tacrolimus (Beispiel: Prograf®) (10)

„Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Die Dosierung von Prograf sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (vgl. nachstehendempfohlene, angestrebte Konzentrationen im Vollblut). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen. Prograf kann intravenös oder oral verabreicht werden. In der Regel beginnt man mit einer oralen Behandlung. Erforderlichenfalls kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine Magensonde zugeführt werden. Prograf wird normalerweise in Verbindung mit anderen Immunsuppressiva in der ersten postoperativen Phase verabreicht. Die Dosierung richtet sich dabei nach der gewählten immunsuppressiven Medikation. (...)

Es empfiehlt sich, die Tagesdosis in zwei Gaben zu verabreichen (z. B. morgens und abends). (...)

Prophylaxe der Transplantatabstoßung –Erwachsene

*Als orale Initialdosis sind **0,20 – 0,30 mg/kg/ Tag** (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Die orale Therapie sollte in den ersten 24 Stunden nach der Transplantation beginnen. Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss Prograf intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,05 – 0,10mg/kg/Tag gegeben werden. (...)*

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern:

Die Dosierung von Prograf wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient Prograf als Dualtherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

(...)

Die Dosierung sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall beruhen. Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunassay (MEIA) herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen heute mit Immunassay-Methoden überwacht.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Bei oraler Behandlung soll die Bestimmung der Talspiegel ca. 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates, unmittelbar vor der nächsten Gabe, erfolgen.

Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Prograf ein Medikament mit einer langsamen Clearance ist, können Veränderungen der Blutspiegel erst mehrere Tage nach Anpassung der Dosierung in Erscheinung treten. In der ersten Zeit nach der Transplantation sind die Talspiegel etwa zweimal wöchentlich zu kontrollieren. Im Verlauf der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Bestimmung zu empfehlen. Die Blutspiegel von Tacrolimus sind auch nach Dosisanpassungen, Veränderungen der immunsuppressiven Medikation oder nach gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen welche die Vollblutkonzentration von Tacrolimus verändern können, zu überwachen (...).“

Sirolimus (Rapamune®) (11)

„Initialtherapie (für 2 bis 3 Monate nach der Transplantation)

Die übliche Dosis für Rapamune besteht aus einer einzelnen 6mg Initialdosis, die so bald wie möglich nach der Transplantation gegeben wird, gefolgt von einmal täglich 2 mg, bis die Ergebnisse der therapeutischen Blutspiegel- Überwachung vorliegen (siehe Therapeutische Blutspiegel-Überwachung und Dosisanpassung). Die Rapamune-Dosis sollte dann individuell angepasst werden, um Vollblut-Talspiegel von 4 bis 12 ng/ml zu erhalten (chromatographischer Nachweis). Die Behandlung mit Rapamune sollte durch eine langsam abnehmende Begleitbehandlung mit Steroiden und Ciclosporin Mikroemulsion optimiert werden. Der empfohlene Bereich für die Ciclosporin Talspiegel-Konzentration in den ersten 2 bis 3 Monaten nach der Transplantation liegt bei 150 bis 400 ng/ml (monoklonaler Nachweis oder gleichwertige Methode). (...)

Erhaltungstherapie

Ciclosporin sollte über 4 bis 8 Wochen stufenweise abgesetzt werden und die Rapamune- Dosis sollte so eingestellt sein, dass ein Vollblut-Talspiegel von 12 bis 20 ng/ml erreicht wird (chromatographischer Nachweis; siehe Therapeutische Blutspiegel Überwachung und Dosisanpassung). Rapamune sollte zusammen mit Kortikosteroiden angewendet werden. Patienten, bei denen das Absetzen von Ciclosporin misslungen ist oder nicht versucht werden kann, dürfen die Kombination von Ciclosporin und Rapamune nicht länger als 3 Monate nach der Transplantation erhalten. Bei diesen Patienten sollte, soweit klinisch angemessen, Rapamune abgesetzt und ein anderes immunsuppressives Behandlungsschema eingeleitet werden.“

Everolimus (Certican®) (12)

„Für die allgemeine Nieren- und Herz-Transplantationspopulation wird eine anfängliche Dosierung von 0,75 mg zweimal täglich empfohlen, beginnend sobald wie möglich nach der Transplantation. (...) Bei Patienten, die Certican erhalten, können in Abhängigkeit vom erreichten Blutspiegel, von der Verträglichkeit, dem individuellen Ansprechen, einer Änderung der Begleitmedikation und des klinischen Zustands Dosisanpassungen erforderlich sein. Dosisanpassungen können in

Intervallen von 4 bis 5 Tagen erfolgen (siehe „Therapeutische Blutspiegel-Überwachung“). (...)

Die Tagesdosis an Certican soll immer aufgeteilt auf zwei Dosen (zweimal täglich) oral verabreicht werden, gleich bleibend immer während der Nahrungsaufnahme oder unabhängig davon (siehe Abschnitt 5.2) und zur gleichen Zeit wie Ciclosporin-Mikroemulsion bzw. Tacrolimus (siehe „Therapeutische Blutspiegel-Überwachung“).“

Zu den Begleittherapien:

Mycophenolsäure (MPA) (Myfortic®) (13)

„Die empfohlene Dosierung beträgt 720 mg zweimal täglich (Tagesgesamtdosis 1440 mg).“

Mycophenolatmofetil (MMF) (CellCept®) (14)

„Anwendung bei Nierentransplantation: Erwachsene: Eine orale Therapie mit CellCept sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Nierentransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g).“

Prednisolon (Beispiel: Prednisolon-ratiopharm®) (15)

„Pharmakotherapie:

Die folgenden Tabellen geben unter Verweis auf die aktuelle Fachliteratur eine Übersicht über die allgemeinen Dosierungsrichtlinien:

Dosierung	Dosis in mg/Tag	Dosis in mg/kg KG/Tag
a) Hohe	80-100 (250)	1,0-3,0
b) Mittlere	40-80	0,5-1,0
c) Niedrige	10-40	0,25-0,5
d) Sehr niedrige	1,5-7,5 (10)	./.

(...)" (15)

Zur Dosierung von Corticosteroiden schreibt Schrem et al. zur Nachsorge bei Organtransplantierten: *„In der Initialphase werden häufig im Rahmen der Basisimmunsuppression Corticosteroide (Methyl-Prednisolon beziehungsweise Prednisolon) in abnehmender Dosierung eingesetzt. Im Langzeitverlauf wird in vielen Fällen eine Prednisolondosis zwischen 5 und maximal 10 mg pro Tag verwendet.“* (16)

Gabezeitpunkt gemäß Fachinformation (15): *„Im Allgemeinen wird die gesamte Tagesdosis frühmorgens zwischen 6.00 und 8.00 Uhr eingenommen (zirkadiane Therapie). Hohe Tagesdosen können in Abhängigkeit von der Erkrankung jedoch auch auf 2 - 4, mittlere Tagesdosen auf 2 - 3 Einzelgaben verteilt werden.“*

Es gibt Hinweise, dass in Abweichung vom „Standard Behandlungsregimen“ eine zweimal-tägliche Gabe der Steroide Vorteile gegenüber der einmal täglichen Gabe bieten kann (17). Deshalb wurde eine 1-2 mal tägliche Gabe angegeben, was jedoch ohne Einfluss auf die Steroid Gesamtdosis ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Belatacept	Alle Patienten der Zielpopulation	alle 4 Wochen	13
Mycophenolatmofetil	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 2xtäglich	365
Prednisolon	Alle Patienten der Zielpopulation	Kontinuierlich 1-2xtäglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ciclosporin A	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 2xtäglich	365
Mycophenolatmofetil	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 2xtäglich	365
Prednisolon	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 1-2xtäglich	365
Weitere Vergleichstherapie			
Tacrolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 2xtäglich	365
Sirolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 1xtäglich	365
Everolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Kontinuierlich 2xtäglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belatacept	Alle Patienten der Zielpopulation	13	2 Flaschen a 250 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (4.562,5 mg; 6500 mg mit Verwurf, i.e. 26 Flaschen bei 5 mg/kg) DDD=12,5 mg
Mycophenolatmofetil	Alle Patienten der Zielpopulation	365	2x täglich je 2 Tbl a 500 mg Mycophenolatmofetil	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (1460 Tabletten a 500 mg) DDD=2000 mg Mycophenolatmofetil (=1440 mg Mycophenolsäure)
Prednisolon	Alle Patienten der Zielpopulation	365	5 mg/Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch: 182,5 DDD (365 Tabletten a 5 mg) DDD=10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ciclosporin A	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	250 mg täglich (2 bis 6 mg/kg/Tag unter Blutspiegelkontrolle)	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (730 Tabletten 100mg, 365 Tabletten 50mg) DDD=0,25 g =250 mg
Mycophenolatmofetil	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	2x täglich je 2 Tbl a 500 mg Mycophenolatmofetil	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (1460 Tabletten a 500 mg) DDD=2000 mg Mycophenolatmofetil (=1440 mg Mycophenolsäure)
Prednisolon	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	5 mg/Tag	Jahresdurchschnittsverbrauch: 182,5 DDD (365 Tabletten a 5 mg)

				DDD=10mg
Weitere Vergleichstherapie				
Tacrolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	0,20-0,30 mg/kg/Tag, dann Reduktion in zwei Tagesgaben unter Blutspiegelkontrolle	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (1825 Tabletten a 1 mg) DDD=5 mg
Sirolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	2 mg entsprechen 0,67 DDD unter Blutspiegelkontrolle	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (365 Tabletten 2 mg, 365 Tabletten 1 mg) DDD=3 mg
Everolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	0,75 mg 2x täglich, entsprechen 1 DDD unter Blutspiegelkontrolle	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (365 Tabletten 0,5 mg, 365 Tabletten 1 mg) DDD=1,5 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die DDD wurden dem aktuellen ATC-Index für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen (18). Es wurde die Annahme gemacht, dass für CsA, Mycophenolatmofetil, Prednisolon, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus eine DDD je Tag für die Aufrechterhaltung des therapeutischen Blutspiegelbereichs adäquat ist. Dies entspricht den Angaben im Beschluss des G-BA (1, 2).

Die angesetzte Steroiddosis in der Größenordnung einer halben DDD täglich liegt im Bereich einer „sehr niedrigen Dosierung“ gemäß Fachinformation (15) und ist mit der Verordnungspraxis nach Nierentransplantation in Deutschland vereinbar (17). Der G-BA hat in seinem Beschluss ebenfalls 5mg täglich angesetzt (1, 2). In Abweichung von der DDD (10mg) wird dieser Dosierung gefolgt.

Für Belatacept wurde der Verbrauch gemäß Fachinformation zugrunde gelegt. Anhand des durchschnittlichen Körpergewichts in Höhe von 75,6 kg im Mikrozensus 2009 (19) ergibt sich bei 5mg/kg eine benötigte Menge von 378 mg pro Gabe. Bei 13 Gaben pro Jahr errechnen sich 4.914 mg jährlich. Die amtliche DDD entspricht 4562,5 mg pro Jahr. Konservativer Weise wird der Verwurf bei benötigten 2 Vials pro Gabe (2 Vials enthalten insgesamt 500 mg) berücksichtigt, was einer jährlich benötigten Menge von 6500 mg Belatacept entspricht.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Belatacept	Nulojix™ 1x250 mg Trockensubstanz: 559,97 € (PZN 09074158)	527,81 € [1,77 €; 30,39 €]
	Nulojix™ 2x25 mg Trockensubstanz: 1108,94 € (PZN 09074164)	1046,38 € [1,77 €; 60,79 €]
Mycophenolatmofetil	Mycophenolat Modetil Accord 500 mg magensaftresistente Tabletten Packung mit 150 Tabletten: 241,78 € (PZN 07580236)	229,06 € [1,77 €; 10,95 €]
	Myfortic® 360 mg magensaftresistente Tabletten Packung mit 5x50 (=250) Tabletten: 929,71 € (PZN 01755404)	836 € [1,77 €; 91,94 €]
	Cellcept® 500 mg Filmtabletten Packung mit 150 Tabletten: 562,22 € (PZN 09929631)	480,37 € [1,77 €; 80,08 €]
Prednisolon	Prednisolon 5 mg Packung mit 100 Tabletten: 15,10 € Festbetrag	13,00 € * [1,77 €; 0,33 €] *
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ciclosporin A	Ciclosporin 50 mg Packung mit 100 Weichkapseln: 202,93 € Festbetrag	185,98 € * [1,77 €; 15,18 €] *
	Ciclosporin 100 mg Packung mit 100 Weichkapseln: 398,29 € Festbetrag	365,89 € * [1,77 €; 30,63 €] *
Mycophenolatmofetil	Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg magensaftresistente Tabletten Packung mit 150 Tabletten: 241,78 € (PZN 07580236)	229,06 € [1,77 €; 10,95 €]
	Myfortic® 360 mg magensaftresistente Tabletten Packung mit 5x50 (=250) Tabletten: 929,71 € (PZN 01755404)	836 € [1,77 €; 91,94 €]
	Cellcept® 500 mg Filmtabletten Packung mit 150 Tabletten: 562,22 € (PZN 09929631)	480,37 € [1,77 €; 80,08 €]
Prednisolon	Prednisolon 5 mg Packung mit 100 Tabletten: 15,10 € Festbetrag	13,00 € * [1,77 €; 0,33 €] *

Weitere Vergleichstherapie		
Tacrolimus	Tacrolimus Aliud 1 mg Packung mit 100 Hartkapseln: 391,18 € (PZN 09534588)	371,37 € [1,77 €; 18,04 €]
	Tacrolimus Hexal 1 mg Packung mit 100 Hartkapseln: 393,16 € (PZN 00331398)	373,25 € [1,77 €; 18,14 €]
	Tacrolimus Heumann 1 mg Packung mit 100 Hartkapseln: 391,18 € (PZN 09708309)	371,37 € [1,77 €; 18,04 €]
Tacrolimus	Prograf® 1 mg Packung mit 100 Hartkapseln: 499,68 € (PZN 06896457)	436,07 € [1,77 €; 61,84 €]
Tacrolimus	Advagraf® 1 mg Packung mit 100 Hartkapseln retardiert: 499,68 € (PZN 02244539)	470,85 € [1,77 €; 27,06 €]
Sirolimus	Rapamune® 1 mg Packung mit 100 überzogenen Tabletten: 945,31 € (PZN 01586723)	891,81 € [1,77 €; 51,73 €]
	Rapamune® 2 mg Packung mit 100 überzogenen Tabletten: 1868,88 € (PZN 02701439)	1763,65 € [1,77 €; 103,46 €]
Everolimus	Certican® 0,5 mg Packung mit 100 Tabletten: 812,97 € (PZN 01754623)	687,02 € [1,77 €; 124,18 €]
	Certican® 1 mg Packung mit 100 Tabletten: 1612,33 € (PZN 04773124)	1352,56 € [1,77 €; 258,00 €]

In Klammern angegeben sind [Apothekenabschlag; Herstellerrabatt]

*Errechnet auf der Basis des geltenden Festbetrags. Unabhängig von der Angabe in der Lauer-Taxe zum tatsächlichen Anfallen eines Herstellerrabattes wurde ein Herstellerrabatt in Höhe von 10% für generische Substanzen berücksichtigt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-6 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT jeweils in der größten verfügbaren Packungsgröße dargestellt. Da bei der Immunsuppression nach Nierentransplantation eine dauerhafte Medikamenteneinnahme notwendig ist, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden. Alle Berechnungen sind auf Basis der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach

Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden.

Gemäß §130 SGB V, Abs. 1 wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 7% des Herstellerabgabepreises (netto), bei generischen Substanzen 10%.

Die Kosten für NulojixTM betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 2x250 mg 1108,94 € gemäß Lauer-Taxe (<http://www.lauer-fischer.de>). Dies berücksichtigt den derzeit gemäß §130b SGB V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 868,42 €. Der gemäß §130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01.04.2014 nun 7 % des Herstellerabgabepreises (netto), so dass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01.01.2015 nun 1,77 € (20). Für die Berechnungen in diesem Dossier wurden deshalb 1,77 € als Wert berücksichtigt. Somit ergeben sich derzeit bei Belatacept Kosten für die GKV in Höhe von 1108,94 €-60,79 €-1,77 €=1046,38 €.

Analog dazu wurden auch die Preise für die anderen beschriebenen Therapien berechnet. Patientenzuzahlungen wurden dabei durchgängig nicht berücksichtigt.

Festbeträge wurden - wo verfügbar - entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Errechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet (21). Die ab 2014 verbindlichen, neuen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge und nicht ein eventuell günstigeres Einzelpräparat angegeben. Für Prednisolon ergibt sich bei 15,10 € Festbetrag ein Herstellerabgabepreis von 3,26 €. Bei 10% Herstellerrabatt für generische Substanzen ergeben sich 0,33 € Rabatt und damit Kosten für die GKV in Höhe von 15,10 €-1,77 €-0,33 €=13,00 €.

Für Mycophenolatmofetil wurde der -trotz kleinerer Packungsgröße- gemäß Lauer-Taxe wirtschaftlichste generische Anbieter mit der notwendigen Dosis von 500 mg gewählt und für die weiteren Berechnungen verwendet. Myfortic[®] und Cellcept[®] als Originalpräparate werden nur an dieser Stelle zusätzlich mit dargestellt. Im Weiteren wird nur noch das wirtschaftlichste Präparat verwendet.

Für das nicht festbetragsgeregelte Tacrolimus wurden sowohl die generischen Preise (Tacrolimus von Hexal) und die Preise des Originals (identische Apothekenverkaufspreise für Prograf[®] und Advagraf[®] von Astellas) dargestellt. Für Tacrolimus ist wie für CsA ein Ersatz durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen (4).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belatacept	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.A.	n.A.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ciclosporin A	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Blutspiegelmessung	Routinemäßige Kontrollen des Blutspiegels Insbesondere Messung bei <ul style="list-style-type: none"> Umstellung der Medikation oder Änderung des Patientenstatus Reduktion der Nierenfunktion, die Nephrotoxizität oder Abstoßung anzeigen kann 	Nicht quantifizierbar
Weitere Vergleichstherapie				
Tacrolimus	Alle Patienten der (weiteren) Vergleichstherapie	Blutspiegelmessung	Messung bei <ul style="list-style-type: none"> Umstellung der Medikation oder Änderung des Patientenstatus Reduktion der Nierenfunktion, die Nephrotoxizität oder Abstoßung anzeigen kann 	Nicht quantifizierbar

n.A. nicht angebar

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Der G-BA Beschluss und tragenden Gründe zu Belatacept führen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf (1, 2). Das IQWiG verweist in seiner Dossierbewertung unter anderem auf die Probleme bei der Quantifizierung einzelner notwendiger zusätzlicher GKV-Leistungen wie der CsA Blutspiegelmessung (22).

Gemäß Fachinformation ist für Belatacept insbesondere bei Risikopatienten eine Zytomegalie-Virus-Infektionsprophylaxe notwendig (8). Die Cytomegalie-Virus (CMV) Infektionsprophylaxe ist ebenso wie die Gabe von MPA und Corticosteroiden von der Gabe des Basis-Immunsuppressivums unabhängig und wird deshalb nicht als zusätzlich notwendige GKV-Kosten aufgeführt (1, 22). Analoges gilt für die in der Fachinformation von Belatacept aufgeführte Pneumocystis-Pneumonia-Prophylaxe (1, 8, 22).

Die Fachinformation schreibt für Mycophenolatmofetil vor, im ersten Jahr regelmäßig Blutbildkontrollen durchzuführen (13). Diese Kosten fallen nur im ersten Jahr und zudem sowohl im Rahmen des Therapieregimens des zu bewertenden Arzneimittels als auch der zVT an. Hinzu kommt, dass nach erfolgter Nierentransplantation ohnehin regelmäßige Kontroll-Untersuchungen auch von Blutwerten (z.B. Nieren- und Leberwerte, aber auch Blutdruck) im Rahmen der nephrologischen Nachsorge durchgeführt werden, so dass die zusätzlichen Kosten schwer quantifizierbar sind. Entsprechend werden dem Beschluss des G-BA folgend hierfür keine zusätzlich notwendigen Kosten angesetzt (1, 2). Analog wurde mit den für die gemäß Fachinformation notwendigen augenärztlichen Kontrollen (15) bei einer Langzeittherapie mit Prednisolon verfahren, das Teil des Therapieregimens mit Belatacept und der zVT ist.

Für CsA sind gemäß Fachinformation Blutspiegelmessungen erforderlich: „Wenn Sandimmun bei Transplantationspatienten angewendet wird, gelten routinemäßige Kontrollen der Blutspiegel von CsA als wichtige Sicherheitsmaßnahme.“ (9). Blutspiegelkontrollen sind insbesondere erforderlich:

- bei der Umstellung von Darreichungsformen
„Die Umstellung von einer oralen Darreichungsform von Ciclosporin auf eine andere muss unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, einschließlich der Kontrolle der Ciclosporin-Blutspiegel für transplantierte Patienten.“ (9)
- Zur Findung der individuell notwendigen Dosierung
„Bei Transplantationspatienten ist eine häufige Messung der Ciclosporinspiegel erforderlich und wenn notwendig eine Dosisanpassung durchzuführen, besonders während des Beginns oder dem Absetzen von Begleitmedikation.“ (9)
- Patientenindividuelle Faktoren, wie die Gabe anderer Arzneimittel oder Nahrungsmittel
„Alle Hemmer des CYP3A4 und/oder des P-Glycoproteins können zu erhöhten Ciclosporinspiegeln führen. Beispiele sind: Nicardipin, Metoclopramid, orale Kontrazeptiva, Methylprednisolon (hoch dosiert), Allopurinol, Cholsäure und Derivate, Proteaseinhibitoren, Imatinib, Colchicin, Nefazodon. [...]“

- „Alle Induktoren des CYP3A4 und/oder des P-Glycoproteins können voraussichtlich die Ciclosporinspiegel vermindern. Beispiele von Arzneimitteln, die die Konzentrationen von Ciclosporin vermindern, sind: [...]“ (9)

„Für die gleichzeitige Einnahme von Grapefruit oder Grapefruitsaft wurde eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Ciclosporin berichtet.“ (9)

Die Fachinformation macht keine quantitativen Angaben zur generellen Häufigkeit der Blutspiegelmessung. Die hohe grundsätzliche Relevanz eine Spiegelmessung bei unterschiedlicher Darreichungsform von CsA lässt sich auch daran ablesen, dass der G-BA beschlossen hat, dass -trotz Vorliegens von Generika und eines Festbetrags- ein Ersatz durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (4).

In den von G-BA im Jahr 2011 (23) im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche identifizierten systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien findet sich zur Frage des Monitorings von CsA:

- (24): “CNI Blood levels whenever there is a change in medication or patient status that may affect blood levels (2C), whenever there is a decline in kidney function that may indicate nephrotoxicity or rejection (2C)”
- In der Leitlinie (25) wird diesbezüglich auf die „CARI guideline on therapeutic drug Monitoring“ verwiesen. In einer diesbezüglichen Nachrecherche wurde eine aktualisierte Version identifiziert CARI (www.cari.org.au), die ein Monitoring analog zu (24) empfiehlt (26): “We recommend that cyclosporine and tacrolimus concentrations in blood should be measured (1C):
 - i. frequently in the immediate post-operative period (e.g. second daily) until target concentrations are reached and stability of therapeutic concentrations has been demonstrated;
 - ii. following a dose change;
 - iii. whenever there is a significant change in clinical parameters, concomitant immunosuppression or medications that may affect drug concentrations; and iv.
 - when there is concern regarding over- or under-immunosuppression. (2C)”

Im Rahmen einer unstrukturierten Update-Recherche wurde eine analoge Empfehlung in einer britischen Leitlinie identifiziert (27). Die NICE Leitlinien sind derzeit im Prozess der Überarbeitung (28). Die aktuellen Empfehlungen bzw. Leitlinien der European Best Practice Renal Working Group geben zu der Fragestellung Blutspiegelmessung keine Empfehlung (29, 30). Insgesamt bestehen somit aus der Fachinformation sowie aus Leitlinien Anforderungen zur Blutspiegelmessung für CsA, die in ihrer Häufigkeit aber nicht evidenzbasiert quantifiziert werden können.

Analoge Anforderungen wie für CsA finden sich auch in den Fachinformationen zu Tacrolimus z.B. Tacrolimus-Aliud (31):

„Empfehlungen zu den angestrebten Talspiegeln im Vollblut

Die Dosierung sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall unter Zuhilfenahme von Tacrolimus-Talspiegel-Kontrollen im Vollblut beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunassay (MEIA) herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen heute mit Immunassay-Methoden überwacht.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Bei oraler Behandlung soll die Bestimmung der Talspiegel ca. 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates, unmittelbar vor der nächsten Gabe, erfolgen. Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus ein Arzneimittel mit einer langsamen Clearance ist, können Veränderungen der Blutspiegel erst mehrere Tage nach Anpassung der Dosierung in Erscheinung treten. In der ersten Zeit nach der Transplantation sind die Talspiegel etwa zweimal wöchentlich zu kontrollieren. Im Verlauf der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Bestimmung zu empfehlen. Die Blutspiegel von Tacrolimus sind auch nach Dosisanpassungen, Veränderungen der immunsuppressiven Medikation oder nach gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, welche die Vollblutkonzentration von Tacrolimus verändern können, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Angaben in klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Blutspiegel 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist der klinische Zustand des Patienten zu berücksichtigen. In der klinischen Praxis liegen die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut in der ersten Zeit nach Lebertransplantationen gewöhnlich im Bereich von 5 – 20 ng/ml und bei nieren- und herztransplantierten Patienten bei 10 – 20 ng/ml. Generell wurden während der Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren und Herztransplantatempfängern Konzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml verwendet.“

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutspiegelmessung von Ciclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus	29,60-51,90 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Blutspiegelmessung von CsA, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus wird gemäß der EBM-Ziffer 32314 abgerechnet: „32314 Bestimmung von Substanzen mittels DC, GC und/oder HPLC und anschließender Massenspektrometrie und EDV-Auswertung, je Körpermaterial unter Angabe der Art der Untersuchung“. Diese Ziffer ist im EBM 2015 mit 51,90 € bewertet (32). Es ist auch eine quantitative Bestimmung mittels Immunoassay denkbar, der jedoch nicht so spezifisch ist (26). Hierbei ist die EBM-Ziffer 32374 Ciclosporin mit 29,60 € bewertet und die 32379 Tacrolimus (FK 506) mit 31,90 €. Entsprechend ergibt sich eine Spanne von 29,60-51,90 € je Blutspiegelbestimmung.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belatacept	Alle Patienten der Zielpopulation	Keine	n.A.	n.A.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ciclosporin A	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Blutspiegelmessung	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar
Weitere Vergleichstherapie				
Tacrolimus	Alle Patienten der (weiteren) Vergleichstherapie	Blutspiegelmessung	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar

n.A. nicht angebar

Kosten nach Nierentransplantation

Zusätzlich zu den direkten Arzneimittelkosten und in der Fachinformation begründeten Kosten gilt es zu berücksichtigen, dass im Verlauf der Immunsuppression nach Nierentransplantation weitere Kosten für die GKV anfallen, die in ihrer Größenordnung hochrelevant sind. Auch wenn das Berechnungsschema nach AMNOG formal keine Berücksichtigung vorsieht, soll hier ein kurzer Überblick für diese entscheidungsrelevanten Kosten gegeben werden. Es handelt sich vor allem um Ausgaben, die mit den Ko-Morbiditäten nach Nierentransplantation sowie mit den Folgekomplikationen in Zusammenhang stehen:

- Kosten einer Hyperlipidämie- und Hypertoniebehandlung
- Kosten einer Diabetesbehandlung
- Kosten für die Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen
- Kosten einer Re-Transplantation nach Transplantatversagen
- Kosten der Dialyse nach Transplantatversagen.

Diese Folgekosten lassen sich wie folgt quantifizieren:

Zusatztable 3-K: GKV-Leistungen nach Nierentransplantation und Immunsuppression – Kosten pro Einheit

Folgekosten	Kosten pro Einheit	Quelle
Behandlung der Hyperlipidämie und Hypertonie	106 €/Jahr (Lipidsenkende Therapie) 256 €/Jahr (Anti-Hypertensive Therapie)	(33)
Behandlung des Diabetes	2507 € direkte Kosten pro Jahr aus der KoDiM-Erhebung von 2006	(34)
Akute Abstoßung	2978 €	(35)
Re-Transplantation	17.560-19.958 €	(35), (36)
Dialyse	54.777 €/Jahr	(37), (36)

Diese Folgekosten sind der Literatur entnommen:

Die Behandlung der Hyperlipidämie und der Hypertonie wurden anhand einer Generika-basierten Arzneimitteltherapie berechnet: die DDD-Kosten von Simvastatin liegen bei 0,20 € (33), dies entspricht 73 €/Jahr. Die Tagestherapiekosten der Hypertonie (Kombinationsprodukt ACE-Hemmer und Diuretikum) beläuft sich auf 0,21 € DDD-Kosten oder 76,65 € Jahrestherapiekosten.

Die Entwicklung eines Diabetes (Post-Transplant Diabetes Mellitus, PTDM) unter immunsuppressiver Therapie wird häufig beschrieben und ist mit zusätzlichen Kosten verbunden. Eine Erhebung ergab direkte Kosten i.H.v. 2507 €/Jahr und Patient mit Diabetes Mellitus (34). In der Literatur finden sich aber auch deutlich höhere Kosten, so hat beispielsweise die CODE-2-Studie Kosten von 3576 €/Jahr und Patient ermittelt (beide Studien zitiert in (38)).

Die Kosten für die Behandlung einer durch Biopsie festgestellten akuten Abstoßungsreaktion werden mit 2978 € angegeben (35).

Die Re-Transplantation nach Verlust eines bereits transplantierten Organs wird bei Jürgensen et al. (35) mit knapp 18.000 € angegeben, basierend auf der DRG-Vergütung von 2007. Aktuell ist von rund 20.000 € auszugehen (36).

Die Kosten der Dialyse wurden basierend auf allen Dialysepatienten eines Zentrums in Nordrhein-Westfalen erhoben aus GKV-Perspektive erhoben (37) und stellen auch heute noch ein adäquate Kostenschätzung dar (36). Die ermittelten Gesamtkosten von 54.777 €/Jahr (Basisjahr 2006) beinhalten die Dialyse als solche (55 %), die Medikation (22 %; den größten Anteil haben dabei die Antianämika mit durchschnittlichen Kosten von 10.622 €/Patient und Jahr), Krankenhausaufenthalte (14 %) und Transporte (8 %).

Vor allem vermiedene Re-Dialysen sowie Re-Transplantation durch verbessertes Transplantatüberleben unter Belatacept sind damit aus Kostengesichtspunkten hochgradig relevant für die GKV, auch wenn die Berechnungslogik einen Ansatz dieser Kosten in Modul 3 nicht vorsieht.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Belatacept	Alle Patienten der Zielpopulation	13.602,94 €	20.418.013 € (Population: 1501 Patienten)
Mycophenolatmofetil	Alle Patienten der Zielpopulation	2229,52 € (1460 Tblx229,06 €/150Tbl)	3.346.510 € (Population: 1501 Patienten)
Prednisolon	Alle Patienten der Zielpopulation	47,45 € (365 Tblx13 €/100 Tbl)	71.222 € (Population: 1501 Patienten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ciclosporin A	Alle Patienten der Vergleichstherapie	3349,82 €* (730 Tblx365,89 €/100 Tbl+365x185,98 €/100 Tbl)	5.028.080 €* (Population: 1501 Patienten)
Mycophenolatmofetil	Alle Patienten der Vergleichstherapie	2229,5 € (1.460 Tblx229,06 €/150Tbl)	3.346.510 € (Population: 1501 Patienten)
Prednisolon	Alle Patienten der Vergleichstherapie	47,45 € (365 Tblx13 €/100 Tbl)	71.222 € (Population: 1501 Patienten)
Weitere Vergleichstherapie			
Tacrolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	6777,50 € bis-7.957,18 € * (1825x371,37 €/100 Tbl bzw. 1825x436,07 €/100 Tbl)	10.173.028 €-11.943.727 €* (Population: 1501 Patienten)
Sirolimus	Alle Patienten der Vergleichstherapie	9692,43 € * (365 Tblx891,81 €/100 Tbl+365 Tbl x1.763,65 €/100 Tbl)	14.548.337 €* (Population: 1501 Patienten)
Everolimus	Alle Patienten der	7444,46 € *	11.174.134 €* (Population: 1501 Patienten)

	Vergleichstherapie	(365 Tblx687,02 €/100 Tbl+365 Tblx1352,56 €/100 Tbl)	(Population: 1501 Patienten)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

* jeweils zuzüglich nicht quantifizierbarer Kosten für das Blutspiegelmonitoring

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-6 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-5 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Tablettenzahl entnommen. Daraus wurde berechnet, wie viele Packungen pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für eine Packung multipliziert. Exemplarisch für Belatacept:

Packungsgröße: 2x250 mg Trockensubstanz

Kosten pro Packung (2x250 mg): 1046,38 €

Benötigte Anzahl pro Patient und Jahr: 26 Einzelpackungen (13 Applikationen)

Benötigte Packungen (à 2x250 mg) pro Jahr und Patient: 13

→ Arzneimittel-Kosten für Belatacept betragen demnach 13.602,94 € pro Patient und Jahr

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die für Blutspiegelmessung von CsA, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus notwendig sind, können nicht ausreichend evidenzbasiert quantifiziert werden und sind deshalb als Fußnote aufgeführt.

Schließlich wird darauf hingewiesen, dass -neben ihrer direkten Patientenrelevanz- klinisch relevante Ergebnisunterschiede (insbesondere bei der Transplantatfunktion) vor dem Hintergrund der hohen Kosten für Dialyse und (Re-)Transplantation einzuordnen sind (siehe Zusatztabelle 3-K). Ein Blick isoliert auf die Therapiekosten der Arzneimittel, die die gesetzliche Krankenversicherung bei einer so schweren Erkrankung wie der terminale Niereninsuffizienz mit ihren Behandlungsoptionen Dialyse und Transplantation zu tragen hat, kann die Auswirkungen unterschiedlicher immunsuppressiver Therapien nicht in vollem Umfang widerspiegeln.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Einstellung aller neu nierentransplantierten Patienten auf ein Belatacept-Regime (soweit sie nicht in den Gegenanzeigen der Fachinformation ausgeschlossen ist) ist theoretisch möglich, jedoch unwahrscheinlich. Die medizinische Praxis als auch die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (24, 26-30) zeigen eine vorsichtige Selektion der immunsuppressiven Therapie durch die Transplantationsmediziner basierend auf den individuellen Risikofaktoren der Patienten.

Die Zulassung von Belatacept hebt keine Patientengruppe speziell hervor (8), bei der der Nutzen der Therapie größer oder geringer wäre. Es ist dennoch davon auszugehen, dass Ärzte bei denjenigen Patienten Belatacept einsetzen, bei denen sie annehmen, dass sie von der Vermeidung der Nephrotoxizität und dem guten kardiovaskulären Profil besonders profitieren (39, 40). Aufgrund der Erfahrungen in der Vergangenheit (vor allem die langsame Verbreitung der mTOR-Inhibitoren (3)) ist mit einem langsamen Anstieg der Versorgungsanteile zu rechnen.

Folgende Besonderheiten in der immunsuppressiven Therapie beeinflussen die zu erwartenden Versorgungsanteile:

- Die Immunsuppression ist ein pharmakologisch komplexes und sensibles Therapiegebiet;
- Die Therapie wird individuellen Patientencharakteristika angepasst (vorsichtige Patientenauswahl);
- Es bestehen etablierte immunsuppressive Therapieprinzipien in den Behandlungszentren, die jahrelang erprobt wurden; ein hoher Anteil von Belatacept-Neueinstellungen ist unwahrscheinlich;
- Belatacept ist ein neues Therapieprinzip, welches aufgrund seines Anwendungsgebietes (8) nur bei de novo Patienten eingesetzt werden soll;
- Die mTOR-Inhibitoren zeigen auch nach vielen Jahren eine sehr geringe Marktdurchdringung, und dies bei einem Zulassungsstatus, der auch den Wechsel von CNI-behandelten Patienten zulässt.

Aus diesen Gründen wird der Versorgungsanteil von Belatacept in den nächsten Jahren bei den de novo nierentransplantierten Patienten mit nur einem geringen Anteil der für die Behandlung mit Belatacept geeigneten Patienten angenommen: für den mTOR-Inhibitor Everolimus gibt der Arzneiverordnungsreport 2014 nach etwa 10 Jahren auf dem deutschen Markt 1,7 Mio DDD bei einem Gesamtmarkt von 41,5 Mio DDD für alle Immunsuppressiva, d.h. ca. 4% in Einheiten an (3).

Für Belatacept werden im Arzneiverordnungsreport 35,9 Tsd DDD für das Jahr 2013 angegeben (41), was ohne Verwurf 98 Patienten entspräche (Berechnung: 35,9 Tsd DDDs/365 Tage). Mit Verwurf (je nach Gewicht der Patienten) ergeben sich noch deutlich niedrigere Werte. Bei 2.272 Transplantationen im Jahr 2013 entsprechen diese Zahlen somit einem Anteil von höchstens 4% der Patienten.

Kontraindikationen

Alle auf dem Markt befindlichen Immunsuppressiva müssen unter Beachtung der in der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen eingesetzt und in dem Fall, dass Wechselwirkungen mit parallel gegebenen Arzneimitteln oder andere Nebenwirkungen auftreten, durch ein neues Behandlungsregime ersetzt werden. Wichtige Nebenwirkungen sind das Nachlassen der Nierenfunktion, schwere akute Abstoßungen, Infektionen, Verschlechterung des kardio-vaskulären Profils oder auch die Entwicklung einer bösartigen Erkrankung. Für Belatacept ist die EBV-negative Serologie als Gegenanzeige aufgenommen; eine Zulassung besteht nur für Erwachsene Patienten (8). Des Weiteren wird für Patienten, die unter aktiven Infektionen leiden oder einen positiven Tuberkulose-Test aufweisen, Belatacept nicht empfohlen. Auch sollte die Behandlung mit Belatacept bei Patienten mit einem Titer für Panel-reaktive Antikörper (PRA)>30% nur sehr vorsichtig erwogen werden (8). Obwohl die Fachinformation keinen vollständigen Ausschluss dieser Patienten von der Belatacept-Behandlung fordert, kann davon ausgegangen werden, dass Ärzte diese Patienten nur in Ausnahmefällen mit Belatacept behandeln.

Abbruchraten

In der BENEFIT-Studie haben ca. 20% der Patienten in den ersten 12 Monaten die Studie abgebrochen, und zwar sowohl in der Belatacept als auch in der CsA-Gruppe (43). Etwas höhere Abbruchraten zeigt die BENEFIT-EXT-Studie, die nur die Transplantation von ECD Organen untersuchte: hier lag die Diskontinuationsrate in den ersten 12 Monaten bei Belatacept bei 27%, in der CsA-Gruppe bei 30% (44). Die überwiegenden Gründe für den Studienabbruch waren bei beiden Arzneimitteln „*Adverse Events*“ und „*Lack of efficacy*“. Im zweiten Studienjahr brachen nur noch wenige Patienten die Studie ab. Nach 24 Monaten waren in der BENEFIT Studie 78% der Patienten im Belatacept-LI Arm (also im Behandlungsarm mit der niedrigeren Dosierung, für welchen auch nur die Zulassung beantragt wurde) und 71% im CsA-Arm noch in der Studie; in der BENEFIT-EXT verblieben 68% im Belatacept-LI Arm und 63% im CsA-Arm in der Studie (45). Insgesamt zeigten sich keine deutlich unterschiedlichen Abbruchraten in den ersten 2 Jahren der klinischen Studien. Es kann aufgrund dieser Studiendaten angenommen werden, dass rund 75% der auf Belatacept eingestellten Patienten im Jahr nach Transplantation eine Erhaltungstherapie mit Belatacept erhalten.

Patientenpräferenzen

Es kann keine ausreichend evidenzbasierte Aussage zu Patientenpräferenzen bezüglich unterschiedlicher immunsuppressiver Therapien gemacht werden. Hingegen ist bekannt, dass im Vergleich transplantierte Patienten eine höhere Lebensqualität aufweisen als Patienten, die eine (Hämo- oder Peritoneal-) Dialyse erhalten (46, 47).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die beschriebenen Jahrestherapiekosten fallen unter Berücksichtigung realistischer erwarteter Versorgungsanteile (wenige Prozent der transplantierten Patienten) um ein Vielfaches geringer aus, als in Tabelle 3-10 angegeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Arzneimittel wurden den jeweiligen gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei der Immunsuppression nach Nierentransplantation um eine dauerhafte Therapie handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxen Einträge (www.lauer-fischer.de; Stand Februar 2015), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Belatacept, den Veröffentlichungen der Phase-III-Studien sowie dem Arzneiverordnungsreport. Es wurden weiterhin in Handsuche eine Recherche zu Beschlüssen und Informationen des G-BA (<http://www.g-ba.de>), des Spitzenverbandes Bund (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>) durchgeführt. Eine orientierende Literatursuche (Freihandsuche) erfolgte zusätzlich in den entsprechenden Datenbanken (Medline, Embase), insbesondere zur Fragestellung neuer Evidenz aus Leitlinien und systematischen Reviews.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belatacept BAnz AT 27.08.2012 B1 [online]. 2012. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/27/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neu [online]. 2012. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/27/>.
3. Zeller WJ. Immuntherapeutika. In: Schwabe U., Pfaffrath D., editors. Arzneiverordnungsreport 2014: Springer; 2014. p. 727-32.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a SGB V: Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche). 2014. [Aufgerufen am 20.04.2015] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1987/2014-05-13_AM-RL-VII-AbschnittM_Ausschl-Ersetzung-wirkstoffgl-AM.pdf.
5. Karam G, Kälble A, Alcaraz A, Aki GT, Budde K, Humke U, et al. Guidelines on Renal Transplantation. 2014. [Aufgerufen am 20.04.2015] URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>.
6. Kirchner G, Krämer B, Schlitt H-J. Immunsuppression nach Nierentransplantation 2007. 53-4.
7. Neumayer H, Budde K, Waiser J. Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin. 2008. 92-103.
8. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2014. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: www.fachinfo.de.
9. Novartis. Fachinformation Sandimmun(R) [online]. 10.2014. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
10. Astellas. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Prograf(R) Hartkapseln [online]. 11.2014. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
11. Pfizer. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Rapamune® 0,5 mg/- 1 mg/- 2 mg überzogene Tabletten [online]. 01.2013. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
12. Novartis. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Certican® Tabletten [online]. 03.2015. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.

13. Novartis. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Myfortic® 180 mg/- 360 mg Tabletten [online]. 03.2015. [Aufgerufen am 18.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
14. Roche. Fachinformation CellCept(R) 500 mg Tabletten [online]. 12.2014. [Aufgerufen am 27.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
15. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednisolon-ratiopharm (R) Tabletten [online]. 08.2010. [Aufgerufen am 27.05.2015]. URL: www.fachinfo.de.
16. Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Aftercare for patients with transplanted organs. Deutsches Arzteblatt international. 2009 Feb;106(9):148-56.
17. Decker SO, Keller F, Mayer J, Stracke S. Twice daily fractionated dose administration of prednisolone compared to standard once daily administration to patients with glomerulonephritis or with kidney transplants. Med Klin (Munich). 2009 Jun 15;104(6):429-33.
18. WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. 2015 [aufgerufen am 20.04.2015]. URL: <http://wido.de/amt/atc-code.html>.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand nach dem Zensus 2009. 2011 [aufgerufen am 27.05.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.
20. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 [online]. 2013. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.
21. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen - Festbetragslinien für bekannte bekannten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V. (Stand: 15.05.2015). [Aufgerufen am 27.05.2015]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/amg/festbeträge-zuzahlung/festbeträge/index.htm>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Belatacept-Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Auftrag A12-03, Stand 12.04.2012 [online]. 2012. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: www.iqwig.de.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V [online]. 2012. [Aufgerufen am 27.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2076/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_ZD.pdf.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
25. Pilmore H. The CARI guidelines. Choice of calcineurin inhibitors in adult renal transplantation: effects on transplant outcomes. Nephrology (Carlton). 2007 Feb;12 Suppl 1:S88-97.
26. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, Clark CJ, Coates PT, Cohn SJ, et al. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Nephrology (Carlton). 2012 Mar;17(3):204-14.

27. Baker R, Jardine A, Andrews P. Renal Association Clinical Practice Guideline on post-operative care of the kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract.* 2011;118 Suppl 1:c311-47.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Kidney transplantation (adults) - immunosuppressive therapy (Review of TA 85) [ID456]. 2015. [Aufgerufen am 27.05.2015]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG348>.
29. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R. European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26:2099-106.
30. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transpl.* 2013;28(Suppl 2):ii1–ii71.
31. Aliud(R) Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Tacrolimus AL 0,5mg/-1mg/-5mg Hartkapseln [online]. 10.2014. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: www.fachinfo.de.
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2015 [online]. 2015. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: <http://www.kbv.de/html/ebm.php>.
33. Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.) Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems; Lipidsenkende Mittel. *Arzneiverordnungsreport 2014*. Heidelberg: Springer Verlag GmbH; 2014. 259-300 und 733-46.
34. Köster I, von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany--the CoDiM study. *Diabetologia.* 2006 Jul;49(7):1498-504.
35. Jürgensen JS, Arns W, Hass B. Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *Eur J Health Econ.* 2010 Feb;11(1):15-25.
36. Gandjour A, Tschulena U, Steppan S, Gatti E. A simulation model to estimate cost-offsets for a disease-management program for chronic kidney disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Apr;15(2):341-7.
37. Icks A, Haastert B, Gandjour A, Chernyak N, Rathmann W, Giani G, et al. Costs of dialysis--a regional population-based analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 May;25(5):1647-52.
38. Neubauer AS, Deuschle M, Marschall D, Werner C, L'Italien GJ. Gesellschaftliche und krankenkassenspezifische Kosten von Diabetes und koronarer Herzerkrankung als Folgeerkrankungen der Schizophrenietherapie in Deutschland. *Gesundh ökon Qual manag.* 2009;14:95-103.
39. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD010699.
40. Satyananda V, Shapiro R. Belatacept in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014 Dec;19(6):573-7.
41. Schwabe U. Drei Jahre Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln gemäß AMNOG. *Arzneiverordnungsreport 2014*. Heidelberg: Springer Verlag GmbH; 2014. 147-96.
42. 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 Mar;10(3):535-46.

43. 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 Mar;10(3):547-57.
44. 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 Dec 27;90(12):1528-35.
45. Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* 2008 Jul-Aug;11(4):733-41.
46. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhnelidze I, Managadze L, Chkhotua A. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc.* 2011 Jan-Feb;43(1):376-9.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Belatacept (NulojixTM) lautet gemäß Fachinformation: „NULOJIX ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.“ (1) Entsprechend den Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.1 sollte die erste Dosis bereits am Tag der Transplantation (Tag 1 d.h. in der „unmittelbaren präoperativen Phase oder während der Operation, aber in jedem Fall vor der Fertigstellung der Gefäßanastomose des Transplantats“) gegeben werden (1).

Die Behandlung mit Belatacept sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung im Umgang mit einer immunsupprimierenden Therapie und Nierentransplantationspatienten verfügt. (1)

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

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

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

Bei gleichzeitiger Verwendung von Belatacept und anderen immunsupprimierenden Mitteln soll beachtet werden, dass keine höheren Dosen als die empfohlenen eingesetzt werden, um das Risiko für Malignome und opportunistische Infektionen nicht zu erhöhen. Lymphozyten-depletierende Therapien zur Verhinderung von akuten Abstoßungsreaktionen sollten mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten, die möglicherweise von Belatacept auf ein anderes immunsupprimierendes Arzneimittel umgestellt werden, sollten Ärzte die Halbwertszeit von 8 bis 10 Tagen von Belatacept beachten, um eine Unter- oder Über-Immunsuppression nach dem Abbruch von Belatacept zu vermeiden.

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

Für die ausführliche Beschreibung spezieller Situationen wird auf die Fachinformation von Nulojix (1) und die Informationen zum Risiko-Management Plan gemäß EPAR verwiesen (2). Für Details zur Risiko-Minimierungs-Maßnahmen siehe Zusatztabelle 3-L.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für NulojixTM ist kein Anhang I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) enthalten. Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für Nulojix™ ist kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten. Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.4 verwiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Belatacept zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation und einer in jeder Packung enthaltenen Patient Alert Card (Patientenausweis) hinausgehen (2). Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) aufgelistet ((2); siehe auch Modul 5). Im Rahmen der „periodic safety updates“ ergaben sich bislang keine relevanten Änderungen (3).

Zusatztable 3-L: Zusammenfassung des Risk Management Plans gemäß EPAR

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken:		
<p>Wichtiges identifiziertes Risiko 1 – PTLD, überwiegend im ZNS lokalisiert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für PTLD und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologie-Studien nach der Markteinführung 	<ul style="list-style-type: none"> • Gegenanzeigen bei Patienten, die seronegativ bezüglich des Epstein-Barr-Virus (EBV) sind oder deren Serostatus unbekannt ist. (SPC, Abschnitt 4.3) (zusätzlich). • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <p><i>In den Phase 2- und 3-Studien (3 Studien) war die Inzidenz einer PTLD bei Belatacept-behandelten Patienten höher als bei Ciclosporin-behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Belatacept-behandelte Transplantatempfänger, die seronegativ bezüglich EBV sind, haben ein höheres PTLD-Risiko als EBV-positive Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Die EBV-Serologie sollte vor der Gabe von Belatacept abgeklärt werden. Transplantatempfänger, die EBV-seronegativ sind oder deren Serostatus unbekannt ist, sollten Belatacept nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).</i></p> <p><i>Zusätzlich zum negativen EBV-Serostatus umfassen andere bekannte Risikofaktoren für eine PTLD eine Cytomegalie-Virus-Infektion (CMV) und eine T-Zell-depletierende Therapie, welche in Phase 3-Studien bei Belatacept-behandelten Patienten häufiger angewendet wurde, um eine akute Abstoßung zu behandeln (siehe Abschnitt 5.1).</i></p> <p><i>Eine PTLD trat bei Belatacept-behandelten Patienten am häufigsten im Zentralnervensystem (ZNS) auf. Ärzte sollten bei der Differentialdiagnose von Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen eine PTLD in Betracht ziehen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8)

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		(routinemäßig). • Patienteninformationskarte, die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).
Wichtiges identifiziertes Risiko 2 – Infektionen Schwere Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für ausgewählte Infektionen • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089) 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <i>Die Verwendung von Immunsuppressiva, einschließlich Belatacept, kann die Anfälligkeit für Infektionen, einschließlich tödlichen Infektionen, opportunistischen Infektionen, Tuberkulose und Herpes (siehe Warnhinweis unten für Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)) erhöhen.</i> • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig). • Patienteninformationskarte, die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).
Schwere Virusinfektion	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“. • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig). • Patienteninformationskarte, die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).
Schwere Herpesinfektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig) Siehe „Schwere Infektionen“. • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig). • Patienteninformationskarte, die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).
Schwere CMV-Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“. <i>Eine CMV-Prophylaxe wird für mindestens 3 Monate nach der Transplantation empfohlen, besonders für Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine CMV-Infektion. Eine Pneumocystis pneumonia-Prophylaxe wird für mindestens 6 Monate nach der</i>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p><i>Transplantation empfohlen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig). • Patienteninformationskarte, die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).
Schwere Polyoma-Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“. • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig). • Patienteninformationskarte, die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).
ZNS-Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für Infektionen und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“. • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig). • Patienteninformationskarte, die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).
Schwere Pilzinfektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089) 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“. • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig). • Patienteninformationskarte, die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).
Tuberkulose	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für Infektionen und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). Siehe „Schwere Infektionen“. <p><i>In klinischen Studien wurde Tuberkulose häufiger bei Patienten, die Belatacept erhielten, als bei Patienten, die Ciclosporin erhielten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Tuberkulose-Fälle trat bei Patienten auf, die derzeit oder vorher in Ländern mit einer hohen Tuberkulose-Prävalenz leben oder gelebt haben. Patienten sollten vor Beginn der Belatacept-Therapie auf Tuberkulose und eine latente Infektion untersucht werden. Vor der Anwendung von Belatacept</i></p>

Sicherheits- bedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p><i>sollte eine angemessene Behandlung einer latenten Tuberkuloseinfektion eingeleitet werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig).• Patienteninformatiionskarte, die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<p>Wichtiges identifiziertes Risiko 3 – PML</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen für ausgewählte Infektionen und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien für ausgewählte Infektionen • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung (Protokoll IM103089) 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <p><i>PML ist eine seltene, oft schnell voranschreitende und tödliche opportunistische Infektion des ZNS, die durch das JC-Polyomavirus hervorgerufen wird. In klinischen Studien mit Belatacept traten 2 PML-Fälle bei Patienten auf, die mit einer höheren Dosis Belatacept als dem empfohlenen Regime behandelt wurden. In den Belatacept-Studien zur Nierentransplantation wurde ein PML-Fall bei einem Patienten berichtet, der einen IL-2-Rezeptor-Antagonisten, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Corticosteroide als Begleittherapie erhalten hatte. In der Studie zur Lebertransplantation hatte der Patient MMF und Corticosteroide als Begleittherapie erhalten. Da eine hohe umfassende Immunsuppression mit einem erhöhten Risiko für PML und andere Infektionen assoziiert ist, sollte die empfohlene Dosis Belatacept und die der begleitenden Immunsuppressiva, einschließlich MMF oder MPA, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).</i></p> <p><i>Eine frühe Diagnose und Behandlung kann die Auswirkung einer PML möglicherweise abschwächen. Ärzte sollten bei der Differentialdiagnose von Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen eine PML in Betracht ziehen. PML wird normalerweise durch eine Untersuchung des Gehirns mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert, einschließlich Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT), und durch einen Test auf das JC-Polyomavirus in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) durch Polymerasekettenreaktion (PCR). Wenn ein starker klinischer Verdacht auf PML besteht und die Diagnose einer</i></p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p><i>PML nicht durch eine CSF-PCR und bildgebende Verfahren gestellt werden kann, sollte eine Biopsie des Gehirns in Betracht gezogen werden. Die Beratung mit einem Neurologen wird bei jedem vermuteten oder bestätigten Fall einer PML empfohlen.</i></p> <p><i>Wenn eine PML diagnostiziert wird, wird eine Reduzierung oder der Abbruch der Immunsuppression unter Berücksichtigung des Risikos für das Transplantat empfohlen. Eine Plasmapherese kann die Entfernung von Belatacept beschleunigen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig). • Patienteninformationskarte , die in jeder Packung enthalten ist (zusätzlich).
Wichtige mögliche Risiken:		
Wichtiges mögliches Risiko 1 – Malignitäten (außer PTLD) einschließlich Hauttumore	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). • Nebenwirkungen (SPC, Abschnitt 4.8) (routinemäßig). <p><i>Zusätzlich zur PTLD haben Patienten, die immunsupprimierende Regimes, einschließlich Belatacept, erhalten, ein erhöhtes Risiko für Malignome, einschließlich Hautkrebs (siehe Abschnitt 4.8). Die Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultraviolettem (UV) Licht sollte durch das Tragen von schützender Kleidung und durch die Verwendung einer Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor begrenzt werden.</i></p>
Wichtiges mögliches Risiko 2 – Autoimmunprozesse	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen zu Autoimmunprozessen 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <p><i>Es gibt theoretische Bedenken, dass die Behandlung mit Belatacept das Risiko von Autoimmunprozessen erhöhen kann</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen – SPC, Abschnitt 4.8 (routinemäßig).
Wichtiges mögliches Risiko 3–	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz – Überwacht in laufenden Phase-III- 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Immunogenität	<p>Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusätzliche Pharmakovigilanz – während des ersten Jahres neuer klinischer Studien monatliche Erfassung von Immunogenitätsproben vor der Infusion 	<p>Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig).</p> <p><i>Die Sicherheit und Wirksamkeit einer erneuten Behandlung mit Belatacept wurden nicht untersucht. Wenn eine erneute Behandlung mit Belatacept nach einer längeren Behandlungspause in Betracht gezogen wird, sollte der potenzielle Einfluss vorbestehender Belatacept-Antikörper berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten, die keine kontinuierliche Immunsuppression erhalten haben.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Nebenwirkungen – SPC, Abschnitt 4.8 (routinemäßig).
Wichtiges mögliches Risiko 4 – Infusions-bezogene Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> Routinemäßige Pharmakovigilanz mit zielgerichtetem Fragebogen zu Überempfindlichkeit/infusionsbezogenen Reaktionen und Modul für eine erweiterte Erfassung von Patienten, bei denen bis 48 Stunden nach der Infusion Ereignisse auftraten (Immunogenitätsproben zu jedem Infusionszeitpunkt in Jahr 1 erfasst) 	<ul style="list-style-type: none"> Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <i>Bei Patienten mit allergischen Reaktionen auf Belatacept oder einen der sonstigen Bestandteile in der Anamnese ist besondere Vorsicht geboten. In klinischen Studien wurde keine Anaphylaxie berichtet. Falls eine schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, sollte die NULOJIX-Therapie unverzüglich abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.</i> Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8) (routinemäßig).
Wichtiges mögliches Risiko 5 – Anwendung außerhalb der Zulassungsinformation (Off-Label-Anwendung)	<ul style="list-style-type: none"> Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologie-Studien nach der Markteinführung erfassen die Off-Label-Anwendung, insbesondere die Anwendung bei Lebertransplantatempfängern und Kindern. 	<ul style="list-style-type: none"> Gegenanzeigen (SPC, Abschnitt 4.3) Gegenanzeigen bei Patienten, die EBV-negativ sind oder deren Serostatus unbekannt ist (zusätzlich) und Anwendungsgebiete (Abschnitt 4.1) bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern (routinemäßig). <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Die Sicherheit und Wirksamkeit von Belatacept bei Lebertransplantatempfängern ist nicht nachgewiesen, deswegen wird die Anwendung nicht empfohlen. In einer Klinischen Phase 2-Studie in de novo Lebertransplantatempfängern wurde eine erhöhte Anzahl an Todesfällen bei 2 von 3 der untersuchten Belatacept-enthaltenden Behandlungsregimes</i>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p><i>beobachtet. Diese Belatacept-enthaltenden Behandlungsregime unterschieden sich von denen, die bei Nierentransplantatempfängern untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.1).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ (SPC, Abschnitt 4.2) wird festgestellt, dass keine Daten für Kinder und Jugendliche vorliegen (routinemäßig).
Wichtiges mögliches Risiko 6 – Transplantatthrombose	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • mit zielgerichtetem Fragebogen zu Allotransplantat-Thrombose 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <p><i>Nach der Transplantation wurde bei Empfängern von Transplantaten von Spendern mit erweiterten Kriterien eine erhöhte Häufigkeit von Transplantatthrombose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8) (routinemäßig).
Wichtige fehlende Informationen:		
Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz mit Überwachungsformular für Schwangerschaft und ergänzenden Fallberichtsformularen für klinische Studien • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologiestudie nach Markteinführung 	<ul style="list-style-type: none"> • Warnungen und Risikoinformationen bei Schwangerschaft siehe „Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit“ (Abschnitt 4.6) (routinemäßig). <p><i>Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Belatacept und bis zu 8 Wochen nach der letzten Behandlungsdosis wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen, da das mögliche Risiko für die embryonale/fötale Entwicklung unbekannt ist.</i></p>
Kinder und Jugendliche < 18 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Zusätzliche Pharmakovigilanz – Pharmakoepidemiologie-Studien nach der Markteinführung • Ein PIP (Pediatric Investigational Plan) wurde zur Prüfung durch die PDCO in der EU eingereicht. Der PIP wurde am 3. November 2008 angenommen (EMA-Beschluss P/99/2008). Die Compliance-Prüfung des PIP wurde am 24. Juli 2009 abgeschlossen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Unter „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ (SPC, Abschnitt 4.2) wird festgestellt, dass keine Daten für Kinder und Jugendliche vorliegen (routinemäßig).
Patienten mit eingeschränkter	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (SPC, Abschnitt 4.2)

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
Leberfunktion		<p>(routinemäßig)</p> <p><i>In den Studien zur Nierentransplantation wurden keine Patienten mit Leberschäden untersucht, deswegen können bei Leberschäden keine Dosisänderungen von Belatacept empfohlen werden.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetische Eigenschaften (SPC, Abschnitt 5.2) (routinemäßig). <i>Für Patienten mit Leberschäden sind keine Daten verfügbar.</i>
Erneute Behandlung nach einer längeren Behandlungspause	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz 	<ul style="list-style-type: none"> • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (SPC, Abschnitt 4.4) (routinemäßig). <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit einer erneuten Behandlung mit Belatacept wurden nicht untersucht. Wenn eine erneute Behandlung mit Belatacept nach einer längeren Behandlungspause in Betracht gezogen wird, sollte der potenzielle Einfluss vorbestehender Belatacept-Antikörper berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten, die keine kontinuierliche Immunsuppression erhalten haben.</i>

Quelle: Übersetzung aus EMA EPAR (2)

Im März 2013 erfolgte von Bristol-Myers Squibb ein Informationsbrief zu Nulojix™ zum vermehrten Auftreten von akuten Transplantat-Abstoßungsreaktionen im Zusammenhang mit einer schnellen Dosis-Reduktion von Corticosteroiden (4). Diese Information erfolgte in Abstimmung mit der EMA und im Zusammenhang mit einer Aktualisierung der Fachinformation hinsichtlich dieses Punktes (3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei Patienten, die möglicherweise von Belatacept auf ein anderes immunsupprimierendes Arzneimittel umgestellt werden, sollten Ärzte die Halbwertszeit von 8 bis 10 Tagen von Belatacept beachten, um eine Unter- oder Über-Immunsuppression nach dem Abbruch von Belatacept zu vermeiden (1). Es sind keine Verlaufskontrollen (z.B. Blutspiegelmessungen) nötig.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Belatacept Fachinformation, dem EPAR der EMA sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Belatacept implementiert ist. Darüber hinaus wurden die Webseiten der EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) und des BfARM (<http://www.bfarm.de/>) auf Informationen zu Belatacept bzw. NulojixTM durchsucht.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2014. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Nulojix. 2011. [Aufgerufen am 27.05.2015]. URL: <http://www.ema.europa.eu>.
3. European Medicines Agency (EMA). Nulojix Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2015. [Aufgerufen am 27.05.2015]. URL: <http://www.ema.europa.eu>.
4. Bristol-Myers Squibb. Wichtige Information: Vermehrtes Auftreten von akuten Transplantat-Abstoßungsreaktionen unter der Behandlung mit NULOJIX (Belatacept) im Zusammenhang mit einer schnellen Dosis-Reduktion von Corticosteroiden bei Patienten mit einem hohen immunologischen Risiko für akute Abstoßungsreaktionen [online]. 03.2013. [Aufgerufen am 20.04.2015]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/info-nulojix.pdf?__blob=publicationFile&v=4.