

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Belatacept (Nulojix™)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 03.06.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien IM103008 und IM103027 zu Monat 36 und Monat 84 sowie ihre Bedeutung für den Zusatznutzen.....	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Belatacept blockiert selektiv die T-Zell-Aktivierung	9
Abbildung 2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CKD	Chronic Kidney Disease; Chronische Nierenerkrankung
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
cGFR	Calculated (errechnete) Glomeruläre Filtrationsrate
CsA	Ciclosporin A
CTLA 4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
ECD	Extended Criteria Donor
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IMPDH	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
IRR	Incidence Rate Ratio
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LI	Less intensive regimen
LTE	Long term extension, Extensionsphase
MCS	Summenscore psychische Gesundheit
mGFR	Measured (gemessene) Glomeruläre Filtrationsrate
MMF	Mycophenolatmofetil
mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
MPA	Mycophenolsäure
MWD	Mittelwertdifferenz
NT	Nierentransplantation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PCS	Summenscore körperliche Gesundheit
PTDM	Post-Transplant Diabetes Mellitus
PTLD	Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung
RR	Relatives Risiko
SCD	Standard Criteria Donors
SCr	Serumkreatinin
SF-36	Short-Form 36, krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
TCR	T-Zell-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
ZVI	Zerebrovaskulärer Insult
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstr. 29 D - 80636 München
Telefon:	+49 89 121 42 150
Fax:	+49 89 121 42 262
E-Mail:	Dierk.Neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belatacept
Handelsname:	Nulojix™
ATC-Code:	L04AA28

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

Belatacept (Nulojix™) ist ein Immunsuppressivum zur Anwendung nach Nierentransplantation mit neuartigem Wirkmechanismus.

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

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

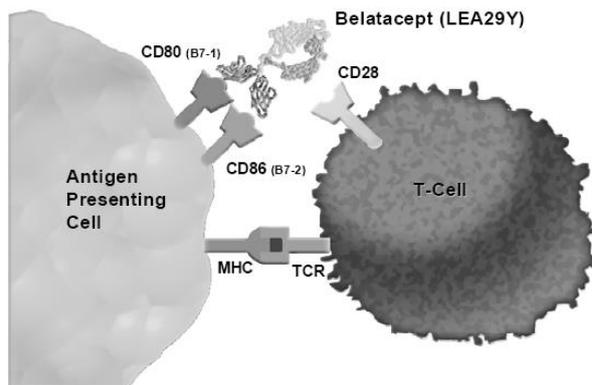


Abbildung 1: Belatacept blockiert selektiv die T-Zell-Aktivierung

Quelle: Bristol-Myers Squibb. Report FDA - Briefing Document Belatacept (BMS-224818)

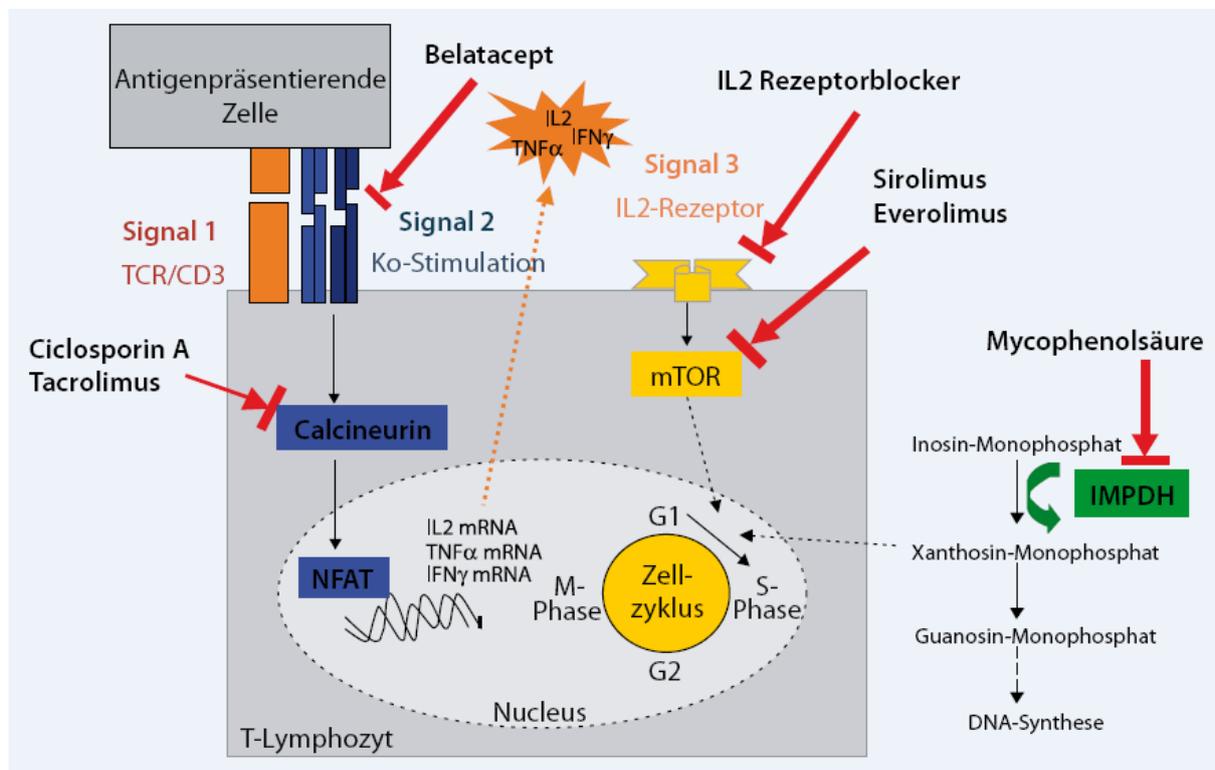


Abbildung 2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva

CD: Cluster of Differentiation; IFN: Interferon; IMPDH: Inosinmonophosphat-Dehydrogenase; IL: Interleukin; mTOR: mammalian Target Of Rapamycin; TCR: T-Zell-Rezeptor; TNF: Tumornekrosefaktor

Quelle: Morath et al, Der Nephrologe 2010, S.112

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>NulojixTM ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 mit Daten zur Nierenfunktion). Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept basierten Regime einen Interleukin-(IL)-2 Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften (...)</p> <p>Tabelle 5 auf Seite 7 fasst die Ergebnisse für das Belatacept-LI-Regime im Vergleich zu Ciclosporin in Bezug auf die gemeinsamen primären Wirksamkeitsendpunkte Tod und Verlust des Transplantats, kombiniert „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“ und akute Abstoßung (definiert als durch klinischen Verdacht und Biopsie nachgewiesene akute Abstoßung) zusammen. Das Überleben des Patienten und des Transplantats war zwischen Belatacept und Ciclosporin vergleichbar. Im Vergleich zu Ciclosporin erreichten unter Belatacept weniger Patienten den kombinierten Endpunkt „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“ und die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war höher.</p>	17.06.2011	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 5: Kernergebnisse zur Wirksamkeit bis zum Jahr 1 bzw. Jahr 3				
Parameter	Studie 1: lebende Spender und verstorbene Spender mit Standardkriterien		Studie 2: Spender mit erweiterten Kriterien	
	Belatacept-LI	Ciclosporin	Belatacept-LI	Ciclosporin
	n = 226	n = 221	n = 175	n = 184
Überleben von Patient und Transplantat (%)				
Jahr 1 [95 % CI]	96,5 [94,1 – 98,9]	93,2 [89,9 – 96,5]	88,6 [83,9 – 93,3]	85,3 [80,2 – 90,4]
Jahr 3 [95 % CI]	92,0 [88,5 – 95,6]	88,7 [84,5 – 92,9]	82,3 [76,6 – 87,9]	79,9 [74,1 – 85,7]
Tod (%)				
Jahr 1	1,8	3,2	2,9	4,3
Jahr 3	4,4	6,8	8,6	9,2
Transplantatverlust (%)				
Jahr 1	2,2	3,6	9,1	10,9
Jahr 3	4,0	4,5	12,0	12,5
% Patienten, die den kombinierten Endpunkt „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“ bis Jahr 1 erreichten^a	54,2	77,9	76,6	84,8
P-Wert	< 0,0001	–	< 0,07	–
Akute Abstoßungsreaktion (%)				
Jahr 1 (%) [95 % CI]	17,3 [12,3 – 22,2]	7,2 [3,8 – 10,7]	17,7 [12,1 – 23,4]	14,1 [9,1 – 19,2]
Jahr 3 (%) [95 % CI]	17,3 [12,3 – 22,2]	9,5 [5,6 – 13,4]	18,9 [13,1 – 24,7]	15,8 [10,5 – 21,0]
Mittlere gemessene GFR^b ml/min/1,73 m²				
Jahr 1	63,4	50,4	49,6	45,2
Jahr 2	67,9	50,5	49,7	45,0
Mittlere berechnete GFR^c ml/min/1,73 m²				
Monat 1	61,5	48,1	39,6	31,8
Jahr 1	65,4	50,1	44,5	36,5
Jahr 2	65,4	47,9	42,8	34,9
Jahr 3	65,8	44,4	42,2	31,5
^a Anteil der Patienten mit gemessener GFR < 60 ml/min/1,73 m ² oder mit einer Abnahme der gemessenen GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m ² von Monat 3 bis Monat 12. ^b Die gemessene GFR wurde nur in Jahr 1 und Jahr 2 durch Iothalamat bestimmt. ^c Die berechnete GFR wurde in Monat 1 und den Jahren 1, 2 und 3 nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) bestimmt				
a: Angabe „A“ bis „Z“.				
CI: Konfidenzintervall; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; LI: Less intensive regimen				

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	CNI: Ciclosporin A

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet ist gemäß Beratungsgesprächen mit dem G-BA am 14. April 2011 (Beratungsanforderung: 2011-B-007) und am 08.05.2013 (Beratungsanforderung: 2013-B-008) „Ciclosporin A in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolsäure (MPA)“. Dieser Vorgabe des G-BA wird im vorliegenden Dossier zur erneuten Bewertung des Nutzens von Belatacept gefolgt. Zusätzlich zu den bereits bei der Ersteinreichung dargestellten Daten zu Monat 36 werden im vorliegenden Dossier Langzeitergebnisse bis Monat 84 (Long term extension (LTE)-Phase) dargestellt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Es werden aktuelle Daten zum deutschen Versorgungskontext zur Übertragbarkeit der Studienresultate präsentiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung werden drei weitere Medikamente referiert, die eine Zulassung für die o.g. Indikation besitzen und in der klinischen Routine verwendet werden:

- **Tacrolimus**, welches genau wie CsA, mit schweren Nebenwirkungen verbunden ist (insbesondere Nephrotoxizität, Neurotoxizität, hämolytisch-urämisches Syndrom);
- die sogenannten mTOR-Inhibitoren (**Sirolimus** und **Everolimus**), die eine CNI-reduzierte bzw. -freie Therapie ermöglichen und damit unter therapeutischen Gesichtspunkten mit Belatacept klinisch vergleichbar sind.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden Meta-Analysen der Studien IM103008 und IM103027 zu Monat 36 und zu Monat 84 (36-Monats-Phase + LTE-Phase) durchgeführt und ein gemeinsamer Effektschätzer einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls berichtet. Bei Heterogenität der Studien wurden die Effektschätzer der Einzelstudien berichtet (Tabelle 1-8).

Ergebnisse zu den Endpunkten werden in der Regel für die Intention-to-treat (ITT)-Population (alle randomisierten und transplantierten Patienten) dargestellt. Lediglich zu den stetigen Endpunkten cGFR und SF-36 basieren Langzeitanalysen auf der ITT-LTE-Population.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studien IM103008 und IM103027 zu Monat 36 und Langzeitdaten (inkl. LTE-Phase) bis Monat 84

Endpunkt	36 Monate* Effektschätzer [95%-KI]	Inkl. LTE-Phase bis Monat 84 Effektschätzer [95%-KI]
Mortalität	RR 0,80 [0,48; 1,32]	HR 0,85 [0,58; 1,24]
Transplantatverlust	RR 0,94 [0,59; 1,50]	HR 0,67 [0,43; 1,04]
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	RR 0,81 [0,58; 1,15] IM103008: RR 0,70 [0,40; 1,25]; IM103027: RR 0,88 [0,57; 1,35];	HR 0,77 [0,57; 1,04] IM103008: HR 0,57 [0,35; 0,93] IM103027: HR 0,92 [0,63; 1,35]
Nierenfunktion (mGFR)	Monat 24: IM103008: MWD: 18,5 [12,9; 24,1] Hedges' g: 0,66 [0,45; 0,86] IM103027: MWD: 4,7 [-1,0; 10,5] Hedges' g: 0,18 [-0,05; 0,42]	---
Nierenfunktion (cGFR)	IM103008: MWD: 21,3 [16,0; 26,6] Hedges' g: 0,84 [0,62; 1,05] Klinisch relevant IM103027: MWD: 10,7 [5,0; 16,5] Hedges' g: 0,45 [0,22; 0,68] Klinisch relevant	IM103008: MWD: 29,2 [21,9; 36,4] Hedges' g: 1,10 [0,81; 1,40]) Klinisch relevant IM103027: MWD: 11,3 [2,6; 20,0] Hedges' g 0,41 [0,09; 0,72] Klinische Relevanz unklar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	36 Monate* Effektschätzer [95%-KI]	Inkl. LTE-Phase bis Monat 84 Effektschätzer [95%-KI]
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5	RR 0,58 [0,44; 0,76] (17,7% vs. 31,1%) IM103008: 10,0% vs. 20,3% IM103027: 27,1% vs. 44,1%	HR 0,54 [0,44; 0,66] (37,9% vs. 57,0%) IM103008: HR 0,44 [0,32; 0,62] 23,5% vs. 44,8% IM103027: HR 0,60 [0,46; 0,78] 56,6% vs. 71,7%
Kardioresnale Erkrankungen	RR 0,91 [0,66; 1,26]	HR 0,83 [0,62; 1,11]
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	RR 0,78 [0,42; 1,45]	HR 0,86 [0,52; 1,41]
SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit (PCS)	Hedges' g: 0,21 [0,06; 0,36] Klinische Relevanz unklar	zu Monat 60: Hedges' g: 0,20 [0,0013; 0,40] Klinische Relevanz unklar
SF-36 Summenscore psychische Gesundheit (MCS)	Hedges' g: 0,14 [-0,03; 0,32]	zu Monat 60: IM103008: Hedges' g: -0,10 [-0,36; 0,16] IM103027: Hedges' g: 0,21 [-0,11; 0,53]
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse	RR 1,00 [0,99; 1,01]	IRR 0,63 [0,11; 3,76]
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR 0,93 [0,78; 1,11] IM103008: RR 0,85 [0,74; 0,98] IM103027: RR 1,01 [0,91; 1,12]	IRR 0,80 [0,49; 1,32]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	36 Monate* Effektschätzer [95%-KI]	Inkl. LTE-Phase bis Monat 84 Effektschätzer [95%-KI]
Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	RR 0,67 [0,39; 1,17] IM103008: RR 0,49 [0,28; 0,87] IM103027: RR 0,86 [0,58; 1,27]	--
Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR 0,64 [0,32; 1,27]	--
PTDM	RR 0,86 [0,53; 1,39]	IRR 0,77 [0,48; 1,22]
PTLD	RR 5,07 [0,59; 43,2]	IRR 2,89 [0,58; 14,30]
Malignitäten	RR 0,76 [0,43; 1,34]	IRR 0,75 [0,50; 1,13]
Infektionen	RR 1,02 [0,95; 1,08]	IRR 0,90 [0,78; 1,04]
<p>* Mit Ausnahme des Endpunktes mGFR, der nur bis Monat 24 erfasst wurde. cGFR: calculated (errechnete) Glomeruläre Filtrationsrate; CKD: Chronic Kidney Disease / Chronische Nierenerkrankung; HR: Hazard Ratio; IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCS: Summenscore psychische Gesundheit; mGFR: Measured (gemessene) Glomeruläre Filtrationsrate; MWD: Mittelwertdifferenz; PCS: Summenscore körperliche Gesundheit; PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RR: Relatives Risiko; SCD: Standard Criteria Donors; SF-36: Short-Form 36: krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Aus den Ergebnissen zu den einzelnen Endpunkten aus den Meta-Analysen zu Monat 36 und der LTE-Phase bis Monat 84 ergeben sich folgende Ableitungen für den Zusatznutzen:

Endpunkte zur Mortalität und Morbidität

Die Meta-Analysen der Endpunkte Mortalität, Transplantatverlust, Nierenfunktion (mGFR), kardioresnaler Erkrankungen sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Damit lässt sich kein Zusatznutzen für Belatacept belegen.

Für SCD-Transplantatempfänger (Studie IM103008) kann anhand der Langzeitdaten bis Monat 84 erstmals gezeigt werden, dass sich der positive Effekt von Belatacept auf die Nierenfunktion in ein verbessertes Transplantat- und Patientenüberleben übersetzt. Da durch das Transplantatüberleben die Notwendigkeit der Dialyse oder eine erneute Transplantation entfällt, ergibt sich für Patienten mit einem SCD-Transplantat ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Belatacept.

Für die Nierenfunktion (cGFR) zeigen die Einzelstudien zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Vorteile von Belatacept-Less intensive regimen (LI) gegenüber der zVT. Bei progressiver Abfall der GFR kommt es zur terminalen Niereninsuffizienz und damit zur erneuten Dialysepflichtigkeit. Da durch die Therapie mit Belatacept ein Transplantatverlust weitgehend vermieden werden kann, ergibt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Die Meta-Analyse zum Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zeigt zu allen Zeitpunkten einen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept-LI gegenüber CsA. Die Progression der Niereninsuffizienz bis hin zum Verlust der Nierenfunktion führt zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen und reduziert die Lebensqualität. Für Belatacept ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)

Für den Summenscore körperliche Gesundheit (PCS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Belatacept-LI gegenüber CsA, möglicherweise aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofil. Die statistisch signifikanten Absolutwerte bestehen zu beiden Erhebungszeitpunkten unter einer Therapie mit Belatacept und sprechen für einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen. Dies ist umso relevanter, da die Transplantation vom Patienten als stärkster Einfluss auf die Lebensqualität wahrgenommen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird. Andere Faktoren, wie der Effekt der Immunsuppression, treten dagegen in den Hintergrund. Die gefundenen Ergebnisse stellen daher eher eine Unterschätzung des wirklichen Effekts dar. Im Summenscore psychische Gesundheit (MCS) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und damit kein Zusatznutzen.

Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für die Endpunkte posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung, Malignitäten, Infektionen, Post-Transplant Diabetes Mellitus, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen Belatacept-LI und CsA und damit kein Zusatznutzen für Belatacept.

Aufgrund der Datenheterogenität lässt sich für die Gesamtpopulation der Transplantatempfänger zu Monat 36 kein Gesamtschätzer und damit kein Zusatznutzen für Belatacept für die Endpunkte Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ableiten. Für Patienten mit einem SCD-Transplantat ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Ergebnisse aus Subgruppenanalysen

Insgesamt ergaben sich keine relevanten Ergebnisse, die eine nach Subgruppen getrennte Nutzenbewertung erforderlich machen würden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der G-BA ging in der Erstbewertung von Belatacept aufgrund der Altersverteilung und dem Lebendspenderanteil von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland aus, woraufhin eine wissenschaftliche Untersuchung initiiert wurde.

Mit Hilfe der Zusatzanalysen der Basisdaten des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) zeigt sich, dass die aus beiden Studien IM103008 und IM103027 zusammengefasste Studienpopulation mit einem Lebendspenderanteil von 31,4% sehr ähnlich zu dem Anteil lebender Spender in der deutschen Versorgungsrealität (33,7%) ist.

Berücksichtigt man die Patienten mit einem SCD-Transplantat aus der Studie IM103008 und vergleicht diese mit der entsprechenden Population „Patienten mit SCD-Transplantat“ aus den AQUA-Daten, zeigt sich eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich ihrer Altersverteilung. Die zusammengesetzte Population der Studien IM103008 und IM103027 entspricht der Altersverteilung der in Deutschland transplantierten Patienten weitgehend.

Eine direkte Altersstandardisierung der Resultate der Studien IM103008 und IM103027 zeigt überdies, dass die Effekte von Belatacept unter Berücksichtigung der Altersstruktur der in

Deutschland transplantierten Patienten robust sind, d. h. im Wesentlichen unverändert bleiben.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zur zVT CsA

Insgesamt ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Belatacept bei de novo nierentransplantierten Patienten**. Belatacept erfüllt die Forderung nach einem Immunsuppressivum, das die klinische Effektivität der CNI, nicht aber deren nephrotoxischen Eigenschaften aufweist. Die Behandlung mit Belatacept bedeutet demnach einen qualitativen Sprung in der Transplantationsmedizin mit langfristigem Transplantatüberleben. Darüber hinaus ist eine Übertragbarkeit von den in den Studien gewonnenen Erkenntnissen auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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

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

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

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

Die Einteilung in Patientensubgruppen ist aufgrund zahlreicher Faktoren individuellen Risikofaktoren der Patienten schwierig (z. B. Alter des Empfängers, Geschlecht, Komorbiditäten, Anzahl der vorangegangenen Transplantationen, panelreaktive Antikörper).

Man unterscheidet zwischen sogenannten Extended Criteria Donor (ECD) Nieren und sogenannten Standard Criteria Donors (SCD) Nieren. Ein Transplant der Gruppe ECD stammt von einem hirntoten Spender und erfüllt mindestens eines der folgenden 3 Kriterien:

- 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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

- die in Deutschland herrschende **Organknappheit**. Neben Maßnahmen zur Erhöhung der Spendenbereitschaft soll ein transplantiertes Organ möglichst lange funktionsfähig erhalten werden
- 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 aufweisen.

Eine CNI-freie und damit nierenschonende immunsuppressive Therapie stellt für alle Transplantatempfänger (unabhängig vom Spender- oder Patienten-Status) eine Verbesserung dar. Da die CNI zu den eingeschränkten Langzeit-Transplantaterfolgen aufgrund von Nierentoxizität, des kardiovaskulären Nebenwirkungsprofil und der Stoffwechselftoxizität (Risiko der Entstehung von Diabetes Mellitus) beitragen, wurden bereits CNI-Reduzierungsstrategien bis hin zu CNI-freien immunsuppressiven Regimes mit mTOR-Inhibitoren entwickelt. Allerdings ruft auch diese Wirkstoffklasse schwere Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie, Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie) hervor.

Belatacept ist eine immunsuppressive Option mit einem neuartigen Wirkprinzip. Durch eine hohe Verträglichkeit und die fehlende Nephrotoxizität zeigt sich ein langfristiger Erhalt der Nierenfunktion, was eine aktuelle Meta-Analyse randomisierter Studien im Vergleich zu CsA und Tacrolimus bestätigte. Dies zögert wiederum eine Rückkehr zur Dialyse und auf die Warteliste für eine Re-Transplantation hinaus. Eine Belatacept-basierte immunsuppressive Therapie verbessert die Qualität und die Funktionsdauer von allogenen Nierentransplantaten und bringt dadurch für den Patienten direkt spürbare Verbesserungen mit sich

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	1.501 Patienten* (SCD: 985-998; ECD 503-516)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
* Basierend auf Vollerhebung, deshalb keine Angabe von Unsicherheit bei der Zielpopulation.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Erwachsene Patienten mit Nierentransplantation (de novo) gemäß der Belatacept Fachinformation	Beträchtlicher Zusatznutzen	1.501 Patienten* (SCD: 985-998; ECD 503-516)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
* Basierend auf Vollerhebung, deshalb keine Angabe von Unsicherheit bei der Zielpopulation.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	13.602,94 €	20.418.013 € (Population: 1.501 Patienten)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
20.418.013 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Alle Patienten der Zielpopulation	13.602,94 €	20.418.013 € (Population: 1.501 Patienten)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
20.418.013 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Prophylaxe einer Transplantat-abstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Ciclosporin A	Alle Patienten der Vergleichstherapie	3.349,82 €* (730Tbl x365,89€/100 Tbl + 365x185,98 €/100)	5.028.080 €* (Population: 1.501 Patienten)
A	Prophylaxe einer Transplantat-abstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Tacrolimus#	Alle Patienten der Vergleichstherapie	6.777,50 € bis-7.957,18 € * (1825x371,37€/100 Tbl bzw. 1825x436,07€/100Tbl)	10.173.028 €-11.943.727 €* (Population: 1.501 Patienten)
A	Prophylaxe einer Transplantat-abstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Sirolimus#	Alle Patienten der Vergleichstherapie	9.692,43 € * (365Tblx 891,81€/100Tbl+365 Tblx1.763,65€/100Tbl)	14.548.337 €* (Population: 1.501 Patienten)
A	Prophylaxe einer Transplantat-abstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben	Everolimus#	Alle Patienten der Vergleichstherapie	7.444,46 € * (365Tblx 687,02€/100 Tbl+365Tblx 1352,56 €/100Tbl)	11.174.134€* (Population: 1.501 Patienten)
<p># weitere Vergleichstherapien</p> <p>* jeweils zuzüglich nicht quantifizierbarer Kosten für das Blutspiegelmonitoring</p> <p>Anmerkung: Der G-BA hat beschlossen, dass sowohl für CsA als auch Tacrolimus ein Ersatz durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Behandlung mit Belatacept sollte von einem erfahrenen Facharzt eingeleitet und engmaschig überwacht 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 (30 Minuten Infusion) dafür, dass die Patienten auch weiterhin in der notwendigen Nachsorge verbleiben.

Die Gegenanzeigen und Warnhinweise sind in der Fachinformation von Belatacept aufgeführt. U. a. werden potentielle Gefahren aus infusionsbedingten Reaktionen, von Infektionen sowie der sehr seltenen PTLD erläutert. Letzterer Gefahr wurde durch den Ausschluss Epstein-Barr-Virus-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. Es sind keine Verlaufskontrollen (z. B. Blutspiegelmessungen) nötig.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch kann eine immunsupprimierende Therapie die Antwort auf eine Impfung beeinflussen, wodurch Impfungen weniger wirksam sein können. Die Verwendung von Lebendvakzinen sollte vermieden werden.

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

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. Diese Information erfolgte in Abstimmung mit der EMA und im Zusammenhang mit einer Aktualisierung der Fachinformation hinsichtlich dieses Punktes.