

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Belatacept (Nulojix™)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.06.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>15</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>19</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	41
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	100
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT.....	102
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	102
4.3.1.3.1.2 Transplantatverlust – RCT.....	112
4.3.1.3.1.3 Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) – RCT.....	121
4.3.1.3.1.4 Nierenfunktion – RCT.....	131
4.3.1.3.1.5 Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 – RCT.....	136

4.3.1.3.1.6	Kardiorenale Erkrankungen – RCT.....	145
4.3.1.3.1.7	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT.....	153
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT.....	159
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	164
4.3.1.3.1.10	Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) – RCT.....	176
4.3.1.3.1.11	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) – RCT .....	180
4.3.1.3.1.12	Malignitäten – RCT .....	184
4.3.1.3.1.13	Infektionen – RCT .....	188
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	192
4.3.1.3.2.1	Mortalität .....	197
4.3.1.3.2.2	Transplantatverlust .....	199
4.3.1.3.2.3	Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert).....	201
4.3.1.3.2.4	Nierenfunktion.....	203
4.3.1.3.2.5	Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 .....	210
4.3.1.3.2.6	Kardiorenale Erkrankungen.....	214
4.3.1.3.2.7	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.....	216
4.3.1.3.2.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36.....	219
4.3.1.3.2.9	Unerwünschte Ereignisse .....	229
4.3.1.3.2.10	Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM).....	234
4.3.1.3.2.11	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)...	236
4.3.1.3.2.12	Malignitäten.....	238
4.3.1.3.2.13	Infektionen.....	240
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	243
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	253
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	253
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	253
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	253
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	254
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	254
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	257
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	257
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	257
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	258
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	258
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	258
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	260
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	260
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	260
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	261
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	261
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	261
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	262
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	262

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	262
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	262
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	264
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	279
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	280
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	280
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	280
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	281
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	281
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	283
4.7	Referenzliste.....	284
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>291</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>295</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>298</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>299</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>311</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>342</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittel Belatacept .....	22
Tabelle 4-2: 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.....	24
Tabelle 4-3: Dosierung von Belatacept bei Nierentransplantatempfänger .....	39
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittel Belatacept .....	42
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Transplantatempfänger) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Transplantatspender .....	80
Tabelle 4-13: Patientenzahlen der Studienpopulationen im Zeitverlauf .....	86
Tabelle 4-14: Quantifizierung der Patientenpopulation in Deutschland bezüglich des Spenderkriteriums .....	90
Tabelle 4-15: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika (Versorgungsrealität in Deutschland vs. eingeschlossene Studien) .....	91
Tabelle 4-16: Gegenüberstellung der Spendercharakteristika (Versorgungsrealität in Deutschland. vs. eingeschlossene Studien) .....	93
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Mortalität.....	103
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Mortalität einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-23: Meta-Analyse für Mortalität einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84.....	107
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse für Mortalität aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36) .....	110
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Transplantatverlust.....	112
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transplantatverlust in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Transplantatverlust zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Transplantatverlust einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-29: Meta-Analyse für Transplantatverlust in der Extensionsphase bis Monat 84 .	116
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse für Transplantatverlust aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36) .....	119
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert).	121
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-35: Meta-Analyse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) in der Extensionsphase bis Monat 84 .....	126
Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalyse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36) .....	129
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Nierenfunktion .....	131
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nierenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Nierenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 .....	136
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-44: Meta-Analyse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84.....	140
Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36).....	143
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Kardiorenale Erkrankungen .....	145
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiorenale Erkrankungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Kardiorenale Erkrankungen zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Kardiorenale Erkrankungen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-50: Meta-Analyse für Kardiorenale Erkrankungen in der Extensionsphase bis Monat 84 .....	149
Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse für Kardiorenale Erkrankungen aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36) .....	151
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	153
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-56: Meta-Analyse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36).....	159
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse .....	164
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	164
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	165
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36) .....	171

Tabelle 4-65: Sensitivitätsanalyse für Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36).....	172
Tabelle 4-66: Sensitivitätsanalyse für Studienabbrüche aufgrund von UE aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36) .....	173
Tabelle 4-67: Sensitivitätsanalyse für Todesfälle aufgrund von UE aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36) .....	174
Tabelle 4-68: Operationalisierung von PTDM.....	176
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PTDM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	176
Tabelle 4-70: Ergebnisse für PTDM zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-71: Ergebnisse für PTDM einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Tabelle 4-72: Operationalisierung von PTLD.....	180
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PTLD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	181
Tabelle 4-74: Ergebnisse für PTLD zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-75: Ergebnisse für PTLD einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Malignitäten .....	184
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Malignitäten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Malignitäten zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Malignitäten einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	186
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Infektionen .....	188
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Infektionen zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Infektionen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	190
Tabelle 4-84: Übersicht der Subgruppenanalysen für binäre Endpunkte (zu Monat 36).....	194
Tabelle 4-85: Übersicht der Subgruppenanalysen für binäre Endpunkte (zu Monat 84).....	195
Tabelle 4-86: Übersicht der Interaktionstests für stetige Endpunkte (Nierenfunktion mGFR, cGFR/ Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 PCS, MCS) .....	196



Tabelle 4-87: Ergebnisse für Mortalität stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Mortalität stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	197
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Mortalität stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Mortalität stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	198
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Transplantatverlust stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	199
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Transplantatverlust stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Transplantatverlust stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	200
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Transplantatverlust stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	200
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	201
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Nierenfunktion mGFR stratifiziert nach Alter zu Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	203
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Nierenfunktion mGFR stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Nierenfunktion mGFR stratifiziert nach PRA zu Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	204
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Nierenfunktion mGFR stratifiziert nach Region zu Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Nierenfunktion cGFR stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Nierenfunktion cGFR stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	207
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Nierenfunktion cGFR stratifiziert nach PRA, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Nierenfunktion cGFR stratifiziert nach Region, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 stratifiziert nach Alter zu Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	213
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	213
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen stratifiziert nach Alter zu Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	216
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	217
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	218
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	218
Tabelle 4-123: Ergebnisse für SF-36 PCS stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	219
Tabelle 4-124: Ergebnisse für SF-36 PCS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	220
Tabelle 4-125: Ergebnisse für SF-36 PCS stratifiziert nach PRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	221
Tabelle 4-126: Ergebnisse für SF-36 PCS stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	222

Tabelle 4-127: Ergebnisse für SF-36 MCS stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Tabelle 4-128: Ergebnisse für SF-36 MCS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	225
Tabelle 4-129: Ergebnisse für SF-36 MCS stratifiziert nach PRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Tabelle 4-130: Ergebnisse für SF-36 MCS stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	227
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-135: Ergebnisse für PTDM stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-136: Ergebnisse für PTDM stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	234
Tabelle 4-137: Ergebnisse für PTDM stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Tabelle 4-138: Ergebnisse für PTDM stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-139: Ergebnisse für PTLD stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-140: Ergebnisse für PTLD stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	237
Tabelle 4-141: Ergebnisse für PTLD stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Tabelle 4-142: Ergebnisse für PTLD stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Malignitäten stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	238
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Malignitäten stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	239
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Malignitäten stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	239
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Malignitäten stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Infektionen stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Infektionen stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Infektionen stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Tabelle 4-150: Ergebnisse für Infektionen stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	242
Tabelle 4-151: Übersicht der Ergebnisse aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter .....	252
Tabelle 4-152: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	254
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	255
Tabelle 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	255
Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	256
Tabelle 4-156: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	256
Tabelle 4-157: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	258
Tabelle 4-158: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	259
Tabelle 4-159: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	259
Tabelle 4-160: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	261
Tabelle 4-161: 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.....	266
Tabelle 4-162: Übersicht der Ergebnisse aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter .....	276
Tabelle 4-163: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	280
Tabelle 4-164: Im Volltexte gesichtete und ausgeschlossene Publikationen.....	298
Tabelle 4-165: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....	300
Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103008 .....	312
Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103027 .....	326
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IM103008 .....	343
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IM103027 .....	359

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Belatacept.....	72
Abbildung 3: Klassifizierung der Spender dessen Transplantat Standardkriterien (SCD) bzw. erweiterten Kriterien (ECD) entspricht (gemäß Studiendefinition IM103008 bzw. IM103027).....	84
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Interventionen in IM103008 und IM103027.....	85
Abbildung 5: Anzahl der Lebendspender in Deutschland über die Jahre 2009-2013 (links: Daten des Eurotransplant Annual Report 2013 (75), rechts: Daten des AQUA-Reports Bundesauswertung 2013. NTX – Nierentransplantation (15)).....	96
Abbildung 6: Verteilung der Spendertransplantate (postmortal/ lebend): Patientenpopulation in Deutschland (aus AQUA 2013) vs. Studienpopulation .....	97
Abbildung 7: Altersverteilung der Transplantatempfänger: „Patienten mit SCD-Transplantat“ (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013) vs. Studienpopulation IM103008 .....	98
Abbildung 8: Altersverteilung der Transplantatempfänger: Patientenpopulation in Deutschland (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59)) vs. Studienpopulation.....	99
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Mortalität aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	106
Abbildung 10: Meta-Analyse für Mortalität zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	107
Abbildung 11: Meta-Analyse für Mortalität (operationalisiert als Überlebenszeit) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	108
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Mortalität (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	109
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Transplantatverlust aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	115
Abbildung 14: Meta-Analyse für Transplantatverlust zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	116
Abbildung 15: Meta-Analyse für Transplantatverlust (operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	117
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Transplantatverlust (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	117
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A.....	125
Abbildung 18: Meta-Analyse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	126

Abbildung 19: Meta-Analyse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert, operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	127
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) IM103008 + IM103027; Belatacept-LI versus Ciclosporin A.....	128
Abbildung 21: Meta-Analyse für Nierenfunktion mGFR zu Monat 24 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	134
Abbildung 22: Meta-Analysen für Nierenfunktion cGFR aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	135
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	139
Abbildung 24: Meta-Analyse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A.....	140
Abbildung 25: Meta-Analyse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 (operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	141
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	142
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Kardioresnale Erkrankungen aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	148
Abbildung 28: Meta-Analyse für Kardioresnale Erkrankungen zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	149
Abbildung 29: Meta-Analyse für Kardioresnale Erkrankungen (operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	149
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Kardioresnale Erkrankungen (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Ciclosporin A.....	150
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	156
Abbildung 32: Meta-Analyse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	157
Abbildung 33: Meta-Analyse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	157
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	158
Abbildung 35: Meta-Analyse für SF-36 PCS aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	162
Abbildung 36: Meta-Analyse für SF-36 MCS aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	163
Abbildung 37: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	169

Abbildung 38: Meta-Analyse für Studienabbrüche bzw. Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A.....	170
Abbildung 39: Meta-Analyse für PTDM aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	179
Abbildung 40: Meta-Analyse für PTLD aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	183
Abbildung 41: Meta-Analyse für Malignitäten aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	187
Abbildung 42: Meta-Analyse für Infektionen aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	191
Abbildung 43: Subgruppenanalyse nach Alter für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A.....	211
Abbildung 44: Subgruppenanalyse nach Alter für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A.....	217
Abbildung 45: Subgruppenanalyse nach Region für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	233
Abbildung 46: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für PTDM zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A .....	235
Abbildung 47: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103008 - 12 Monate (5) .....	323
Abbildung 48: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103008 - 36 Monate (6) .....	324
Abbildung 49: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103008 - 60 Monate (4) .....	325
Abbildung 50: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103027 - 12 Monate (2) .....	339
Abbildung 51: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103027 - 36 Monate (3) .....	340
Abbildung 52: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103027 - 60 Monate (1) .....	341

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAR	Akute Abstoßungsreaktionen
Alb	Albumin
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANOVA	Analysis of Variance
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
AZA	Azathioprin
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff
CKD	Chronic Kidney Disease; Chronische Nierenerkrankung
cGFR	Calculated (errechnete) Glomeruläre Filtrationsrate
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel
CNI	Calcineurin-Inhibitoren
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CsA	Ciclosporin A
CTR	Clinical Trial Register
CV	Kardiovaskulär
CVA	Cerebrovascular accident; zerebrovaskuläres Ereignis
CYP	Cytochrom
DGfN	Deutschen Gesellschaft für Nephrologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Extended Criteria Donors; nach erweiterten Kriterien klassifizierte Spender
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
ETF	Eurotransplant International Foundation
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FEM	Fixed-Effects-Modell



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA <sub>1c</sub>	Glykiertes Hämoglobin
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Incidence Rate; Inzidenzrate
IRR	Incidence Rate Ratio
ITT	Intention-to-treat
i. v.	Intravenös
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KI	Konfidenzintervall
LI	Less intensive regimen
LOCF	Last observation carried forward
LTE	Long-term-extension; Extensionsphase
MI	More intensive regimen (intensivere Gabe von Belatacept)
MCS	Summenscore psychische Gesundheit
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mGFR	Measured (gemessene) Glomeruläre Filtrationsrate
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MTC	Mixed-Treatment-Comparison
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NKF	National Kidney Foundation
NODM	New Onset Diabetes Mellitus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
oGTT	Oraler Glucosetoleranztest
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
OR	Odds Ratio
PCS	Summenscore körperliche Gesundheit
p. o.	Peroral
PRA	Panelreaktiver Antikörper
PT	Preferred terms
PTDM	Post-Transplant Diabetes Mellitus
PTLD	Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung
Q4W	Alle 4 Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Absolute Risikodifferenz
REM	Random-Effects-Modell
RR	Relatives Risiko
SCD	Standard Criteria Donors; nach Standardkriterien klassifizierte Spender
SCr	Serum-Kreatinin
SD	Standardabweichung
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	Short Form-36, krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SRL	Sirolimus
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAC	Tacrolimus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UDE	Uridindiphosphat

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
ZVI	Zerebrovaskulärer Insult
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

#### *Primäre Fragestellung*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei de novo nierentransplantierten erwachsenen Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolat-Mofetil entsprechend dem aktuellen Stand. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs). Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation Nierentransplantation sind Mortalität, Transplantatverlust, Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert), Nierenfunktion, Niereninsuffizienz im Chronic Kidney Disease (CKD)-Stadium 4/5, kardioresnale Erkrankungen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM), posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), Malignitäten und Infektionen.

#### *Sekundäre Fragestellung*

Darüber hinaus setzt sich dieses Dossier mit der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Belatacept-Studien auf den deutschen Versorgungskontext auseinander. Unsicherheiten hierüber waren der Grund für die Befristung des positiven Beschlusses zum Zusatznutzen von Belatacept. Insbesondere das junge Alter der Transplantatempfänger der Studie IM103008 (BENEFIT) wurde hierbei kritisch gesehen.

Die Bewertung berücksichtigt somit neben aktuellen Daten zu Belatacept die Erfordernisse der neuen Dossievorlage und die Gründe für die Befristung.

Gleichzeitig mit der Wiedereinreichung des Dossiers wurde die Benefit Longterm Extension (84 Monate) Studie beendet und die Daten im Dossier dargestellt. Eine Type II Variation wird bei der EMA eingereicht und bewertet werden. Diese Daten werden dann in die Fachinformation mit aufgenommen werden.

### Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Belatacept wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien im Anwendungsgebiet Nierentransplantation durchgeführt.

Wie in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben, werden zwei RCTs des pharmazeutischen Unternehmers (Studien IM103008 [BENEFIT] und IM103027 [BENEFIT-EXT]) zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Beide Studien liefern einen head-to-head Vergleich zur zVT.

Zur Darstellung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden deskriptive Auswertungen (Basisauswertungen) der in Deutschland isoliert nierentransplantierten Patienten herangezogen, die das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA) ergänzend in seinen jährlichen Berichten zur externen stationären Qualitätssicherung für den Leistungsbereich Nierentransplantation veröffentlicht. In einem Beratungsgespräch hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Re-Analyse der Studien IM103008 und IM103027 als grundsätzlich geeignet befunden, die Frage der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu adressieren.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

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

Die zu bewertende Intervention ist Belatacept in der zulassungsrelevanten less intensive (LI)-Dosierung. Die Vergleichsintervention ist Ciclosporin A. In die Nutzenbewertung werden RCTs mit erwachsenen Patienten nach einer de novo-Nierentransplantation eingeschlossen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte ausgewertet.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittel Belatacept

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patienten (P)*	Erwachsene Patienten nach de novo-Nierentransplantation, die überwiegend seropositiv bezüglich EBV sind	E1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne Nierentransplantation (healthy volunteers; andere Indikation)</li> <li>• Keine Erwachsenen (d. h. Patienten &lt;18 Jahre)</li> <li>• Keine de novo-Patienten (z. B: Switch Patienten)</li> <li>• Überwiegend seronegativ bezüglich des EBV-Status bzw. unbekannter EBV-Status</li> </ul>	A1
Intervention (I)	Prüfintervention: Behandlung mit Belatacept LI	E2	Behandlung mit Belatacept MI	A2
Kontrollgruppe (C)	Vergleichsintervention: Behandlung mit Ciclosporin A	E3	Andere Vergleichsintervention, z. B. Tacrolimus	A3
Endpunkte (O)	Mindestens <b>einer</b> der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Transplantatverlust</li> <li>• Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)</li> <li>• Nierenfunktion anhand gemessener/berechneter GFR</li> <li>• Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5</li> <li>• Kardiorenale Erkrankungen</li> <li>• Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse</li> <li>• PTDM</li> <li>• PTLD</li> <li>• Malignitäten</li> <li>• Infektionen</li> </ul>	E4	Kein Endpunkt oder andere Endpunkte werden berichtet	A4
Studientyp	RCTs	E5	Keine RCTs	A5
Studiendauer	Mindestens 12 Monate	E6	Unter 12 Monaten	A6
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	Kein Bericht verfügbar, Conference Abstracts, Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	A7

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
* Patient ist Transplantatempfänger.		
CKD: Chronic Kidney Disease, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EBV: Epstein-Barr-Virus; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; LI: less intensive regimen; MI: more intensive regimen; PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLD: posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

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

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

Wie in Abschnitt 4.2.5 beschrieben, wurden die Studienpopulationen durch demografische und krankheitsspezifische Daten der Transplantatempfänger (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, vorangegangene Transplantationen, Panelreaktiver Antikörper (PRA)) und durch die Zahl der Studienabbrecher im Zeitverlauf beschrieben. Neben den Charakteristika der Transplantatempfänger, wurden auch die der Transplantatspender anhand von Alter, Geschlecht, Spendertyp, primäre Todesursache, kalte Ischämiezeit und Serum-Kreatinin beschrieben.

Eine Gegenüberstellung der Charakteristika der Studienpopulationen und der Charakteristika der in Deutschland nierentransplantierten Patienten erfolgte deskriptiv. Basis für die Charakterisierung der Patientenpopulation im deutschen Versorgungskontext (im Sinne einer in Deutschland transplantierten Patientenpopulation), sind speziell beim AQUA-Institut angefragte aktuelle demografische Daten zu Patienten, die eine Nierentransplantation in Deutschland erhalten haben und der Zielpopulation für Belatacept entsprechen (im Folgenden als „Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts“ bezeichnet). Das AQUA-Institut ist damit betraut, Auswertungen in sogenannten Benchmarkreports zu erstellen, auf Basis der Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung in Krankenhäusern. Der Report für die Nierentransplantation enthält Basisdaten zu Empfängern und Spendern, zu der initialen Immunsuppression und Patientendaten von dem Zeitpunkt der Transplantation bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Entwicklung neuer immunsuppressiver Substanzen und Konzepte, die die Vermeidung von Calcineurin-Inhibitoren (CNI) oder deren Reduktion zum Ziel haben, wird als wesentliches Element für die Erhaltung eines langfristig funktionsfähigen Organs gesehen. Verglichen zur Standard-Behandlung, ermöglicht der neue Wirkmechanismus von Belatacept



den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion durch Vermeidung der Nephrotoxizität und eine ausreichenden Abstoßungsprophylaxe. Zudem zeigen die aktuellen Ergebnisse der Langzeitbetrachtung bis Monat 84 ein besseres Patienten- und Transplantatüberleben sowie ein konstantes Sicherheitsprofil.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Belatacept gegenüber der zVT Ciclosporin A erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCTs und wird in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: 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

Endpunkt	36 Monate*	Maximale Studiendauer einschließlich LTE-Phase bis Monat 84	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	
<b>Verlängerung des Überlebens</b>			
Mortalität	RR 0,80 [0,48; 1,32]	HR 0,85 [0,58; 1,24]	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
<b>Verringerung von Symptomen bzw. Folgekomplikation (Morbidität)</b>			
Transplantatverlust	RR 0,94 [0,59; 1,50]	HR 0,67 [0,43; 1,04]	Endpunktkategorie: schwerwiegende Folgekomplikationen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
<b>Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben</b>	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] <b>IM103008: HR 0,57 [0,35; 0,93]</b> IM103027: HR 0,92 [0,63; 1,35]	Endpunktkategorie: Mortalität/schwerwiegende Folgekomplikationen Zusatznutzen für die zusammengefasste ECD+SCD-Population in der Meta-Analyse nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie <b>Patienten mit SCD-Transplantat: Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen</b>

<b>Endpunkt</b>	<b>36 Monate*</b>	<b>Maximale Studiendauer einschließlich LTE-Phase bis Monat 84</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	<b>Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]</b>	<b>Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]</b>	
Nierenfunktion (mGFR)	Monat 24:  IM103008: MWD: 18,5 [12,9; 24,1]; p<0,001 Hedges' g: 0,66 [0,45; 0,86]  IM103027: MWD: 4,7 [-1,0; 10,5]; p=0,108 Hedges' g: 0,18 [-0,05; 0,42]	---	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen  Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
Nierenfunktion (cGFR)	<b>IM103008:</b> <b>MWD:</b> <b>21,3 [16,0; 26,6]</b> <b>Hedges' g:</b> <b>0,84 [0,62; 1,05]</b> <b>Klinisch relevant</b>  <b>IM103027:</b> <b>MWD:</b> <b>10,7 [5,0; 16,5]</b> <b>Hedges' g:</b> <b>0,45 [0,22; 0,68]</b> <b>Klinisch relevant</b>	<b>IM103008:</b> <b>MWD:</b> <b>29,2 [21,9; 36,4]</b> <b>Hedges' g:</b> <b>1,10 [0,81; 1,40])</b> <b>Klinisch relevant</b>  IM103027: MWD: 11,3 [2,6; 20,0] Hedges' g 0,41 [0,09; 0,72] Klinische Relevanz unklar	<b>Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen</b>  <b>Wahrscheinlichkeit: Beleg</b> <b>Ausmaß: Geringer Zusatznutzen</b>
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5	<b>RR 0,58 [0,44; 0,76]</b> <b>(17,7% vs. 31,1%)</b>  IM103008: RR 0,49 [0,29; 0,83] 10,0% vs. 20,3%  IM103027: RR 0,62 [0,45; 0,84] 27,1% vs. 44,1%	<b>HR 0,54 [0,44; 0,66]</b> <b>(37,9% vs. 57,0%)</b>  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%	<b>Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen</b>  <b>Wahrscheinlichkeit: Beleg</b> <b>Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen</b>

<b>Endpunkt</b>	<b>36 Monate*</b>  <b>Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]</b>	<b>Maximale Studiendauer ein- schließlich LTE- Phase bis Monat 84</b>  <b>Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Kardiorenale Erkrankungen	RR 0,91 [0,66; 1,26]	HR 0,83 [0,62; 1,11]	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikation Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	RR 0,78 [0,42; 1,45]	HR 0,86 [0,52; 1,41]	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikation Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit (PCS)</b>	<b>Hedges' g: 0,21 [0,06; 0,36]</b>  Klinische Relevanz unklar	<b>zu Monat 60: Hedges' g: 0,20 [0,0013; 0,40]</b>  Klinische Relevanz unklar	<b>Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <b>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</b> <b>Ausmaß: Geringer Zusatznutzen</b>
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]	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
<b>Verringerung der Nebenwirkungen</b>			
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	RR 1,00 [0,99; 1,01]	IRR 0,63 [0,11; 3,76]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie

Endpunkt	36 Monate*	Maximale Studiendauer einschließlich LTE-Phase bis Monat 84	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	
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]	Endpunktkategorie: Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen <b>Patienten mit SCD-Transplantat:</b> <b>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b> <b>Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Studienabbrüche aufgrund 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]	--	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen <b>Patienten mit SCD-Transplantat:</b> <b>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b> <b>Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR 0,64 [0,32; 1,27]	--	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
PTDM	RR 0,86 [0,53; 1,39]	IRR 0,77 [0,48; 1,22]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
PTLD	RR 5,07 [0,59; 43,2]	IRR 2,89 [0,58; 14,30]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
Malignitäten	RR 0,76 [0,43; 1,34]	IRR 0,75 [0,50; 1,13]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie

Endpunkt	36 Monate*	Maximale Studiendauer einschließlich LTE-Phase bis Monat 84	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	
Infektionen	RR 1,02 [0,95; 1,08]	IRR 0,90 [0,78; 1,04]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie

\* Mit Ausnahme des Endpunktes mGFR, der nur bis Monat 24 erfasst wurde.

CKD: Chronic Kidney Disease; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; LTE: long-term-extension; MCS: Summenscore psychische Gesundheit; 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

### Endpunkte zur Mortalität und Morbidität

Die Meta-Analyse des Endpunkts **Mortalität** zeigt sowohl zu Monat 36 als auch zu Monat 84 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Extensionsphase der Studie IM103008 zeigt sich tendenziell ein Vorteil von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,55 [0,30; 1,04]; p=0,062). Insgesamt lässt sich damit kein größerer oder geringerer Nutzen von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A belegen.

Die Meta-Analyse des Endpunkts **Transplantatverlust** zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Monat 36 und 84, dennoch deuten die aus beiden Studien kombinierten Daten der Extensionsphase auf einen Vorteil von Belatacept-LI im Sinne einer Verlängerung der Zeit bis zum Transplantatverlust hin. Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung lag zu Monat 84 die Rate der Patienten mit funktionierendem Transplantat im Belatacept-LI-Arm bei 91% (95%-KI: [87,5; 93,5]), im Vergleichsarm Ciclosporin A waren es 85,6% (95%-KI: [81,1; 89,1]).

Der kombinierte Endpunkt **Patienten- und Transplantatüberleben** zeigt zu Monat 36 keinen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept-LI. Allerdings zeigt sich in der Extensionsphase bis Monat 84 in der Studie IM103008 für diesen kombinierten Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept-LI (HR [95%-KI]: 0,57 [0,35; 0,93]; p=0,023). Hier kann für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten, erstmals gezeigt werden, dass sich der positive Effekt von Belatacept-LI auf die Nierenfunktion in ein verbessertes Transplantat- und Patientenüberleben übersetzt. Für Patienten der Studie IM103027, d. h. Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, war dieser Effekt zu Monat 84 nicht zu beobachten (HR [95%-KI]: 0,92 [0,63; 1,35]; p=0,670). Aufgrund der heterogenen Datenlage

für diesen Endpunkt zu Monat 84 (Heterogenitätstest:  $p=0,1300$ ;  $I^2=56,4\%$ ) erscheint eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien nicht angebracht. Der Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt somit separat für ECD- und SCD-Transplantatempfänger abzuleiten. Das Patienten- und Transplantatüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar und wird standardmäßig in Transplantationsstudien erhoben. In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien gilt dieser Endpunkt als primärer Endpunkt zur Erfassung der Wirksamkeit der Therapie. Da durch das Transplantatüberleben die Notwendigkeit der Dialyse oder eine erneute Transplantation entfällt, führt die Behandlung mit Belatacept zu einer relevanten Vermeidung einer schwerwiegenden Folgeerkrankung. Für Patienten mit einem ECD-Transplantat ist ein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A nicht belegt, wohingegen für Patienten mit einem SCD-Transplantat ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** für Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A vorliegt, der in seinem Ausmaß als **beträchtlich** einzustufen ist.

Für den Endpunkt **Nierenfunktion (gemessene glomeruläre Filtrationsrate [mGFR])** zeigt die Studie IM103008 sowohl zu Monat 12 als auch zu Monat 24 einen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept-LI (Hedges' g [95%-KI]: 0,66 [0,45; 0,86]). Insgesamt lässt sich damit kein größerer oder geringerer Nutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A belegen.

Für den Endpunkt **Nierenfunktion (errechnete glomeruläre Filtrationsrate [cGFR])** zeigen sich in den Ergebnissen der Einzelstudien zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Vorteile von Belatacept-LI gegenüber der zVT (Hedges' g [95%-KI], Monat 36, IM103008: 0,84 [0,62; 1,05] bzw. IM103027: 0,45 [0,22; 0,68]). Aufgrund von Studienheterogenität wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet. Die klinische Relevanz der Unterschiede ist in der Studie IM103008 zu Monat 36, 60 und 84 sowie in der Studie IM103027 zu Monat 36 und 60 gegeben. Lediglich zu Monat 84 wird die Irrelevanzschwelle gemäß den Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Studie IM103027 nicht überschritten. Die Effekte sind jedoch über die gesamte Langzeitbeobachtung deutlich gleichgerichtet und zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Belatacept-LI. Die GFR gilt als zuverlässige und valide Größe zur Einschätzung der Nierenfunktion und geht einher mit dem Therapieverlauf, der Mortalität, dem Langzeitüberleben des Transplantats sowie der Lebensqualität des Patienten. Bei progressiver Reduktion der GFR kommt es – bei Unterschreitung einer GFR von  $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  – zur terminalen Niereninsuffizienz und damit zur erneuten Dialysepflichtigkeit. Da durch die Therapie mit Belatacept eine schwerwiegende Folgekomplikation (Transplantatverlust) weitgehend vermieden werden kann, ergibt sich aus den dargestellten Ergebnissen ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Analyse des Endpunkts **Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5** zeigt zu Monat 36 einen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A (RR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]). Die Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 bestätigten diesen Vorteil zusätzlich (HR [95%-KI]: 0,54 [0,44; 0,66]). Die Subgruppenanalysen nach Alter für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5

zeigen, dass zu beiden betrachteten Zeitpunkten keine signifikante Interaktion (Monat 36:  $p=0,2447$ ;  $I^2=26\%$  bzw. Monat 84:  $p=0,904$ ) zwischen Alter und Behandlung vorliegt. Bei detaillierter Betrachtung der Subgruppen nach Alter zeigen sich gleichgerichtete Effekte, die innerhalb der älteren Patientengruppe (Alter  $\geq 50$  Jahre) sogar stärker ausgeprägt sind als in der Gruppe der jüngeren Patienten (Alter  $< 50$  Jahre). Die verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz, die sich auf die GFR und damit auf die Nierenfunktion beziehen, gehen mit unterschiedlichen, teilweise massiven gesundheitlichen Beeinträchtigungen einher. Die Progression der Niereninsuffizienz beeinträchtigt den Patienten in allen Lebensbereichen und reduziert die Lebensqualität erheblich (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Da durch Belatacept die schwerwiegende Folgekomplikation einer fortgeschrittenen, chronischen Niereninsuffizienz vermieden bzw. hinausgezögert werden kann, ergibt sich für Belatacept ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT**.

Die Meta-Analysen der Endpunkte **Kardioresnale Erkrankungen** sowie **Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität** zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Monat 36 und 84. Damit kann weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen für Belatacept gegenüber der zVT abgeleitet werden.

#### ***Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Für den Endpunkt **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand des krankheitsübergreifende Messinstruments Short Form-36 (SF-36) ergibt sich im Summenscore körperliche Gesundheit (PCS) sowohl zu Monat 36 als auch zu Monat 60 ein statistisch signifikanter Vorteil für Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A. Die verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die körperliche Gesundheit ist möglicherweise auf das günstigere Nebenwirkungsprofil von Belatacept zurückzuführen. Da sich unter einer Behandlung mit Belatacept höhere und statistisch signifikante Absolutwerte zeigen und dies eine bedeutende Besserung bei diesem patientenrelevanten Endpunkt darstellt, leitet sich aus diesem Grund ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 PCS ab. Betrachtet man die Ergebnisse zur Lebensqualität anhand des SF-36 Summenscores psychische Gesundheit (MCS), so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Einzelergebnisse der Studie IM103008 zeigen jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI zu Monat 36. BMS leitet für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 MCS keinen Zusatznutzen ab. Das krankheitsübergreifende Messinstrument SF-36 wurde in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien der Langzeitbeobachtung über mehrere Jahre hinweg eingesetzt. Das einschneidende Erlebnis der Transplantation und der damit verbundene Wegfall der Dialysepflicht stellt per se eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Patienten dar. Vermutlich ordnet deshalb der Patient die Verbesserung der Lebensqualität nicht dem Effekt der Immunsuppression nach der Transplantation zu. Eine Differenzierung von Behandlungsunterschieden, die darüber hinaus auftritt, ist daher generell schwierig zu erfassen und wird vermutlich eher unterschätzt. Dennoch zeigen die Patienten im Behandlungsarm Belatacept-LI im Vergleich zum Behandlungsarm Ciclosporin A eine

eindeutig verbesserte Lebensqualität, wodurch also insgesamt ein Zusatznutzen unter einer Behandlung mit Belatacept vorliegt. Als Haupteinflussfaktoren auf die Lebensqualität nach Organtransplantation sind in der Literatur zusammenfassend die Transplantatfunktion, Begleiterkrankungen des Patienten, Medikamenten-Nebenwirkungen, die Erwerbstätigkeit, die psychische Grundstruktur des Patienten sowie sein soziales und ökonomisches Umfeld bekannt. Auch aktuelle Analysen der Studien IM103008 und IM103027 konnten zeigen, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem signifikanten Rückgang der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist. Obwohl beide Zulassungsstudien zeigten, dass eine Behandlung mit Belatacept die Nierenfunktion aufrecht erhält, konnten aufgrund der zu kleinen Patientenzahlen keine aussagekräftigen Vergleiche in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als eine Funktion des CKD-Stadiums gezogen werden.

### **Endpunkte zu Nebenwirkungen**

Für die Endpunkte **posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)**, **Malignitäten** und **Infektionen** zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept-LI und der Vergleichstherapie Ciclosporin A. Auch die Ergebnisse aus den Einzelstudien belegen keinen signifikanten Vorteil für eine der beiden Therapien. Damit ergibt sich für Belatacept-LI weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen gegenüber der zVT hinsichtlich dieser Endpunkte.

Die Meta-Analyse des Endpunkts **Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)** zeigt zu Monat 36 eine Tendenz zu weniger Ereignissen unter Behandlung mit Belatacept-LI im Vergleich zu Therapie mit Ciclosporin A. Auch in der Meta-Analyse zu Monat 84 wird eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre) im Behandlungsarm Belatacept-LI sichtbar. Gesamtschätzer als auch die Effektschätzer der einzelnen Studien zeigen zu beiden Zeitpunkten keinen signifikanten Vorteil für den Behandlungsarm Belatacept-LI, wodurch sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen im Vergleich zur zVT ergibt.

Die Meta-Analysen der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** und der **Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen** zeigen zu Monat 36 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der heterogenen Datenlage werden beide Endpunkte zusätzlich getrennt für die Einzelstudien betrachtet. In der Studie IM103008 zeigt sich unter Behandlung mit Belatacept-LI eine statistisch signifikant niedrigere Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (58% vs. 68,3%; RR [95%-KI]: 0,85 [0,74; 0,98]) und eine geringere Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (7,1% vs. 14,5%; RR [95%-KI]: 0,49 [0,28; 0,87]). Damit lässt sich zwar für die Gesamtpopulation der ECD- und SCD-Transplantatempfänger kein Zusatznutzen von Belatacept in Bezug auf die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ableiten, für **Patienten mit einem SCD-Transplantat**, ergibt sich jedoch ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.



### ***Ergebnisse aus Subgruppenanalysen***

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Status zu PRA und Region demonstrieren eine überwiegend homogene Datenlage. Insgesamt ergeben sich keine relevanten Ergebnisse, die eine nach Subgruppen getrennte Nutzenbewertung erforderlich machen würde.

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

#### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

##### ***Vergleich Patientencharakteristika und Spenderkriterien (eingeschlossene Studien vs. deutsche Versorgungsrealität)***

Im Rahmen seiner externen stationären Qualitätssicherung zum Leistungsbereich Nierentransplantation veröffentlicht das AQUA-Institut in seinen jährlichen Berichten zusätzlich zu sogenannten Qualitätsindikatoren eine Basisauswertung, die deskriptive Daten nierentransplantierte Patienten aller deutschen Transplantationszentren einschließt. Da in der jährlichen Bundesauswertung NTX – Nierentransplantation des AQUA-Instituts nicht alle Information für eine Untersuchung der Vergleichbarkeit in der notwendigen Detailtiefe bzw. der interessierenden Population öffentlich zugänglich sind, erfolgte eine spezielle Datenanfrage.

Diese umfasste deskriptive Auswertungen zu den Basisdaten der Bundesauswertungen NTX - Nierentransplantation aus den Jahren 2012 und 2013, im folgenden „Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts“ genannt.

Diese Auswertungen berücksichtigten speziell diejenigen Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation in Deutschland erhalten haben und der Zulassung für Belatacept entsprechen. Darin wird eine Charakterisierung der Patientenpopulation in Deutschland getrennt nach Spenderkriterien vorgenommen. Die Kriterien zur Differenzierung der Spender wurden analog zu den Einschlusskriterien der Studien IM103008 und IM103027 gewählt.

Durch die Einteilung der Patientenpopulation in Deutschland nach Spenderkriterium kann somit ein deskriptiver Vergleich der Patientencharakteristika (Alters- und Geschlechterverteilung) der beiden Belatacept-Studien IM103008 und IM103027 mit den Patientenpopulationen der SCD- bzw. ECD-Transplantatempfänger in Deutschland durchgeführt werden.

##### ***Vergleich der Studienpopulation mit der deutschen Versorgungsrealität bezüglich des Spenderkriteriums***

Die Verteilung der Spendertransplantate (Spendertyp postmortal/ lebend) in Deutschland aus dem Jahr 2013 veranschaulicht, dass die Einzelbetrachtung der Studie IM103027 nicht ausreicht, um die deutsche Versorgungsrealität repräsentativ abzubilden, da die Studie

ausschließlich Patienten mit einem Transplantat eines postmortalen Spenders einschloss. Im Gegensatz dazu enthält die Studie IM103008 sowohl postmortale (43,4%) als auch lebende (56,6%) Spender. Es zeigt sich, dass die aus beiden Studien IM103008 und IM103027 zusammengefasste Studienpopulation mit einem Lebendspenderanteil von 31,4% sehr gut den Anteil lebender Spender der deutschen Versorgungsrealität (33,7%) widerspiegelt.

#### *Vergleich der Studienpopulation mit der deutschen Versorgungsrealität bezüglich der Altersverteilung*

Die Altersverteilungen der Patienten in den Studien IM103008 bzw. IM103027 entsprechen nicht exakt der Altersverteilung der Population der Transplantatempfänger in Deutschland. Während die Patienten in der Studie IM103008 (43,0 Jahre) im Mittel zu jung verglichen mit den Patienten in Deutschland (51,9 Jahre) waren, zeigt sich in der Studie IM103027 (55,9 Jahre) ein zu hoher Altersdurchschnitt. Dies ist letztlich wiederum mit der Zerteilung der Gesamtstudienpopulation durch das Spenderkriterium zu begründen.

Berücksichtigt man das Spenderkriterium SCD aus der Studie IM103008 und vergleicht die Studienpopulation mit der entsprechenden Patientenpopulation mit einem SCD-Transplantat aus den Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts - Erfassungsjahr 2013, zeigt sich, dass die Patientengruppen hinsichtlich ihrer Altersverteilung eine hohe Übereinstimmung haben.

Lässt man das Spenderkriterium, das in Deutschland und im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant keine Anwendung findet, außer Acht, und betrachtet die zusammengesetzte Population der Studien IM103008 und IM103027, entspricht sie der Altersverteilung der Patienten in Deutschland weitgehend.

#### *Zusammenfassende Einschätzung zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext*

Der deskriptive Vergleich der Charakteristika der Studienpopulationen aus IM103008 und IM103027 mit denen der in Deutschland transplantierten Patienten (Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts) zeigt eine für klinische Prüfungen der Phase-III ungewöhnlich gute Übereinstimmung. Innerhalb der Einzelstudien ergab sich eine weitgehend vergleichbare Altersverteilung und auch die Verteilung der übrigen Merkmale war ähnlich.

Für nahezu alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zeigten sich die beobachteten Effekte konstant über alle betrachteten Subgruppen hinweg. Es ergaben sich nur wenige Hinweise auf etwaige Effektmodifikationen. Hinweise auf eine Effektmodifikation könnten einer Übertragbarkeit in Frage stellen, insbesondere dann, wenn die Verteilung des entsprechenden Merkmals in den RCTs von der Verteilung in der Population in Deutschland abweicht. Für den vom G-BA explizit genannten Faktor „Alter der Transplantatempfänger“ ließen sich solche Effekte nicht nachweisen. Im Gegenteil, die größeren Behandlungseffekte zeigten sich in der Patientengruppe der älteren Patienten, was die Befürchtung widerlegt, die Effekte ließen sich durch das ungewöhnlich junge Alter der Transplantatempfänger in den Studien erklären.

Anhand einer direkten Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter konnte gezeigt werden, dass die Effekte von Belatacept unter Berücksichtigung der Altersstruktur der in Deutschland transplantierten Patientenpopulation robust sind, d. h. im Wesentlichen unverändert bleiben.

Jede der beiden Studien IM103008 und IM103027 für sich alleine gesehen kann aufgrund der Zweiteilung der Gesamtstudienpopulation durch das Spenderkriterium nicht repräsentativ für die Patientenpopulation in Deutschland sein. Eine deskriptive Gegenüberstellung der Charakteristika der Studienpopulationen und der Charakteristika der in Deutschland nierentransplantierten Patienten zeigte, dass die aus beiden Studien zusammengesetzte Population hinsichtlich ihrer Spenderkriterien und Patientencharakteristika der deutschen Versorgungsrealität nahekommt.

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

Die Überlegenheit von Belatacept gegenüber CNI in der immunsuppressiven Dauertherapie nach Nierentransplantation gründet sich nach derzeitigem Kenntnisstand auf drei Medikament-Eigenschaften:

1. Absenz von Organtoxizität – insbesondere Nephrotoxizität.
2. Absenz pharmakokinetischer Interaktionen durch das hepatische Cytochrom P450 3A4
3. Verbesserte Therapiekontrolle und Vermeidung von Einnahmefehlern

### ***Pharmakokinetische Interaktion***

Die Vielzahl pharmakokinetischer Interaktionen stellt ein erhebliches Problem in der immunsuppressiven Therapie mit CNI- und mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) dar. Diese werden größtenteils durch das enterale und das hepatische Cytochrom P450 A4-System verstoffwechselt. Medikamente, die auch in der Transplantationsmedizin häufig eingesetzt werden müssen (Antibiotika, antifungale Substanzen, Antihypertensiva, Antikonvulsiva, Cholesterin-senkende Medikamente), sind Induktoren oder Hemmstoffe des Cytochrom P450 3A4-Systems und können die Blutkonzentrationen der genannten Immunsuppressiva erhöhen oder erniedrigen – mit der Gefahr von vermehrter Toxizität oder von Abstoßungsreaktionen. Angesichts des großen Bedarfs an Nierentransplantationen ist das ultimative Ziel der Immunsuppression, ein funktionsfähiges Organ und seinen Träger so lang als möglich am Leben zu erhalten. Auch Nahrungsbestandteile (z. B. Grapefruitsaft) verändern die Aktivität des Cytochrom (CYP) P450 3A4 - Systems. Im Gegensatz zu anderen Therapeutika ist Belatacept voraussichtlich nicht durch die Cytochrom P450-Enzyme und Uridindiphosphat (UDE)-Gluconyltransferase metabolisiert. Hierdurch sind die für CNI typischen

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die eine optimale Immunsuppression zusätzlich zur medikamentösen Behandlung weiterer für diese Patientengruppe typischer Erkrankungen erschweren, nicht zu erwarten. Dies stellt sowohl in der Akut- als auch in der Dauertherapie nach Nierentransplantation einen deutlichen Vorteil dar. Genaue Zahlen über Organschäden oder Transplantatverluste liegen nicht vor, es existieren Berichte über Toxizität, Transplantatverlust und Tod von Patienten infolge pharmakokinetischer Interaktionen. Bestehende Daten aus den klinischen Studien einschließlich einer Wechselwirkungsstudie mit Substraten von CYP1A2 (Coffein), CYP2C9 (Losartan), CYP2D6 (Dextromethorphan), CYP3A (Midazolam) und CYP2C19 (Omeprazole) legen den Schluss nahe, dass eine Belatacept-basierte immunsuppressive Therapie überwiegend frei von pharmakokinetischer Interaktion ist und somit auch unter diesem Aspekt vorteilhaft für Patienten nach Nierentransplantation.

### *Compliance*

Unzuverlässige Medikamenteneinnahme („mangelnde Medikamenten-Compliance“) ist eine Ursache für Transplantatverluste, insbesondere in der Phase der ambulanten Nachsorge (siehe Modul 3). Belatacept wird während der gesamten Therapiedauer unter ärztlicher Kontrolle und unter Aufsicht durch medizinisches Fachpersonal appliziert, da es sich um eine intravenöse Gabe handelt. Dadurch ist mangelnde Medikamenten-Compliance bei dieser Behandlung mit größtmöglicher Sicherheit ausgeschlossen. Da die Behandlung mit CNI und mTOR ebenfalls engmaschige Kontrollen beim Arzt mit Blutentnahmen erfordert, stellt die 30-minütige intravenöse Gabe in 4-wöchigem Intervall keine zusätzliche Belastung dar. Durch die regelmäßige intravenöse Gabe ist sichergestellt, dass weitere Parameter (z. B. Leberwerte, Lipide) regelmäßig durch den behandelnden Arzt untersucht und überwacht werden können. Insofern trägt der Applikationsmodus unterstützend zum Erreichen besserer Langzeitergebnisse bei.

### **Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zur zVT Ciclosporin A**

Die zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien IM103008 und IM103027 weisen eine hohe methodische Qualität auf, sie zeigen eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und ein niedriges Verzerrungspotenzial. Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Belatacept bei de novo nierentransplantierten Patienten**. Im Wesentlichen ist der Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit Ciclosporin A begründet durch die statistisch signifikante Verbesserung des Patienten- und Transplantatüberleben für Patienten mit einem SCD-Transplantat, die signifikant verbesserte Nierenfunktion (quantifiziert durch cGFR) und einem statistisch signifikanten Vorteil im Sinne einer Reduktion der schwerwiegenden Folgekomplikation Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 für SCD- und ECD-Transplantatempfänger. Außerdem zeigt sich eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PCS). Darüber hinaus zeigt sich für Patienten mit einem SCD-Transplantat ein Zusatznutzen im Sinne einer Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Reduktion der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Bei keinem der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zeigt sich ein geringerer Nutzen von Belatacept im Vergleich zur zVT.

Die Möglichkeit einer de novo-Therapie mit Belatacept bedeutet erstmalig die Erfüllung des hohen therapeutischen Bedarfs nach einer komplett CNI-freien Therapie. 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.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

### Hintergrund

Im Juni 2011 erhielt Belatacept (Nulojix™), ein biologisch hergestelltes Arzneimittel zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, die Zulassung der Europäischen Kommission. Belatacept ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) zugelassen. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, dem Belatacept basierten Regime einen Interleukin-(IL)-2 Rezeptorantagonisten hinzuzufügen. Belatacept ist kontraindiziert bei Transplantatempfängern, deren Epstein-Barr-Virus (EBV)-Serologie negativ oder unbekannt ist.

BMS hat für Belatacept am 14. Juli 2011 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt, das nach der Übergangsregelung auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft wurde und abschließend am 16. Januar 2012 eingereicht wurde. Nachdem das IQWiG in seiner Nutzenbewertung einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zVT Ciclosporin A festgestellt hatte, sprach auch der G-BA Belatacept einen Zusatznutzen zu, beschränkte seinen Nutzenbeschluss jedoch zeitlich mit der Begründung, die Studienpopulationen der beiden zugrunde liegenden Belatacept-Studien IM103008 (BENEFIT) und IM103027 (BENEFIT-EXT) seien nur als „bedingt repräsentativ“ für die Patientenpopulation in

Deutschland anzusehen (7). Der G-BA geht daher von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland aus.

In einer Beratung zur zVT für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung, benannte der G-BA erneut Ciclosporin A als zVT und erklärte, dass eine Re-Analyse der Zulassungsstudien IM103008 und IM103027 grundsätzlich geeignet sei, die Frage der Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu adressieren (8).

Daraus ergeben sich folgende wissenschaftlichen Fragestellungen:

### **Wissenschaftliche Fragestellungen**

#### *Primäre Fragestellung*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und einer MPA zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei de novo nierentransplantierten erwachsenen Patienten gegenüber der zVT Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolat-Mofetil (MMF) entsprechend dem aktuellen Stand. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCTs. Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation Nierentransplantation sind Mortalität, Transplantatverlust, Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert), Nierenfunktion, Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, kardiorenale Erkrankungen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, PTDM, PTLD, Malignitäten und Infektionen.

#### *Sekundäre Fragestellung*

Darüber hinaus setzt sich dieses Dossier mit der sekundären Fragestellung, der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Belatacept-Studien auf den deutschen Versorgungskontext, auseinander. Unsicherheiten hierüber waren der Grund für die Befristung des positiven Beschlusses zum Zusatznutzen von Belatacept. Insbesondere das junge Alter der Transplantatempfänger der Studie IM103008 wurde hierbei kritisch gesehen.

Die Bewertung berücksichtigt somit neben aktuellen Daten zu Belatacept die Erfordernisse der neuen Dossievorlage und die Gründe für die Befristung.

Gleichzeitig mit der Wiedereinreichung des Dossiers wurde die Benefit Longterm Extension (84 Monate) Studie beendet und die Daten im Dossier dargestellt. Eine Type II Variation wird bei der EMA eingereicht und bewertet werden. Diese Daten werden dann in die Fachinformation mit aufgenommen werden.

### **Population (Transplantatempfänger)**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention sind erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre), die eine de novo-Nierentransplantation erhalten haben. Gemäß Angaben in der Fachinformation müssen Patienten, die mit Belatacept behandelt werden, seropositiv bezüglich EBV sein.

Bei kombinierten Organtransplantationen (Niere/ Pankreas, Niere/ Herz, Niere/ Leber) weichen Auswahl und Dosierung der immunsuppressiven Medikamente und der Begleitmedikation wesentlich von den Standards der isolierten Nierentransplantation ab. Dies gilt ebenso für die Standards der Überwachung der Transplantatfunktion, die Diagnostik und die Therapie von Abstoßungsreaktionen. Deshalb ist es unter wissenschaftlichen sowie klinischen Aspekten geboten, eine Beschränkung der Patientenpopulation auf „Isolierte Nierentransplantation“ vorzunehmen.

### Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist Belatacept (Nulojix™). Nulojix™ 250 mg ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und wird im zeitlichen Verlauf in unterschiedlicher Dosierung verabreicht (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Dosierung von Belatacept bei Nierentransplantatempfänger

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

In der klinischen Entwicklungsphase wurde Belatacept sowohl als more intensive regimen (MI) als auch less intensive regimen (LI) getestet. In dieser Nutzenbewertung werden Ergebnisse der zugelassenen Dosierung, entsprechend der LI-Gruppe, im Vergleich zur zVT, betrachtet. Gleichwohl ist anzumerken, dass sich die LI- und MI-Therapieregime ausschließlich in der Dauer der Einleitungsphase (12 Wochen gegenüber 24 Wochen) und der Dosierungsfrequenz während der Einleitungsphase (zusätzliche Dosis zu Woche 6 und Woche 10 im MI-Arm) unterscheiden (9). Nach 24 Wochen sind beide Therapieregime in Dosierung und Dosierungsfrequenz identisch. Der MI-Behandlungsarm eignet sich insofern bei der Betrachtung von Langzeitergebnissen als Unterstützung für die Ergebnisse des LI-Behandlungsarms.

Ciclosporin A wurde in den Phase-III-Studien gemäß der Fachinformationen in Tagesdosen (getrennt in zwei Einzeldosen) von initial  $7\pm 3$  mg/kg angewandt. Im ersten Monat war der angestrebte Trough-Level 150-300 ng/ml, nach dem ersten Monat wurde ein Serum Trough Level von 100-250 ng/ml angestrebt (2, 5).

### Patientenrelevante Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

- Verlängerung des Überlebens (Mortalität)



- Mortalität
- Verringerung der Symptome (Morbidität) bzw. Folgekomplikationen
  - Transplantatverlust
  - Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)
  - Nierenfunktion (anhand gemessener bzw. errechneter glomerulärer Filtrationsrate (GFR))
  - Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5
  - Kardioresnale Erkrankungen
  - Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - SF-36 (krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität): Summenscores körperliche Gesundheit sowie psychische Gesundheit
- Verringerung der Nebenwirkungen
  - Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, Todesfall aufgrund eines unerwünschten Ereignisses)
  - Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)
  - Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)
  - Malignitäten
  - Infektionen

Diese Endpunkte umfassen diejenigen, die der G-BA im vorangehenden Bewertungsverfahren für seinen Beschluss herangezogen hat. Gemäß aktuellem Stand ergaben sich keine Änderungen im Hinblick auf zusätzliche Endpunkte oder die Einschätzung der Patientenrelevanz der oben genannten Endpunkte. Eine Diskussion der Patientenrelevanz ist in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden.

### **Studientypen**

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

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

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

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Ziel der Anwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Selektionskriterien grenzen die einzuschließenden Studien in Bezug auf folgende Kriterien ein: Population, Intervention, Vergleichstherapie, Outcome und Studiendesign (10).

Die zu bewertende Intervention ist Belatacept in der zulassungsrelevanten LI-Dosierung. Die Vergleichsintervention ist Ciclosporin A. In die Nutzenbewertung werden Studien mit erwachsenen Patienten nach de novo-Nierentransplantation eingeschlossen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte ausgewertet.

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

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patienten (P)*	Erwachsene Patienten nach de novo-Nierentransplantation, die überwiegend seropositiv bezüglich EBV sind	E1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne Nierentransplantation (healthy volunteers; andere Indikation)</li> <li>• Keine Erwachsenen (d. h. Patienten &lt;18 Jahre)</li> <li>• Keine de novo-Patienten (z. B: Switch Patienten)</li> <li>• Überwiegend seronegativ bezüglich des EBV-Status bzw. unbekannter EBV-Status</li> </ul>	A1
Intervention (I)	Prüfintervention: Behandlung mit Belatacept LI	E2	Behandlung mit Belatacept MI	A2
Kontrollgruppe (C)	Vergleichsintervention: Behandlung mit Ciclosporin A	E3	Andere Vergleichsintervention, z. B. Tacrolimus	A3
Endpunkte (O)	Mindestens <b>einer</b> der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Transplantatverlust</li> <li>• Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)</li> <li>• Nierenfunktion anhand gemessener/berechneter GFR</li> <li>• Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5</li> <li>• Kardiorenale Erkrankungen</li> <li>• Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse</li> <li>• PTDM</li> <li>• PTLD</li> <li>• Malignitäten</li> <li>• Infektionen</li> </ul>	E4	Kein Endpunkt oder andere Endpunkte werden berichtet	A4
Studientyp	RCTs	E5	Keine RCTs	A5
Studiendauer	Mindestens 12 Monate	E6	Unter 12 Monaten	A6
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	Kein Bericht verfügbar, Conference Abstracts, Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	A7

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
* Patient ist Transplantatempfänger. CKD: Chronic Kidney Disease, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EBV: Epstein-Barr-Virus; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; LI: less intensive regimen; MI: more intensive regimen; PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLT: posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In die Nutzenbewertung werden RCTs herangezogen (gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) §5). Hierbei gibt es weder Beschränkungen hinsichtlich der klinischen Phase (Phase-II oder -III), noch Beschränkungen bzgl. der Studiendauer oder hinsichtlich Kriterien in Bezug auf die Spender der transplantierten Organe.

Die Wahl der Selektionskriterien wird wie folgt begründet:

Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation und Intervention (LI-Dosierung) ergibt sich aus der Zielpopulation bzw. Dosierung, für die Belatacept zugelassen ist (Fachinformation (9) (E1/E2)). Die Kontrollgruppe entspricht der zVT, die vom G-BA im Beratungsgespräch am 14. April 2011 (Beratungsanforderung: 2011-B-007) festgelegt und im Beratungsgespräch vom 08. Mai 2013 (Beratungsanforderung: 2013-B-008) bestätigt wurde (E3) (8, 11). Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar (E4). Da diese Endpunkte alle im Rahmen von RCTs beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium (E5) die Nutzenbewertung auf RCTs ein, da RCTs, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Hinsichtlich der Beobachtungsdauer (E6) gilt eine Mindestbeobachtungsdauer von 12 Monaten entsprechend den Empfehlungen der European Medicines Agency (EMA) zur Durchführung klinischer Studien in der Immunsuppression nach Organtransplantation (12). E7 ergibt sich aus dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT Kriterien) (10).

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Belatacept durchgeführt und im Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und

separat angewendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Eine Einschränkung auf RCTs wurde mithilfe validierter Filter vorgenommen (13). Als Suchplattform diente OVID. Die Liste, der im Volltext ausgeschlossenen Publikationen, ist im Anhang 4-C aufgeführt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle*

*Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Zur Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Belatacept wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien im Anwendungsgebiet Nierentransplantation durchgeführt. Dabei wurden folgende Studienregister mit einer an das jeweilige Portal angepassten Strategie berücksichtigt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))
- European Union (EU) Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu))
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organisation (WHO): <http://apps.who.int/trialsearch/>)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>).

Die detaillierten Suchstrategien sowie deren Ergebnisse werden im Anhang 4-B dargestellt. Die Listen der ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgeführt.

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

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

Alle über die Studienregistersuche und die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Studien wurden anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) nach Titel und Abstract von zwei Reviewern unabhängig voneinander selektiert und bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder begründet ausgeschlossen. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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



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

### **Datenextraktion**

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

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Das Verzerrungspotenzial jeder der eingeschlossenen Studien wurde bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V vom 18. Dezember 2008 (zuletzt geändert am 19. Juni 2014, (14)) wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

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

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnistgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

#### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

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

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

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

Im vorliegenden Dossier werden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika decken die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Der Patientenfluss in den Einzelstudien wird mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt (10).

---

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

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

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

#### Charakteristika der Transplantatempfänger (Patienten) und -spender

Die Studienpopulationen werden durch demografische und krankheitsspezifische Daten der Transplantatempfänger (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, Anzahl vorangegangene Transplantationen, prozentualer Anteil an PRA) und durch die Zahl der Studienabbrecher im Zeitverlauf beschrieben. Neben den Charakteristika der Transplantatempfänger, werden auch die der Transplantatspender anhand von Alter, Geschlecht, Spendertyp, primäre Todesursache, kalte Ischämiezeit und Serum-Kreatinin beschrieben.

Eine Gegenüberstellung der Charakteristika der Studienpopulationen und der Charakteristika der in Deutschland nierentransplantierten Patienten erfolgt deskriptiv. Basis für die Charakterisierung der Patientenpopulation im deutschen Versorgungskontext (im Sinne einer in Deutschland transplantierten Patientenpopulation) sind die Daten aus dem aktuellen AQUA-Report (Bundesauswertung 2013. NTX – Nierentransplantation, (15)). 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. Entsprechend bestehen hier verlässliche Datenquellen zur Zahl der transplantierten Organe in Deutschland, die alle Transplantate erfassen. Diese Qualitätsreports für die Nierentransplantation enthalten Basisdaten zu Empfängern und Spendern, zu der initialen Immunsuppression und Patientendaten von dem Zeitpunkt der Transplantation bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung.

**Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

Alle nachfolgend aufgeführten Zielgrößen stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar, da sie abbilden

- ob der Patient überlebt bzw. ob das Transplantat überlebt,
- wie der Patient fühlt,
- wie der Patient seine Funktionen und Aktivitäten im täglichen Leben wahrnehmen kann.

***Mortalität/ Transplantatverlust/ Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)***

Tod oder Transplantatverlust gelten als die bedeutendsten medizinischen Ereignisse, die einem Transplantationspatienten zustoßen können. Mortalität und Transplantatverlust werden in dieser Nutzenbewertung sowohl separat als auch als kombinierter Endpunkt (Patienten- und Transplantatüberleben) betrachtet. Wie in den IQWiG-Methoden zu kombinierten Endpunkten gefordert, stellen die Einzelkomponenten patientenrelevante Endpunkte dar und sind von ähnlicher Schwere (16). Darüber hinaus ist der kombinierte Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben im klinischen Alltag interpretierbar (Überleben mit einem funktionierenden Organ). Durch das Transplantatüberleben wird dem Patienten der Versorgungsalltag erheblich erleichtert, da die Notwendigkeit der Dialyse oder eine erneute Transplantation entfällt. Daher kann auch dieser kombinierte Endpunkt als patientenrelevant eingestuft werden.

Die Operationalisierung der Endpunkte Mortalität/ Transplantatverlust/ Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten mit Tod oder Transplantatverlust im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. Für die Langzeitdaten, die auch die Extensionsphase einschlossen (bis Monat 84) wurden time-to-event Analysen (Cox-Regression, Kaplan-Meier-Methodik) verwendet. Diese statistischen Verfahren beziehen in ihrer Methodik die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern der Individuen ein und berücksichtigen zu den einzelnen Ereigniszeitpunkten lediglich die Anzahl der Patienten unter Risiko. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip (Berücksichtigung der Ergebnisse aller randomisierten Patienten und Auswertung gemäß Randomisierung). Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

***Nierenfunktion (gemessen anhand der GFR)***

Die GFR gilt im klinischen Alltag als eine zuverlässige und valide Größe zur Einschätzung der Nierenfunktion, insbesondere zur Verlaufsbeurteilung bei bekannter Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation. Anders als die Biopsie, die lediglich einen kleinen Ausschnitt des Nierengewebes beurteilt und somit einem Stichprobenfehler unterliegen kann, bildet die GFR den Funktionsstatus der Niere gesamtheitlich ab. Sie wird verwendet zur Klassifizierung von Nierenfunktionsstörungen, sowie zur Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (17). Ein Abfall der GFR ist direkt assoziiert mit dem Nachlassen der Nierenfunktion (17). Die GFR entscheidet somit aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über den weiteren Therapieverlauf, z. B. nötige Therapieveränderungen bis hin zur Redialyse.

Darüber hinaus ist eine niedrige GFR als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtmortalität zu verstehen (18). Des Weiteren gilt die GFR inzwischen als der verlässlichste und robusteste Parameter der frühen Post-Transplantations-Phase im Hinblick auf das Langzeitüberleben des Transplantats (19-24). Auch konnte mit unterschiedlichen Methoden nachgewiesen werden, dass die GFR direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, weswegen sie als patientenrelevant einzustufen ist (25, 26).

Die Operationalisierung des Endpunktes Nierenfunktion erfolgte einerseits anhand der mGFR, welche bis Monat 24 erhoben wurde. Zum anderen erfolgte dies anhand der cGFR, welche mittels Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel berechnet wird (27) und bis Monat 84 erhoben wurde. Für Patienten, die verstarben oder Transplantatverlust erlitten, wurde der fehlende Wert der cGFR mit 0 imputiert. Die cGFR findet allgemeine Anwendung im klinischen Alltag. Ergebnisse zur cGFR sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der Einsatz dieser Formel zur Bestimmung der Nierenfunktion anhand der GFR wird von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) im Einklang mit den Leitlinien der National Kidney Foundation (NKF) und der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) empfohlen, da sie bisher die valideste Vorhersage bei Patienten mit einer GFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ab Stadium 3) und erhöhten kardiovaskulären Risiko ermöglicht (28). Für mGFR und cGFR war im statistischen Analyseplan zur Bestimmung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen ein Analysis of Variance (ANOVA)-Modell mit 97,3%-Konfidenzintervall (KI) geplant. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

#### ***Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5***

Der Schweregrad der Niereninsuffizienz wird mit der Klassifizierung der NKF in fünf Stadien eingeteilt (29). Eine schwere Niereninsuffizienz vom CKD-Stadium 4 (GFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder CKD-Stadium 5 (GFR  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) geht mit erheblichen funktionellen und strukturellen Nierenschädigungen einher (30). Ein Patient im Stadium 4 leidet u. a. an Appetitlosigkeit, Erbrechen, Übelkeit, Nervenschmerzen, Juckreiz und Knochenschmerzen (31). Im Stadium 5, auch als terminale Niereninsuffizienz bezeichnet, ist zur Lebenserhaltung ein Nierenersatzverfahren (z. B. Dialyse) unabdingbar. Durch diese schwerwiegenden Symptome und die Dialyse wird die Lebensqualität des Patienten erheblich eingeschränkt. Das Ausmaß der chronischen Nierenerkrankung wird als Parameter zur Abschätzung des renalen und damit einhergehenden kardiovaskulären Risikos klassifiziert (30). Patienten mit einer fortgeschrittenen, chronischen Niereninsuffizienz besitzen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und neigen zu einer erhöhten Arteriosklerosebildung. Dialysepatienten leiden häufig unter Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, Restless-legs-Syndrom, obstruktive Schlafapnoe usw.) (30). Die mit der Schwere einhergehenden Symptome der Niereninsuffizienz und Risiken für Folge- bzw. Begleiterkrankungen sind von erheblicher Patientenrelevanz.

Die Operationalisierung des Endpunktes Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die sich im Zeitraum zwischen

Randomisierung und Monat 36 mindestens einmal im CKD-Stadium 4 oder 5 befanden. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase (bis Monat 84) wurden time-to-event Analysen (Cox-Regression, Kaplan-Meier-Methodik) verwendet. Diese statistischen Verfahren beziehen in ihrer Methodik die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern der Individuen ein und berücksichtigen zu den einzelnen Ereigniszeitpunkten lediglich die Anzahl der Patienten unter Risiko. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip (Berücksichtigung der Ergebnisse aller randomisierten Patienten und Auswertung gemäß Randomisierung). Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

### ***Kardiorenale Erkrankungen***

Eine eingeschränkte Nierenfunktion und Herzinsuffizienz hängen eng miteinander zusammen, wobei zwischen einer akuten und einer chronischen kardiorenenalen Erkrankung unterschieden werden kann. Das sogenannte kardiorenale Syndrom nach Ronco (32) definiert diese wie folgt: Eine akute Verschlechterung der Herzfunktion führt zu einem akuten Nierenversagen bzw. eine chronische Herzinsuffizienz zu einer chronischen und potentiell irreversiblen Niereninsuffizienz (33). Das gleichzeitige Auftreten dieser Erkrankungen erfordert eine intensivierete Überwachung des Patienten und optimierte medikamentöse Therapie, wobei zusätzlich die Verbesserung der Lebensqualität ein Behandlungsziel darstellt (34). Da zudem die Einschränkung der Nierenfunktion ein Prädiktor der Mortalität ist, ist dieser Endpunkt insgesamt als patientenrelevant einzustufen.

Die Operationalisierung des Endpunktes Kardiorenale Erkrankungen zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens eines der Ereignisse Transplantatverlust, nicht-tödlich verlaufender Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod hatten. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase (bis Monat 84) wurden time-to-event Analysen (Cox-Regression, Kaplan-Meier-Methodik) verwendet (siehe auch Ausführungen zum Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5). Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

### ***Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität***

Als kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod und Revaskularisierungen definiert. Die Vermeidung dieser Ereignisse stellen patientenrelevante Therapieziele dar. Die Validität ist gegeben aufgrund der Betrachtung adjudizierter Ereignisse. Es wird empfohlen, kardiovaskuläre Erkrankungen mittels geeigneter Diagnoseverfahren zu erfassen und entsprechend intensiv zu therapieren (35). Da Morbidität und Mortalität per se patientenrelevant sind (14), kann auch die spezifische kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als patientenrelevant eingestuft werden.

Die Operationalisierung des Endpunktes Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens eines der Ereignisse Herzinfarkt, ischämischer

Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod oder Revaskularisierung hatten. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase (bis Monat 84) wurden time-to-event Analysen (Cox-Regression, Kaplan-Meier-Methodik) verwendet (siehe auch Ausführungen zum Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5). Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Zur Beurteilung des patientenrelevanten Therapieziels Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-36 (krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) berücksichtigt. Der Fragebogen besteht aus 36 Fragen, die folgende acht Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfassen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und mentales Wohlbefinden (36). Die erstgenannten vier Bereiche werden zudem im Summenscore körperliche Gesundheit PCS und die letztgenannten vier im Summenscore psychische Gesundheit MCS zusammengefasst. Die Anwendung des SF-36 bei der Beurteilung der Belastung von Patienten und beim Vergleich krankheitsspezifischer Orientierungswerte im Vergleich zu Normwerten in der Allgemeinbevölkerung ist in Deutschland validiert (37).

Die Operationalisierung der Summenscores PCS und MCS des SF-36 erfolgte anhand der adjustierten mittleren Veränderung zwischen Randomisierung und Monat 36 (für ITT-Population) bzw. Monat 60 (für Population in der Extensionsphase [*long-term-extension* (LTE)-Population]) mittels ANOVA-Modell. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive 95%-KI berechnet. Fehlende Daten wurden mittels Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Methode imputiert. Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie die Anzahl der Todesfälle aufgrund eines unerwünschten Ereignisses bilden die Sicherheit und die Verträglichkeit der Intervention ab. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann zu einer Verringerung der Therapieadhärenz und damit zur Verringerung der therapeutischen Wirksamkeit führen. Ein Behandlungsabbruch kann für immunsupprimierte Patienten weitreichende Folgen, wie beispielsweise Transplantatverlust oder Tod, nach sich ziehen. Unerwünschte Ereignisse werden im Rahmen der Nutzenbewertung generell als patientenrelevant eingestuft.

Die Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse (in den o. g. Subkategorien) zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens eines der jeweiligen Ereignisse hatten. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase (bis Monat 84) wurden zeitadjustierte

Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre) verwendet, um unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen zu berücksichtigen. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

### ***Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)***

Das Neuaufreten einer Glucose-Stoffwechselstörung nach Transplantation gehört zu den schwerwiegendsten Langzeitkomplikationen und beeinträchtigt die Lebensqualität des Transplantatempfängers enorm. Daten einer Meta-Analyse berichten eine Häufigkeit des PTDM von 2%-50% im ersten Jahr nach der Nierentransplantation (38). Die Patienten benötigen eine Einstellung ihrer diabetischen Stoffwechsellage mit Auswirkung auf die immunsuppressive Behandlung und auf die Begleitmedikation. Dafür sind eine häufige Überprüfung und Adaptation der Therapie notwendig. PTDM ist, auch bei moderner Therapie und Therapiekontrolle, ein gut dokumentierter Risikofaktor für Transplantatverlust, kardiovaskuläre Morbidität und Tod des Patienten (39). Das Risiko für ein Organversagen bei PTDM-Patienten ist um 63% erhöht, das Todesrisiko um 87% (40). Im Rahmen der Betreuung von Nierentransplantatempfängern empfiehlt die KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) eine regelmäßige Überprüfung des Nüchternblutzuckers, des Langzeit-Blutzuckerspiegels (HbA<sub>1c</sub>) sowie die Durchführung eines oralen Glucosetoleranztests (oGTT) bei nichtdiabetischen Transplantatempfängern (35). Insgesamt wird die Lebensqualität und Lebenserwartung durch diese schwerwiegende Komplikation erheblich eingeschränkt, wodurch der PTDM als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen ist.

Die Operationalisierung des Endpunktes PTDM zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 Diabetes Mellitus festgestellt wurde, welcher jedoch zur Baseline-Visite noch nicht vorlag. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase (bis Monat 84) wurden zeitadjustierte Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre) verwendet, um unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen zu berücksichtigen. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

### ***Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)***

Das Risiko für das Auftreten von Lymphomen und PTLD ist unter immunsuppressiver Behandlung deutlich erhöht. Besonders hochdosierte Kombinationstherapien mit verschiedenen immunsuppressiven Substanzen erhöhen den Schweregrad des Erkrankungsverlaufs und können tödlich enden (41). Im Vergleich zur Normalbevölkerung liegt bei organtransplantierten Patienten eine 30 bis 50-fach höhere Häufigkeit an Lymphomen vor (42). Immunsupprimierte Patienten sollten daher engmaschig überwacht werden. Dieser Erkrankung stellt damit eine schwere, therapieassoziierte Ko-Morbidität dar und ist somit patientenrelevant.



Die Operationalisierung des Endpunktes PTLD zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, das einem der zu PTLD präspezifizierten MedDRA preferred terms zugeordnet werden konnte. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 wurden zeitadjustierte Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre) verwendet, um unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen zu berücksichtigen. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

### ***Malignitäten***

Mittels des standardisierten Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Query (SMQ) für maligne oder unspezifische Tumoren werden auftretende Malignitäten erfasst. Malignitäten stellen eine schwerwiegende Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie dar und werden vom IQWiG als patientenrelevant erachtet (43). Am häufigsten treten Malignome der Haut (41, 44) sowie Non-Hodgkin's Lymphome (41) auf. Die Häufigkeit der Malignome steigt mit zunehmender Dauer und Gesamtdosis der Behandlung mit Immunsuppressiva. Alle bösartigen Tumoren zeigen unter Langzeitimmunsuppression ein aggressiveres biologisches Verhalten (45-47). Im Vergleich zur Normalbevölkerung wird die Inzidenz von Melanomen auf 3,4-fach, die Inzidenz eines Plattenepithelkarzinom der Haut sogar 65- bis 250-fach höher geschätzt (45, 47, 48). Ziel ist es, die Entstehung von bösartigen Tumorerkrankungen möglichst früh zu erkennen und diese zu behandeln, um die Lebenserwartung sowie Lebensqualität der Patienten zu erhöhen. Es wird empfohlen, im ersten Jahr nach der Transplantation alle drei Monate und danach einmal jährlich eine klinische Kontrolle auf Lymphome durchzuführen. Eine dermatologische Kontrolle ist einmal jährlich, bei Hochrisikopatienten zweimal jährlich vorgesehen (42, 48).

Die Operationalisierung des Endpunktes Malignitäten zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 ein malignes Neoplasma gemäß SMQ für maligne oder unspezifische Tumore diagnostiziert wurde. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 wurden zeitadjustierte Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre) verwendet, um unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen zu berücksichtigen. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

### ***Infektionen***

Eine übermäßige Immunsuppression erhöht die Anfälligkeit für Infektionen, wobei bakterielle, parasitäre, virale sowie Pilzinfektionen auftreten können (41, 44). Daher sollten ausreichend lüftungstechnische und präventive Vorsichtsmaßnahmen in medizinischen Einrichtungen und im häuslichen Umfeld sowie therapeutische Maßnahmen für immunsupprimierte Patienten getroffen werden, um einen tödlichen Ausgang zu verhindern (49, 50). Diese Nebenwirkungen werden mittels SMQ für Infektionen und parasitäre Erkrankungen erfasst. Da es sich um eine schwerwiegende und häufige

Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie handelt, wird dieser Endpunkt auch vom IQWiG als patientenrelevant angesehen (43).

Die Operationalisierung des Endpunktes Infektionen zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 eine Infektion gemäß MedDRA System Organ Class (SOC) für Infektionen und parasitäre Erkrankungen diagnostiziert wurde. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 wurden zeitadjustierte Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre) verwendet, um unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen zu berücksichtigen. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip. Über die eingeschlossenen Studien hinweg wurde jeweils dieselbe Operationalisierung verwendet.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

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

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

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

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

Grundsätzlich kann eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate (Meta-Analyse) für einen bestimmten Endpunkt erfolgen, wenn die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und in den zu kombinierenden Therapieeffekten sind.

Der G-BA führte jedoch in den tragenden Gründen der ersten Nutzenbewertung zu Belatacept an, dass er es für sinnvoll erachtet, grundsätzlich eine separate Bewertung der Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) und der Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, vorzunehmen (7). Im Gegensatz dazu, sieht das IQWiG ebenso wie BMS eine meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse (Therapieeffekte) als gerechtfertigt und angemessen, vorausgesetzt die Datenlage ist homogen (16).

Im Folgenden wird eine zusammenfassende Betrachtung genau dann gewählt, wenn von einer homogenen Datenlage, im Sinne eines nicht statistisch signifikanten Heterogenitätstest ( $p > 0,2$ ), auszugehen ist. Andernfalls werden die Effektschätzer der Einzelstudien getrennt berichtet.

Die Meta-Analyse auf der Basis aggregierter Daten wird mit der Software Review Manager (RevMan, Version 5) durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Meta-Analysen für dichotome und kontinuierliche Endpunkte basierten auf einem Modell mit zufälligen Effekten (Random-Effects-Modell, REM). Falls Effekte oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, können diese, wenn möglich, anhand von Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Wie gemäß Dossiervorlage gefordert, werden Therapieeffekte für dichotome Endpunkte je Einzelstudie anhand des RR, des Odds Ratios (OR) und der absoluten Risikodifferenz (RD) dargestellt. Für die meta-analytische Zusammenfassung dichotomer Endpunkte wurde – entsprechend der Präferenz des IQWiG – das RR als Effektmaß gewählt. Für kontinuierliche Variablen werden MWD berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wird neben der

---

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

Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des 95%-KI in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, verlangt man, dass das 95%-KI vollständig auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegen muss (51). Für den Fall, dass sich keine aussagekräftigen Irrelevanzgrenzen für den Gruppenvergleich approximieren lassen und keine Responderanalysen vorliegen, werden zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet. Als Irrelevanzgrenze für das Hedges' g wird 0,2 herangezogen.

Im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung zu Belatacept werden im Rahmen dieser Nutzenbewertung zu allen Endpunkten Langzeitdaten (aus Extensionsphase bis Monat 84) präsentiert. Dabei werden für Endpunkte zur Mortalität und Morbidität time-to-event Analysen (Cox-Regression) durchgeführt und das HR als Effektmaß inklusive Kaplan-Meier-Plots präsentiert. Diesbezügliche Meta-Analysen basieren auf individuellen Patientendaten, wobei die Studie nicht als Untersuchungseinheit sondern als Stratifizierungsfaktor in das statistische Modell einging. Zu diesen Meta-Analysen liegen keine Heterogenitätstests vor. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse der Langzeitdaten erfolgt daher auf der Basis aggregierter Daten (Fixed-Effects-Modell, FEM), wie weiter unten beschrieben.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mit Hilfe eines Forest Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie - im Fall hinreichender Homogenität - ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden 95%-KI abgetragen wurden. Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstest (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der  $I^2$  Statistik (52). Um statistische Heterogenität festzustellen, wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die  $I^2$  Statistik gelten die im Cochrane Handbuch (The Cochrane Collaboration 2011) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). Ist die statistische Heterogenität gemäß IQWiG-Methoden (16) nicht bedeutsam, d. h.  $p > 0,2$  (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

### ***Sensitivitätsanalysen durch direkte Standardisierung***

Um die Unsicherheit der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland zu adressieren, war ursprünglich eine Re-Analyse der Studien IM103008 und IM103027 angedacht, bei der aus der Studienpopulation eine dem Versorgungskontext entsprechende Population selektiert werden sollte. Prinzipiell kamen jedoch alle Teilnehmer beider Studien für eine Behandlung mit Belatacept in Deutschland in Frage. Somit definiert sich die Frage der Übertragbarkeit darin, ob die Ergebnisse der Studien aufrechterhalten werden, wenn die Verteilungen der Patientencharakteristika der Population in Deutschland zugrunde gelegt werden. Insbesondere ist hier die Verteilung des Patientenalters von Interesse, da der G-BA in den tragenden Gründen der ersten Nutzenbewertung zu Belatacept das junge Alter der Transplantatempfänger in der Studie IM103008 als Grund für die limitierte Übertragbarkeit angab. Eine direkte Standardisierung bezüglich Patientenalter stellt eine geeignete Analyse zur Beantwortung der Fragestellung dar.

Zahlen zur Organspende und Nierentransplantation werden in Deutschland von der Deutschen Stiftung Organtransplantation veröffentlicht (53, 54), die auf die Statistiken der Eurotransplant International Foundation (ETF) in Leiden (Niederlande) zurückgreift (<http://statistics.eurotransplant.org/> Link überprüft am 20. April 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 (15, 55-58). Entsprechend bestehen hier verlässliche Datenquellen zu demografischen Daten zu allen Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation in Deutschland erhalten haben. Aus diesem Grund wurde zur Beantwortung der sekundären Fragestellung auf eine systematische Recherche verzichtet.

Anhand Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) wird eine direkte Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter durchgeführt. Ziel ist es, anhand der standardisierten Daten, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland begründen zu können.

Unter direkter Standardisierung eines Ereignismaßes versteht man die Berechnung eines gewichteten Mittels bezüglich dieses Maßes. Die Gewichte kommen dabei aus der Verteilung der zu standardisierenden Variable.

Für die zu standardisierende Variable sind sinnvolle Kategorien zu bilden. Hier werden analog zur Darstellungsweise der jährlichen Bundesauswertung NTX – Nierentransplantation des AQUA-Instituts Altersklassen in 10-er Schritten betrachtet (20-29 Jahre, 30-39 Jahre, ..., 70-79 Jahre,  $\geq 80$  Jahre). Zudem wird die Gruppe der 18-19-Jährigen separat aufgeführt.

Für Endpunkte mit sehr niedrigen Ereignisraten ist das Verfahren methodisch nicht sinnvoll, weshalb folgende Endpunkte als relevant angesehen werden:

- Mortalität
- Transplantatverlust
- Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)
- Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5
- Kardioresnale Erkrankungen
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses
  - Todesfall aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Das standardisierte relative Risiko  $RR_w$  ist definiert als

$$RR_w = \frac{R_{1w}}{R_{0w}} = \frac{\sum_i w_i R_{1i}}{\sum_i w_i R_{0i}},$$

wobei  $w_i$  der Anteil der Patienten in der  $i$ -ten Alterskategorie der Referenzpopulation (Altersverteilung aus AQUA Zusatzauswertung des Jahres 2013), und  $R_{1i}$  bzw.  $R_{0i}$  die relative Häufigkeit des Ereignisses in der Verumgruppe bzw. Kontrollgruppe darstellen (60). Das 95%-KI für das standardisierte relative Risiko  $RR_w$  berechnet sich durch

$$\exp\{\ln(\widehat{RR}_w) \pm z_{0,975} \sqrt{\text{Var}(\ln(\widehat{RR}_w))}\},$$

wobei  $z_{0,975}$  das 0,975-Quantil der Standardnormalverteilung angibt. Der Schätzer für die Varianz des logarithmierten  $RR_w$  ist gegeben durch

$$\text{Var}(\ln(\widehat{RR}_w)) = \frac{\text{Var}(\widehat{R}_{1w})}{(\widehat{R}_{1w})^2} + \frac{\text{Var}(\widehat{R}_{0w})}{(\widehat{R}_{0w})^2},$$

mit Varianz innerhalb der einzelnen Gruppen

$$\text{Var}(\widehat{R}_{gw}) = \frac{\sum_i w_i^2 \text{Var}(\widehat{R}_{gi})}{(\sum_i w_i)^2}, g \in \{0; 1\}$$

und zugehöriger Varianz in der  $i$ -ten Alterskategorie

$$\text{Var}(\widehat{R}_{gi}) = \frac{\widehat{R}_{gi}(1 - \widehat{R}_{gi})}{N_i - 1}, g \in \{0; 1\}.$$

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden endpunktspezifisch im jeweiligen Abschnitt im Anschluss an die Darstellung der Meta-Analysen aufgeführt und diskutiert.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im ersten Nutzendossier für Belatacept lagen Subgruppenanalysen lediglich für den Zeitpunkt 12 Monate vor. Das IQWiG zog diese Analysen nicht heran, mit dem Hinweis, dass eine „ggf. zu beobachtende Effektmodifikation in diesen Analysen hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den Zeitpunkt 36 Monate nicht zu überprüfen gewesen wäre“ (43). Die vorliegende Nutzenbewertung stellt nun Subgruppenanalysen für den bewertungsrelevanten Zeitpunkt

36 Monate dar. Darüber hinaus werden, sofern methodisch durchführbar, auch Subgruppenanalysen zu Monat 60 bzw. 84 präsentiert.

Um potenzielle Effektmodifikatoren zu untersuchen, werden Interaktionstests durchgeführt. Diese beruhen auf aggregierten Daten bzw. Subgruppenergebnissen. Ein p-Wert  $\geq 0,05$  und  $< 0,2$  im Interaktionstest wird als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert  $< 0,05$  wird als Beleg für unterschiedliche Effekte bezeichnet.

In dem Fall, dass zumindest ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt, werden Meta-Analysen getrennt für die entsprechenden Subgruppen durchgeführt. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, werden keine nach Subgruppen getrennten Meta-Analysen durchgeführt. Meta-Regressionen werden bei geringer Studienzahl ( $< 5$ ) nicht durchgeführt.

Das Ergebnis der Literaturrecherche vorwegnehmend, konnte für die erneute Nutzenbewertung außer den beiden bislang betrachteten Zulassungsstudien IM103008 bzw. IM103027 keine weitere relevante Studie identifiziert werden. Diese unterscheiden sich darin, dass deren Patienten ein SCD- bzw. ECD-Nierentransplantat erhalten haben. Neben den Subgruppenanalysen für Alter, Geschlecht, Schweregrad und Region entspricht die Betrachtung der Einzelstudien somit einer Subgruppenbetrachtung nach Spenderkriterien.

Besondere Aufmerksamkeit galt der Subgruppenanalyse nach Alter, da in der Bewertung des ersten Nutzendossiers für Belatacept das junge Alter der Transplantatempfänger in der Studie IM103008 als Einschränkung für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gesehen wurde. Das Fehlen von Effektmodifikationen durch das Alter der Patienten bzw. das Fehlen von Hinweisen darauf, dass jüngere Patienten einen größeren relativen Nutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A haben als ältere, wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als eine notwendige Bedingung für eine Übertragbarkeit der Studienresultate auf den deutschen Versorgungskontext gewertet.

Der Trennpunkt für die Subgruppen nach Alter wurde im Protokoll der Studien bei 50 Jahren präspezifiziert. Dieser ist in der Indikation Nierentransplantation etabliert und wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als sinnvoll erachtet, da er sehr nahe am Median des Alters der Patientenpopulation in Deutschland (52 Jahre; (15)) liegt.

Alle weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppen inklusive deren Trennpunkte werden in 4.3.1.3.2 detailliert beschrieben.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen



Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

---

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

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

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

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

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

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

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Trifft nicht zu.

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nr. 1 IM103100	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	<p><b>Belatacept:</b> 10 mg/kg i. v. an den Tagen 1, 5, 15, 29, 43, 57, 71, 85, 113, 141 u. 169 (<i>more Intensive</i> (MI)-Therapiearm) oder an den Tagen 1, 15, 29, 57 u. 85 (<i>less Intensive</i> (LI)-Therapiearm); an den Tagen 85 (LI-Therapiearm) und 169 (MI-Therapiearm) wurden die Patienten auf 5 mg/kg alle 4 oder 8 Wochen bis Tag 365 umgestellt</p> <p><b>Ciclosporin A:</b> Anfangsdosierung von 7±3 mg/kg; Folgedosierungen zum Erreichen der Serum-Zielkonzentrationen (Monat 1: 150-400 ng/ml; nach Monat 1: 150-300 ng/ml)</p>
IM103100 <i>Extension</i>	ja	ja	abgeschlossen	9 Jahre	<p><b>Belatacept:</b> 5 mg/kg alle 4 oder 8 Wochen</p> <p><b>Ciclosporin A:</b> Zielkonzentration: 150-300 ng/ml</p>
Nr. 2 IM103010	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate ( <i>Langzeit-Anschluss bis Monat 54 (Belatacept) bzw. 36 Monate (CNI): abgeschlossen</i> )	<p><b>Belatacept:</b> 5 mg/kg i. v. an den Tagen 1, 15, 29, 43 u. 57, danach alle 28 Tage. Die CNI-Dosis wird auf 40%-60% des Ausgangswertes an Tag 15 und auf 20%-30% des Ausgangswertes an Tag 22 reduziert und an Tag 29 abgesetzt.</p> <p><b>Ciclosporin A oder TAC:</b> Ciclosporin A wird in Dosierungen beibehalten, bei welchen Talspiegel von 100-250 ng/ml erreicht werden oder TAC wird in Dosierungen beibehalten, bei welchen</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Talspiegel von 5-10 ng/ml erreicht werden. <u>Basis-Therapie:</u> MMF, MPA, SRL oder AZA, mit oder ohne gleichzeitig verabreichten Corticosteroiden
<b>Nr. 3:</b> IM103034	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate (Langzeit-Anschluss bis Monat 48)	<b><u>Belatacept:</u></b> 10 mg/kg i. v. an den Tagen 1 u. 5, dann alle 2 Wochen für 3 Monate, dann alle 4 Wochen für 6 Monate. Danach 5 mg/kg i. v. alle 4 Wochen für 12 Monate <b><u>TAC:</u></b> 0,1 mg/kg, um einen stabilen 12-Stunden-Talspiegel von 8-12 ng/ml an den Tagen 1-30 zu erreichen, mit einer Dosisreduzierung, um danach einen 12-Stunden-Talspiegel von 5-10 ng/ml zu erreichen <b><u>Basistherapie:</u></b> Thymoglobulin-Induktion u. Erhaltungstherapie mit MMF oder SRL
<b>Nr. 5:</b> IM103008 (BENEFIT)	ja	ja	abgeschlossen	36 Monate (Langzeit-Anschluss bis Monat 84)	<b><u>Belatacept:</u></b> MI-Therapiearm: 10 mg/kg i. v. an den Tagen 1 u. 5, danach alle 2 Wochen bis Monat 3, danach alle 4 Wochen bis Monat 6. Nach 6 Monaten eine Erhaltungsdosierung von 5 mg/kg i. v. alle 4 Wochen <b><u>Belatacept:</u></b> LI-Therapiearm: 10 mg/kg i. v. an den Tagen 1 u. 5, danach alle 2 Wochen bis Monat 1, danach alle 4 Wochen bis Monat 3. Nach 3 Monaten 5 mg/kg i. v. alle 4 Wochen <b><u>Ciclosporin A:</u></b> Zweimal täglich, um einen Talspiegel von 150-300 ng/ml im ersten

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<p>Monat und danach von 100-250 ng/ml zu erreichen.</p> <p><u>Basis-Therapie:</u> Basiliximab-Induktion u. Erhaltungstherapie mit MMF u. Corticosteroiden</p>
<b>Nr. 6:</b> IM103027 (BENEFIT-EXT)	ja	ja	abgeschlossen	36 Monate (Langzeit-Anschluss bis Monat 84)	<p><b>Belatacept:</b> MI-Therapiearm: 10 mg/kg i. v. an den Tagen 1 u. 5, danach alle 2 Wochen bis Monat 3, danach alle 4 Wochen bis Monat 6. Nach 6 Monaten eine Erhaltungsdosierung von 5 mg/kg i. v. alle 4 Wochen</p> <p><b>Belatacept:</b> LI-Therapiearm: 10 mg/kg i. v. an den Tagen 1 u. 5, danach alle 2 Wochen bis Monat 1, danach alle 4 Wochen bis Monat 3. Nach 3 Monaten 5 mg/kg i. v. alle 4 Wochen</p> <p><b>Ciclosporin A:</b> Zweimal täglich, um einen Talspiegel von 150-300 ng/ml im ersten Monat und 100-250 ng/ml danach zu erreichen.</p> <p><u>Basis-Therapie:</u> Basiliximab-Induktion u. Erhaltungstherapie mit MMF u. Corticosteroiden</p>
<p>AZA: Azathioprin; CNI: Calcineurin-Inhibitor; MI: more intensive regimen; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MPA: Mycophenolate; LI: less intensive regimen; SRL: Sirolimus; TAC: Tacrolimus; i. v.: intravenös</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-5 entspricht dem Studienstatus vom 11. Mai 2015. In der nachfolgenden Tabelle 4-6 sind die RCTs aufgeführt, die nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IM103100	Hierbei handelt es sich um eine Phase-II Dosisfindungsstudie mit vier verschiedenen Dosierungsschemata. Dosierungsschemata in den Belatacept-Armen entsprechen nicht dem zugelassenen Schema. LI in dieser Studie unterscheidet sich von LI in der Phase-III-Studie. 43% der eingeschlossenen Studienpatienten besitzen einen negativen oder unbekanntem EBV-Serostatus. Für diese Patienten ist Belatacept gemäß Fachinformation kontraindiziert.
IM103010	Diese Studie entspricht nicht dem im Dossier beschriebenen Anwendungsgebiet, der Behandlung von de novo nierentransplantierten erwachsenen Patienten. In der Studie wird untersucht, ob die Nierenfunktion bei einem Switch von einem CNI-Regime auf Belatacept erhalten bleibt.
IM103034	Andere Dosierung: intensivere Belatacept-Dosierung Andere Vergleichsmedikation: Tacrolimus Induktion erfolgte nicht mit empfohlenem Basiliximab sondern mit Thymoglobulin® (kein IL-2-Rezeptorantagonist) Anderes Anwendungsgebiet: Ziel der Studie ist die Wirksamkeit bei einem steroidfreien Therapieregime, dies entspricht nicht dem beschriebenen Anwendungsgebiet, in dem Belatacept nur mit Corticosteroiden und MMF gegeben werden darf (9).
LI: less intensive regimen; EBV: Epstein-Barr-Virus; CNI: Calcineurin-Inhibitoren; IL: Interleukin; MMF: Mycophenolat-Mofetil; SRL: Sirolimus	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.4.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

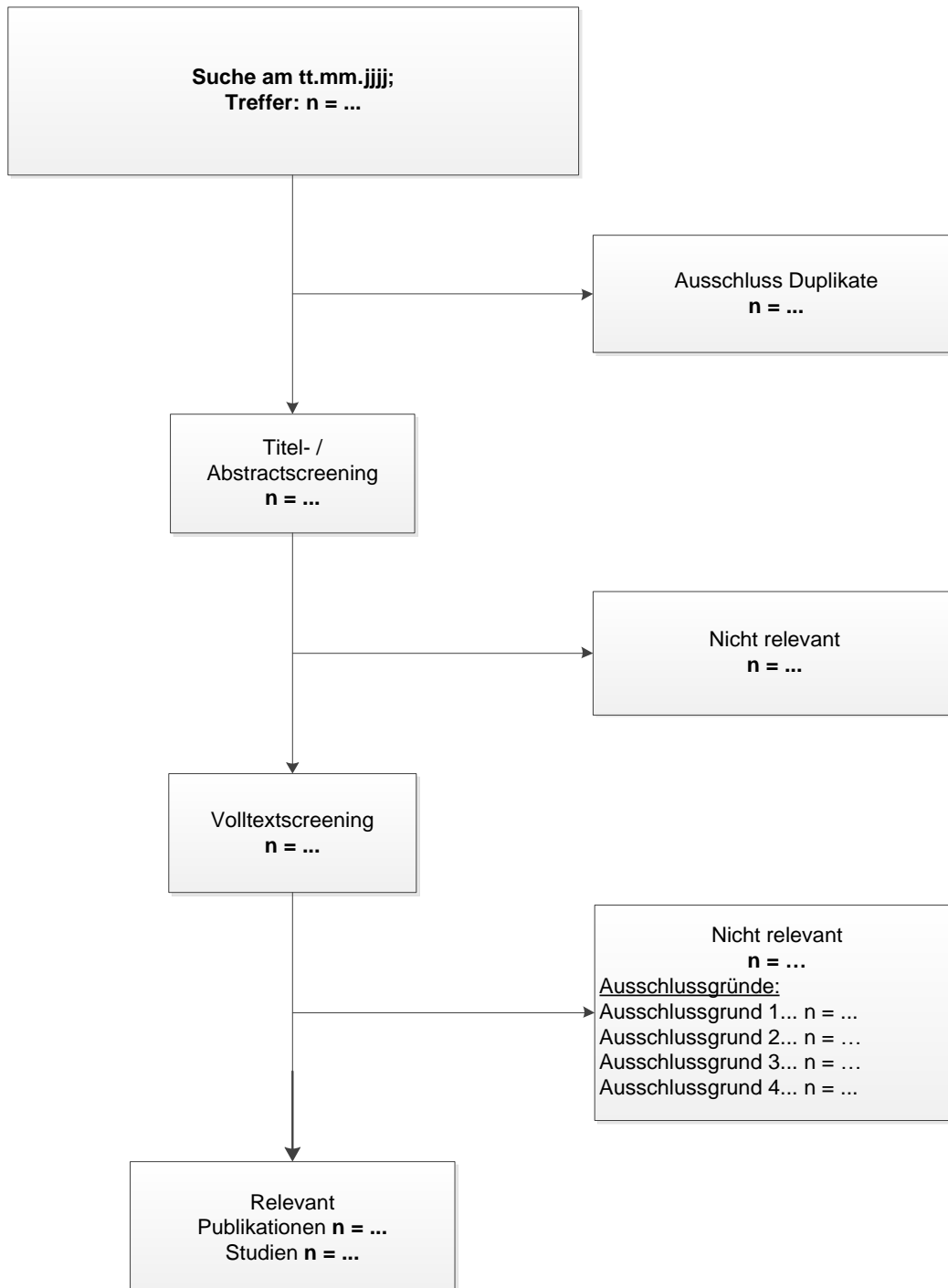


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Die bibliografische Literaturrecherche vom 08. April 2015 nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Belatacept bei erwachsenen Patienten nach einer de novo-Nierentransplantation ergab 291 Treffer. Anschließend wurden 90 Duplikate automatisiert entfernt. 201 Treffer wurden zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Studien die nach Beurteilung von Titel und Abstract relevant waren, wurden im Volltext näher betrachtet. Abbildung 2 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

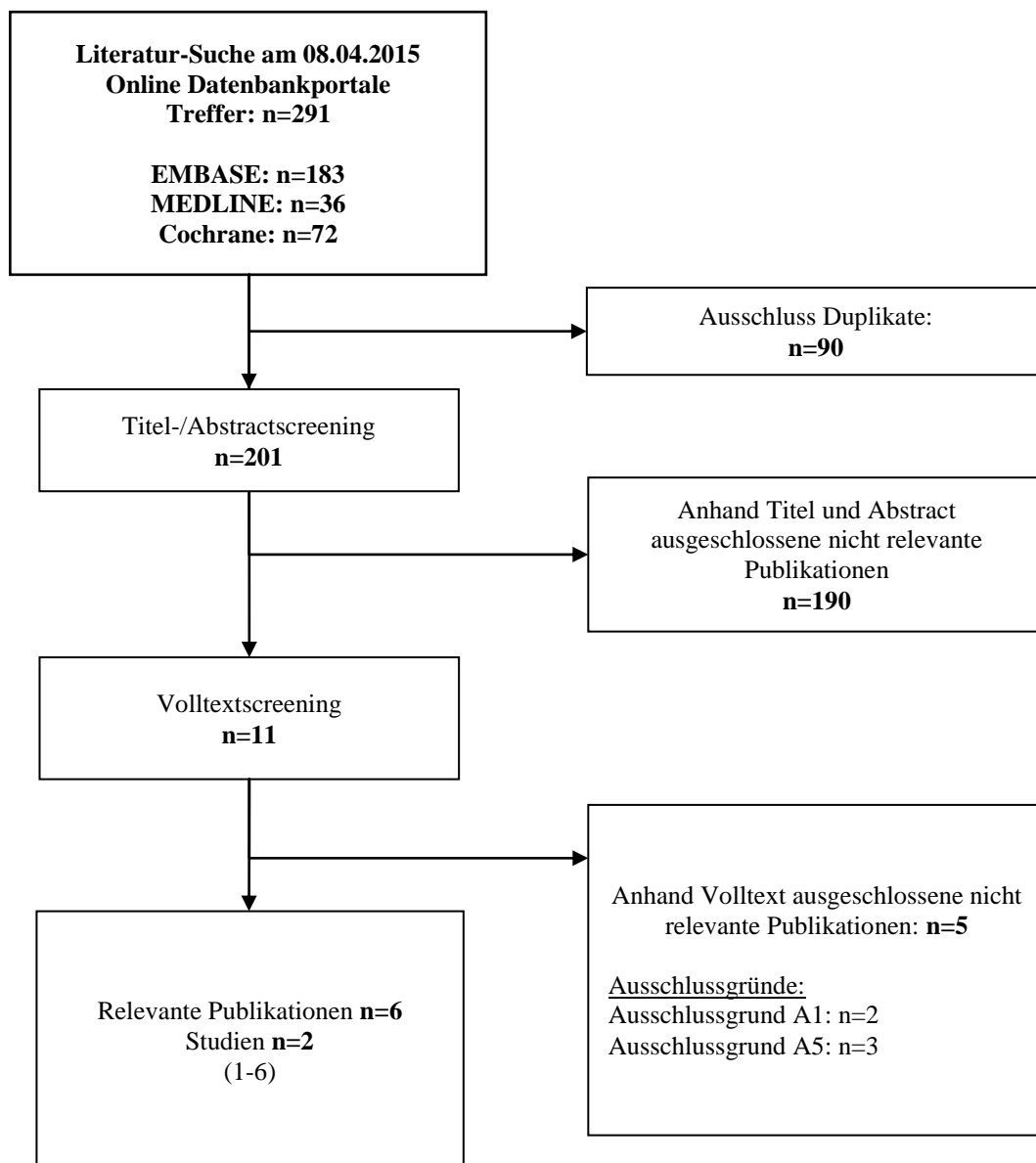


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Belatacept

Die Recherche ergab insgesamt sechs relevante Publikationen (1-6), die sich ausschließlich auf die beiden Zulassungsstudien IM103008 und IM103027 beziehen (61, 62).

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
IM103008 (BENEFIT)	clinicaltrials.gov (63) EU-CTR (64)	ja	ja	laufend
IM103027 (BENEFIT- EXT)	clinicaltrials.gov (65) EU-CTR (66) ICTRP (67)	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-7 aufgelisteten Studien werden in die Nutzenbewertung mit eingeschlossen. Die Angaben in der Tabelle bilden den Informationsstand des 08. April 2015 ab.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
IM103008 (BENEFIT)	ja	ja	nein	ja (61, 68-70)	ja clinicaltrials.gov (63) EU-CTR (64)	ja (4-6)
IM103027 (BENEFIT-EXT)	ja	ja	nein	ja (62, 71-73)	ja clinicaltrials.gov (65) EU-CTR (66) ICTRP (67)	ja (1-3)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IM103008 (BENEFIT)	1:1:1 randomisierte, partiell verblindete, wirkstoff- kontrollierte multizentrische klinische Phase- III-Studie mit parallelen Gruppen	Erwachsene (>18 Jahre) de novo- Nierentrans- plantatempfänger mit Transplantaten von nach Standardkriterien klassifizierten Spendern (SCD)	Belatacept-MI (n=225) Belatacept-LI (n=230) Ciclosporin A (n=231)  Von den n=686 randomisierten Patienten wurden n=666 (ITT- Population; Belatacept-MI, n=219; Belatacept-LI, n=226; Ciclosporin A, n=221) transplantiert.	Die Studiendauer betrug ursprünglich 36 Monate mit 8- wöchiger Nachbeobachtungs- periode für Sicherheits- bewertungen.	Ort: 104 Studienzentren: 34 in USA, 10 in Indien, 7 in Frankreich, 6 jeweils in Argentinien, Brasilien, Kanada, Mexico, 4 jeweils in Australien und Deutschland, 3 jeweils in Italien, Südafrika, Spanien, 2 jeweils in Belgien, Schweiz, Polen, 1 jeweils in Österreich, Tschechische Republik, Ungarn, Israel, Schweden, Türkei. Zeitraum: Start: 01-2006, Ende 12-Monats- Phase: 06-2008, Ende 36-Monats- Phase: 06-2010, Ende der LTE (Monat 84): 06-2014	Primärer Endpunkt nach Monat 12: <ul style="list-style-type: none"><li>• Kombinerter Endpunkt zum Überleben von Patient und Transplantat</li><li>• Kombinerter Endpunkt zur Nierenfunktion (Zielerreichung oder Reduktion der mGFR)</li><li>• akute Abstoßungs- reaktionen</li></ul> Patientenrelevante sekundäre Endpunkte (bis Monat 84): <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalität</li><li>• Transplantatverlust</li><li>• Nierenfunktion, Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5</li><li>• Kardiorenale Erkrankungen</li><li>• Kardiovaskuläre Morbidity und Mortalität</li><li>• SF-36</li><li>• Unerwünschte Ereignisse, PTDM, PTLD, Infektionen, Malignitäten</li></ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IM103027 (BENEFIT- EXT)	1:1:1 randomisierte, partiell verblindete, wirkstoff- kontrollierte multizentrische klinische Phase- III-Studie mit parallelen Gruppen.	Erwachsene (>18 Jahre) de novo–Nieren- transplantat- empfänger mit Transplantaten von nach erweiterten Kriterien klassifizierten, verstorbenen Spendern (ECD)	Belatacept-MI (n=193) Belatacept-LI (n=193) Ciclosporin A (n=192)  Von den n=578 randomisierten Patienten wurden n=543 (ITT- Population; Belatacept-MI, n=184; Belatacept-LI, n=175; Ciclosporin A, n=184) transplantiert.	Die Studiendauer betrug ursprünglich 36 Monate mit 8- wöchiger Nachbeobachtungs- periode für Sicherheits- bewertungen.  Die Studiendauer wurde zunächst um eine 24-monatige LTE verlängert (Amendment 06; 29. Oktober 2007), in der Patienten, nach Prüfung bestimmter Einschlusskriterien, unter gleichbleibender Intervention teilnehmen konnten.  Die LTE wurde um 24 weitere Monate verlängert (Amendment 09; 19. Januar 2010), sodass Patienten insgesamt bis zu 84 Monate behandelt werden konnten.	Ort: 79 Studienzentren: 28 in USA, 9 in Frankreich, 6 in Brasilien, 5 jeweils in Deutschland, Argentinien, Spanien, 4 in Kanada, 3 in Italien, 2 jeweils in Ungarn, Österreich, Polen, 1 jeweils in Belgien, Chile, Tschechische Republik, Norwegen, Südafrika, Schweden, UK, Australien  Zeitraum: Start: 03-2005, Ende 12-Monats- Phase: 05-2008, Ende 36-Monats- Phase: 05-2010, Ende der LTE (Monat 84): 05-2014	Primärer Endpunkt nach Monat 12: <ul style="list-style-type: none"><li>• Kombiniertes Endpunkt zum Überleben von Patient und Transplantat</li><li>• Kombiniertes Endpunkt zur Nierenfunktion (Zielerreichung oder Reduktion der mGFR)</li></ul> Patientenrelevante sekundäre Endpunkte (bis Monat 84): <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalität</li><li>• Transplantatverlust</li><li>• Nierenfunktion,</li><li>• Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5</li><li>• Kardiorenale Erkrankungen</li><li>• Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität</li><li>• SF-36</li><li>• Unerwünschte Ereignisse, PTDM, PTLD, Infektionen, Malignitäten</li></ul>
CKD: Chronic kidney disease; ECD: Extended Criteria Donors; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention-to-treat; LI: less intensive regimen; LTE: long-term-extension; MI: more intensive regimen; PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLN: posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; SCD: Standard Criteria Donors; SF-36: Short Form-36						

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

Studie	Belatacept-MI	Belatacept-LI	Ciclosporin A	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
IM103008 (BENEFIT)	<b>bis 3. Monat:</b> Belatacept 10 mg/kg i. v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12. <b>Monate 4–6:</b> Belatacept 10 mg/kg i. v. in Woche 16, 20 und 24. <b>ab 7. Monat:</b> Belatacept 5 mg/kg i. v. Q4W.	<b>bis 1. Monat:</b> Belatacept 10 mg/kg i. v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4. <b>Monate 2–3:</b> Belatacept 10 mg/kg i. v. in Woche 8 und 12. <b>ab 4. Monat:</b> Belatacept 5 mg/kg i. v. Q4W.	<b>Anfangs- Tagesdosis:</b> Ciclosporin A oral 7±3 mg/kg. <b>bis 1. Monat:</b> Dosiseinstellung auf 150–300 ng/ml. <b>ab 2. Monat:</b> Dosiseinstellung auf 100–250 ng/ml.	Alle Patienten erhielten: Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i. v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ. • Mycophenolat-Mofetil: 2 g/Tag p. o. in geteilten Dosen. • Corticosteroide (Startdosis 500 mg i. v. präoperativ; dann abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 2,5 mg/Tag oral bis Tag 15).  Nach Monat 12 verblieben die Patienten auf der Erhaltungsdosis der Studienmedikation.
IM103027 (BENEFIT- EXT)	<b>bis 3. Monat:</b> Belatacept 10 mg/kg i. v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12. <b>Monate 4–6:</b> Belatacept 10 mg/kg i. v. in Woche 16, 20 und 24. <b>ab 7. Monat:</b> Belatacept 5 mg/kg i. v. Q4W.	<b>bis 1. Monat:</b> Belatacept 10 mg/kg i. v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4. <b>Monate 2–3:</b> Belatacept 10 mg/kg i. v. in Woche 8 und 12. <b>ab 4. Monat:</b> Belatacept 5 mg/kg i. v. Q4W.	<b>Anfangs- Tagesdosis:</b> Ciclosporin A oral 7±3 mg/kg. <b>bis 1. Monat:</b> Dosiseinstellung auf 150–300 ng/ml. <b>ab 2. Monat:</b> Dosiseinstellung auf 100–250 ng/ml.	Alle Patienten erhielten: • Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i. v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ • Mycophenolat-Mofetil: 2 g/Tag p. o. in geteilten Dosen. • Corticosteroide (Startdosis 500 mg i. v. präoperativ und dann abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 2,5 mg/Tag oral bis Tag 15).  Nach Monat 12 verblieben die Patienten auf der Erhaltungsdosis der Studienmedikation.
i. v.: intravenös; p. o.: oral; Q4W: alle 4 Wochen				

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Transplantatempfänger) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	IM103008			IM103027			Total (N=806)
	Bela-LI (N=226)	CsA (N=221)	Gesamt (N=447)	Bela-LI (N=175)	CsA (N=184)	Gesamt (N=359)	
Alter der Transplantatempfänger (Jahre)							
N	226	221	447	175	184	359	806
Mittelwert (SD)	42,6 (13,4)	43,5 (14,3)	43,0 (13,8)	56,1 (12,4)	55,7 (12,2)	55,9 (12,3)	48,7 (14,63)
25% - 75% Perzentil	30 - 54	31 - 54	31 - 54	49 - 65	48 - 65	48 - 65	38 - 60
Median	44	46	45	58	57	58	50
Min - Max	18 - 71	18 - 75	18 - 71	21 - 79	24 - 79	21 - 79	18 - 79
Altersklassen der Transplantatempfänger, N (%)							
18-45	124 (54,9)	110 (49,8)	234 (52,3)	35 (20,0)	34 (18,5)	69 (19,2)	303 (37,6)
46-65	93 (41,2)	101 (45,7)	194 (43,4)	97 (55,4)	108 (58,7)	205 (57,1)	399 (49,5)
>65	9 (4,0)	10 (4,5)	19 (4,3)	43 (24,6)	42 (22,8)	85 (23,7)	104 (12,9)
Altersklassen der Transplantatempfänger in 10-Jahresschritten, N (%)							
18-19	6 (2,7)	8 (3,6)	14 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (1,7)
20-29	45 (19,9)	43 (19,5)	88 (19,7)	5 (2,9)	5 (2,7)	10 (2,8)	98 (12,2)
30-39	35 (15,5)	38 (17,2)	73 (16,3)	13 (7,4)	15 (8,2)	28 (7,8)	102 (12,7)
40-49	63 (27,9)	40 (18,1)	103 (23,0)	31 (17,7)	34 (18,5)	65 (18,1)	167 (20,7)
50-59	58 (25,7)	61 (27,6)	119 (26,6)	53 (30,3)	47 (25,5)	100 (27,9)	219 (27,2)
60-69	16 (7,1)	27 (12,2)	43 (9,6)	53 (30,3)	65 (35,3)	118 (32,9)	161 (20,0)
70-79	3 (1,3)	4 (1,8)	7 (1,6)	20 (11,4)	18 (9,8)	38 (10,6)	45 (5,6)
≥80	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht der Transplantatempfänger, N (%)							
männlich	146 (64,6)	165 (74,7)	311 (69,6)	129 (73,7)	116 (63,0)	245 (68,2)	556 (69,0)
weiblich	80 (35,4)	56 (25,3)	136 (30,4)	46 (26,3)	68 (37,0)	114 (31,8)	250 (31,0)
ethnische Zugehörigkeit der Transplantatempfänger, N (%)							
weiß	133 (58,8)	139 (62,9)	272 (60,9)	134 (76,6)	137 (74,5)	271 (75,5)	543 (67,4)
schwarz/ afro- amerikanisch	23 (10,2)	17 (7,7)	40 (8,9)	24 (13,7)	22 (12,0)	46 (12,8)	86 (10,7)
amerikanische Indier/ in Alaska geborene	4 (1,8)	1 (0,5)	5 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	6 (0,7)
Asiaten	29 (12,8)	27 (12,2)	56 (12,5)	3 (1,7)	4 (2,2)	7 (1,9)	63 (7,8)
andere	37 (16,4)	37 (16,7)	74 (16,6)	13 (7,4)	21 (11,4)	34 (9,5)	108 (13,4)



Studie	IM103008			IM103027			Total (N=806)
	Bela-LI (N=226)	CsA (N=221)	Gesamt (N=447)	Bela-LI (N=175)	CsA (N=184)	Gesamt (N=359)	
Region, N (%)							
Nordamerika	92 (40,7)	94 (42,5)	186 (41,6)	40 (22,9)	45 (24,5)	85 (23,7)	281 (34,9)
Südamerika	36 (15,9)	33 (14,9)	69 (15,4)	47 (26,9)	50 (27,2)	97 (27)	166 (20,6)
Europa	64 (28,3)	58 (26,2)	122 (27,3)	86 (49,1)	89 (48,4)	175 (48,7)	287 (35,6)
andere (Asien/ Pazifik)	33 (14,6)	34 (15,4)	67 (15)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	68 (8,4)
Afrika	1 (0,4)	2 (0,9)	3 (0,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	4 (0,5)
Anzahl vorangegangene Transplantationen*, N (%)							
0	218 (96,5)	208 (94,1)	426 (95,3)	175 (100)	184 (100)	359 (100)	785 (97,4)
1	5 (2,2)	9 (4,1)	14 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (1,7)
keine Angabe	3 (1,3)	4 (1,8)	7 (1,6)	-	-	-	7 (0,9)
PRA (letzter erhobener Wert), N (%)							
<20%	191 (84,5)	198 (89,6)	389 (87)	165 (94,3)	168 (91,3)	333 (92,8)	722 (89,6)
≥20%	30 (13,3)	18 (8,1)	48 (10,7)	1 (0,6)	6 (3,3)	7 (1,9)	55 (6,8)
keine Angabe	5 (2,2)	5 (2,3)	10 (2,2)	9 (5,1)	10 (5,4)	19 (5,3)	29 (3,6)
Das Belatacept-MI Dosierungsregime ist hier nicht aufgeführt, da nur das LI-Regime gemäß Fachinformation Nulojix™ zugelassen ist (9);							
* in Studie IM103027 befinden sich ausschließlich Patienten ohne vorangegangene Transplantation.							
Bela: Belatacept; CsA: Ciclosporin A; LI: <i>less intensive regimen</i> ; PRA: panelreaktive Antikörper; SD: Standardabweichung;							

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Transplantatspender

Studie	IM103008			IM103027			Total (N=806)
	Bela-LI (N=226)	CsA (N=221)	Gesamt (N=447)	Bela-LI (N=175)	CsA (N=184)	Gesamt (N=359)	
Alter der Transplantatspender (Jahre)							
N	226	221	447	174	183	357	804
Mittelwert (SD)	39,5 (11,7)	41,6 (12,4)	40,5 (12,1)	55,9 (13,7)	57,6 (14,1)	56,7 (13,9)	47,7 (15,24)
25% - 75% Perzentil	30 - 48	31 - 50	31 - 50	51 - 65	52 - 68	52 - 66	38 - 59
Median	41	45	42	58	60	59	50
Min - Max	14 - 65	10 - 65	10 - 65	16 - 84	12 - 81	12 - 84	10 - 84

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

Studie	IM103008			IM103027			Total (N=806)
	Bela-LI (N=226)	CsA (N=221)	Gesamt (N=447)	Bela-LI (N=175)	CsA (N=184)	Gesamt (N=359)	
Altersklassen der Transplantatspender, N (%)							
<18	5 (2,2)	9 (4,1)	14 (3,1)	3 (1,7)	1 (0,5)	4 (1,1)	18 (2,2)
18-45	149 (65,9)	109 (49,3)	258 (57,7)	27 (15,4)	31 (16,8)	58 (16,2)	316 (39,2)
46-65	72 (31,9)	103 (46,6)	175 (39,1)	104 (59,4)	91 (49,5)	195 (54,3)	370 (45,9)
>65	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	40 (22,9)	60 (32,6)	100 (27,9)	100 (12,4)
keine Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,2)
Altersklassen der Transplantatspender in 10-Jahresschritten, N (%)							
<10	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
10-19	12 (5,3)	13 (5,9)	25 (5,6)	4 (2,3)	1 (0,5)	5 (1,4)	30 (3,7)
20-29	41 (18,1)	33 (14,9)	74 (16,6)	8 (4,6)	10 (5,4)	18 (5,0)	92 (11,4)
30-39	47 (20,8)	32 (14,5)	79 (17,7)	10 (5,7)	14 (7,6)	24 (6,7)	103 (12,8)
40-49	79 (35,0)	74 (33,5)	153 (34,2)	14 (8,0)	9 (4,9)	23 (6,4)	176 (21,8)
50-59	46 (20,4)	62 (28,1)	108 (24,2)	59 (33,7)	56 (30,4)	115 (32,0)	223 (27,7)
60-69	1 (0,4)	7 (3,2)	8 (1,8)	59 (33,7)	59 (32,1)	118 (32,9)	126 (15,6)
70-79	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (9,7)	29 (15,8)	46 (12,8)	46 (5,7)
≥80	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,7)	5 (2,7)	8 (2,3)	8 (1,0)
keine Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,2)
Geschlecht der Transplantatspender, N (%)							
männlich	104 (46,0)	90 (40,7)	194 (43,4)	87 (49,7)	96 (52,2)	183 (51,0)	377 (46,8)
weiblich	122 (54,0)	131 (59,3)	253 (56,6)	87 (49,7)	88 (47,8)	175 (48,7)	428 (53,1)
keine Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)
Art des Spenders, N (%)							
lebend	129 (57,1)	124 (56,1)	253 (56,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	253 (31,4)
postmortal	97 (42,9)	97 (43,9)	194 (43,4)	175 (100)	184 (100)	359 (100)	553 (68,6)
Primäre Todesursache, N (%)							
CVA	46 (20,4)	35 (15,8)	81 (18,1)	126 (72,0)	128 (69,6)	254 (70,8)	335 (41,6)
nicht CVA	53 (23,5)	65 (29,4)	118 (26,4)	49 (28,0)	56 (30,4)	105 (29,2)	223 (27,7)
nicht zutreffend	124 (54,9)	121 (54,8)	245 (54,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	245 (30,4)
keine Angabe	3 (1,3)	0 (0,0)	3 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)

Studie	IM103008			IM103027			Total (N=806)
	Bela-LI (N=226)	CsA (N=221)	Gesamt (N=447)	Bela-LI (N=175)	CsA (N=184)	Gesamt (N=359)	
kalte Ischämiezeit (in Stunden) - nur lebende Spender							
N	127	121	248	0	0	0	248
Mittelwert (SD)	1,3 (1,6)	1,5 (2,8)	1,4 (2,2)				1,4 (2,2)
Median	1,0	0,9	0,9				0,9
Min - Max	0,0 - 15,2	0,0 - 22,5	0,0 - 22,5				0,0 - 22,5
25% - 75% Perzentil	0,5 - 1,5	0,5 - 1,7	0,5 - 1,7				0,5 - 1,7
kalte Ischämiezeit (in Stunden) - nur postmortale Spender							
N	97	97	194	174	184	358	552
Mittelwert (SD)	16,7 (6,4)	16,7 (5,7)	16,3 (6,1)	21,2 (8,0)	19,4 (7,4)	20,0 (8,0)	18,7 (7,4)
Median	16,5	16,5	16,1	20,4	19	19,5	18,3
Min - Max	0,5 - 38,1	3,0 - 31,0	0,5 - 38,1	5,8 - 44,2	4,5 - 42,7	4,5 - 44,2	0,5-44,2
25% - 75% Perzentil	12,7-20,4	12,8-20,8	12,8-20,8	15,8-26,2	14,0-24,6	14,4-25,0	13,8-23,5
Serum-Kreatinin (in mg/dl); letzter erhobener Wert vor Organentnahme, N (%)							
<1,5	210 (92,9)	195 (88,2)	405 (90,6)	132 (75,4)	135 (73,4)	267 (74,4)	672 (83,4)
≥1,5	11 (4,9)	17 (7,7)	28 (6,3)	36 (20,6)	45 (24,5)	81 (22,6)	109 (13,5)
keine Angabe	5 (2,2)	9 (4,1)	14 (3,1)	7 (4,0)	4 (2,2)	11 (3,1)	25 (3,1)
Das Belatacept-MI Dosierungsregime ist hier nicht aufgeführt, da nur das LI-Regime gemäß Fachinformation Nulojix™ zugelassen ist (9) CVA: zerebrovaskuläres Ereignis; Bela: Belatacept; CsA: Ciclosporin A; LI: less intensive regimen; SD: Standardabweichung;							

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Tabelle 4-9 zeigt eine Charakterisierung der Studien, Tabelle 4-10 zeigt die Charakterisierung der in den Studien verwendeten Interventionen.

### **Zusammenfassung von Studiendesign und Studienpopulation**

Bei den beiden eingeschlossenen Studien IM103008 und IM103027 handelt es sich um die Zulassungsstudien für Belatacept. Beide Studien waren auch Basis der vorangegangenen Nutzenbewertung. Für beide Studien liegen inzwischen Langzeitdaten (Behandlungsdauer

von 84 Monaten) vor, die neben zusätzlicher Auswertung zum Zeitpunkt Monat 36 im Folgenden dargestellt werden.

Die Studie IM103008 ist eine randomisierte, partiell verblindete, aktivkontrollierte multizentrische Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen. Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen (>18 Jahre) de novo-Nierentransplantatempfängern, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten. Die ITT-Population umfasst 666 transplantierte Patienten, von denen 219 zu Belatacept-MI, 226 zu Belatacept-LI und 221 Patienten zur Vergleichstherapie Ciclosporin A randomisiert wurden.

Die Studie IM103027 ist ebenfalls eine randomisierte, partiell verblindete, aktivkontrollierte multizentrische Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen. In dieser Studie besteht die Population aus erwachsenen (>18 Jahren) de novo-Nierentransplantatempfängern, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten. Die ITT-Population umfasst 543 transplantierte Patienten, von denen 184 zu Belatacept-MI, 175 zu Belatacept-LI und 184 Patienten zur Vergleichstherapie Ciclosporin A randomisiert wurden.

Die Populationen beider Studien unterscheiden sich somit ausschließlich hinsichtlich ihres Spenderkriteriums. ECD-Spenderorgane waren definiert als Transplantate postmortaler Spender, auf die mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft:

- 1) Alter des Spenders  $\geq 60$  Jahre;
- 2) Alter des Spenders 50-59 Jahre und mindestens zwei der folgenden drei Kriterien: Todesursache Zerebrovaskulärer Insult (ZVI), Hypertonie, Serum-Kreatinin  $>1,5$  mg/dl;
- 3) Spende nach Herzstillstand;
- 4) erwartete kalte Ischämiezeit  $\geq 24$  Stunden

Im Gegensatz dazu waren SCD-Spenderorgane definiert als Transplantate lebender Spender oder Transplantate verstorbener Spender mit erwarteter kalter Ischämiezeit  $<24$  Stunden, die nicht der Definition von ECD-Spenderorganen entsprachen. Das genaue Schema der Einteilung (gemäß Studiendefinition) veranschaulicht Abbildung 3.

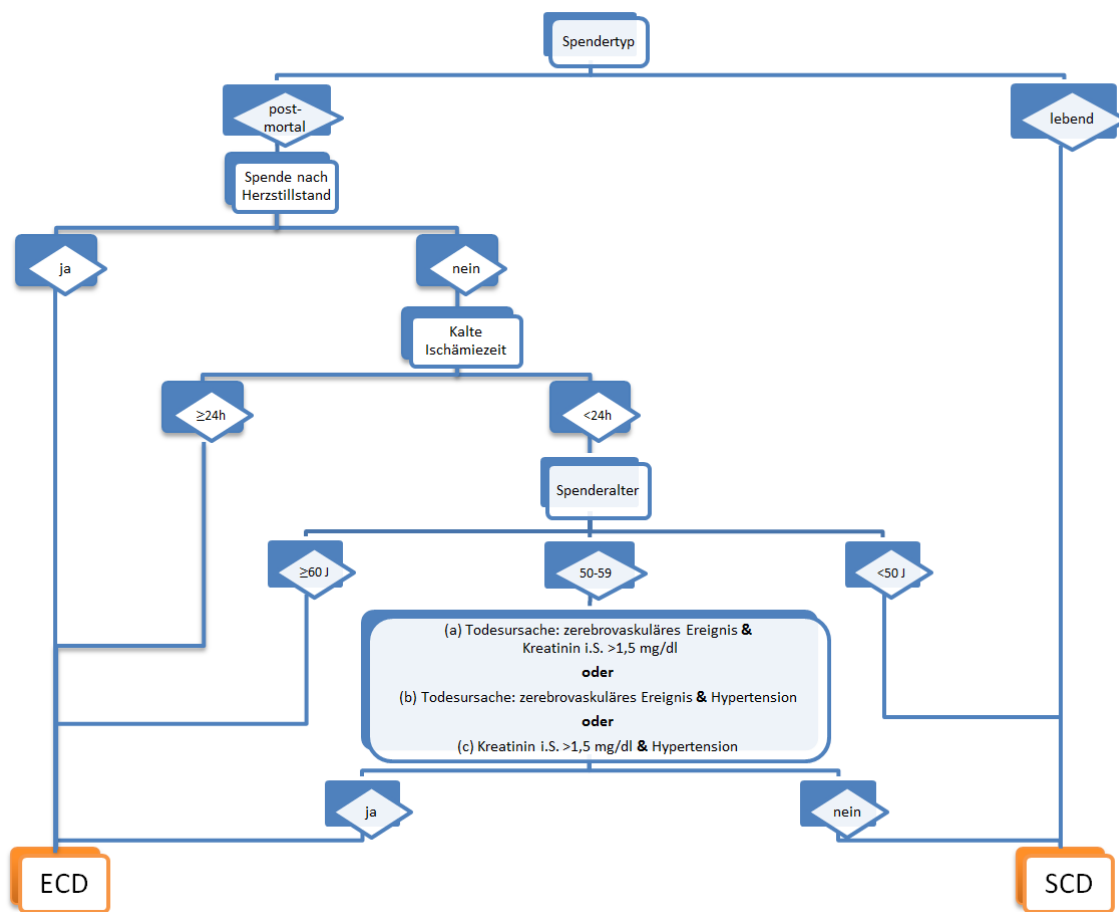


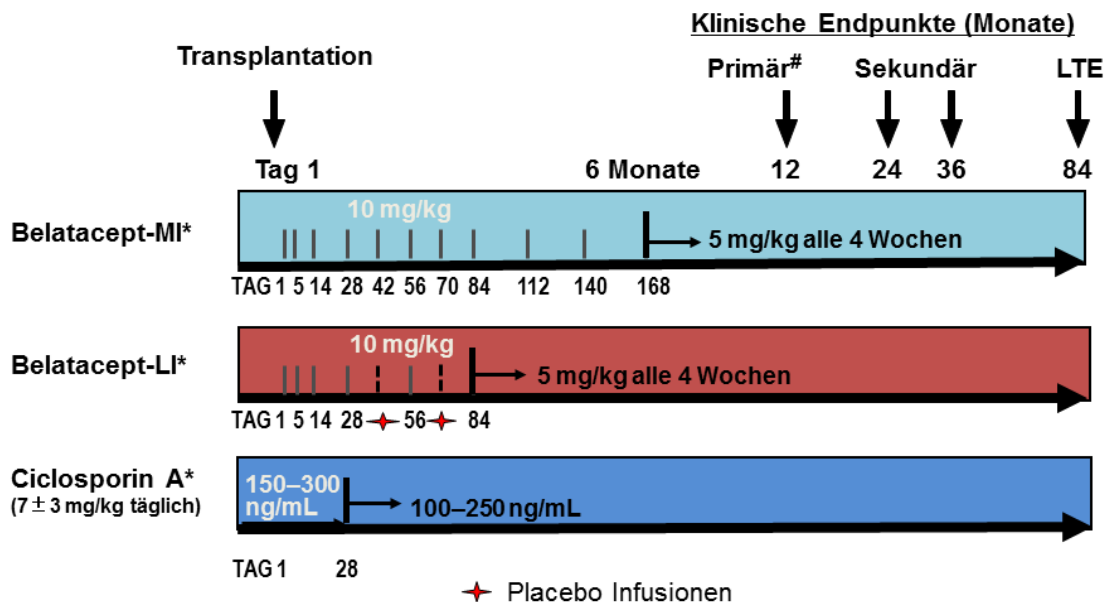
Abbildung 3: Klassifizierung der Spender dessen Transplantat Standardkriterien (SCD) bzw. erweiterten Kriterien (ECD) entspricht (gemäß Studiendefinition IM103008 bzw. IM103027)

Die Patienten aus beiden Studien erhielten eine angepasste immunsuppressive Therapie mit Basiliximab, MMF und Corticosteroiden. Die Interventionstherapie mit Belatacept-MI bzw. -LI wurde in Abhängigkeit des Körpergewichts und des Zeitpunkts der Transplantation individuell verabreicht, wobei die Patienten nach Monat 12 auf der Erhaltungsdosis der Studienmedikation verblieben.

Während des ersten Monats wurde in beiden Studienarmen von Belatacept die Intervention 10 mg/kg i. v. zu exakt gleichen Zeitpunkten verabreicht. Anschließend waren die Dosierungsabstände unter Belatacept-LI etwas größer als unter Belatacept-MI. Ab dem 4. Monat wurde die Dosis bei Patienten im Behandlungsarm LI auf 5 mg/kg i. v. alle vier Wochen reduziert, während dies bei Patienten im Behandlungsarm MI erst ab dem 7. Monat geschah (Abbildung 4). Somit war die Intervention in den beiden Armen von Belatacept nach Abschluss der ersten 6 Monate der Studien identisch. Es ist somit davon auszugehen, dass sich die Unterschiede der beiden Behandlungsarme in der Anfangsphase der Studie nicht mehr auf die Ergebnisse der LTE (Monat 36 bis Monat 84) auswirken. Insbesondere die Langzeitergebnisse des Studienarms Belatacept-MI können demzufolge

herangezogen werden, um die Effekte des Behandlungsarms Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A zu unterstützen.

**IM103008 (BENEFIT)**  
**IM103027 (BENEFIT-EXT)**



\* Alle Patienten erhielten eine angepasste immunsuppressive Therapie mit Basiliximab, Mycophenolat-Mofetil und Corticosteroiden;

# Belatacept-Arme unverblindet nach Monat 12;

LI: *less intensive regime*; LTE: *long-term-extension*; MI: *more intensive regime*  
nach (2, 5)

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Interventionen in IM103008 und IM103027

Die Studien IM103008 und IM103027 waren ursprünglich mit einer Behandlungsdauer von 36 Monaten geplant, wobei eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase für Sicherheitsbewertungen folgte. In beiden Studienprotokollen wurden zu Beginn geplante Änderungen hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen. Diese sahen zunächst eine Verlängerung um 24 Monate (auf jeweils 60 Monate Gesamtdauer) und schließlich eine Verlängerung um weitere 24 Monate (auf jeweils 84 Monate Gesamtdauer) vor (61, 62). Um an der LTE teilnehmen zu können, musste ein Patient die ersten 36 Monate der Behandlung abgeschlossen haben und anschließend erneut eine Einwilligungserklärung unterschreiben. Dies führte in beiden Studien zu einer - gegenüber dem bisherigen Studienverlauf - erhöhten Ausfallrate, welche unter Belatacept-LI geringer als im Vergleichsarm Ciclosporin A war. Alle Patienten, die den Übertritt in die LTE vollzogen haben, definieren die ITT-LTE-Population. Tabelle 4-13 gibt einen Überblick über die Patientenzahlen der Studienpopulationen im Zeitverlauf, wobei beachtet werden muss, dass die niedrigeren

Patientenanteile unter Ciclosporin A auch durch höhere Raten von Transplantatverlust, Tod oder Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in den ersten 36 Monaten begründet sind.

Rostaing, 2013 (4) bzw. Charpentier, 2013 (1) präsentieren Ergebnisse der Studien IM103008 bzw. IM103027 zu Monat 60 basierend auf der ITT-LTE-Population. Abweichend dazu werden Analysen im vorliegenden Dossier in der Regel für die ITT-Population (alle randomisierten und transplantierten Patienten) dargestellt. Um die verringerten Beobachtungszeiten im Behandlungsarm Ciclosporin A angemessen zu berücksichtigen, werden time-to-event Analysen und zeitadjustierte Analysen (Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre) präsentiert. Lediglich zu den stetigen Endpunkten cGFR und SF-36 basieren Langzeitanalysen auf der ITT-LTE-Population.

Tabelle 4-13: Patientenzahlen der Studienpopulationen im Zeitverlauf

Studie	IM103008		IM103027		IM103008 + IM103027		
	Bela-LI	CsA	Bela-LI	CsA	Bela-LI	CsA	Total
Baseline, N*	226	221	175	184	401	405	806
Monat 12, N (%)	183 (81,0)	174 (78,7)	129 (73,7)	125 (67,9)	312 (77,8)	299 (73,8)	611 (75,8)
Monat 36, N (%)	170 (75,2)	143 (64,7)	114 (65,1)	100 (54,3)	284 (70,8)	243 (60,0)	527 (65,4)
Übertritt LTE, N (%)	165 (73,0)	136 (61,5)	113 (64,6)	87 (47,3)	278 (69,3)	223 (55,1)	501 (62,2)
Monat 60, N (%)	151 (66,8)	111 (50,2)	100 (57,1)	69 (37,5)	251 (62,6)	180 (44,4)	431 (53,5)
Monat 84, N (%)	137 (60,6)	92 (41,6)	84 (48,0)	56 (30,4)	221 (55,1)	148 (36,5)	369 (45,8)

Das Belatacept-MI-Dosierungsregime ist hier nicht aufgeführt. Gemäß Fachinformation Nulojix™ ist nur das LI-Regime zugelassen (9);  
\*Patienten die randomisiert und transplantiert wurden.  
Bela: Belatacept; CsA: Ciclosporin A; LI: less intensive regimen; LTE: long-term-extension

### **Studienpopulation (Transplantatempfänger)**

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer aus der Studie IM103008 lag mit 43,0 Jahren unterhalb des mittleren Alters der Patienten aus der Studie IM103027 (55,9 Jahre). In der klinischen Praxis werden durch die Etablierung des Programms „Eurotransplant Senior Program“  $\geq 65$ -jährige Transplantatempfänger überwiegend mit Transplantaten von post-mortem  $\geq 65$ -jähriger Spendern versorgt, ohne dabei das Human Leukocyte Antigen (HLA)-Merkmal zu berücksichtigen (74, 75). Im Gegenschluss werden damit jüngeren Transplantatempfängern Organe von jüngeren Spendern vermittelt. Da die Studie IM103027 nur Patienten einschloss, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, befanden sich darin im Vergleich zur Studie IM103008 mehr Studienteilnehmer in der Altersklasse der über 65-Jährigen und weniger in der Altersklasse von 18-45 Jahren. Die unterschiedliche Altersverteilung der beiden Studien war somit durch das Einschlusskriterium des Spenderorgans begründet. Die

Geschlechterverteilung der Organempfänger war in beiden Studien nahezu gleich (Anteil männlicher Patienten Studie IM103008: 69,6% bzw. Studie IM103027: 68,2%). Auch die Verteilung der ethnischen Zugehörigkeit der Transplantatempfänger war in beiden Studien ähnlich, wobei die Mehrzahl der Studienteilnehmer (60,9% in Studie IM103008 bzw. 75,5% in Studie IM103027) Kaukasier waren. Die Studienteilnehmer wurden weltweit rekrutiert, wobei ein hoher Anteil der Studienteilnehmer aus Nordamerika und Europa (68,9% in Studie IM103008 und 72,4% in Studie IM103027) stammte. In Studie IM103027 kam ein hoher Anteil der Studienteilnehmer aus Südamerika (27%), während in der Studie IM103008 15% der Studienteilnehmer aus der Region Asien/ Pazifik stammten. Etwa 3,1% der Patienten in Studie IM103008 hatten sich bereits einer vorangegangenen Transplantation unterzogen, für Studie IM103027 wurden nur Empfänger eines erstmaligen Nierentransplantats zugelassen. In der Studie IM103008 hatten mehr Patienten einen zuletzt erhobenen PRA-Wert  $\geq 20\%$  als in der Studie IM103027 (10,7% vs. 1,9%).

Die aus IM103008 und IM103027 zusammengefasste Studienpopulation hatte ein mittleres Alter von 48,7 Jahren und war zu 69% männlich. Die Transplantatempfänger hatten überwiegend weiße ethnische Zugehörigkeit (67,4%) und stammten zu ca. einem Drittel aus Europa (35,6%) und zu ca. einem weiteren Drittel aus Nordamerika (34,9%). Der Großteil aller Patienten hatte keine weitere vorangegangene Nierentransplantation (97,4%) sowie einen PRA (letzter erhobener Wert) von  $< 20\%$  (89,6%).

### ***Transplantatspender***

Wie bereits in der Beschreibung der Transplantatempfänger erwähnt, unterschied sich die Altersverteilung der Transplantatspender in beiden Studien aufgrund der unterschiedlichen Einschlussbedingungen zum Spenderkriterium (IM1030008: SCD-Spender; IM1030027: ECD-Spender (69, 72)). Somit waren in der Studie IM103027 mehr Spender in der Altersklasse der über 65-Jährigen und weniger in der Altersklasse von 18-45 Jahren, verglichen mit Studie IM103008. Außerdem überwog in Studie IM103008 der Anteil der weiblichen Spender (56,6%), während in IM103027 die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen (weiblich 48,7%, männlich 51,0%) war. Da sich die Studien IM103008 und IM103027 im Wesentlichen durch die unterschiedlichen Spenderkriterien (ECD vs. SCD, siehe Abbildung 3) zum Ein- bzw. Ausschluss in die Studie unterschieden, gab es in der Studie IM103027 keine Lebendspender, während sich in der Studie IM103008 56,6% Lebendspender befanden. Die primäre Todesursache war in Studie IM103027 zu 70,8% ein kardiovaskuläres Ereignis, in Studie IM103008 war dies bei 18,1% der Patienten der Fall. Die mittlere kalte Ischämiezeit war bei postmortalen Spendern in Studie IM103008 (16,3 Stunden) niedriger als in IM103027 (20,0 Stunden). Bei den Lebendspendern (nur Studie IM103008) war die mittlere kalte Ischämiezeit entsprechend der Planbarkeit der Operation entsprechend gering (1,4 Stunden). Der letzte erhobene Wert vor Organentnahme zum Serum-Kreatinin lag bei 90,6% der Spender der IM103008 und bei 74,4% der Spender der IM103027 unterhalb von 1,5 mg/dl.



Die aus IM103008 und IM103027 zusammengefasste Population der Spender bestand zu 46,8% aus Männern und war im Mittel 47,7 Jahre alt. Der Anteil der Transplantationen durch Lebendspender betrug 31,4%, die eine mittlere kalte Ischämiezeit von 1,4 Stunden hatten, gegenüber 68,6% postmortalen Spendern, deren kalte Ischämiezeit im Mittel 18,7 Stunden betrug. Die primäre Todesursache war bei 41,6% der Spendern ein kardiovaskuläres Ereignis. Bei 83,4% der Transplantatspender wurde ein Serum-Kreatinin <1,5 mg/dl gemessen.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Frage inwieweit sich die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen ist als sekundäre Fragestellung des vorliegenden Dossiers formuliert (siehe 4.2.1 „Wissenschaftliche Fragestellungen“).

#### ***Hintergrund: Begründung des G-BA der Befristung der ersten Nutzenbewertung zu Belatacept***

Der G-BA sprach in den tragenden Gründen der ersten Nutzenbewertung zu Belatacept einen Zusatznutzen gegenüber der zVT Ciclosporin A aus, beschränkte den Beschluss jedoch zeitlich mit der Begründung, die Studienpopulationen der beiden zugrunde liegenden Belatacept-Studien IM103008 und IM103027 seien nur bedingt repräsentativ für die Patientenpopulation in Deutschland anzusehen (7). Der G-BA geht von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland aus, und begründet dies wie folgt:

Das Alter der Transplantatempfänger in der Studie IM103008 wird als ungewöhnlich jung empfunden.

Der G-BA sieht, abweichend zur Herangehensweise des IQWiG, grundsätzlich keinen Anlass, Meta-Analysen aus den beiden Belatacept-Studien IM103008 und IM103027 für die Bewertung in Betracht zu ziehen (76). Vielmehr erachtet er es für sinnvoll, beide Patientengruppen im Zuge der Nutzenbewertung separat zu betrachten, und liefert hierfür folgende Begründung:

Die Studienpopulationen der beiden Belatacept-Studien IM103008 und IM103027 unterscheiden sich erheblich voneinander. Während die Studienpopulation der IM103008 hinsichtlich der Patientencharakteristika und Spenderkriterien als nur bedingt repräsentativ für die entsprechende europäische Patientenpopulation einzuschätzen ist, wird die Studienpopulation der IM103027 eher als geeignet gesehen, die europäische Patientenpopulation abzubilden.

Im Beratungsgespräch des pharmazeutischen Unternehmens vom 08. Mai 2013 (Beratungsanforderung: 2013-B-008) stellte der G-BA fest, dass die Verwendung der Patientenmerkmale aus dem entsprechenden Report des AQUA-Instituts „nachvollziehbar sowie grundsätzlich geeignet“ sind, um der Darstellung der Übertragbarkeit der Studien auf die deutsche Versorgungsrealität gerecht zu werden (8). Da in der jährlichen

Bundesauswertung NTX – Nierentransplantation des AQUA-Instituts nicht alle Information für eine Untersuchung der Vergleichbarkeit in der notwendigen Detailtiefe bzw. der interessierenden Population öffentlich zugänglich waren, erfolgte eine spezielle Datenanfrage an das AQUA-Institut (77). Dem Antrag auf Verwendung dieser Daten wurde am 10. März 2015 stattgegeben (78).

### ***Vergleich Patientencharakteristika und Spenderkriterien (eingeschlossene Studien vs. deutsche Versorgungsrealität)***

Die Anfrage an das AQUA-Institut umfasste deskriptive Auswertungen zu den Basisdaten der Bundesauswertungen NTX – Nierentransplantation aus den Jahren 2012 und 2013, im folgenden „Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts“ genannt (59).

Diese Auswertungen berücksichtigten speziell diejenigen Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation in Deutschland erhielten und der Zulassung für Belatacept entsprachen (Definition Zielpopulation siehe 4.2.1 „Population Transplantatempfänger“). Es wurde eine Charakterisierung der Patientenpopulation in Deutschland getrennt nach Spenderkriterien vorgenommen. Die Kriterien zur Differenzierung der Spender wurden analog zu den Einschlusskriterien der Studien IM103008 und IM103027 gewählt (Abbildung 3).

Durch die Einteilung der Patientenpopulation in Deutschland nach Spenderkriterium konnte somit ein deskriptiver Vergleich der Patientencharakteristika (Alters- und Geschlechterverteilung) der beiden Belatacept-Studien IM103008 und IM103027 mit den Patientenpopulationen der SCD- bzw. ECD-Transplantatempfänger in Deutschland durchgeführt werden.

Da einzelne Variablen nicht in den Qualitätssicherungsdaten nach § 137a SGB V erfasst wurden und entsprechend auch nicht dem AQUA-Institut vorlagen, waren nicht alle Spender klassifizierbar und es blieb eine nicht klassifizierbare Restklasse. So war 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 (siehe Tabelle 4-14). Eine detaillierte Erläuterung findet sich außerdem in Modul 3, Abschnitt 3.2.4, „Ansatz 3: Analyse der Qualitätssicherungsdaten“.

Tabelle 4-14: Quantifizierung der Patientenpopulation in Deutschland bezüglich des Spenderkriteriums

<b>Transplantatspender</b>	<b>AQUA 2012</b>	<b>AQUA 2013</b>
<b>Spenderkategorie, N (%)</b>		
SCD	1279 (52,0)	1194 (57,4)
ECD	804 (32,7)	601 (28,9)
nicht klassifizierbar	378 (15,4)	284 (13,7)
Total	2461 (100)	2079 (100)
Verhältnis SCD zu ECD*	61,4% : 38,6% = 1,6	66,5% : 33,5% = 2
<b>Kalte Ischämiezeit**, N (%)</b>		
<24 Stunden	2420 (98,3)	-
≥24 Stunden	41 (1,7)	-
Total	2461 (100)	-
Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59); * unter Annahme der Unabhängigkeit (d. h. Verhältnis innerhalb der nicht klassifizierbaren Spender entspricht Verhältnis innerhalb der klassifizierbaren Spender);**nur bis 2012 erhoben.		

Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 zeigen die Gegenüberstellung der Patienten-, bzw. Spendercharakteristika (Versorgungsrealität in Deutschland vs. eingeschlossene Studien).

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

Tabelle 4-15: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika (Versorgungsrealität in Deutschland vs. eingeschlossene Studien)

	Patienten mit SCD Transplantaten			Patienten mit ECD Transplantaten			alle Patienten*		
	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103008	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103027	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103008 + IM103027
Alter der Transplantatempfänger (Jahre)									
N	1230	1185	447	747	581	359	2331	2045	806
MW (SD)	47,12 (12,96)	46,42 (13,21)	43,0 (13,8)	63,03 (10,71)	62,83 (10,67)	55,9 (12,3)	52,84 (13,99)	51,87 (14,17)	48,7 (14,63)
25% - 75% Perzentil	39 - 57	36 - 57	31 - 54	58 - 70	57,5 - 70	48 - 65	44 - 65	43 - 63	38 - 60
Median	49	49	45	66	66	58	54	54	50
Min - Max	18 - 77	18 - 77	18 - 71	23 - 85	24 - 82	21 - 79	18 - 85	18 - 82	18 - 79
Altersklassen der Transplantatempfänger, N (%)									
18-19	17 (1,4)	13 (1,1)	14 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (0,9)	14 (0,7)	14 (1,7)
20-29	152 (12,4)	163 (13,8)	88 (19,7)	8 (1,1)	2 (0,3)	10 (2,8)	175 (7,5)	172 (8,4)	98 (12,2)
30-39	155 (12,6)	187 (15,8)	73 (16,3)	25 (3,3)	26 (4,5)	28 (7,8)	210 (9)	244 (11,9)	102 (12,7)
40-49	309 (25,1)	263 (22,2)	103 (23,0)	60 (8)	54 (9,3)	65 (18,1)	459 (19,7)	383 (18,7)	167 (20,7)
50-59	368 (29,9)	361 (30,5)	119 (26,6)	107 (14,3)	80 (13,8)	100 (27,9)	600 (25,7)	530 (25,9)	219 (27,2)
60-69	205 (16,7)	179 (15,1)	43 (9,6)	331 (44,3)	252 (43,4)	118 (32,9)	616 (26,4)	509 (24,9)	161 (20,0)
70-79	24 (2)	19 (1,6)	7 (1,6)	210 (28,1)	165 (28,4)	38 (10,6)	244 (10,5)	191 (9,3)	45 (5,6)
≥80	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (0,8)	2 (0,3)	0 (0,0)	7 (0,3)	2 (0,1)	0 (0,0)
insgesamt	1230 (100)	1185 (100)	447 (100)	747 (100)	581 (100)	359 (100)	2331 (100)	2045 (100)	806 (100)

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

	Patienten mit SCD Transplantaten			Patienten mit ECD Transplantaten			alle Patienten*		
	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103008	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103027	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103008 + IM103027
Geschlecht der Transplantatempfänger, N (%)									
männlich	761 (61,9)	725 (61,2)	311 (69,6)	503 (67,3)	383 (65,9)	245 (68,2)	1480 (63,5)	1279 (62,5)	556 (69,0)
weiblich	469 (38,1)	460 (38,8)	136 (30,4)	244 (32,7)	198 (34,1)	114 (31,8)	851 (36,5)	766 (37,5)	250 (31,0)
insgesamt	1230 (100)	1185 (100)	447 (100)	747 (100)	581 (100)	359 (100)	2331 (100)	2045 (100)	806 (100)
* angegebene Spalten für AQUA 2012 bzw. 2013 enthalten außer den Patienten mit SCD-/ ECD-Transplantaten auch Patienten nicht klassifizierbarer Transplantate									

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

Tabelle 4-16: Gegenüberstellung der Spendercharakteristika (Versorgungsrealität in Deutschland. vs. eingeschlossene Studien)

	SCD-Transplantatspender			ECD-Transplantatspender			alle Transplantatspender*		
	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103008	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103027	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103008 + IM103027
Art des Spenders, N (%)									
lebend	750 (58,6)	698 (58,5)	253 (56,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	782 (30,6)	728 (33,7)	253 (31,4)
postmortal <sup>#</sup>	529 (41,4)	496 (41,5)	194 (43,4)	804 (100)	601 (100)	359 (100)	1774 (69,4)	1435 (66,3)	553 (68,6)
insgesamt	1279 (100)	1194 (100)	447 (100)	804 (100)	601 (100)	359 (100)	2556 (100)	2163 (100)	806 (100)
Alter Spender, N (%)									
mit Angabe	1247 (97,5)	1142 (95,6)	447 (100)	803 (99,9)	601 (100)	357 (99,4)	2360 (95,9)	1974 (94,9)	804 (99,8)
ohne Angabe	32 (2,5)	52 (4,4)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,6)	101 (4,1)	105 (5,1)	2 (0,2)
insgesamt	1279 (100)	1194 (100)	447 (100)	804 (100)	601 (100)	359 (100)	2461 (100)	2079 (100)	806 (100)
Alter der Transplantatspender (Jahre)									
N	1247	1142	447	803	601	357	2360	1974	804
MW (SD)	46,88 (13,01)	47,15 (12,47)	40,5 (12,1)	67,53 (8,72)	68,24 (7,38)	56,7 (13,9)	54,89 (14,31)	54,44 (14,01)	47,7 (15,24)
25% - 75% Perzentil	40 - 56	41 - 56	31 - 50	62 - 73	63 - 74	52 - 66	47 - 65	47 - 64	38 - 59
Median	48	48	42	69	68	59	56	55	50
Min - Max	0 - 78	1 - 82	10 - 65	4 - 95	50 - 87	12 - 84	0 - 95	1 - 87	10 - 84

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

	SCD-Transplantatspender			ECD-Transplantatspender			alle Transplantatspender*		
	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103008	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103027	AQUA 2012	AQUA 2013	IM103008 + IM103027
Altersklassen der Transplantatspender in 10-Jahresschritten, N (% **)									
<10	7 (0,6)	3 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,3)	3 (0,2)	0 (0,0)
10-19	34 (2,7)	29 (2,5)	25 (5,6)	2 (0,2)	0 (0,0)	5 (1,4)	36 (1,5)	29 (1,5)	30 (3,7)
20-29	100 (8)	77 (6,7)	74 (16,6)	3 (0,4)	0 (0,0)	18 (5,0)	103 (4,4)	77 (3,9)	92 (11,4)
30-39	157 (12,6)	146 (12,8)	79 (17,7)	3 (0,4)	0 (0,0)	24 (6,7)	160 (6,8)	146 (7,4)	103 (12,8)
40-49	423 (33,9)	410 (35,9)	153 (34,2)	9 (1,1)	0 (0,0)	23 (6,4)	432 (18,3)	410 (20,8)	176 (21,9)
50-59	341 (27,3)	314 (27,5)	108 (24,2)	54 (6,7)	51 (8,5)	115 (32,2)	705 (29,9)	596 (30,2)	223 (27,7)
60-69	143 (11,5)	141 (12,3)	8 (1,8)	353 (44)	297 (49,4)	118 (33,1)	496 (21)	438 (22,2)	126 (15,7)
70-79	42 (3,4)	20 (1,8)	0 (0,0)	351 (43,7)	218 (36,3)	46 (12,9)	393 (16,7)	238 (12,1)	46 (5,7)
≥80	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	27 (3,4)	35 (5,8)	8 (2,3)	27 (1,1)	37 (1,9)	8 (1,0)
insgesamt	1247 (100)	1142 (100)	447 (100)	803 (100)	601 (100)	357 (100)	2360 (100)	1974 (100)	804 (100)
Geschlecht der Transplantatspender, N (%)									
männlich	632 (49,4)	573 (48,0)	194 (43,4)	434 (54,0)	297 (49,4)	183 (51,0)	1261 (51,2)	1017 (48,9)	377 (46,8)
weiblich	647 (50,6)	621 (52,0)	253 (56,6)	370 (46,0)	304 (50,6)	175 (48,7)	1200 (48,8)	1062 (51,1)	428 (53,1)
keine Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
insgesamt	1279 (100)	1194 (100)	447 (100)	804 (100)	601 (100)	359 (100)	2461 (100)	2079 (100)	806 (100)
* angegebene Spalten für AQUA 2012 bzw. 2013 enthalten außer den SCD- und ECD-Transplantatspendern auch Spender nicht klassifizierbarer Transplantate; ** Prozentsatz bezieht sich auf Spenderpopulation mit verfügbarer Altersangabe; # in der Bundesauswertung NTX – Nierentransplantation des AQUA Instituts als „hirntot“ angegeben.									

### *Vergleich der Studienpopulation mit der deutschen Versorgungsrealität bezüglich des Spenderkriteriums*

Bei Einschluss der Patienten in die beiden Belatacept-Studien wurde die in den USA übliche Einteilung bezüglich des Spenderkriteriums verwendet. So konnte ein Patient, der ein Transplantat der Gruppe SCD erhielt nur in die Studie IM103008, und ein Patient, der ein Transplantat der Gruppe ECD erhielt nur in die Studie IM103027 eingeschlossen werden. Diese Klassifizierung der Transplantate stellte eine strikte Zweiteilung der Gesamtstudienpopulation dar, wie sie in Deutschland und im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant (neben Deutschland auch Österreich, Benelux, Kroatien, Slowenien) keine Anwendung findet (75). Jede der beiden Studien für sich alleine gesehen kann somit nicht repräsentativ für die Patientenpopulation in Deutschland sein. Vielmehr soll nun untersucht werden, ob die aus IM103008 und IM103027 zusammengesetzte Population hinsichtlich ihrer Spenderkriterien und Patientencharakteristika der deutschen Versorgungsrealität nahekommt.

Im European Public Assessment Report zu Nulojix<sup>TM</sup> (79) wurde angenommen, dass die Studienpopulation der Studie IM103027 eher die europäische Patientenpopulation abbildet. Der G-BA schließt sich dieser Aussage an und überträgt diese Einschätzung auf die Patientenpopulation in Deutschland (siehe Abschnitt oben „Hintergrund: Begründung des G-BA der Befristung der ersten Nutzenbewertung zu Belatacept“).

Zieht man registrierte Daten der Stiftung Eurotransplant sowie repräsentative Daten der AQUA-Reports aus den Versorgungsjahren 2009 bis 2013 heran (15, 55-58), hält diese Einschätzung einer wissenschaftlichen Überprüfung nicht stand. Diese Daten konstatieren einen Anteil an Transplantationen durch Lebendspender von 30-32% im Jahr 2013 ((15, 75), Abbildung 5). Dieser hohe Anteil an Lebendspendern in Deutschland ist nicht vernachlässigbar und bei der Bewertung zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität zu berücksichtigen.



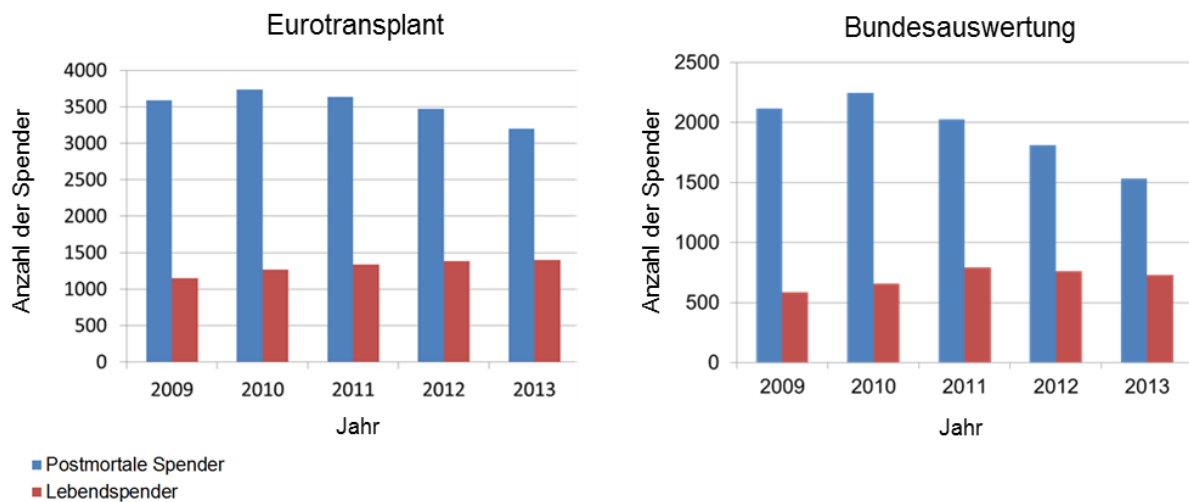


Abbildung 5: Anzahl der Lebendspender in Deutschland über die Jahre 2009-2013 (links: Daten des Eurotransplant Annual Report 2013 (75), rechts: Daten des AQUA-Reports Bundesauswertung 2013. NTX – Nierentransplantation (15))

Die Verteilung der Spendertransplantate (Spender typ postmortal/ lebend) in Deutschland aus dem Jahr 2013 veranschaulicht, dass die Einzelbetrachtung der Studie IM103027 nicht ausreicht, um die deutsche Versorgungsrealität repräsentativ abzubilden, da die Studie ausschließlich Patienten mit Transplantat eines postmortalen Spenders einschloss (Abbildung 6). Im Gegensatz dazu enthielt die Studie IM103008 sowohl postmortale (43,4%) als auch lebende (56,6%) Spender. Es zeigt sich, dass die aus beiden Studien IM103008 und IM103027 zusammengefasste Studienpopulation mit einem Lebendspenderanteil von 31,4% sehr gut den Anteil lebender Spender der Versorgungsrealität in Deutschland (33,7%) widerspiegelt (59).

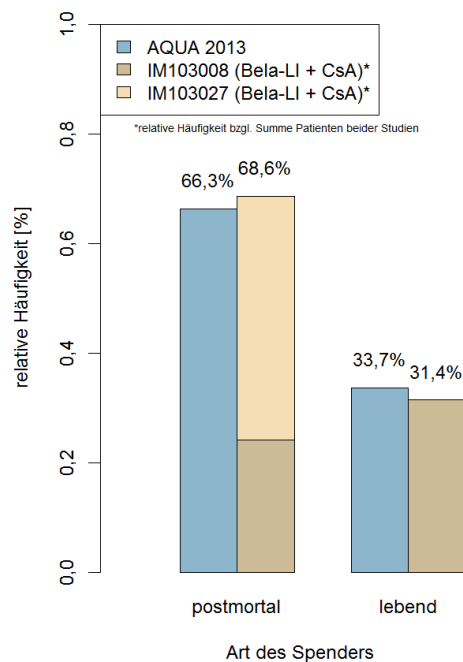


Abbildung 6: Verteilung der Spendertransplantate (postmortal/ lebend): Patientenpopulation in Deutschland (aus AQUA 2013) vs. Studienpopulation

#### *Vergleich der Studienpopulation mit der deutschen Versorgungsrealität bezüglich der Altersverteilung*

Wie oben erwähnt, gab der G-BA das junge Alter der Transplantatempfänger in der Studie IM103008 als Grund für die mangelnde Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland an. Wie die Histogramme links und rechts unten in Abbildung 8 zeigen, entsprechen die Altersverteilungen der Patienten in den einzelnen Studien IM103008 bzw. IM103027 nicht exakt der Altersverteilung der Population der Transplantatempfänger in Deutschland. Während die Patienten in der Studie IM103008 (43,0 Jahre) im Mittel zu jung verglichen mit den Patienten in Deutschland (51,9 Jahre (15)) waren, zeigte sich in der Studie IM103027 (55,9 Jahre) ein zu hoher Altersdurchschnitt. Dies ist letztlich wiederum mit der Zweiteilung der Gesamtstudienpopulation durch das Spenderkriterium zu begründen.

Berücksichtigt man das Spenderkriterium SCD aus der Studie IM103008 und vergleicht die Studienpopulation mit der entsprechenden Patientenpopulation mit einem SCD-Transplantat aus den Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59), zeigt sich, dass die Patientengruppen hinsichtlich ihrer Altersverteilung eine gute Übereinstimmung haben (Abbildung 7).

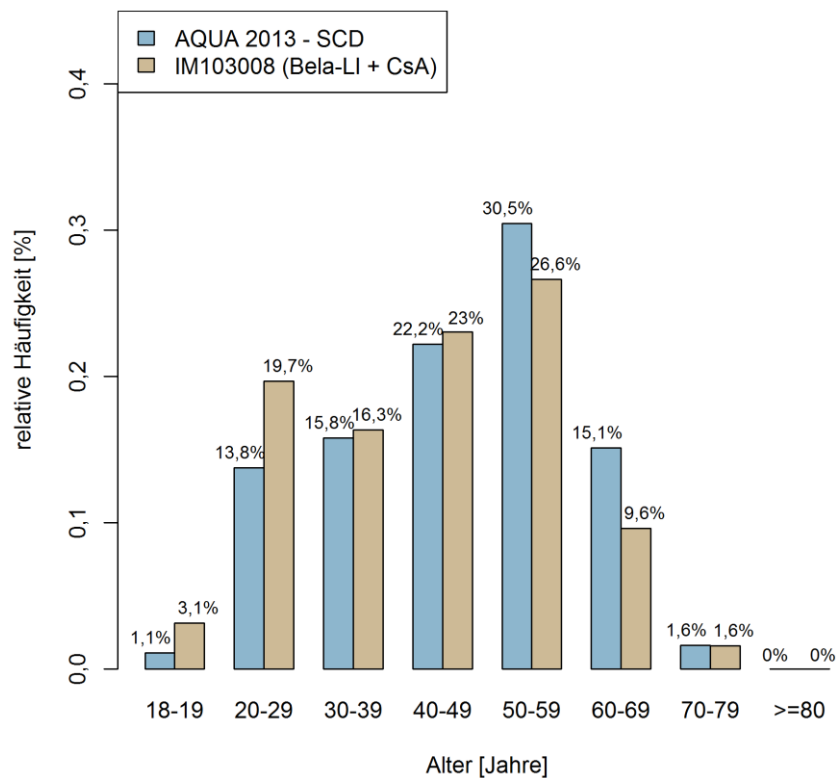


Abbildung 7: Altersverteilung der Transplantatempfänger: „Patienten mit SCD-Transplantat“ (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013) vs. Studienpopulation IM103008

Lässt man das Spenderkriterium, das in Deutschland und im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant keine Anwendung findet, außer Acht, und betrachtet die zusammengesetzte Population der Studien IM103008 und IM103027, entspricht sie der Altersverteilung der Patienten in Deutschland weitgehend (siehe Histogramm oben in Abbildung 8).

Die statistischen Kenngrößen der Altersverteilung 25%-Perzentil, Median und 75%-Perzentil aus der Gesamtpopulation der Studien liegen nur wenig (ca. 3-5 Jahre) unterhalb der entsprechenden Werte in der Population in Deutschland (Tabelle 4-15, (15)).

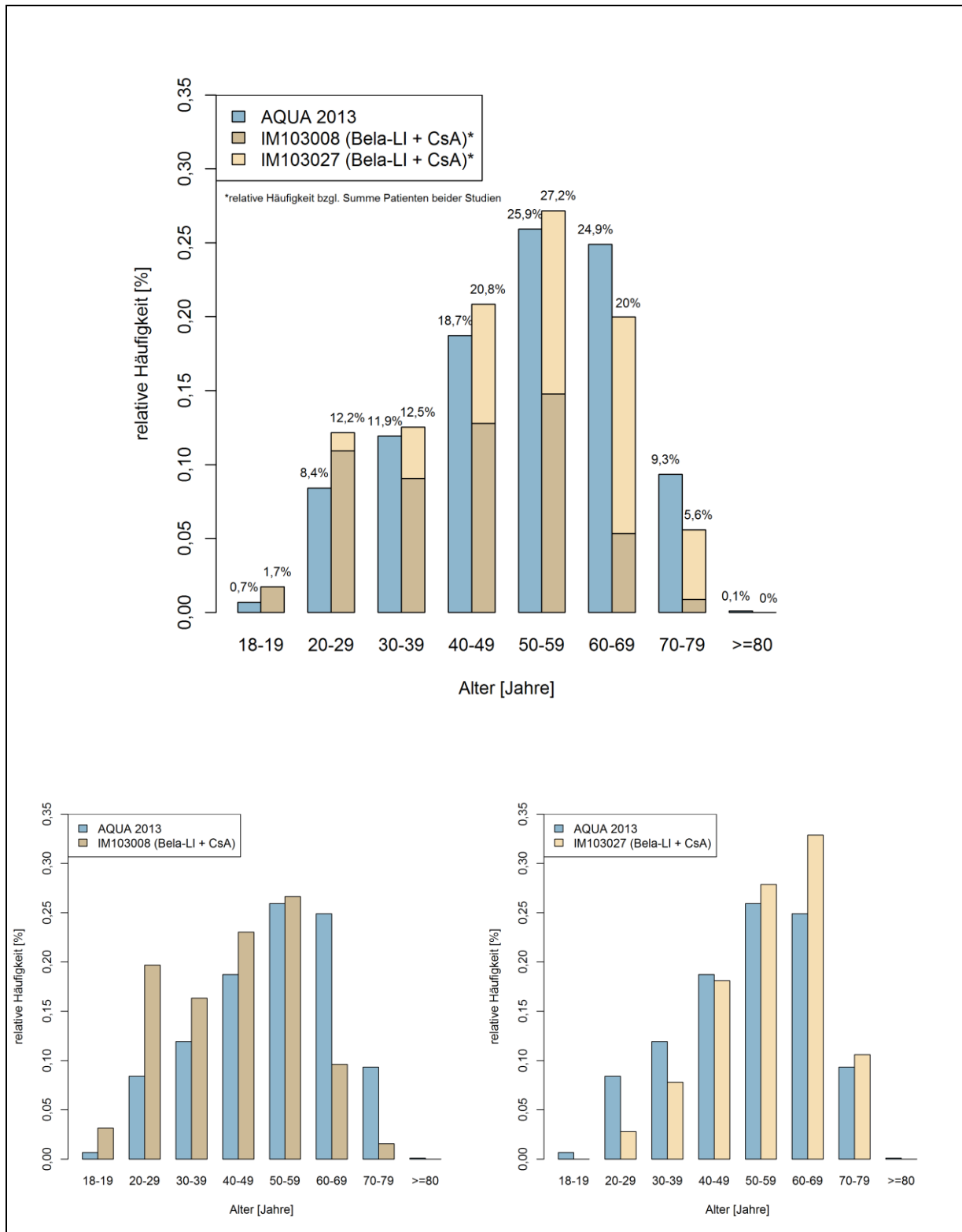


Abbildung 8: Altersverteilung der Transplantatempfänger: Patientenpopulation in Deutschland (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59)) vs. Studienpopulation

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IM103008	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
IM103027	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beide Studien wurden – für den für diese Bewertung relevanten Therapievergleich – unverblindet aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Medikamente (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A) mit einer Behandlungsdauer von jeweils 36 Monaten durchgeführt. Eine Verblindung der beiden Studien erfolgte für die – jeweils enthaltenen – beiden Belatacept-Arme, von denen nur der zulassungskonforme in diese Bewertung einfluss. Für die Bewertung wurden Daten zur maximalen Studiendauer vor Beginn der LTE (Erhebungszeitpunkt 36 Monate) sowie zur maximalen Studiendauer einschließlich der LTE-Phase (bis 84 Monate) berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial der Einzelstudien wurde für beide Erhebungszeitpunkte sowohl auf Studienebene als auch für die meisten Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Analysen zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten wurde zudem spezifisch für jeden Endpunkt diskutiert.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie	
	IM103008	IM103027
Mortalität	ja	ja
Transplantatverlust	ja	ja
Patienten- und Transplantatüberleben	ja	ja
Nierenfunktion	ja	ja
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5	ja	ja
Kardiorenale Erkrankungen	ja	ja
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	ja	ja
SF-36	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
PTDM	ja	ja
PTLD	ja	ja
Malignitäten	ja	ja
Infektionen	ja	ja

CKD: Chronic Kidney Disease; PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus; PTLD: posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; SF-36: Short Form-36

### Datengrundlage

Datengrundlage für die in diesem Dossier (Neubewertung nach Fristablauf) präsentierten Analysen ist die klinische Datenbank zu Monat 84, welche den aktuellsten Stand der Daten wiedergibt. Dargestellte Analysen für Monat 36 verstehen sich als Datenschnitte bezüglich der aktuellen Datenbank. Die Datenbank enthält dementsprechend auch nachgetragene relevante Information einzelner Patienten zu den Endpunkten, die bei Erscheinen des Monat-36-Studienberichts noch nicht vorlag. Nachfolgende Analysen zu Monat 36 können deshalb in seltenen Fällen leichte Abweichungen zu den jeweiligen Analysen des Monat-36-Studienberichts zeigen, welcher Datengrundlage in der Ersteinreichung von Belatacept war.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>Mortalität wurde als eine Komponente des kombinierten primärem Endpunktes „Transplantatverlust oder Tod“ dokumentiert. Die Todesursache wurde von einem unabhängigen Komitee adjudiziert.</p> <p>Statistische Analysen für ITT-Population (alle randomisierten und transplantierten Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Monat 36: Anzahl der Todesfälle im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. CMH-Test.</li> <li>• zu Monat 84: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der Todesfälle im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84.</li> <li>○ Zeit (ab Randomisierung) bis zum Ereignis Tod unabhängig von der Todesursache. Überlebenszeitdaten wurden mittels Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm analysiert sowie mittels Kaplan-Meier-Schätzer dargestellt. Patienten, für die kein Tod dokumentiert war, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Kontaktes (das letzte Datum, an dem sie sicher noch gelebt haben) zensiert.</li> </ul> </li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; ITT: Intention-to-treat	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.



### Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Mortalität für Studien IM103008 und IM103027

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden. Mortalität wurde als eine Komponente des kombinierten primären Endpunktes „Transplantatverlust oder Tod“ dokumentiert.

Die Operationalisierung des Endpunktes Mortalität zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Todesfälle im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. Für die entsprechenden Analysen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 wurden statistische Verfahren für Überlebenszeiten verwendet (Cox-Proportional Hazards Modell, Kaplan-Meier-Methodik). Diese Verfahren gelten als adäquat, wenn variable Beobachtungszeiten für Ereignisdaten zu berücksichtigen sind. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Mortalität für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	226	10 (4,4)	221	15 (6,8)	0,65 [0,30; 1,42]; 0,2813	0,64 [0,28; 1,45]; 0,2806	-0,02 [-0,07; 0,02]; 0,2775
IM103027	175	15 (8,6)	184	17 (9,2)	0,93 [0,48; 1,80]; 0,8244	0,92 [0,44; 1,91]; 0,8244	-0,01 [-0,07; 0,05]; 0,8242

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

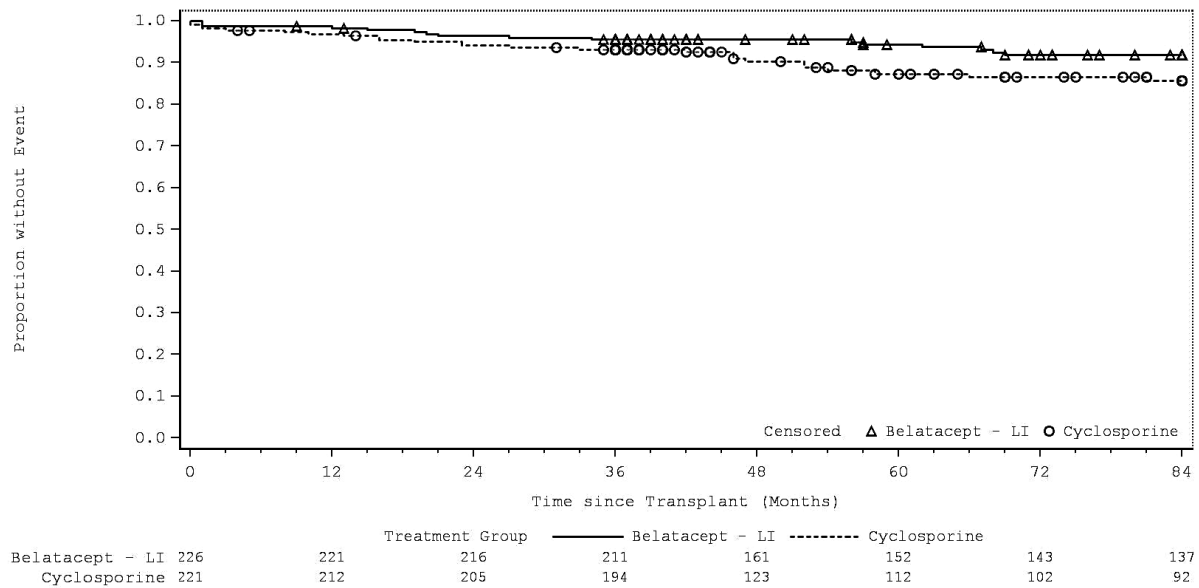
In der Studie IM103008 war der Anteil an Todesfällen bis Monat 36 unter Belatacept-LI mit 4,4% gegenüber 6,8% unter Ciclosporin A etwas geringer. In der Studie IM103027 war der Anteil an Todesfällen bis Monat 36 in den Armen Belatacept-LI (8,6%) und Ciclosporin A (9,2%) ausgeglichen. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,65 [0,30; 1,42]; p=0,2813) als auch in der Studie IM103027 (0,93 [0,48; 1,80]; p=0,8244) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Mortalität einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	226	16 (7,1)	221	25 (11,3)	0,55 [0,30; 1,04]	0,062
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		95,5 [91,9; 97,6]		93,2 [88,9; 95,8]		
Monat 60		94,3 [90,2; 96,8]		87,3 [81,2; 91,5]		
Monat 84		91,8 [86,9; 95,0]		85,6 [79,1; 90,2]		
IM103027	175	37 (21,1)	184	29 (15,8)	1,10 [0,68; 1,80]	0,692
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		91,3 [86,0; 94,7]		90,5 [85,2; 94,0]		
Monat 60		83,5 [76,4; 88,6]		81,5 [73,4; 87,3]		
Monat 84		73,3 [64,8; 80,0]		77,6 [68,6; 84,3]		
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

Während der gesamten Studiendauer einschließlich der LTE-Phase der Studie IM103008 verstarben unter Belatacept-LI weniger Patienten als unter Ciclosporin A (7,1% vs. 11,3%). Das HR [95%-KI]: 0,55 [0,30; 1,04]; p=0,062 war nicht statistisch signifikant, dennoch signalisiert es eine deutliche Reduktion des Mortalitätsrisikos von 45% unter Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A. In Studie IM103027 waren die ereignisfreien Raten bis Monat 84 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (HR [95%-KI]: 1,10 [0,68; 1,80]; p=0,692) (Tabelle 4-22).

Studie IM103008:



Studie IM103027:

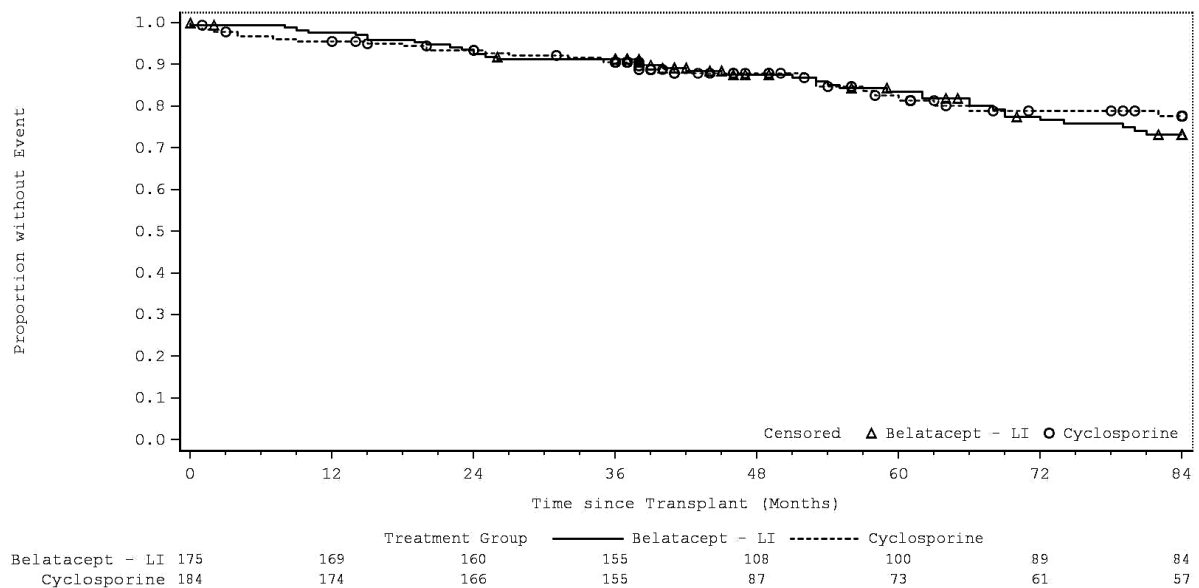


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Mortalität aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Kaplan-Meier-Schätzung in Studie IM103008 zeigt eine deutlich höher liegende Überlebenskurve und somit eine Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Belatacept-LI verglichen mit Ciclosporin A (Abbildung 9).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

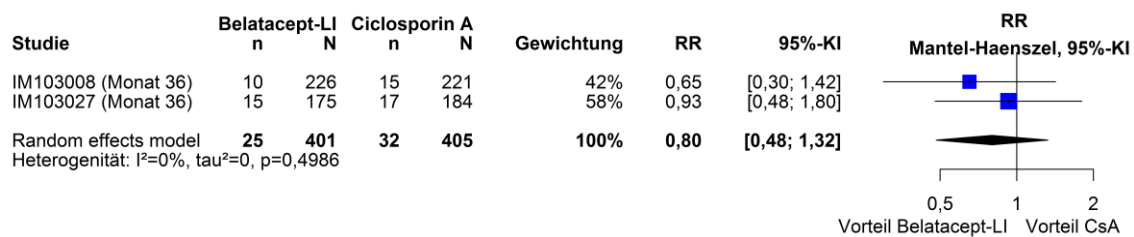


Abbildung 10: Meta-Analyse für Mortalität zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Tabelle 4-23: Meta-Analyse für Mortalität einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008+ IM103027	401	53 (13,2)	405	54 (13,3)	0,85 [0,58; 1,24]	0,399
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		93,7 [90,8; 95,7]		92,0 [88,8; 94,3]		
Monat 60		89,7 [86,0; 92,4]		84,8 [80,2; 88,5]		
Monat 84		83,9 [79,3; 87,5]		82,3 [77,2; 86,3]		
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm stratifiziert nach Studie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

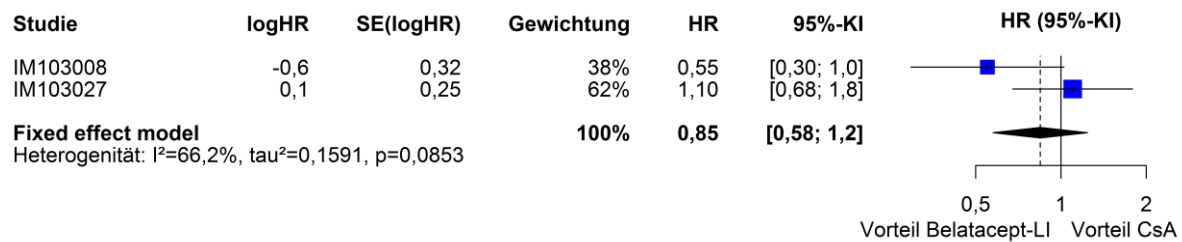


Abbildung 11: Meta-Analyse für Mortalität (operationalisiert als Überlebenszeit) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Mortalität zu Monat 36 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Belatacept-LI und Ciclosporin A (RR [95%-KI]: 0,80 [0,48; 1,32]), weist aber einen klaren Trend zur Reduktion des Mortalitätsrisikos zugunsten von Belatacept-LI auf (Abbildung 10).

Während zu Monat 36 eine homogene Datenlage ( $p=0,4986$ ;  $I^2=0\%$ ) vorliegt, zeigen sich die Ergebnisse der Studien IM103008 und IM103027 zu Monat 84 (HR [95%-KI]: 0,85 [0,58; 1,24];  $p=0,399$ ; Tabelle 4-23) heterogen, was eine meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudien aufgrund der limitierten Interpretierbarkeit eines zusammenfassenden Schätzers nicht sinnvoll erscheinen lässt. Die Punktschätzer sind gegenläufig, der entsprechende Heterogenitätstest hat einen p-Wert von 0,0853 und das Maß für statistische Heterogenität zeigt eine moderate bis starke Heterogenität an ( $I^2=66,2\%$ ; Abbildung 11). Es ist nochmals anzumerken, dass in der Studie IM103008 (Patienten mit SCD-Transplantat) deutlich mehr Patienten in der Belatacept-LI-Behandlungsgruppe überlebten als im Vergleichsarm. In dieser Patientengruppe wurde das Mortalitätsrisiko mit Belatacept-LI gegenüber dem Vergleichsarm um 45% reduziert.

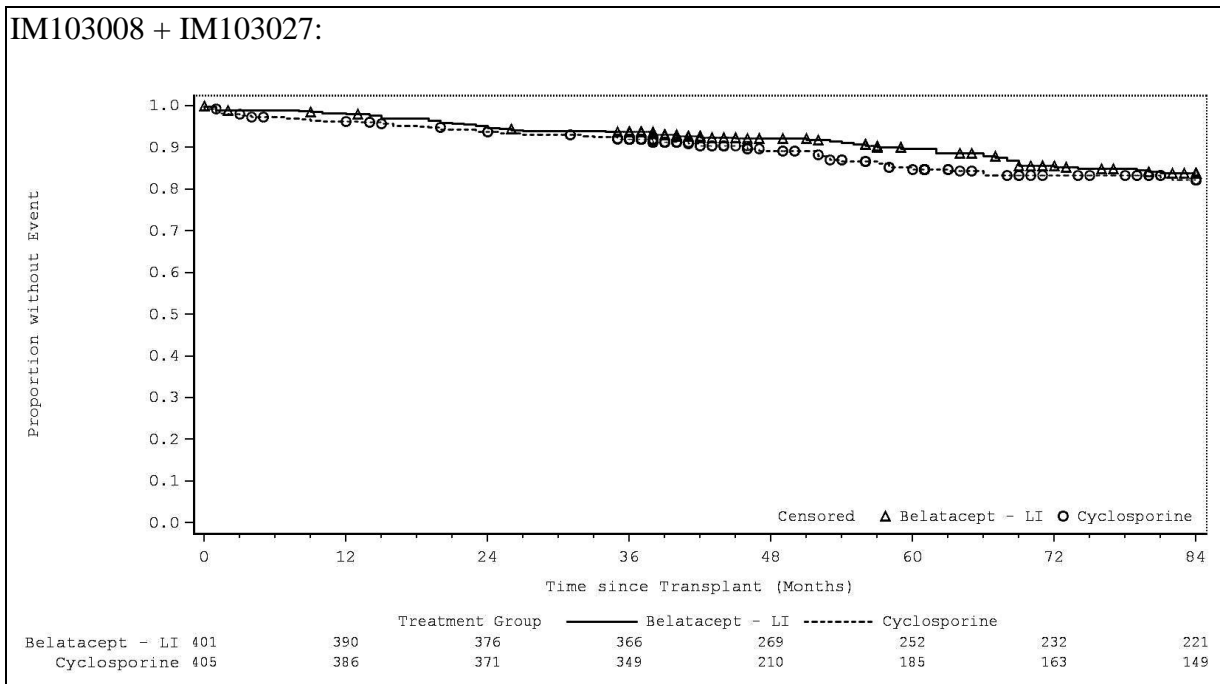


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Mortalität (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Kaplan-Meier-Schätzung aus der Kombination beider Studien zeigt eine höher liegende Überlebenskurve und somit Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Belatacept-LI verglichen mit Ciclosporin A (Abbildung 12).

### ***Sensitivitätsanalyse zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Durch direkte Standardisierung bezüglich des Patientenalters werden theoretische Studienergebnisse ermittelt, die sich anhand der in Deutschland zu Grunde gelegenen Altersverteilung (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013) ergeben würden. Dabei kann von einer guten Übertragbarkeit gesprochen werden, wenn der standardisierte Effektschätzer robust ist, d. h. gut mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer übereinstimmt ( $RR_w \approx RR$ ), oder sogar eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI ( $RR_w < RR$ ) hervorruft. Letzterer Fall schließt nämlich aus, dass durch direkte Standardisierung eine Verschlechterung des Effektes entstünde.

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse für Mortalität aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36)

Studie Subgruppe	Belatacept-LI			Ciclosporin A			RR [95%-KI]*	Standardisierung AQUA**		
	N	n	R <sub>1</sub>	N	n	R <sub>0</sub>		w	w*R <sub>1</sub>	w*R <sub>0</sub>
IM103008										
18-19 Jahre	6	1	0,167	8	0	0	3,86 [0,18; 80,99]	0,011	0,002	0
20-29 Jahre	45	1	0,022	43	1	0,023	0,96 [0,06; 14,80]	0,138	0,003	0,003
30-39 Jahre	35	2	0,057	38	3	0,079	0,72 [0,13; 4,08]	0,158	0,009	0,012
40-49 Jahre	63	1	0,016	40	2	0,05	0,32 [0,03; 3,39]	0,222	0,004	0,011
50-59 Jahre	58	3	0,052	61	6	0,098	0,53 [0,14; 2,01]	0,305	0,016	0,03
60-69 Jahre	16	1	0,062	27	3	0,111	0,56 [0,06; 4,96]	0,151	0,009	0,017
70-79 Jahre	3	1	0,333	4	0	0	3,75 [0,20; 69,40]	0,016	0,005	0
Summe	226	10		221	15			1	0,048	0,074
							0,65 [0,30; 1,42]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,65 [0,29; 1,49]		
IM103027										
20-29 Jahre	5	0	0	5	0	0		0,003	0	0
30-39 Jahre	13	1	0,077	16	0	0	3,64 [0,16; 82,62]	0,045	0,003	0
40-49 Jahre	31	3	0,097	33	0	0	7,44 [0,40; 138,40]	0,093	0,009	0
50-59 Jahre	53	3	0,057	47	5	0,106	0,53 [0,13; 2,11]	0,138	0,008	0,015
60-69 Jahre	53	6	0,113	65	7	0,108	1,05 [0,38; 2,94]	0,434	0,049	0,047
70-79 Jahre	20	2	0,1	18	5	0,278	0,36 [0,08; 1,63]	0,284	0,028	0,079
Summe	175	15		184	17			0,997	0,098	0,14
							0,93 [0,48; 1,80]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,70 [0,33; 1,48]		
*Effekte ohne Standardisierung; **standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; R <sub>1</sub> , R <sub>0</sub> : Risiko; RR: Relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko; w: Gewichtung										

Das für die Studie IM103008 standardisierte relative Risiko zum Endpunkt Mortalität (RR<sub>w</sub> [95%-KI]: 0,65 [0,29; 1,49]) liefert eine sehr gute Übereinstimmung mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 0,65 [0,30; 1,42]). Das für die Studie IM103027 standardisierte RR<sub>w</sub> [95%-KI] zeigt mit 0,70 [0,33; 1,48] eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI im Vergleich zum nicht-standardisierten RR [95%-KI] (0,93 [0,48; 1,80]).

Daher ist insbesondere bezüglich des Patientenalters von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt Mortalität auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.



**4.3.1.3.1.2 Transplantatverlust – RCT**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Transplantatverlust

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>Transplantatverlust wurde als eine Komponente des kombinierten primären Endpunktes „Transplantatverlust oder Tod“ dokumentiert. Verlust des Transplantats wurde definiert als funktionaler oder physikalischer Verlust (Nephrektomie). Funktionsverlust wurde definiert als anhaltender SCr-Wert von <math>\geq 6,0</math> mg/dl (530 <math>\mu\text{mol/l}</math>) gemäß Bestimmung durch das Zentrallabor für <math>\geq 4</math> Wochen oder Dialyse an <math>\geq 56</math> aufeinander folgenden Tagen oder Verschlechterung der Nierenfunktion in einem solchen Ausmaß, dass der Patient sich erneut einer Transplantation unterziehen muss.</p> <p>Statistische Analysen für ITT-Population (alle randomisierten und transplantierten Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Monat 36: Anzahl der Patienten mit Transplantatverlust im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. CMH-Test.</li> <li>• zu Monat 84: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der Patienten mit Transplantatverlust im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84.</li> <li>○ Zeit (ab Randomisierung) bis zum Ereignis Transplantatverlust. Die Analyse der Zeit bis Transplantatverlust erfolgte in einem Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm sowie mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis Transplantatverlust. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert.</li> </ul> </li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; ITT: Intention-to-treat; SCr: Serum-Kreatinin	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transplantatverlust in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Transplantatverlust für Studien IM103008 und IM103027**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden. Transplantatverlust wurde als eine Komponente des kombinierten Endpunktes „Transplantatverlust oder Tod“ dokumentiert.

Die Operationalisierung des Endpunktes Transplantatverlust zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten mit Transplantatverlust im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. Für die entsprechenden Analysen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 wurden statistische Verfahren für Überlebenszeiten verwendet (Cox-Proportional Hazards Modell, Kaplan-Meier-Methodik). Diese Verfahren gelten als adäquat, wenn variable Beobachtungszeiten für Ereignisdaten zu berücksichtigen sind. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Transplantatverlust für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Transplantatverlust zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	226	9 (4,0)	221	10 (4,5)	0,88 [0,36; 2,12]; 0,7763	0,88 [0,35; 2,20]; 0,7763	-0,01 [-0,04; 0,03]; 0,7763
IM103027	175	21 (12,0)	184	23 (12,5)	0,96 [0,55; 1,67]; 0,8852	0,95 [0,51; 1,79]; 0,8852	-0,01 [-0,07; 0,06]; 0,8851

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Generell ist die Inzidenz eines Transplantatverlustes in der Studie IM103027 aufgrund der erweiterten Spenderkriterien (ECD) höher als in Studie IM103008, in der die Transplantate Standardkriterien (SCD) entsprachen. Das RR [95%-KI] zeigt in Studie IM103008 (0,88

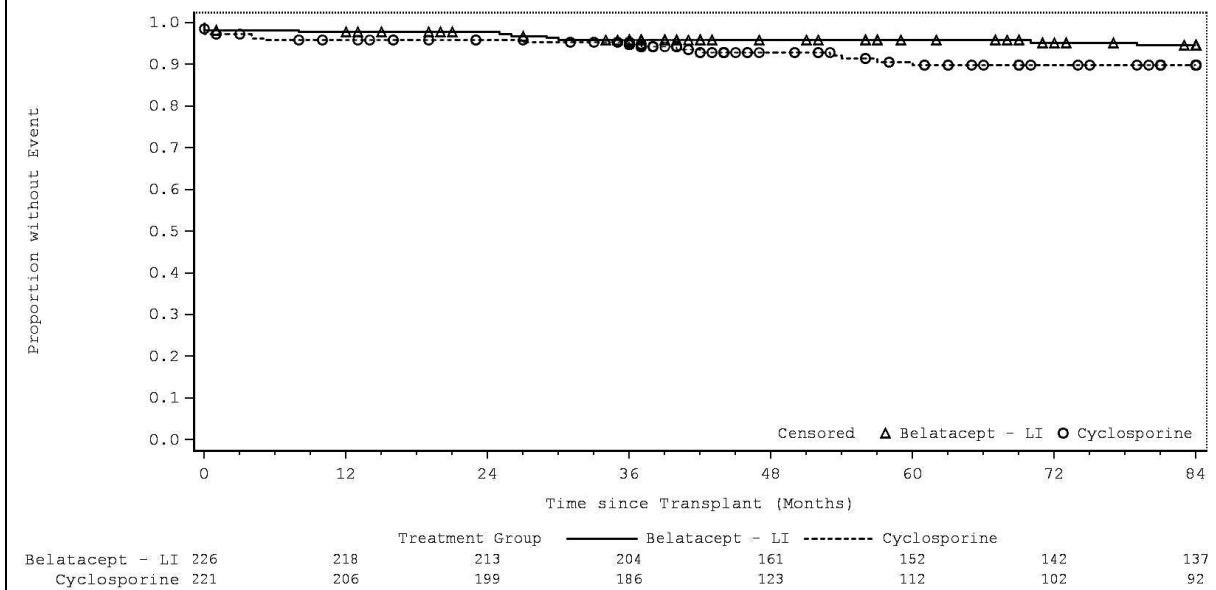
[0,36; 2,12];  $p=0,7763$ ) sowie in Studie IM103027 (0,96 [0,55; 1,67];  $p=0,8852$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Transplantatverlust einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	226	11 (4,9)	221	18 (8,1)	0,55 [0,26; 1,16]	0,109
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		95,9 [92,3; 97,9]		94,9 [91,0; 97,1]		
Monat 60		95,9 [92,3; 97,9]		89,8 [84,1; 93,6]		
Monat 84		94,6 [90,4; 97,0]		89,8 [84,1; 93,6]		
IM103027	175	23 (13,1)	184	30 (16,3)	0,75 [0,44; 1,30]	0,306
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		88,5 [82,7; 92,4]		86,7 [80,8; 90,9]		
Monat 60		86,4 [80,1; 90,7]		81,5 [74,0; 87,0]		
Monat 84		86,4 [80,1; 90,7]		80,3 [72,4; 86,1]		
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

Während des gesamten Studienverlaufs bis Monat 84 erlitten unter Belatacept-LI weniger Patienten einen Transplantatverlust als unter Ciclosporin A (IM103008: 4,9% vs. 8,1%; IM103027: 13,1% vs. 16,3%). Das HR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,55 [0,26; 1,16];  $p=0,109$ ) als auch in der Studie IM103027 (0,75 [0,44; 1,30];  $p=0,306$ ) die Tendenz zu einem geringeren Risiko für Transplantatverlust unter Belatacept-LI als unter Ciclosporin A (Tabelle 4-28).

Studie IM103008:



Studie IM103027:

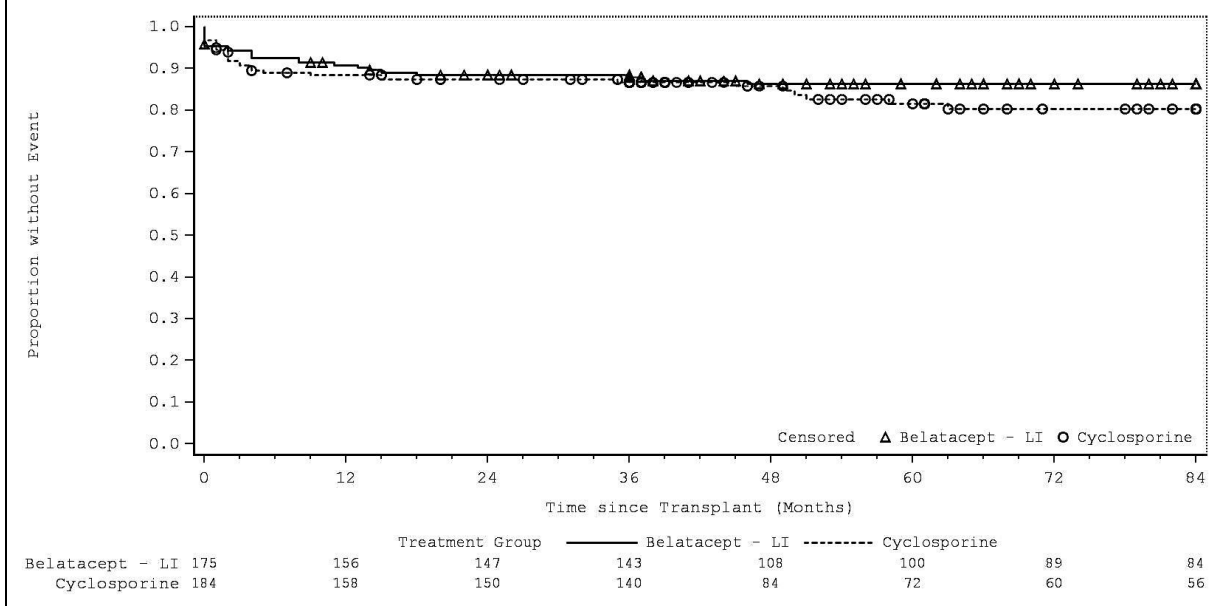


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Transplantatverlust aus RCT; Belatacept-LI versus Cyclosporin A

Die Kaplan-Meier-Schätzungen zeigen in beiden Studien, explizit während der LTE-Phase bis Monat 84, eine deutlich höhere ereignisfreie Rate für Transplantatverlust unter Belatacept-LI im Vergleich zu Cyclosporin A (Abbildung 13).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

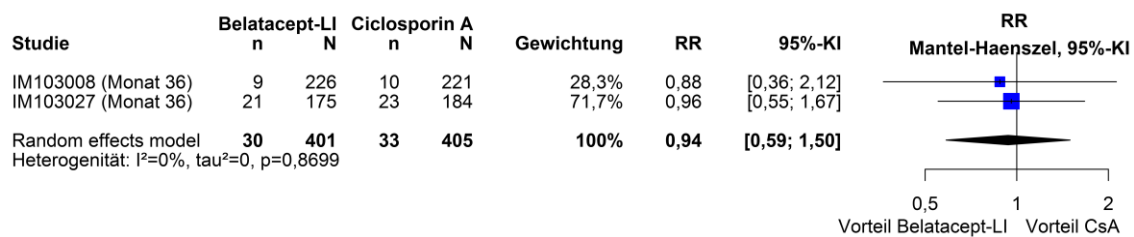


Abbildung 14: Meta-Analyse für Transplantatverlust zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Tabelle 4-29: Meta-Analyse für Transplantatverlust in der Extensionsphase bis Monat 84

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008+ IM103027	401	34 (8,5)	405	48 (11,9)	0,67 [0,43; 1,04]	0,076
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		92,7 [89,6; 94,9]		91,2 [87,9; 93,6]		
Monat 60		91,8 [88,5; 94,1]		86,1 [81,7; 89,5]		
Monat 84		91,0 [87,5; 93,5]		85,6 [81,1; 89,1]		
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm stratifiziert nach Studie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

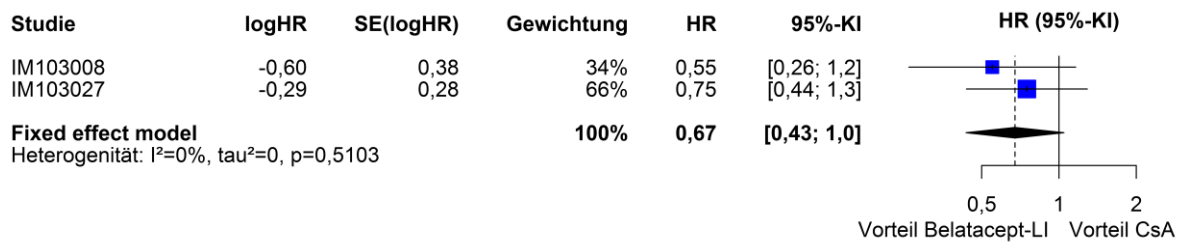


Abbildung 15: Meta-Analyse für Transplantatverlust (operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analysen für den Endpunkt Transplantatverlust zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,94 [0,59; 1,50]; Abbildung 14), als auch zu Monat 84 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bei jeweils homogener Datenlage. Im Langzeitvergleich zeichnet sich aber ein klarer Trend zu weniger Transplantatverlusten unter Belatacept-LI ab (HR [95%-KI]: 0,67 [0,43; 1,04];  $p=0,076$ ; Tabelle 4-29).

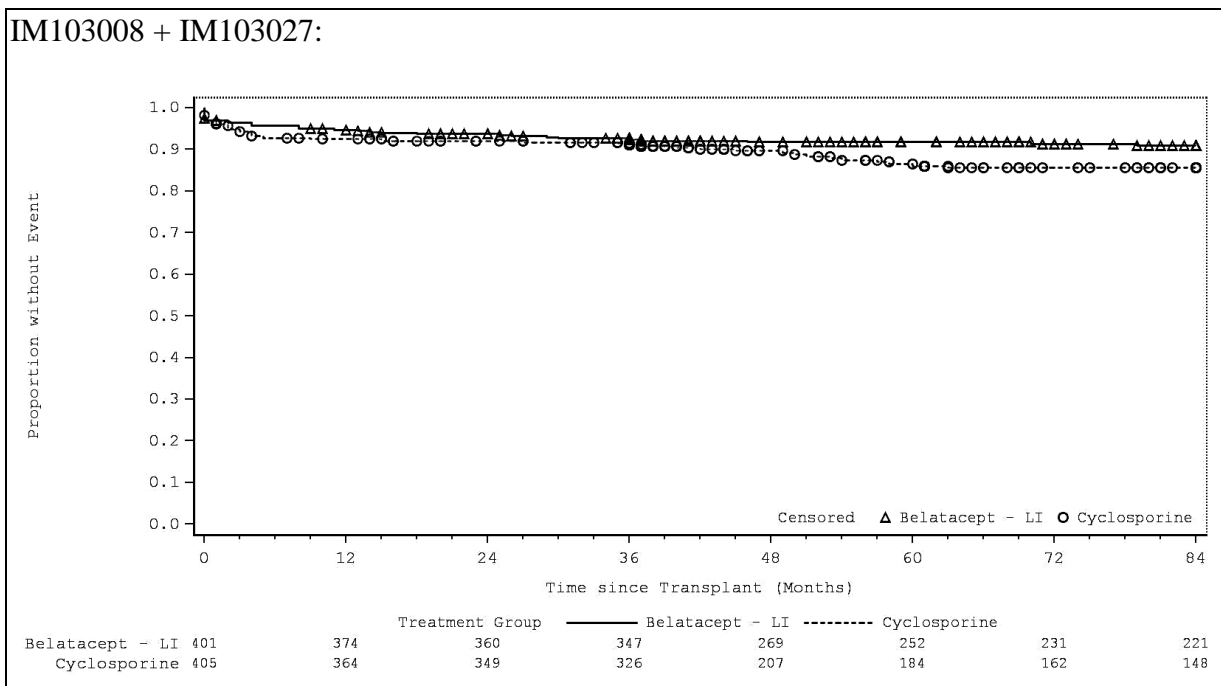


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Transplantatverlust (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Kaplan-Meier-Schätzung auf Basis der kombinierten Daten beider Studien zeigt eine höhere ereignisfreie Rate in Bezug auf Transplantatverlust unter Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A (Abbildung 16).

***Sensitivitätsanalyse zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Durch direkte Standardisierung bezüglich des Patientenalters werden theoretische Studienergebnisse ermittelt, die sich anhand der in Deutschland zu Grunde gelegenen Altersverteilung (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013) ergeben würden. Dabei kann von einer guten Übertragbarkeit gesprochen werden, wenn der standardisierte Effektschätzer robust ist, d. h. gut mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer übereinstimmt ( $RR_w \approx RR$ ), oder sogar eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI ( $RR_w < RR$ ) hervorruft. Letzterer Fall schließt nämlich aus, dass durch direkte Standardisierung eine Verschlechterung des Effektes entstände.

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse für Transplantatverlust aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36)

Studie Subgruppe	Belatacept-LI			Ciclosporin A			RR [95%-KI]*	Standardisierung AQUA**		
	N	n	R <sub>1</sub>	N	n	R <sub>0</sub>		w	w*R <sub>1</sub>	w*R <sub>0</sub>
IM103008										
18-19 Jahre	6	2	0,333	8	1	0,125	2,67 [0,31; 23,00]	0,011	0,004	0,001
20-29 Jahre	45	3	0,067	43	1	0,023	2,87 [0,31; 26,51]	0,138	0,009	0,003
30-39 Jahre	35	3	0,086	38	2	0,053	1,63 [0,29; 9,18]	0,158	0,014	0,008
40-49 Jahre	63	1	0,016	40	2	0,05	0,32 [0,03; 3,39]	0,222	0,004	0,011
50-59 Jahre	58	0	0	61	3	0,049	0,15 [0,01; 2,84]	0,305	0	0,015
60-69 Jahre	16	0	0	27	0	0		0,151	0	0
70-79 Jahre	3	0	0	4	1	0,25	0,42 [0,02; 7,71]	0,016	0	0,004
Summe	226	9		221	10			1	0,03	0,043
							0,88 [0,36; 2,12]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,70 [0,28; 1,74]		
IM103027										
20-29 Jahre	5	1	0,2	5	0	0	3,00 [0,15; 59,89]	0,003	0,001	0
30-39 Jahre	13	1	0,077	16	0	0	3,64 [0,16; 82,62]	0,045	0,003	0
40-49 Jahre	31	3	0,097	33	8	0,242	0,40 [0,12; 1,37]	0,093	0,009	0,023
50-59 Jahre	53	7	0,132	47	3	0,064	2,07 [0,57; 7,55]	0,138	0,018	0,009
60-69 Jahre	53	5	0,094	65	8	0,123	0,77 [0,27; 2,21]	0,434	0,041	0,053
70-79 Jahre	20	4	0,2	18	4	0,222	0,90 [0,26; 3,08]	0,284	0,057	0,063
Summe	175	21		184	23			0,997	0,129	0,148
							0,96 [0,55; 1,67]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,87 [0,44; 1,72]		
*Effekte ohne Standardisierung; **standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; R <sub>1</sub> , R <sub>0</sub> : Risiko; RR: Relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko; w: Gewichtung										

Das für die Studie IM103008 standardisierte relative Risiko zum Endpunkt Transplantatverlust (RR<sub>w</sub> [95%-KI]: 0,70 [0,28; 1,74]) liefert eine sehr gute Übereinstimmung mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 0,88 [0,36; 2,12]). Auch das für die Studie IM103027 standardisierte relative Risiko RR<sub>w</sub> [95%-KI] zeigt mit 0,87 [0,44; 1,72] eine dem nicht-standardisierten RR [95%-KI] ähnliche Effektstärke (0,96 [0,55; 1,67]). In beiden Fällen zeigt das RR<sub>w</sub> im Vergleich zum RR eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI.



Daher ist insbesondere bezüglich des Patientenalters von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt Transplantatverlust auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

**4.3.1.3.1.3 Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) – RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) stellt den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie dar. Die Operationalisierung erfolgt gemäß den Einzelkomponenten Mortalität und Transplantatverlust.</p> <p>Gemäß vorab festgelegter Methodik zur Ersetzung fehlender Werte wurde laut statistischem Analyseplan für jeden Patient mit unbekanntem Status zum Patienten- und Transplantatüberleben zu Monat 12 das Ereignis „Tod oder Transplantatverlust“ imputiert, falls mindestens eines der nachfolgenden Kriterien während der 12 Monate nach Transplantation eingetreten ist: Akute Abstoßungsreaktion, Chronische Allograft Nephropathie (definiert durch Allograft Histologie), PTLD, Malignität, Abbruch der Medikationseinnahme aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder ausgewählter unerwünschter Ereignisse, letzte gemessene oder errechnete GFR &lt;40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder verzögerte Organfunktion.</p> <p>Statistische Analysen für ITT-Population (alle randomisierten und transplantierten Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Monat 36: Anzahl der Patienten mit Tod oder Transplantatverlust im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. CMH-Test.</li> <li>• zu Monat 84: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der Patienten mit Tod oder Transplantatverlust im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84.</li> <li>○ Zeit (ab Randomisierung) bis zum Ereignis Tod (jeglicher Ursache) oder Transplantatverlust. Die Analyse der time-to-event Daten erfolgte mittels Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm sowie mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Tod oder Transplantatverlust. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert.</li> </ul> </li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention-to-treat; PTLD: posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) für Studien IM103008 und IM103027**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden. Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) wurde gemäß Operationalisierung der beiden Einzelkomponenten Mortalität und Transplantatverlust dokumentiert.

Die Operationalisierung des kombinierten Endpunktes Patienten- und Transplantatüberleben zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten mit Tod oder Transplantatverlust im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. Für die entsprechenden Analysen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 wurden statistische Verfahren für Überlebenszeiten verwendet (Cox-Proportional Hazards Modell, Kaplan-Meier-Methodik). Diese Verfahren gelten als adäquat, wenn variable Beobachtungszeiten für Ereignisdaten zu berücksichtigen sind. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	226	18 (8,0)	221	25 <sup>a</sup> (11,3)	0,70 [0,40; 1,25]; 0,2331	0,68 [0,36; 1,28]; 0,2323	-0,03 [-0,09; 0,02]; 0,2302
IM103027	175	31 (17,7)	184	37 <sup>a</sup> (20,1)	0,88 [0,57; 1,35]; 0,5634	0,86 [0,50; 1,45]; 0,5630	-0,02 [-0,10; 0,06]; 0,5621

<sup>a</sup> In den Studien IM103008 und IM103027 wurde für je einen Patient der Ciclosporin A-Gruppe mit unbekanntem Status zum Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) zu Monat 12 das Ereignis „Tod oder Transplantatverlust“ imputiert.  
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit Tod oder Transplantatverlust bis Monat 36 unter Belatacept-LI niedriger als unter Ciclosporin A (IM103008: 8,0% vs. 11,3%; IM103027: 17,7% vs. 20,1%). Das RR [95%-KI] zeigt in Studie IM103008 (0,70 [0,40; 1,25]; p=0,2331) sowie in Studie IM103027 (0,88 [0,57; 1,35]; p=0,5634) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-33).

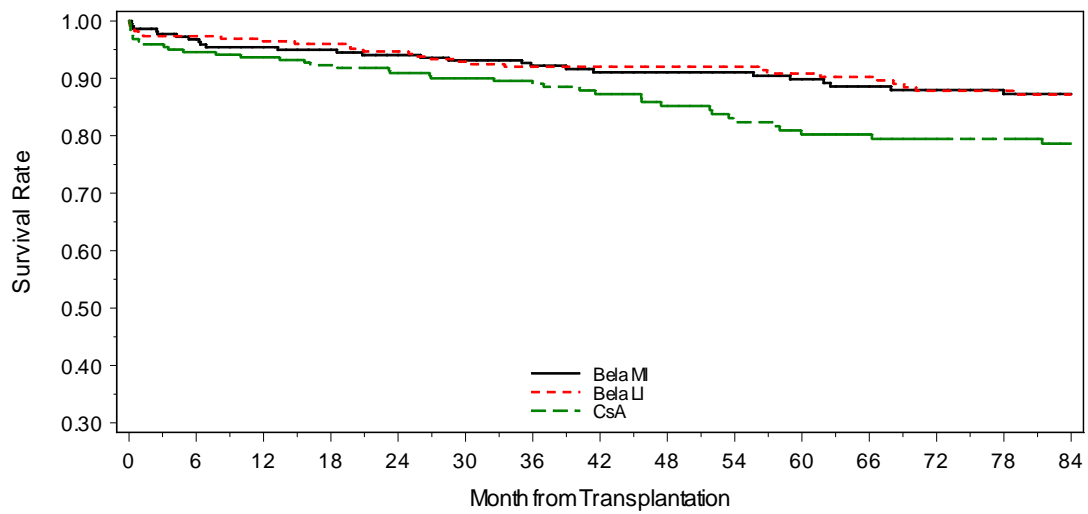
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	226	26 (11,5)	221	40 (18,1)	0,57 [0,35; 0,93]	0,023
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36	92,0 [87,6; 94,9]		88,6 [83,7; 92,2]			
Monat 60	90,8 [86,1; 94,0]		79,8 [73,1; 85,1]			
Monat 84	87,2 [81,7; 91,2]		78,3 [71,3; 83,7]			
IM103027	175	54 (30,9)	184	53 (28,8)	0,92 [0,63; 1,35]	0,670
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36	82,9 [76,4; 87,7]		79,8 [73,2; 84,9]			
Monat 60	74,4 [66,9; 80,5]		68,8 [60,4; 75,7]			
Monat 84	65,3 [57,1; 72,4]		64,5 [55,6; 72,1]			

\* p-Wert aus Logrank-Test; \*\* Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm; HR: Hazards Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

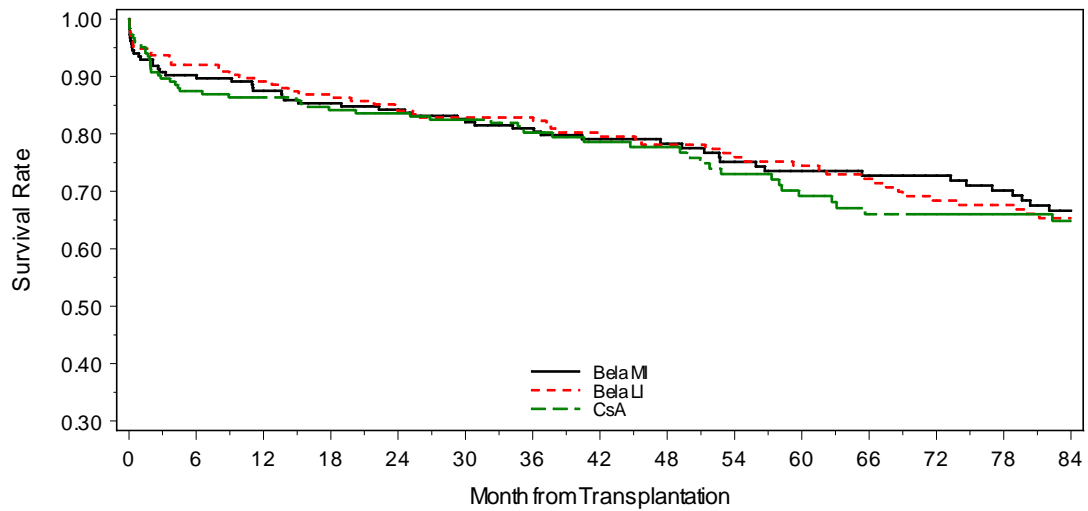
Während des gesamten Studienverlaufs der Studie IM103008 bis Monat 84 lag der Anteil an Patienten mit Tod oder Transplantatverlust unter Ciclosporin A (18,1%) höher als unter Belatacept-LI (11,5%), und das HR [95%-KI]: 0,57 [0,35; 0,93];  $p=0,023$  belegt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A im Sinne einer Risikoreduktion von 43%. In der Studie IM103027 zeigen sich bis Monat 84 in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Ereignisraten (HR [95%-KI]: 0,92 [0,63; 1,35];  $p=0,670$ ; Tabelle 4-34).

Studie IM103008:



N at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Bela M	219	212	208	206	204	202	199	153	151	149	146	142	135	131	128
Bela LI	226	220	218	216	213	209	204	165	161	159	152	151	142	139	137
CsA	221	208	206	202	199	197	186	137	123	117	112	107	102	100	92

Studie IM103027:



N at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Bela M	184	166	161	157	154	151	146	107	100	95	91	89	85	81	75
Bela LI	175	161	156	152	147	144	143	113	108	105	100	95	89	88	84
CsA	184	160	158	152	150	148	140	90	84	77	72	62	60	60	56

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Kaplan-Meier-Schätzung der Studie IM103008 zeigt ein deutlich verlängertes Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) unter Belatacept-LI verglichen mit Ciclosporin A. Darüber hinaus ist in beiden Studien gut erkennbar, dass die Überlebenskurven des Behandlungsarms Belatacept-MI (dessen Dosierungsregime sich von LI nur während der

Anfangsphase der Studien unterscheidet) sehr ähnlich verlaufen wie diejenigen des Behandlungsarms Belatacept-LI. Dieses Ergebnis unterstreicht nochmals den signifikanten Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A und die Robustheit des im Belatacept-LI-Arm beobachteten Behandlungsunterschieds (Abbildung 17).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

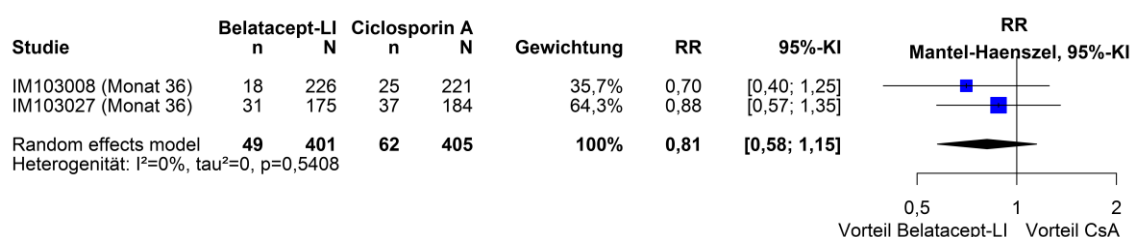


Abbildung 18: Meta-Analyse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Tabelle 4-35: Meta-Analyse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) in der Extensionsphase bis Monat 84

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008+ IM103027	401	80 (20,0)	405	93 (23,0)	0,77 [0,57; 1,04]	0,082
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		88,0 [84,4; 90,8]		84,6 [80,7; 87,8]		
Monat 60		83,7 [79,5; 87,0]		74,9 [69,8; 79,3]		
Monat 84		77,6 [72,8; 81,6]		72,2 [66,8; 76,9]		
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm stratifiziert nach Studie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

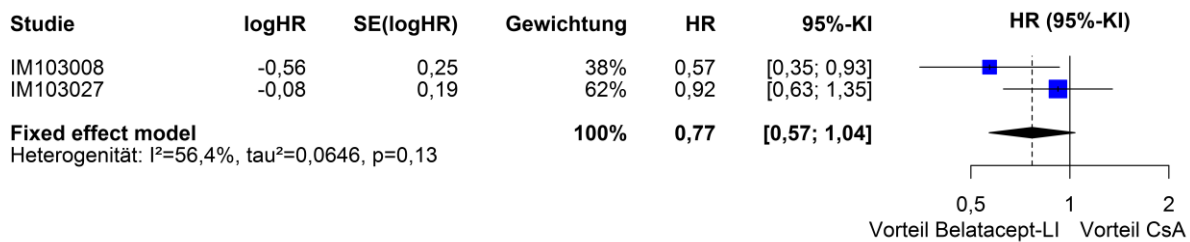


Abbildung 19: Meta-Analyse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert, operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analysen für den Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,81 [0,58; 1,15]; Abbildung 18), als auch zu Monat 84 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Im Langzeitvergleich zeichnet sich aber ein klarer Trend zu weniger Todesfällen oder Transplantatverlusten unter Belatacept-LI ab (HR [95%-KI]: 0,77 [0,57; 1,04];  $p=0,082$ ; Tabelle 4-35). Während zu Monat 36 von einer homogenen Datenlage auszugehen ist, zeigt sich die Datenlage über die maximale Behandlungsdauer einschließlich der LTE-Phase (bis Monat 84) heterogen (Heterogenitätstest:  $p=0,1300$ ;  $I^2=56,4\%$ ; Abbildung 19). Eine meta-analytische Zusammenfassung der Effektschätzer aus den Einzelstudien ist aufgrund der vorliegenden Heterogenität nicht interpretierbar.

Es nochmals hervorzuheben, dass in der Studie IM103008 (Patienten mit SCD-Transplantat) unter Belatacept-LI eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung des Patienten- und Transplantatüberlebens gegenüber Ciclosporin A nachgewiesen werden konnte. Das Risiko reduzierte sich mit Belatacept um 43% gegenüber dem Vergleichsarm.





Tabelle 4-36: Sensitivitätsanalyse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36)

Studie Subgruppe	Belatacept-LI			Ciclosporin A			RR [95%-KI]*	Standardisierung AQUA**		
	N	n	R <sub>1</sub>	N	n	R <sub>0</sub>		w	w*R <sub>1</sub>	w*R <sub>0</sub>
IM103008										
18-19 Jahre	6	2	0,333	8	1	0,125	2,67 [0,31; 23,00]	0,011	0,004	0,001
20-29 Jahre	45	4	0,089	43	2	0,047	1,91 [0,37; 9,90]	0,138	0,012	0,006
30-39 Jahre	35	5	0,143	38	5	0,132	1,09 [0,34; 3,43]	0,158	0,023	0,021
40-49 Jahre	63	2	0,032	40	4	0,1	0,32 [0,06; 1,65]	0,222	0,007	0,022
50-59 Jahre	58	3	0,052	61	8	0,131	0,39 [0,11; 1,41]	0,305	0,016	0,04
60-69 Jahre	16	1	0,062	27	4	0,148	0,42 [0,05; 3,45]	0,151	0,009	0,022
70-79 Jahre	3	1	0,333	4	1	0,25	1,33 [0,13; 13,74]	0,016	0,005	0,004
Summe	226	18		221	25			1	0,076	0,117
							0,70 [0,40; 1,25]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,65 [0,35; 1,20]		
IM103027										
20-29 Jahre	5	1	0,2	5	0	0	3,00 [0,15; 59,89]	0,003	0,001	0
30-39 Jahre	13	2	0,154	16	0	0	6,07 [0,32; 116,33]	0,045	0,007	0
40-49 Jahre	31	4	0,129	33	8	0,242	0,53 [0,18; 1,59]	0,093	0,012	0,023
50-59 Jahre	53	8	0,151	47	8	0,17	0,89 [0,36; 2,18]	0,138	0,021	0,023
60-69 Jahre	53	10	0,189	65	14	0,215	0,88 [0,42; 1,81]	0,434	0,082	0,093
70-79 Jahre	20	6	0,3	18	7	0,389	0,77 [0,32; 1,87]	0,284	0,085	0,11
Summe	175	31		184	37			0,997	0,207	0,25
							0,88 [0,57; 1,35]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,83 [0,51; 1,36]		
*Effekte ohne Standardisierung; **standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; R <sub>1</sub> , R <sub>0</sub> : Risiko; RR: Relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko; w: Gewichtung										

Das für die Studie IM103008 standardisierte relative Risiko zum Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) (RR<sub>w</sub> [95%-KI]: 0,65 [0,35; 1,20]) liefert eine sehr gute Übereinstimmung mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 0,70 [0,40; 1,25]). Auch das für die Studie IM103027 standardisierte relative Risiko RR<sub>w</sub> [95%-KI] zeigt mit 0,83 [0,51; 1,36] eine dem nicht-standardisierten RR [95%-KI] ähnliche Effektstärke (0,88 [0,57; 1,35]). In beiden Fällen zeigt das RR<sub>w</sub> im Vergleich zum RR eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI.

Daher ist insbesondere bezüglich des Patientenalters von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

**4.3.1.3.1.4 Nierenfunktion – RCT**

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Nierenfunktion

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>(1) gemessene glomeruläre Filtrationsrate<sup>1</sup> (mGFR) zu Monat 24.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die mGFR wurde zu Monat 3, 12 und 24 bewertet (und gegebenenfalls zum Zeitpunkt eines frühzeitigen Abbruchs).</li> <li>– Die mGFR wurde bewertet durch Clearance-Messung 0,5 ml-Dosis von subkutan verabreichtem kaltem Iothalamat.</li> <li>– Gemäß Protokoll wurden über den Monat 24 hinaus keine Werte zur mGFR erhoben.</li> </ul> <p>(2) errechnete glomeruläre Filtrationsrate<sup>2</sup> (cGFR) zu Monat 36, 60 und 84.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Berechnung erfolgte mithilfe der MDRD Formel<sup>2</sup>:  <math display="block">\text{GFR} = 170 \times [\text{SCr}/0,95]^{(-0,999)} \times [\text{Alter}]^{(-0,176)} \times [0,762 \text{ bei weiblichen Patienten}] \times [1,180 \text{ bei farbigen Patienten}] \times [\text{BUN}]^{(-0,170)} \times [\text{Alb}]^{(+0,318)}</math>           (Alter in Jahren, Alb in g/dl; SCr in mg/dl; BUN in mg/dl)         </li> <li>– Für Patienten, die verstarben oder Transplantatverlust erlitten, wurde der fehlende Wert der cGFR mit 0 imputiert.</li> </ul> <p>Statistische Analysen für ITT-Population:            Für mGFR und cGFR war im statistischen Analyseplan zur Bestimmung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen ein ANOVA-Modell mit 97,3%-KI geplant. Im Gegensatz dazu wird hier die Mittelwertdifferenz inklusive 95%-KI berechnet, da es im Rahmen der Nutzenbewertung üblich ist, statistische Tests zur Überprüfung des Behandlungseffekts auf dem Niveau <math>\alpha=0,05</math> durchzuführen.</p>
IM103027	siehe IM103008
<sup>1</sup> in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; <sup>2</sup> MDRD (Modification of Diet in Renal Disease ) Formel nach (27);	
Alb: Albumin; ANOVA: Analysis of Variance; BUN: Blut-Harnstoff-Stickstoff; cGFR: errechnete Glomeruläre Filtrationsrate; mGFR: gemessene Glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention-to-treat; PTLD: posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; SCr: Serum-Kreatinin	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nierenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Nierenfunktion für Studien IM103008 und IM103027**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden.

Die Operationalisierung des Endpunktes Nierenfunktion erfolgte einerseits anhand der gemessenen GFR (mGFR), welche bis Monat 24 erhoben wurde. Die GFR ist generell mit hoher Genauigkeit messbar und ihre Bewertung aufgrund definierter Kriterien ohne Verzerrung möglich. In beiden Studien wurden die Messungen von einem Zentrallabor durchgeführt und ausgewertet. Zum anderen erfolgte die Operationalisierung anhand der errechneten GFR (cGFR), welche mittels MDRD-Formel berechnet wird und bis Monat 84 erhoben wurde. Alle zur Berechnung notwendigen Komponenten basierten auf objektiven Labormesswerten, sodass insgesamt die Möglichkeit einer Verzerrung zu vernachlässigen ist. Für Patienten, die verstarben oder Transplantatverlust erlitten, wurde der fehlende Wert der cGFR mit 0 imputiert. In beiden Studien wurde protokollgerecht eine Sensitivitätsanalyse ohne Ersetzen der fehlenden Werte durchgeführt („as-observed“), die aber keine wesentlichen Unterschiede zur primären Analyse ergab und deshalb hier nicht dargestellt wird.

Zu Monat 36 wurde die cGFR in der Studie IM103008 im Belatacept-LI-Arm für 84,1% (199/226) und im Ciclosporin A-Arm für 77,4% (172/221) der Patienten der ITT-Population ausgewertet. Der cGFR-Wert wurde dabei für 7,1% (16/226) der Patienten unter Belatacept-LI sowie für 10,4% (23/221) der Patienten unter Ciclosporin A aufgrund Tod oder Transplantatverlust imputiert. In der Studie IM103027 wurde die cGFR zu Monat 36 im Belatacept-LI-Arm für 88,0% (154/175) und im Ciclosporin A-Arm für 77,4% (143/184) der Patienten der ITT-Population ausgewertet. Der cGFR-Wert wurde dabei für 17,1% (30/175) der Patienten unter Belatacept-LI sowie für 18,5% (34/184) der Patienten unter Ciclosporin A aufgrund Tod oder Transplantatverlust imputiert.

Insgesamt gingen somit unter Belatacept-LI etwas mehr Patienten in die Analyse zu Monat 36 ein als unter Ciclosporin A (IM103008: +6,7%; IM103027: +10,6%). Dieser Unterschied ist als akzeptierbar im Sinne der strukturellen Gleichheit der Gruppen anzusehen, d. h. die Auswertung erfolgt adäquat nach dem ITT-Prinzip. Zu Monat 60 und 84 wurde die cGFR auf der zu diesen Zeitpunkten unter Beobachtung stehenden Patientenanteilen (ITT-LTE-Population) ausgewertet.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Nierenfunktion für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Nierenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienphase	Belatacept-LI		Ciclosporin A		MWD [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI]
		N <sup>1</sup>	Post-Baseline MW <sup>2</sup> (SD)	N <sup>1</sup>	Post-Baseline MW <sup>2</sup> (SD)	Belatacept-LI vs. CsA	Belatacept-LI vs. CsA
gemessene glomeruläre Filtrationsrate (mGFR)							
IM103008	Baseline	226		221			
	Monat 24	199	69,0 (33,69)	185	50,5 (20,52)	18,5 [12,9; 24,1]; p<0,001	0,66 [0,45; 0,86]
IM103027	Baseline	175		184			
	Monat 24	139	49,7 (23,67)	136	45,0 (27,18)	4,7 [-1,0; 10,5]; p=0,108	0,18 [-0,05; 0,42]
errechnete glomeruläre Filtrationsrate (cGFR)							
IM103008	Baseline	226		221			
	Monat 36	190	65,8 (27,00)	172	44,5 (23,53)	21,3 [16,0; 26,6]	0,84 [0,62; 1,05]
	Monat 60	142	74,9 (21,05)	109	47,6 (22,69)	27,3 [21,9; 32,7]	1,25 [0,98; 1,52]
	Monat 84	124	72,3 (27,60)	87	43,1 (24,59)	29,2 [21,9; 36,4]	1,10 [0,81; 1,40]
IM103027	Baseline	175		184			
	Monat 36	154	42,2 (25,20)	143	31,5 (22,13)	10,7 [5,0; 16,5]	0,45 [0,22; 0,68]
	Monat 60	106	53,4 (32,66)	80	39,0 (21,37)	14,4 [6,6; 22,1]	0,51 [0,21; 0,80]
	Monat 84	101	46,3 (29,65)	65	35,0 (24,03)	11,3 [2,6; 20,0]	0,41 [0,09; 0,72]

<sup>1</sup> Zahl der Patienten in der Auswertung; <sup>2</sup> in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  
CsA: Ciclosporin A; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen;  
MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung

Die mGFR lag in der Studie IM103008 zu Monat 24 unter Belatacept-LI im Mittel um 18,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-KI: [12,9; 24,1]; p<0,001) höher als unter Ciclosporin A. Die standardisierte MWD Hedges' g [95%-KI]: 0,66 [0,45; 0,86] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI, welcher wegen Überschreiten der unteren KI-Grenze von 0,2 zudem als klinisch relevant gesehen wird. In der Studie IM103027 lag die mGFR unter Belatacept-LI im Mittel um 4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-KI: [-1,0; 10,5]; p=0,108) höher als unter Ciclosporin A. Hier zeigt das Hedges' g [95%-KI]: 0,18 [-0,05; 0,42] keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die cGFR lag unter Belatacept-LI während der gesamten Beobachtungsphase in beiden Studien deutlich höher als unter Ciclosporin A. Zu Monat 36 betrug der Unterschied Belatacept-LI vs. Ciclosporin A in der Studie IM103027 im Mittel 10,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-KI [5,0; 16,5]), in Studie IM103008 im Mittel sogar 21,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-KI: [16,0; 26,6]). Das Hedges' g [95%-KI] zeigt einen statistisch signifikanten und zudem klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI (IM103008: 0,84 [0,62; 1,05]; IM103027: 0,45 [0,22; 0,68]; Tabelle 4-39).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

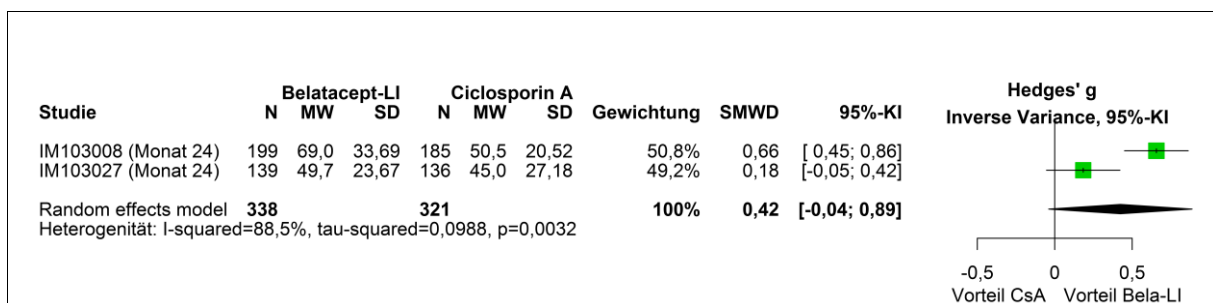
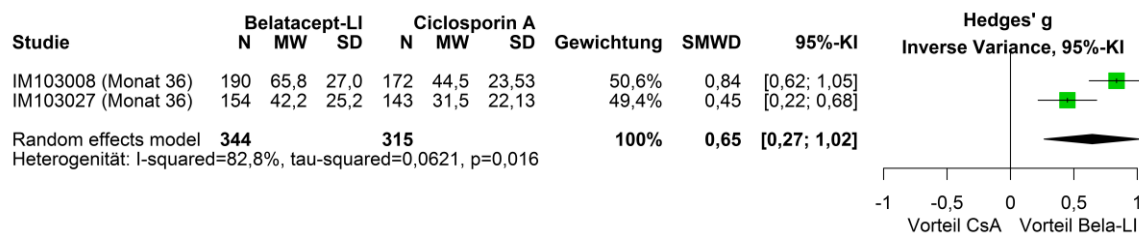
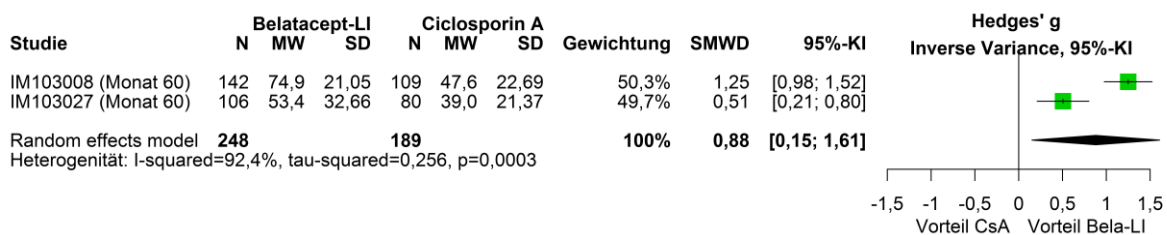


Abbildung 21: Meta-Analyse für Nierenfunktion mGFR zu Monat 24 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

## Monat 36:



## Monat 60:



## Monat 84:

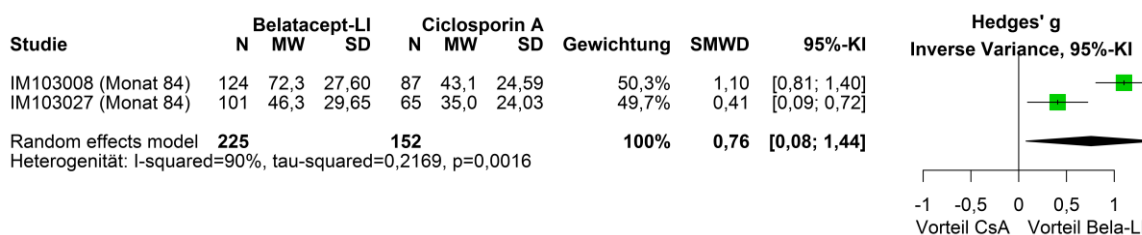


Abbildung 22: Meta-Analysen für Nierenfunktion cGFR aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analyse für die mGFR deutet darauf hin, dass die Effektschätzer der Studien IM103008 und IM103027 heterogen sind (p-Wert des Interaktionstest=0,0032; Abbildung 21). Es wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet, da in der Studie IM103027 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

Die Meta-Analysen für die cGFR zu Monat 36, 60 bzw. 84 deuten ebenfalls darauf hin, dass die Effektschätzer der beiden Studien heterogen sind (p-Werte der Interaktionstests=0,0160, 0,0003 bzw. 0,0016; Abbildung 22), was auf den ausgeprägten Effekt in der Studie IM103008 zurückzuführen ist. Es wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet. Trotzdem kann man von deutlich gleichgerichteten Effekten sprechen, denn auch nach 84 Monaten belegt das Hedges' g [95%-KI] in Studie IM103008 (1,10 [0,81; 1,40]) sowie in Studie IM103027 (0,41 [0,09; 0,72]) einen statistisch signifikanten Vorteil von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A.



**4.3.1.3.1.5 Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 – RCT**

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>Patienten im CKD-Stadium 4 oder 5 gemäß Bewertung der Nierenfunktion (cGFR&lt;30). Für Patienten, die verstarben oder Transplantatverlust erlitten, wurde der fehlende Wert der cGFR mit 0 imputiert. Diese Patienten haben somit das CKD-Stadium 5 erreicht.</p> <p>In die Analyse gehen cGFR-Werte ab Tag 57 ein.</p> <p>Statistische Analysen für ITT-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Monat 36: Anzahl der Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens einmal im CKD-Stadium 4 oder 5 befanden. CMH-Test.</li> <li>• zu Monat 84: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84 mindestens einmal im CKD-Stadium 4 oder 5 befanden.</li> <li>○ Zeit (ab Randomisierung) bis zum Ereignis Eintritt ins CKD-Stadium 4/5; analysiert in einem Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm sowie mittels Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Eintritt ins CKD-Stadium 4 oder 5. Falls bei einem Patienten zweimal cGFR&lt;30 im Abstand von mindestens 30 Tagen berechnet wurde, wird der frühere Zeitpunkt für das Ereignis festgehalten. Falls nur der letzte cGFR-Wert vor dem Database-Lock &lt;30 ist, wird dieser Zeitpunkt für das Ereignis festgehalten. Falls der Patient verstarb oder Transplantatverlust erlitt, ohne dass er im CKD-Stadium 4 oder 5 war, wurde der Zeitpunkt des Todes bzw. des Transplantatverlustes für das Ereignis festgehalten. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert.</li> </ul> </li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
cGFR: errechnete Glomeruläre Filtrationsrate; CKD: Chronic Kidney Disease; CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; ITT: Intention-to-treat;	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Niereninsuffizienz für Studien IM103008 und IM103027**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden. Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 wurde gemäß Bewertung der Nierenfunktion (cGFR) dokumentiert. In die Analyse gehen cGFR-Werte ab Tag 57 ein.

Die Operationalisierung des Endpunktes Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens einmal im CKD-Stadium 4 oder 5 befanden. Für die entsprechenden Analysen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 wurden statistische Verfahren für Überlebenszeiten verwendet (Cox-Proportional Hazards Modell, Kaplan-Meier-Methodik). Diese Verfahren gelten als adäquat, wenn variable Beobachtungszeiten für Ereignisdaten zu berücksichtigen sind. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)			
IM103008	190	19 (10,0)	172	35 (20,3)	0,49 [0,29; 0,83]; 0,0073	0,43 [0,24; 0,79]; 0,0067	-0,10 [-0,18; -0,03]; 0,0060
IM103027	155	42 (27,1)	143	63 (44,1)	0,62 [0,45; 0,84]; 0,0027	0,47 [0,29; 0,77]; 0,0024	-0,17 [-0,28; -0,06]; 0,0020

<sup>1</sup>Zahl der Patienten, die in der Auswertung zur Nierenfunktion cGFR erfasst wurden;  
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 bis Monat 36 unter Belatacept-LI deutlich niedriger als unter Ciclosporin A (IM103008: 10% vs. 20,3%; IM103027: 27,1% vs. 44,1%). Das RR [95%-KI] belegt sowohl in Studie IM103008 (0,49 [0,29; 0,83]; p=0,0073) als auch in Studie IM103027 (0,62 [0,45; 0,84]; p=0,0027) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI (Tabelle 4-42).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	226	53 (23,5)	221	99 (44,8)	0,44 [0,32; 0,62]	<0,001
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
	Monat 36	80,3 [74,4; 85,0]		62,3 [55,3; 68,5]		
	Monat 60	77,6 [71,4; 82,7]		54,3 [47,0; 61,1]		
	Monat 84	74,7 [68,1; 80,1]		49,3 [41,8; 56,4]		
IM103027	175	99 (56,6)	184	132 (71,7)	0,60 [0,46; 0,78]	<0,001
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
	Monat 36	52,1 [44,4; 59,3]		32,4 [25,6; 39,4]		
	Monat 60	48,2 [40,4; 55,5]		27,2 [20,6; 34,1]		
	Monat 84	41,2 [33,6; 48,7]		24,7 [18,3; 31,6]		

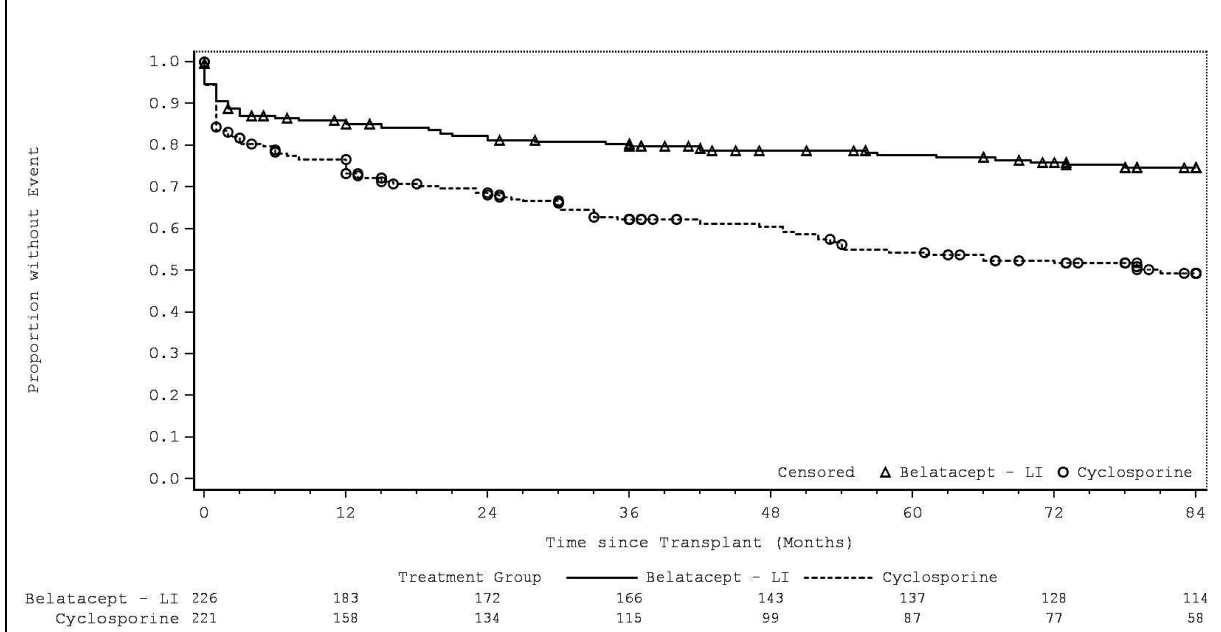
\* p-Wert aus Logrank-Test; \*\* Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm;  
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

Während des gesamten Studienverlaufs bis Monat 84 erlitten in beiden Studien deutlich weniger Patienten unter Belatacept-LI eine Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 als unter Ciclosporin A (IM103008: 23,5% vs. 44,8%; IM103027: 56,6% vs. 71,7%). Das HR [95%-KI] belegt in beiden Studien einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten

Unterschied zugunsten von Belatacept-LI (IM103008: 0,44 [0,32; 0,62];  $p < 0,001$  bzw. IM103027: 0,60 [0,46; 0,78];  $p < 0,001$ ; Tabelle 4-43).

Die Kaplan-Meier-Schätzungen verweisen auf deutlich höhere ereignisfreie Raten unter Belatacept-LI als unter Ciclosporin A (Abbildung 23).

Studie IM103008:



Studie IM103027:

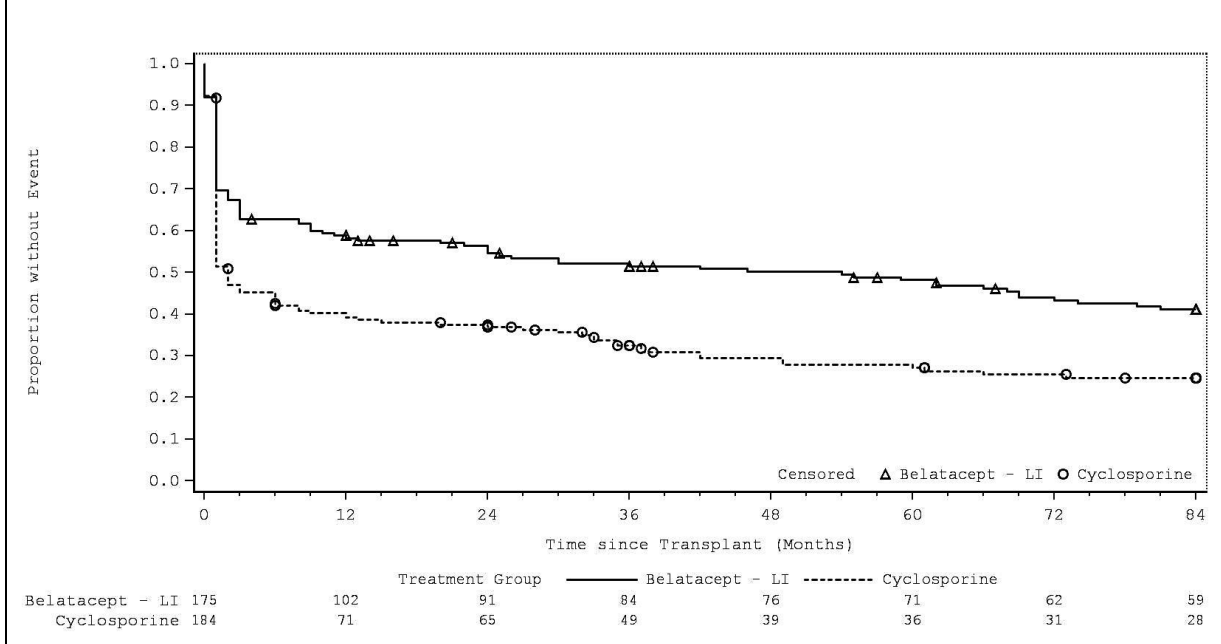


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

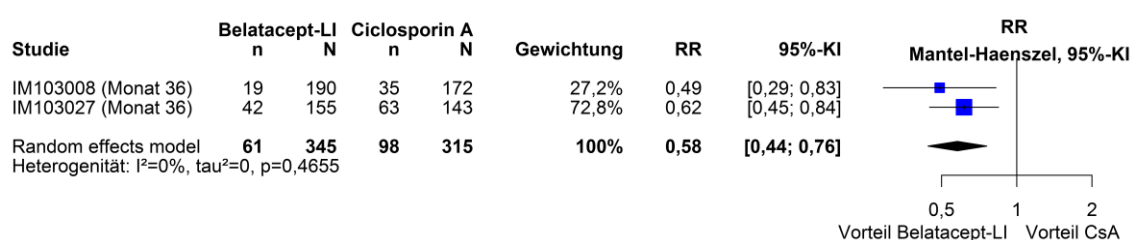


Abbildung 24: Meta-Analyse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Tabelle 4-44: Meta-Analyse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008+ IM103027	401	152 (37,9)	405	231 (57,0)	0,54 [0,44; 0,66]	<0,001
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36	67,9 [63,0; 72,3]		48,7 [43,6; 53,6]			
Monat 60	64,6 [59,6; 69,2]		42,0 [36,9; 47,0]			
Monat 84	59,8 [54,6; 64,6]		38,2 [33,0; 43,3]			
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm stratifiziert nach Studie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

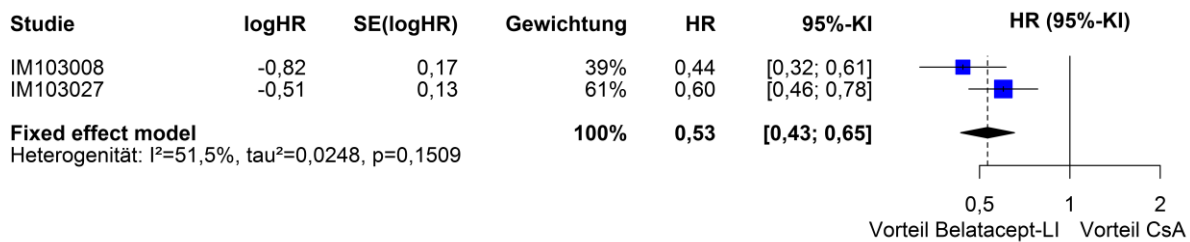


Abbildung 25: Meta-Analyse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 (operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analysen für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; Abbildung 24) als auch zu Monat 84 (HR [95%-KI]: 0,54 [0,44; 0,66];  $p<0,001$ ; Tabelle 4-44) hoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Während des gesamten Studienverlaufs fielen unter Belatacept-LI (37,9%) wesentlich weniger Patienten als unter Ciclosporin A (57,0%) in das kritische CKD-Stadium 4/5 ( $cGFR<30$ ). Während zum Zeitpunkt 36 Monate von einer homogenen Datenlage ausgegangen werden kann, zeigen sich in den Langzeitdaten der Studien IM103008 und IM103027 zwar gleichgerichtete Effekte, die jedoch in ihrer Effektstärke heterogen sind (Heterogenitätstest:  $p=0,1509$ ;  $I^2=51,5\%$ , Abbildung 25). Eine separate Betrachtung der SCD- und ECD-Transplantatempfänger erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll.

Die Kaplan-Meier-Schätzung aus der Kombination beider Studien zeigt eine deutlich höhere ereignisfreie Rate unter Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A (Abbildung 26).

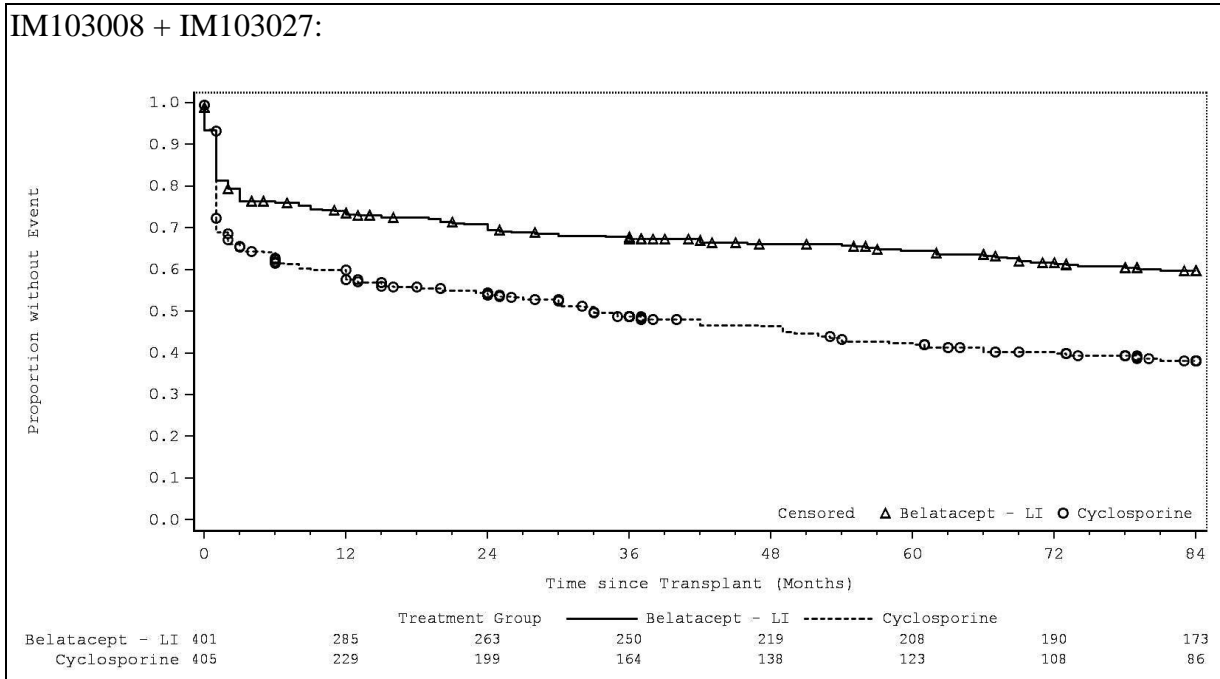


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Cyclosporin A

### ***Sensitivitätsanalyse zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Durch direkte Standardisierung bezüglich des Patientenalters werden theoretische Studienergebnisse ermittelt, die sich anhand der in Deutschland zu Grunde gelegenen Altersverteilung (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013) ergeben würden. Dabei kann von einer guten Übertragbarkeit gesprochen werden, wenn der standardisierte Effektschätzer robust ist, d. h. gut mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer übereinstimmt ( $RR_w \approx RR$ ), oder sogar eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI ( $RR_w < RR$ ) hervorruft. Letzterer Fall schließt nämlich aus, dass durch direkte Standardisierung eine Verschlechterung des Effektes entstünde.

Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36)

Studie Subgruppe	Belatacept-LI			Ciclosporin A			RR [95%-KI]*	Standardisierung AQUA**		
	N	n	R <sub>1</sub>	N	n	R <sub>0</sub>		w	w*R <sub>1</sub>	w*R <sub>0</sub>
IM103008										
18-19 Jahre	6	1	0,167	7	1	0,143	1,17 [0,09; 14,92]	0,011	0,002	0,002
20-29 Jahre	36	4	0,111	28	4	0,143	0,78 [0,21; 2,84]	0,138	0,015	0,02
30-39 Jahre	27	6	0,222	31	6	0,194	1,15 [0,42; 3,14]	0,158	0,035	0,031
40-49 Jahre	57	3	0,053	35	7	0,2	0,26 [0,07; 0,95]	0,222	0,012	0,044
50-59 Jahre	50	3	0,06	49	11	0,224	0,27 [0,08; 0,90]	0,305	0,018	0,068
60-69 Jahre	11	1	0,091	20	5	0,25	0,36 [0,05; 2,73]	0,151	0,014	0,038
70-79 Jahre	3	1	0,333	2	1	0,5	0,67 [0,08; 5,54]	0,016	0,005	0,008
Summe	190	19		172	35			1	0,101	0,21
							0,49 [0,29; 0,83]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,48 [0,27; 0,84]		
IM103027										
20-29 Jahre	4	1	0,25	4	0	0	3,00 [0,16; 57,36]	0,003	0,001	0
30-39 Jahre	11	3	0,273	12	1	0,083	3,27 [0,40; 27,00]	0,045	0,012	0,004
40-49 Jahre	28	5	0,179	26	8	0,308	0,58 [0,22; 1,55]	0,093	0,017	0,029
50-59 Jahre	49	12	0,245	37	15	0,405	0,60 [0,32; 1,13]	0,138	0,034	0,056
60-69 Jahre	46	13	0,283	48	30	0,625	0,45 [0,27; 0,75]	0,434	0,123	0,271
70-79 Jahre	17	8	0,471	16	9	0,562	0,84 [0,43; 1,63]	0,284	0,134	0,16
Summe	155	42		143	63			0,997	0,32	0,519
							0,62 [0,45; 0,84]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,62 [0,44; 0,87]		
*Effekte ohne Standardisierung; **standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; R <sub>1</sub> , R <sub>0</sub> : Risiko; RR: Relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko; w: Gewichtung										

Das für die Studie IM103008 standardisierte relative Risiko zum Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 (RR<sub>w</sub> [95%-KI]: 0,48 [0,27; 0,84]) liefert eine sehr gute Übereinstimmung mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 0,49 [0,29; 0,83]). Auch das für die Studie IM103027 standardisierte relative Risiko RR<sub>w</sub> [95%-KI] zeigt mit 0,62 [0,44; 0,87] eine dem nicht-standardisierten RR [95%-KI] nahezu identische Effektstärke (0,62 [0,45; 0,84]).



Daher ist insbesondere bezüglich des Patientenalters von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

**4.3.1.3.1.6 Kardiorenale Erkrankungen – RCT**

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Kardiorenale Erkrankungen

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>Kardiorenalen Erkrankungen wurden folgende Ereignisse zugesprochen: Transplantatverlust, nicht-tödlich verlaufender Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod.</p> <p>Statistische Analysen für ITT-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Monat 36: Anzahl der Patienten mit mindestens einer o. g. kardiorenalen Erkrankung im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. CMH-Test.</li> <li>• zu Monat 84: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der Patienten mit mindestens einer o. g. kardiorenalen Erkrankung im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84.</li> <li>○ Zeit (ab Randomisierung) bis zum Auftreten einer o. g. kardiorenalen Erkrankungen; analysiert in einem Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm sowie anhand einer Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur kardiorenalen Erkrankung. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert.</li> </ul> </li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; ITT: Intention-to-treat	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiorenale Erkrankungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Kardiorenale Erkrankungen für Studien IM103008 und IM103027:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden.

Die Operationalisierung des Endpunktes Kardiorenale Erkrankungen zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens eines der Ereignisse Transplantatverlust, nicht-tödlich verlaufender Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod hatten. Für die entsprechenden Analysen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 wurden statistische Verfahren für Überlebenszeiten verwendet (Cox-Proportional Hazards Modell, Kaplan-Meier-Methodik). Diese Verfahren gelten als adäquat, wenn variable Beobachtungszeiten für Ereignisdaten zu berücksichtigen sind. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Kardiorenale Erkrankungen für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Kardiorenale Erkrankungen zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	226	24 (10,6)	221	26 (11,8)	0,90 [0,54; 1,52]; 0,7011	0,89 [0,49; 1,61]; 0,7010	-0,01 [-0,07; 0,05]; 0,7010
IM103027	175	33 (18,9)	184	38 (20,7)	0,91 [0,60; 1,39]; 0,6698	0,89 [0,53; 1,50]; 0,6696	-0,02 [-0,10; 0,06]; 0,6692

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit kardiorener Erkrankung zu Monat 36 unter Belatacept-LI und Ciclosporin A ausgeglichen. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,90 [0,54; 1,52]; p=0,7011) als auch in der Studie IM103027 (0,91 [0,60; 1,39]; p=0,6698) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-48).

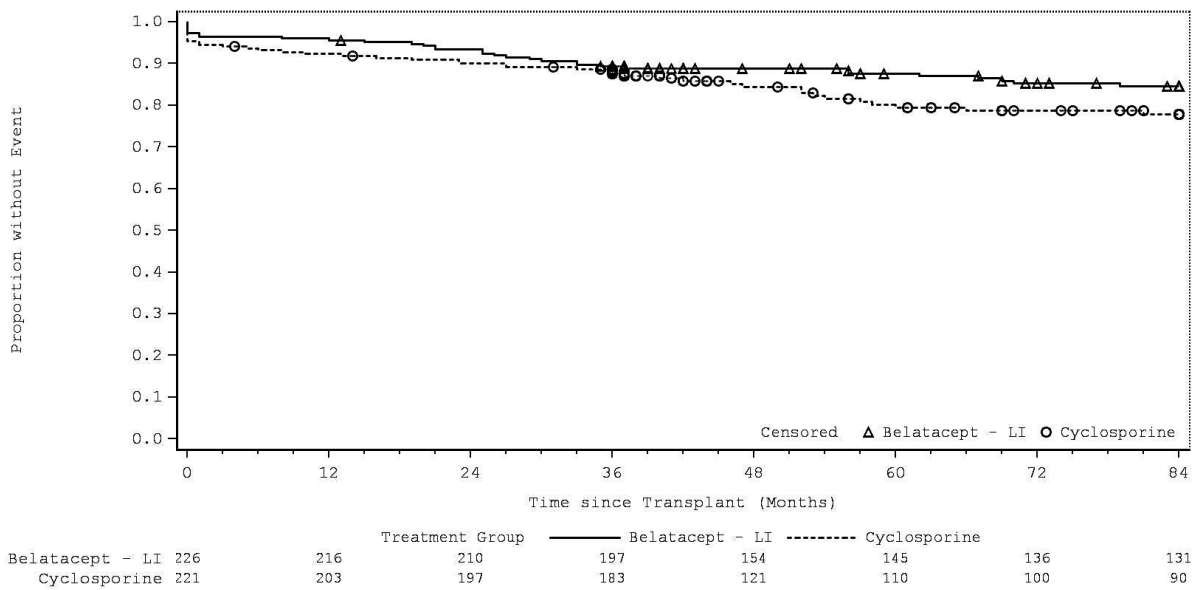
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	226	32 (14,2)	221	41 (18,6)	0,70 [0,44; 1,11]	0,127
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		89,4 [84,5; 92,7]		88,2 [83,1; 91,8]		
Monat 60		87,7 [82,5; 91,4]		79,5 [72,7; 84,7]		
Monat 84		84,6 [78,8; 88,9]		77,9 [70,9; 83,4]		
IM103027	175	57 (32,6)	184	55 (29,9)	0,93 [0,64; 1,35]	0,718
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		81,1 [74,5; 86,2]		79,7 [73,1; 84,9]		
Monat 60		71,8 [64,1; 78,1]		67,0 [58,5; 74,2]		
Monat 84		63,5 [55,2; 70,7]		62,6 [53,6; 70,4]		
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

Über die maximale Beobachtungsdauer bis Monat 84 gesehen war der Anteil der Patienten mit kardioresnalen Erkrankungen in der Studie IM103008 unter Belatacept-LI niedriger als unter Ciclosporin A (14,2% vs. 18,6%). Für die Zeit bis zum Auftreten eines kardioresnalen Ereignisses war der Unterschied nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,70 [0,44; 1,11]; p=0,127). Auch in der Studie IM103027 zeigt das HR [95%-KI]: 0,93 [0,64; 1,35]; p=0,718 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-49).

Die Kaplan-Meier-Schätzungen verweisen in beiden Studien auf etwas höhere ereignisfreie Raten unter Belatacept-LI als unter Ciclosporin A (Abbildung 27).

Studie IM103008:



Studie IM103027:

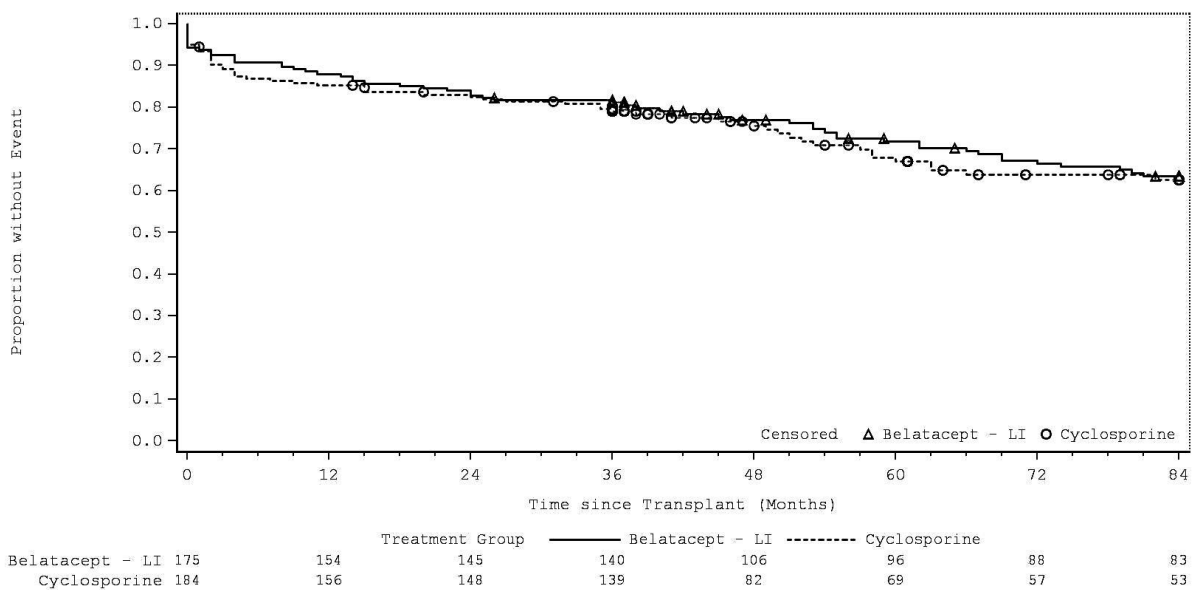


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Kardioresnale Erkrankungen aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

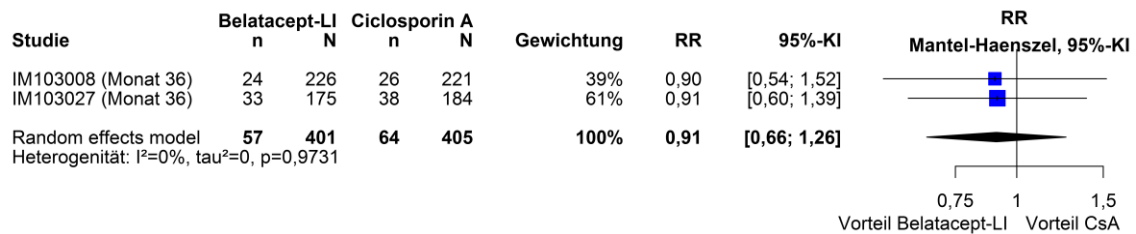


Abbildung 28: Meta-Analyse für Kardioresnale Erkrankungen zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Tabelle 4-50: Meta-Analyse für Kardioresnale Erkrankungen in der Extensionsphase bis Monat 84

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008+ IM103027	401	89 (22,2)	405	96 (23,7)	0,83 [0,62; 1,11]	0,215
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36	85,8 [81,9; 88,8]		84,3 [80,4; 87,5]			
Monat 60	80,7 [76,3; 84,4]		73,9 [68,7; 78,4]			
Monat 84	75,2 [70,3; 79,4]		71,2 [65,7; 76,0]			
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm stratifiziert nach Studie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

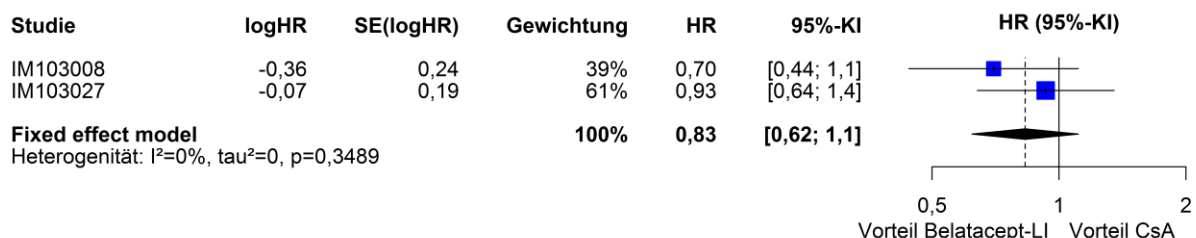


Abbildung 29: Meta-Analyse für Kardioresnale Erkrankungen (operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analysen für den Endpunkt Kardioresnale Erkrankungen zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,91 [0,66; 1,26]; Abbildung 28), als auch zu Monat 84 (HR [95%-KI]: 0,83 [0,62; 1,11]; 0,215 Tabelle 4-50) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Datenlage war zu beiden Zeitpunkten homogen und rechtfertigt so die meta-analytische Zusammenfassung.

Die Kaplan-Meier-Schätzung aus der Kombination beider Studien zeigt unter Belatacept-LI beständig höhere ereignisfreie Raten als unter Ciclosporin A (Abbildung 30).

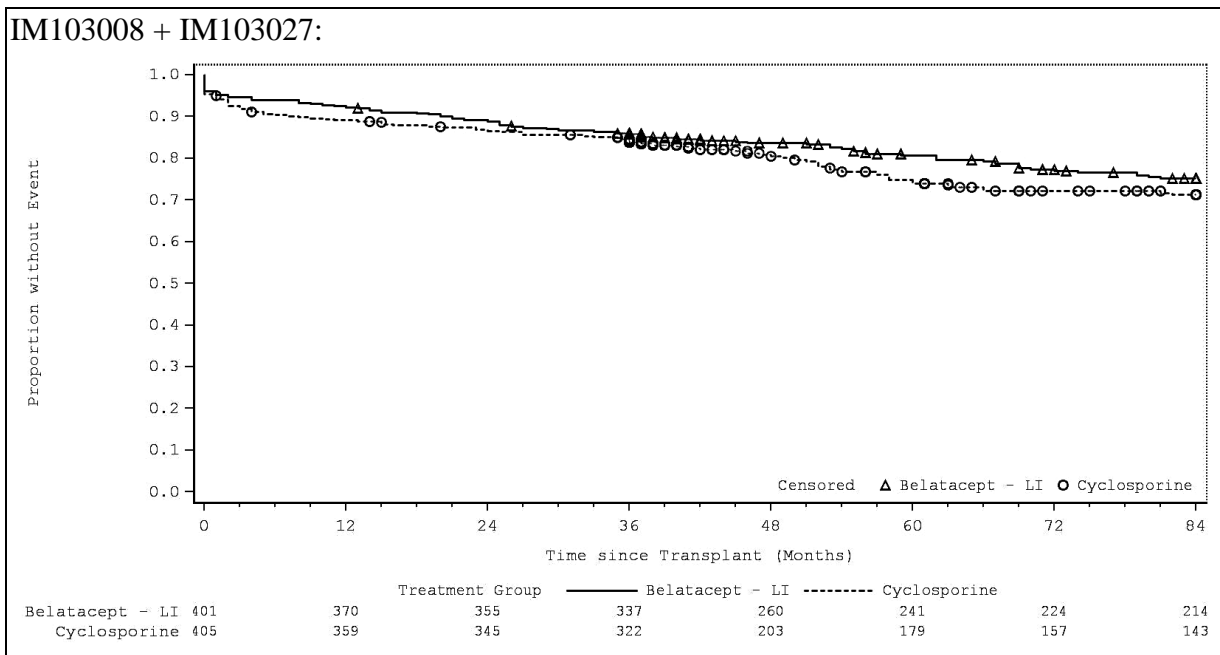


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für Kardioresnale Erkrankungen (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Ciclosporin A

### ***Sensitivitätsanalyse zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Durch direkte Standardisierung bezüglich des Patientenalters werden theoretische Studienergebnisse ermittelt, die sich anhand der in Deutschland zu Grunde gelegenen Altersverteilung (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013) ergeben würden. Dabei kann von einer guten Übertragbarkeit gesprochen werden, wenn der standardisierte Effektschätzer robust ist, d. h. gut mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer übereinstimmt ( $RR_w \approx RR$ ), oder sogar eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI ( $RR_w < RR$ ) hervorruft. Letzterer Fall schließt nämlich aus, dass durch direkte Standardisierung eine Verschlechterung des Effektes entstünde.

Tabelle 4-51: Sensitivitätsanalyse für Kardiorenale Erkrankungen aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36)

Studie Subgruppe	Belatacept-LI			Ciclosporin A			RR [95%-KI]*	Standardisierung AQUA**		
	N	n	R <sub>1</sub>	N	n	R <sub>0</sub>		w	w*R <sub>1</sub>	w*R <sub>0</sub>
IM103008										
18-19 Jahre	6	2	0,333	8	1	0,125	2,67 [0,31; 23,00]	0,011	0,004	0,001
20-29 Jahre	45	4	0,089	43	2	0,047	1,91 [0,37; 9,90]	0,138	0,012	0,006
30-39 Jahre	35	5	0,143	38	5	0,132	1,09 [0,34; 3,43]	0,158	0,023	0,021
40-49 Jahre	63	3	0,048	40	4	0,1	0,48 [0,11; 2,02]	0,222	0,011	0,022
50-59 Jahre	58	8	0,138	61	9	0,148	0,93 [0,39; 2,26]	0,305	0,042	0,045
60-69 Jahre	16	1	0,062	27	3	0,111	0,56 [0,06; 4,96]	0,151	0,009	0,017
70-79 Jahre	3	1	0,333	4	2	0,5	0,67 [0,10; 4,35]	0,016	0,005	0,008
Summe	226	24		221	26			1	0,106	0,12
							0,90 [0,54; 1,52]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,88 [0,51; 1,52]		
IM103027										
20-29 Jahre	5	1	0,2	5	0	0	3,00 [0,15; 59,89]	0,003	0,001	0
30-39 Jahre	13	2	0,154	16	0	0	6,07 [0,32; 116,33]	0,045	0,007	0
40-49 Jahre	31	4	0,129	33	8	0,242	0,53 [0,18; 1,59]	0,093	0,012	0,023
50-59 Jahre	53	9	0,17	47	8	0,17	1,00 [0,42; 2,38]	0,138	0,023	0,023
60-69 Jahre	53	11	0,208	65	14	0,215	0,96 [0,48; 1,94]	0,434	0,09	0,093
70-79 Jahre	20	6	0,3	18	8	0,444	0,68 [0,29; 1,57]	0,284	0,085	0,126
Summe	175	33		184	38			0,997	0,218	0,266
							0,91 [0,6; 1,39]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,82 [0,51; 1,32]		
*Effekte ohne Standardisierung; **standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; R <sub>1</sub> , R <sub>0</sub> : Risiko; RR: Relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko; w: Gewichtung										

Das für die Studie IM103008 standardisierte relative Risiko zum Endpunkt Kardiorenale Erkrankungen (RR<sub>w</sub> [95%-KI]: 0,88 [0,51; 1,52]) liefert eine sehr gute Übereinstimmung mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 0,90 [0,54; 1,52]). Auch das für die Studie IM103027 standardisierte relative Risiko RR<sub>w</sub> [95%-KI] zeigt mit 0,82 [0,51; 1,32] eine dem nicht-standardisierten RR [95%-KI] ähnliche Effektstärke (0,91 [0,6; 1,39]). In beiden Fällen zeigt das RR<sub>w</sub> im Vergleich zum RR eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI.



Daher ist insbesondere bezüglich des Patientenalters von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum Endpunkt Kardioresnale Erkrankungen auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

**4.3.1.3.1.7 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – RCT**

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Studie	Operationalisierung
IM103008	Als kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod und Revaskularisierungsverfahren* definiert. Statistische Analysen für ITT-Population: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Monat 36: Anzahl der Patienten mit mindestens einem o. g. kardiovaskulären Ereignis im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. CMH-Test.</li> <li>• zu Monat 84: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der Patienten mit mindestens einem o. g. kardiovaskulären Ereignis im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84.</li> <li>○ Zeit (ab Randomisierung) bis zum ersten Auftreten eines der o. g. kardiovaskulären Ereignisse; die time-to-event Daten wurden mittels Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm analysiert sowie mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert.</li> </ul> </li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
* MedDRA preferred terms für Revaskularisierung: IM103008: Karotis-Angioplastie, Karotis-Stentimplantation, Karotis-Endarteriektomie, Koronarangioplastie, Koronare Stentimplantation, Koronararterien-Bypass; IM103027: Koronarangioplastie, Koronare Stentimplantation, Koronararterien-Bypass, koronare Revaskularisierungen. Keine Karotis- Revaskularisierungsverfahren.	
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ITT: Intention-to-treat	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität für Studien IM103008 und IM103027:**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden.

Die Operationalisierung des Endpunktes Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens eines der Ereignisse Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod oder Revaskularisierung hatten. Für die entsprechenden Analysen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 wurden statistische Verfahren für Überlebenszeiten verwendet (Cox-Proportional Hazards Modell, Kaplan-Meier-Methodik). Diese Verfahren gelten als adäquat, wenn variable Beobachtungszeiten für Ereignisdaten zu berücksichtigen sind. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	226	10 (4,4)	221	11 (5,0)	0,89 [0,39; 2,05]; 0,7826	0,88 [0,37; 2,12]; 0,7826	-0,01 [-0,04; 0,03]; 0,7826
IM103027	175	7 (4,0)	184	11 (6,0)	0,67 [0,27; 1,69]; 0,3944	0,66 [0,25; 1,73]; 0,3936	-0,02 [-0,06; 0,03]; 0,3879

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bis Monat 36 unter Belatacept-LI und Ciclosporin A ausgeglichen. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,89 [0,39; 2,05];  $p=0,7826$ ) als auch in der Studie IM103027 (0,67 [0,27; 1,69];  $p=0,3944$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-54).

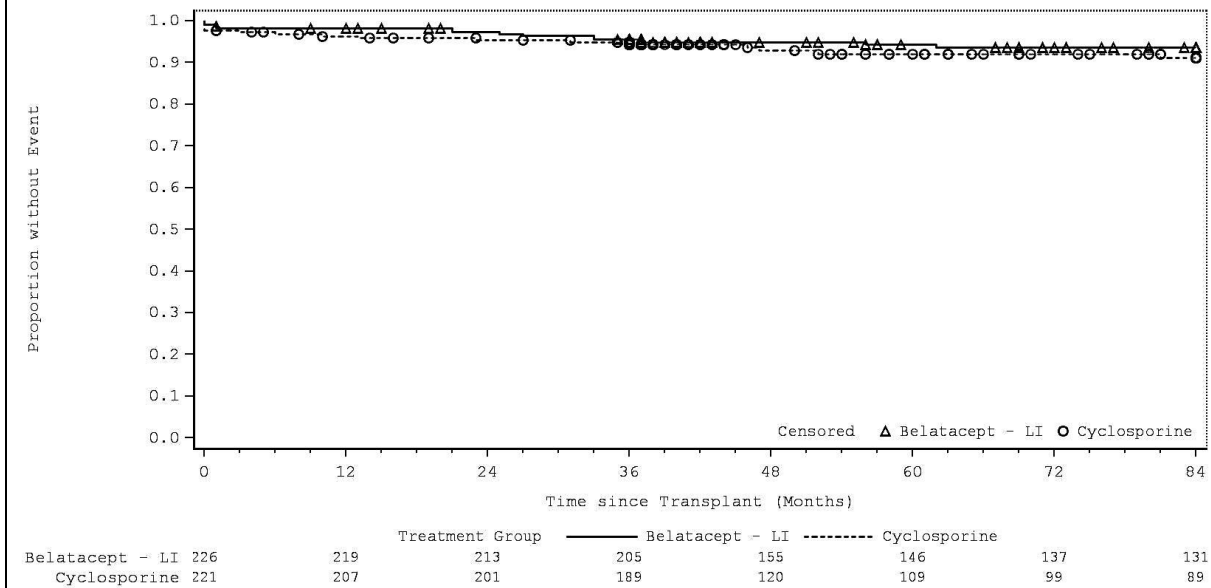
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	226	13 (5,8)	221	16 (7,2)	0,74 [0,35; 1,54]	0,415
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		95,5 [91,8; 97,5]		94,9 [91,0; 97,2]		
Monat 60		94,3 [90,2; 96,7]		92,1 [87,0; 95,2]		
Monat 84		93,7 [89,3; 96,3]		91,1 [85,5; 94,6]		
IM103027	175	18 (10,3)	184	16 (8,7)	0,98 [0,50; 1,93]	0,961
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36		95,8 [91,5; 98,0]		94,3 [89,7; 96,9]		
Monat 60		91,4 [85,2; 95,1]		89,4 [82,5; 93,7]		
Monat 84		85,4 [77,5; 90,7]		88,0 [80,4; 92,7]		
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

Auch über die maximale Beobachtungsdauer bis Monat 84 sind die Anteile an Patienten mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das HR [95%-KI] war in der Studie IM103008 (0,74 [0,35; 1,54];  $p=0,415$ ) sowie in der Studie IM103027 (0,98 [0,50; 1,93];  $p=0,961$ ) nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-55).

In beiden Studien zeigen die Kaplan-Meier-Schätzungen ähnliche ereignisfreie Raten unter Belatacept-LI und Ciclosporin A (Abbildung 31).

Studie IM103008:



Studie IM103027:

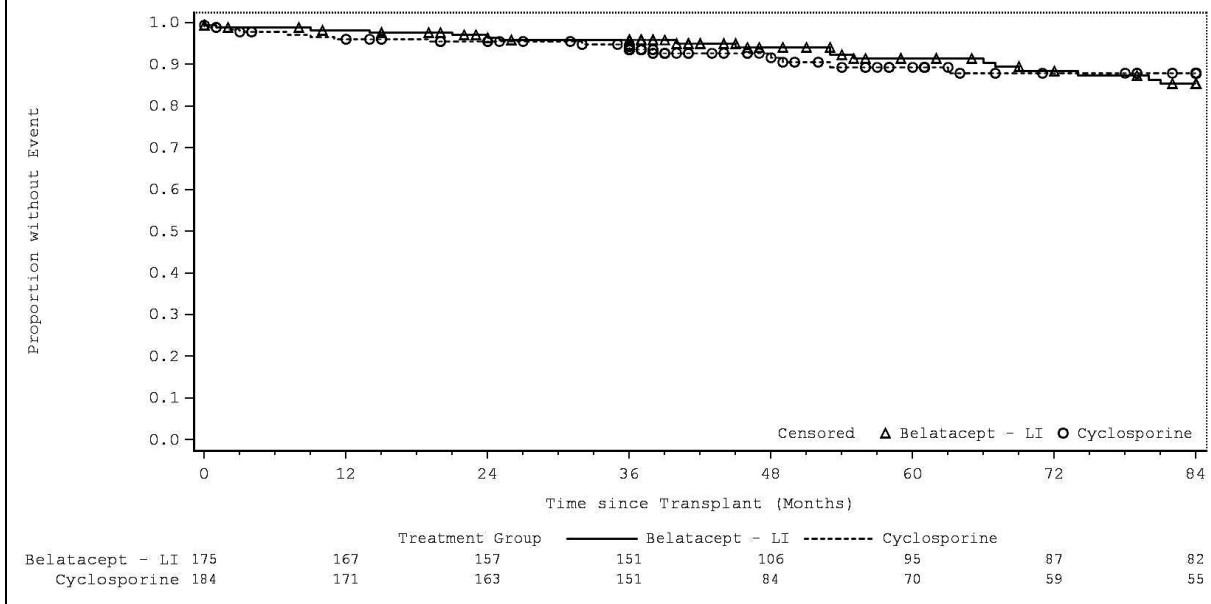


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

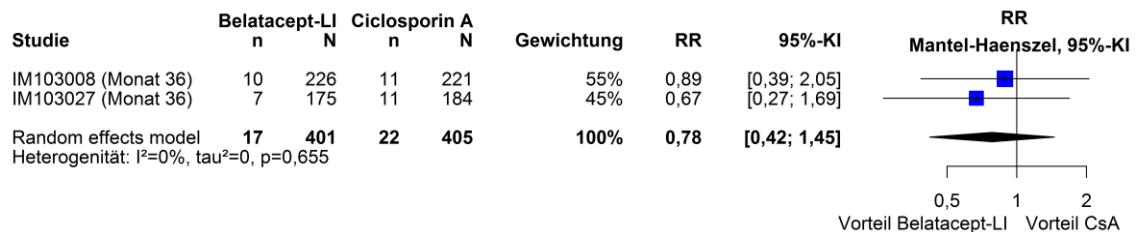


Abbildung 32: Meta-Analyse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Tabelle 4-56: Meta-Analyse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI]**	p-Wert*
	N	n (%)	N	n (%)		
IM103008+ IM103027	401	31 (7,7)	405	32 (7,9)	0,86 [0,52; 1,41]	0,555
Ereignisfreie Rate [95%-KI] aus Kaplan-Meier-Schätzung:						
Monat 36	95,6 [93,1; 97,3]		94,7 [91,9; 96,5]			
Monat 60	93,1 [89,9; 95,4]		91,0 [87,1; 93,7]			
Monat 84	90,3 [86,4; 93,2]		89,8 [85,6; 92,8]			
* p-Wert aus Logrank-Test; ** Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm stratifiziert nach Studie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen						

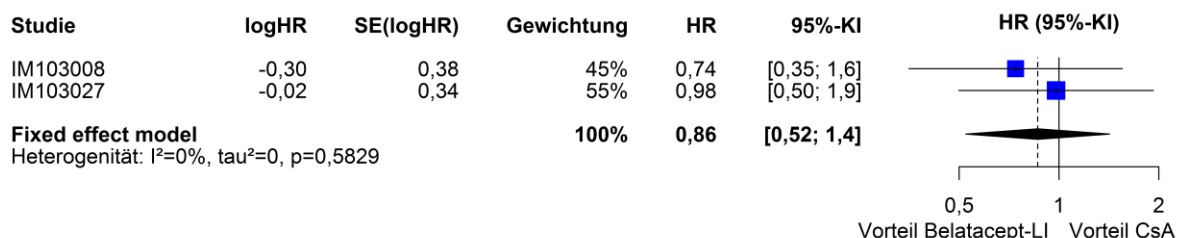


Abbildung 33: Meta-Analyse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis) zu Monat 84 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analysen für den Endpunkt Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,78 [0,42; 1,45]; Abbildung 32), als auch zu Monat 84 (HR [95%-KI]: 0,86 [0,52; 1,41]; p=0,555; Tabelle 4-56) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Datenlage war zu beiden Zeitpunkten homogen und rechtfertigt so die meta-analytische Zusammenfassung.

Die Kaplan-Meier-Schätzung aus der Kombination beider Studien zeigt vergleichbare ereignisfreie Raten unter Belatacept-LI und Ciclosporin A (Abbildung 34).

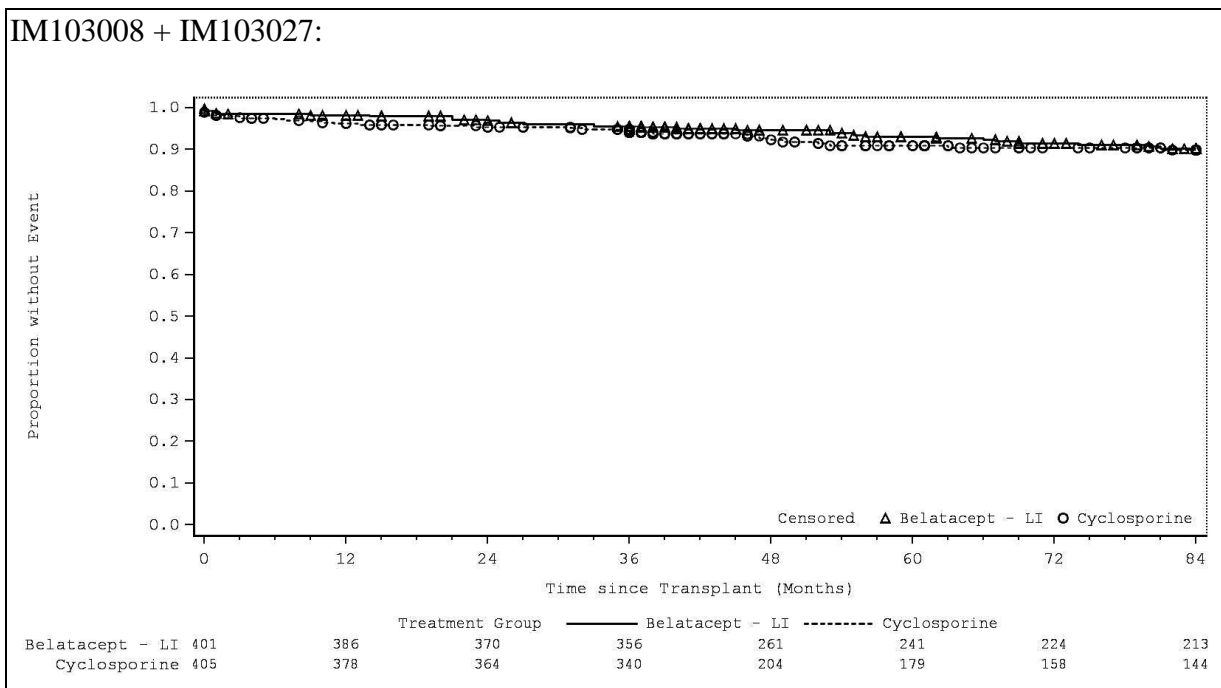


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (IM103008 + IM103027); Belatacept-LI versus Ciclosporin A

**4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) – RCT**

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 36 Fragen in den Bereichen körperliches und psychisches Wohlbefinden. Der Summenscore körperliches Wohlbefinden (PCS) setzt sich aus den vier Teilbereichen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung zusammen, während sich der Summenscore psychisches Wohlbefinden (MCS) in die vier Teilbereiche Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und mentales Wohlbefinden gliedert.</p> <p>Die gewichteten Summen der Antworten aus den 36 Fragen werden den acht Subscores zugeordnet. Jeder dieser Subscores wird auf einer Skala von 0 bis 100 gemessen, wobei ein höherer Wert für ein besseres Wohlbefinden steht. Auf derselben Skala werden auch die beiden Summenscores körperliches Wohlbefinden und psychisches Wohlbefinden angegeben.</p> <p>Der SF-36 wurde bis Monat 60 erhoben (Studienprotokoll: Amendment 12 vom 18.10.2010)</p> <p>Statistische Analysen:</p> <p>Für die beiden Summenscores PCS und MCS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adjustierte mittlere Veränderung zwischen Baseline und Monat 36 (für ITT-Population) bzw. Monat 60 (für ITT-LTE-Population) anhand eines ANOVA-Modells (mit Faktor Behandlungsarm und Kovariable Baseline-Wert). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die Mittelwertdifferenz inklusive 95%-KI berechnet.</li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
ANOVA: Analysis of Variance; ITT: Intention-to-treat; LTE: Long-term-extension; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form-36	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.



Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### **Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) für Studien IM103008 und IM103027:**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden.

Der SF-36 wurde bis Monat 60 erhoben (IM103008: Amendment 12 vom 18. Oktober 2010 (61) IM103027: Amendment 09 vom 19. Januar 2010 (62)).

Die Operationalisierung der Summenscores PCS und MCS des SF-36 erfolgte anhand der adjustierten mittleren Veränderung zwischen Randomisierung und Monat 36 bzw. Monat 60 mittels ANOVA-Modell (mit Faktor Behandlungsarm und Kovariable Ausgangswert). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde durch die MWD inklusive 95%-KI berechnet.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist als subjektiver Endpunkt in offenen Studien grundsätzlich als verzerrt anzusehen, weshalb insgesamt das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) für beide Studien als hoch angesehen wird (43).

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienphase	Behandlungsarm	N <sup>a</sup>	Baseline MW (SD)	Post-Baseline MW (SD)	Adjustierte Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert <sup>b</sup> Belatacept-LI vs. CsA
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden (PCS)							
IM103008	Monat 36	Belatacept-LI	203	42,7 (8,98)	49,1 (9,31)	6,5 (0,612)	1,6 [-0,2; 3,3]; 0,077
		Ciclosporin A	190	42,3 (9,06)	47,4 (9,20)	4,9 (0,633)	
	Monat 60	Belatacept-LI	139	48,3 (13,60)	60,8 (12,50)	12,3 (1,14)	3,6 [0,2; 7,1]; 0,039
		Ciclosporin A	100	47,9 (14,16)	57,1 (14,54)	8,7 (1,34)	
IM103027	Monat 36	Belatacept-LI	143	43,2 (8,35)	46,2 (9,81)	3,0 (0,757)	2,6 [0,5; 4,7]; 0,015
		Ciclosporin A	145	43,4 (8,18)	43,7 (10,05)	0,4 (0,751)	
	Monat 60	Belatacept-LI	87	48,4 (12,43)	54,2 (14,48)	5,2 (1,43)	1,5 [-2,8; 5,8]; 0,486
		Ciclosporin A	65	49,1 (11,11)	52,9 (14,29)	3,7 (1,65)	
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden (MCS)							
IM103008	Monat 36	Belatacept-LI	203	44,2 (12,93)	49,1 (10,63)	5,1 (0,732)	2,5 [0,4; 4,5]; 0,019
		Ciclosporin A	190	44,2 (12,30)	46,6 (11,71)	2,6 (0,756)	
	Monat 60	Belatacept-LI	139	65,5 (17,00)	69,4 (15,54)	4,7 (1,17)	-1,6 [-5,2; 2,0]; 0,378
		Ciclosporin A	100	64,9 (17,75)	70,9 (13,72)	6,3 (1,38)	
IM103027	Monat 36	Belatacept-LI	143	46,7 (12,40)	48,2 (11,85)	1,6 (0,858)	-0,2 [-2,5; 2,2]; 0,892
		Ciclosporin A	145	45,1 (12,13)	47,7 (11,43)	1,8 (0,854)	
	Monat 60	Belatacept-LI	87	67,8 (16,86)	69,7 (15,98)	2,0 (1,59)	2,4 [-2,4; 7,2]; 0,328
		Ciclosporin A	65	64,3 (17,60)	66,2 (17,34)	-0,3 (1,85)	
<sup>a</sup> Zahl der Patienten in der Auswertung; <sup>b</sup> Werte aus ANOVA-Modell; CsA: Ciclosporin A; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36							

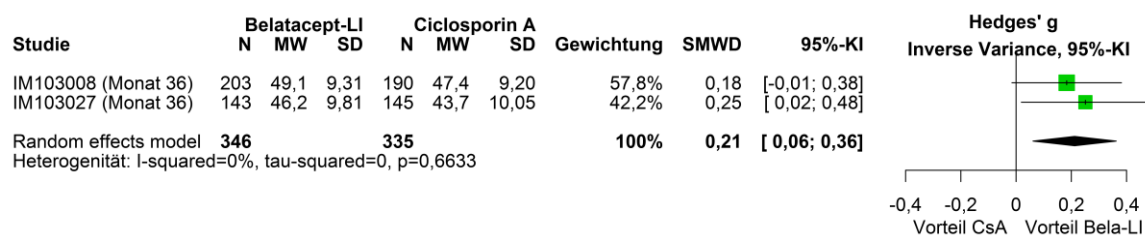
Hinsichtlich des Summenscores körperliches Wohlbefinden (PCS) ist die adjustierte mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert unter Belatacept-LI durchweg höher als unter Ciclosporin A. Die Studie IM103008 verweist sowohl zu Monat 36 (MWD [95%-KI]: 1,6 [-0,2; 3,3]; p=0,077) als auch zu Monat 60 (MWD [95%-KI]: 3,6 [0,2; 7,1]; p=0,039) auf einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. Auch in der Studie IM103027 ist der Effekt zu Monat 36 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,6 [0,5; 4,7]; p=0,015). Zu Monat 60 liegt ebenfalls ein Vorteil für Belatacept-LI vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (MWD [95%-KI]: 1,5 [-2,8; 5,8]; p=0,486).

Beim Summenscore psychisches Wohlbefinden (MCS) liegt in der Studie IM103008 zu Monat 36 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept-LI vor (MWD [95%-KI]: 2,5 [0,4; 4,5];  $p=0,019$ ). Zu Monat 60 sowie in der Studie IM103027 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### SF-36 PCS

Monat 36:



Monat 60:

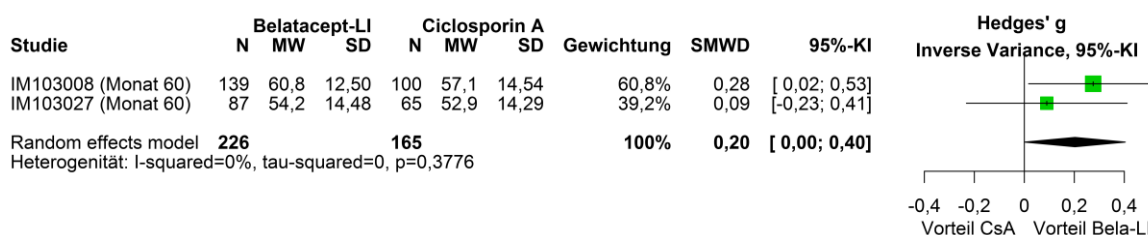


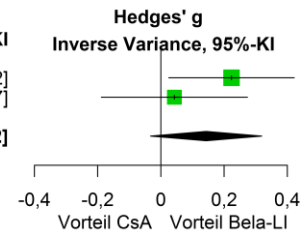
Abbildung 35: Meta-Analyse für SF-36 PCS aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

In der Meta-Analyse des Summenscores körperliches Wohlbefinden (PCS) verweist der Gesamtschätzer sowohl zu Monat 36 (Hedges' g [95%-KI]: 0,21 [0,06; 0,36]) als auch zu Monat 60 (0,20 [0,0013; 0,4];  $p=0,0485$ ) auf einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. Es liegt keine statistische Heterogenität vor (Abbildung 35).

**SF-36 MCS**

## Monat 36:

Studie	Belatacept-LI			Ciclosporin A			Gewichtung	SMWD	95%-KI
	N	MW	SD	N	MW	SD			
IM103008 (Monat 36)	203	49,1	10,63	190	46,6	11,71	55,6%	0,22	[0,03; 0,42]
IM103027 (Monat 36)	143	48,2	11,85	145	47,7	11,43	44,4%	0,04	[-0,19; 0,27]
Random effects model	<b>346</b>			<b>335</b>			<b>100%</b>	<b>0,14</b>	<b>[-0,03; 0,32]</b>
Heterogenität: I-squared=26%, tau-squared=0,0042, p=0,245									



## Monat 60:

Studie	Belatacept-LI			Ciclosporin A			Gewichtung	SMWD	95%-KI
	N	MW	SD	N	MW	SD			
IM103008 (Monat 60)	139	69,4	15,54	100	70,9	13,72	55,1%	-0,10	[-0,36; 0,16]
IM103027 (Monat 60)	87	69,7	15,98	65	66,2	17,34	44,9%	0,21	[-0,11; 0,53]
Random effects model	<b>226</b>			<b>165</b>			<b>100%</b>	<b>0,04</b>	<b>[-0,26; 0,34]</b>
Heterogenität: I-squared=54,3%, tau-squared=0,0263, p=0,1391									

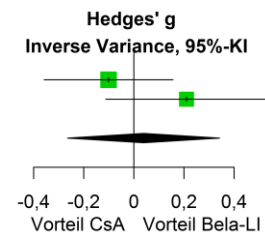


Abbildung 36: Meta-Analyse für SF-36 MCS aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

In der Meta-Analyse des Summenscores psychisches Wohlbefinden (MCS) zu Monat 36 liegt keine statistische Heterogenität vor und der Gesamtschätzer (Hedges' g [95%-KI]: 0,14 [-0,03; 0,32]) zeigt eine Tendenz zugunsten von Belatacept-LI. Die Meta-Analyse zu Monat 60 deutet darauf hin, dass die Effektschätzer der beiden Studien heterogen sind (p-Wert des Interaktionstests=0,1391) und es wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet (Abbildung 36).

**4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>Es werden folgende Subkategorien betrachtet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Gesamtrate unerwünschte Ereignisse</li> <li>(2) Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>(3) Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</li> <li>(4) Todesfall aufgrund eines unerwünschten Ereignisses</li> </ol> <p>Statistische Analysen für ITT-Population (separat für (1)-(4)):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Monat 36: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. CMH-Test.</li> <li>• zu Monat 84: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84. Inzidenzrate für unerwünschte Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Die Inzidenzrate im jeweiligen Studienarm ist definiert als Quotient aus Patientenanzahl mit Ereignis und Gesamtzeit aller Patienten bis zum ersten Ereignis (bei Patienten ohne Ereignis wird die Zeit bis zum Studienende „data lock“ bzw. bis zur letzten Nachuntersuchung verwendet).</li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; ITT: Intention-to-treat	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für Studien IM103008 und IM103027:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden.

Die Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse (in den in Tabelle 4-60 genannten Subkategorien) zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens eines der jeweiligen Ereignisse hatten. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 wurden zeitadjustierte Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre) verwendet, da sich die Anteile der Patienten unter Beobachtung im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung deutlich verringert hatten. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
Gesamtrate UE							
IM103008	226	225 (99,6)	221	219 (99,1)	1,00 [0,99; 1,02]; 0,5510	2,05 [0,18; 22,82]; 0,5577	0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5507
IM103027	175	174 (99,4)	184	184 (100,0)	0,99 [0,98; 1,01]; 0,4626	0,32 [0,01; 7,79]; 0,4806	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,4701
Gesamtrate SUE							
IM103008	226	131 (58,0)	221	151 (68,3)	0,85 [0,74; 0,98]; 0,0240	0,64 [0,43; 0,94]; 0,0236	-0,10 [-0,19; -0,01]; 0,0224
IM103027	175	140 (80,0)	184	146 (79,3)	1,01 [0,91; 1,12]; 0,8780	1,04 [0,62; 1,74]; 0,8780	0,01 [-0,08; 0,09]; 0,8780

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
Studienabbrüche aufgrund von UE							
IM103008	226	16 (7,1)	221	32 (14,5)	0,49 [0,28; 0,87]; 0,0140	0,45 [0,24; 0,85]; 0,0132	-0,07 [-0,13; -0,02]; 0,0112
IM103027	175	36 (20,6)	184	44 (23,9)	0,86 [0,58; 1,27]; 0,4480	0,82 [0,50; 1,36]; 0,4473	-0,03 [-0,12; 0,05]; 0,4460
Todesfälle aufgrund von UE							
IM103008	226	5 (2,2)	221	11 (5,0)	0,44 [0,16; 1,26]; 0,1268	0,43 [0,15; 1,26]; 0,1255	-0,03 [-0,06; 0,01]; 0,1162
IM103027	175	8 (4,6)	184	10 (5,4)	0,84 [0,34; 2,08]; 0,7083	0,83 [0,32; 2,16]; 0,7082	-0,01 [-0,05; 0,04]; 0,7073
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse							

Bis Monat 36 hatten in beiden Studien fast alle Patienten (>99%) mindestens ein unerwünschtes Ereignis, weshalb es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen gab. In der Studie IM103008 ist der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (58% vs. 68,3%) und der Anteil an Studienabbrüchen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (7,1% vs. 14,5%) unter Belatacept-LI jeweils deutlich niedriger als unter Ciclosporin A. Das RR [95%-KI] belegt sowohl bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (0,85 [0,74; 0,98]; p=0,0240) als auch bei den Studienabbrüchen (0,49 [0,28; 0,87]; p=0,0140) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. Außerdem zeigt sich unter Belatacept-LI eine Tendenz zu weniger Todesfällen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses im Vergleich zu Ciclosporin A (2,2% vs. 5%). In der Studie IM103027 waren die Anteile an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (80% vs. 79,3%), an Studienabbrüchen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (20,6% vs. 23,9%), sowie an Todesfällen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (4,6% vs. 5,4%) unter Belatacept-LI und Ciclosporin A vergleichbar (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI				Ciclosporin A				IRR [95%-KI]
	N	n (%)	Patienten-jahre	IR	N	n (%)	Patienten-jahre	IR	
Gesamtrate UE									
IM103008	226	225 (99,6)	6,3	3.571,4	221	219 (99,1)	9,6	2.281,2	1,57 [1,30; 1,89]
IM103027	175	174 (99,4)	5,6	3.107,1	184	184 (100,0)	1,5	1.226,7	0,25 [0,21; 0,31]
Gesamtrate SUE									
IM103008	226	155 (68,6)	627,9	24,7	221	168 (76,0)	423,9	39,6	0,62 [0,50; 0,77]
IM103027	175	156 (89,1)	229,2	68,1	184	155 (84,2)	235,1	65,9	1,03 [0,83; 1,29]
IR: Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre); IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse									

Fast alle Patienten (>99%) hatten im Verlauf der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der Studie IM103008 trat unter Belatacept-LI (6,3 Patientenjahre) das erste unerwünschte Ereignis im Mittel früher auf als unter Ciclosporin A (9,6 Patientenjahre); in der Studie IM103027 hingegen unter Belatacept-LI (5,6 Patientenjahre) im Mittel deutlich später auf als unter Ciclosporin A (1,5 Patientenjahre). Das Incidence Rate Ratio (IRR) [95%-KI] zeigt in der Studie IM103008 einen statistisch signifikanten Vorteil von Ciclosporin A (1,57 [1,30; 1,89]), in der Studie IM103027 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Belatacept-LI (0,25 [0,21; 0,31]). Die Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Extensionsphase bis Monat 84 sind mit Vorsicht zu interpretieren, da in die Statistik der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse alle Schweregrade einbezogen werden und nur die Zeitspanne bis zum ersten unerwünschten Ereignis eingeht. Diese kann im Allgemeinen sehr kurz sein.

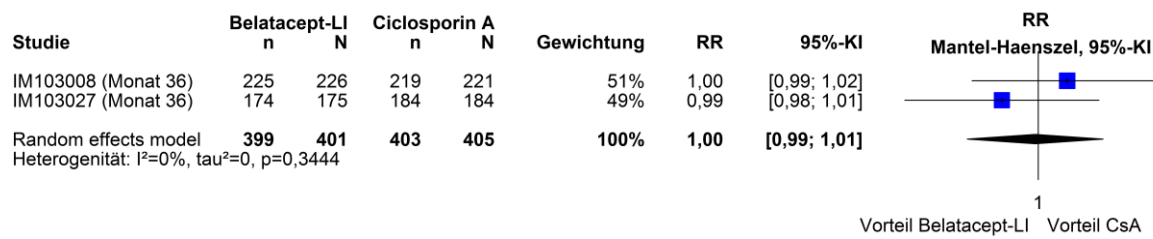
Im Langzeitvergleich bis Monat 84 ist der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Studie IM103008 unter Belatacept-LI deutlich niedriger als unter Ciclosporin A (68,6% vs. 76,0%). Es ist eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre) im Behandlungsarm Belatacept-LI zu erkennen (24,7 vs. 39,6). Das IRR [95%-KI] zeigt in der Studie IM103008 (0,62 [0,50; 0,77]) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. In der Studie IM103027 zeigt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (1,03 [0,83; 1,29]).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als*

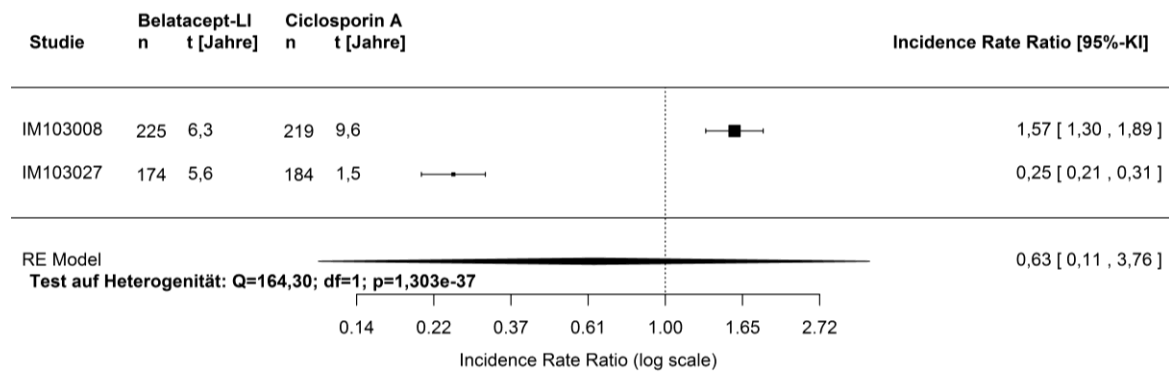


*Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

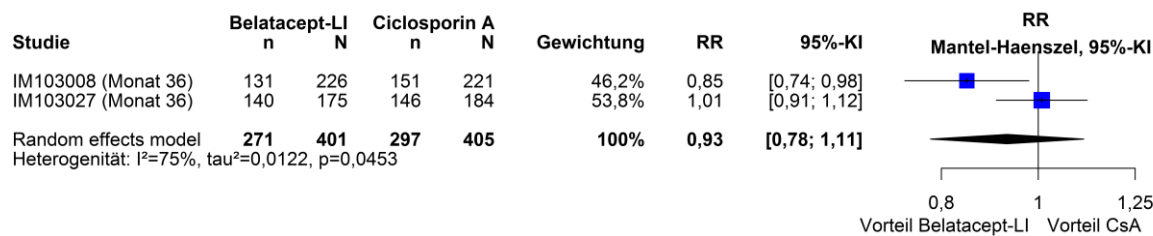
**Gesamtrate unerwünschte Ereignisse; Monat 36:**



**Monat 84:**



**Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Monat 36:**



**Monat 84:**

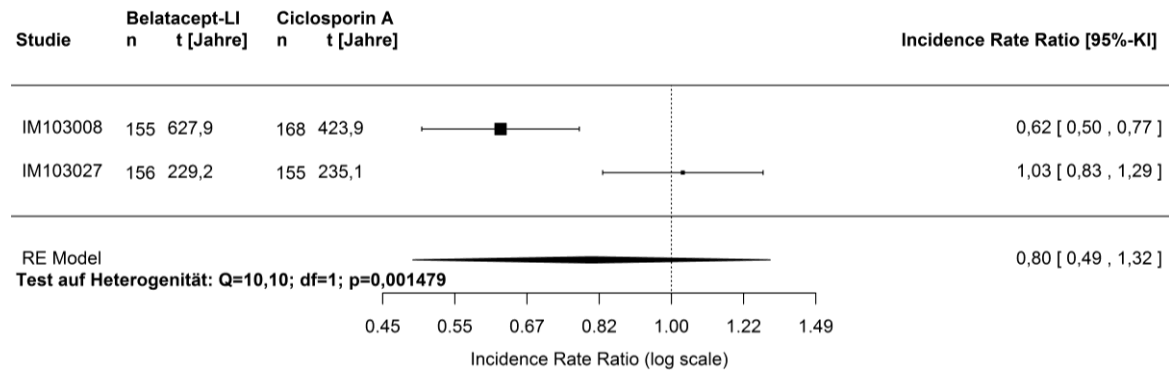
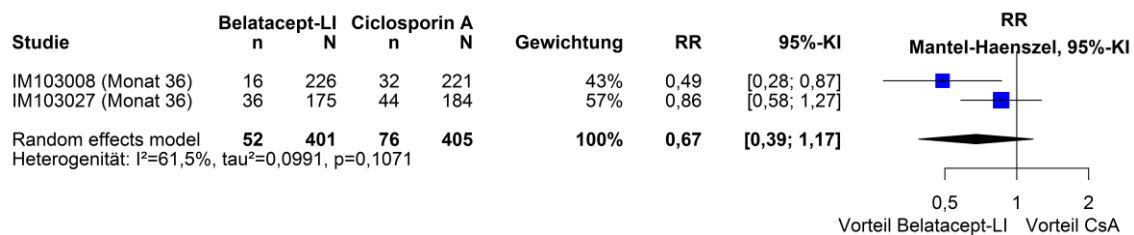


Abbildung 37: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

## Studienabbrüche aufgrund von UE (Monat 36):



## Todesfälle aufgrund von UE (Monat 36):

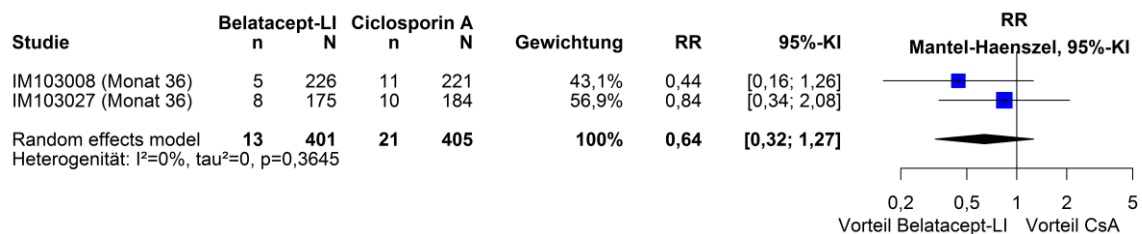


Abbildung 38: Meta-Analyse für Studienabbrüche bzw. Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analysen für die Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Monat 36 und 84 bzw. Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignis zu Monat 36 deuten darauf hin, dass die Effektschätzer der beiden Studien heterogen sind ( $p$ -Werte der Interaktionstests=0,0453 und 0,015 bzw. 0,1071), was auf den ausgeprägten Effekt zugunsten von Belatacept-LI in der Studie IM103008 zurückzuführen ist. Für die Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zu Monat 36 wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet. Außerdem lässt sich ein Trend zu weniger Todesfällen aufgrund eines unerwünschten Ereignis auf Seiten Belatacept-LI erkennen (RR [95%-KI]: 0,64 [0,32; 1,27]). Die Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigt - wie auch in den Einzelstudien - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,99; 1,01]; Abbildung 37 und Abbildung 38).

### *Sensitivitätsanalyse zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext*

Durch direkte Standardisierung bezüglich des Patientenalters werden theoretische Studienergebnisse ermittelt, die sich anhand der in Deutschland zu Grunde gelegenen Altersverteilung (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013) ergeben würden. Dabei kann von einer guten Übertragbarkeit

gesprochen werden, wenn der standardisierte Effektschätzer robust ist, d. h. gut mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer übereinstimmt ( $RR_w \approx RR$ ), oder sogar eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI ( $RR_w < RR$ ) hervorruft. Letzterer Fall schließt nämlich aus, dass durch direkte Standardisierung eine Verschlechterung des Effektes entstände.

Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalyse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36)

Studie Subgruppe	Belatacept-LI			Ciclosporin A			RR [95%-KI]*	Standardisierung AQUA**		
	N	n	R <sub>1</sub>	N	n	R <sub>0</sub>		w	w*R <sub>1</sub>	w*R <sub>0</sub>
IM103008										
18-19 Jahre	6	6	1	8	8	1	0,98 [0,76; 1,27]	0,011	0,011	0,011
20-29 Jahre	45	45	1	43	43	1	1,00 [0,96; 1,05]	0,138	0,138	0,138
30-39 Jahre	35	34	0,971	38	38	1	0,97 [0,90; 1,05]	0,158	0,153	0,158
40-49 Jahre	63	63	1	40	40	1	1,00 [0,96; 1,05]	0,222	0,222	0,222
50-59 Jahre	58	58	1	61	60	0,984	1,02 [0,97; 1,06]	0,305	0,305	0,3
60-69 Jahre	16	16	1	27	26	0,963	1,03 [0,91; 1,16]	0,151	0,151	0,145
70-79 Jahre	3	3	1	4	4	1	0,97 [0,61; 1,56]	0,016	0,016	0,016
Summe	226	225		221	219			1	0,995	0,989
							1,00 [0,99; 1,02]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 1,01 [0,99; 1,02]		
IM103027										
20-29 Jahre	5	5	1	5	5	1	1,00 [0,71; 1,41]	0,003	0,003	0,003
30-39 Jahre	13	13	1	16	16	1	0,99 [0,87; 1,13]	0,045	0,045	0,045
40-49 Jahre	31	31	1	33	33	1	1,00 [0,94; 1,06]	0,093	0,093	0,093
50-59 Jahre	53	53	1	47	47	1	1,00 [0,96; 1,04]	0,138	0,138	0,138
60-69 Jahre	53	53	1	65	65	1	1,00 [0,97; 1,03]	0,434	0,434	0,434
70-79 Jahre	20	19	0,95	18	18	1	0,95 [0,83; 1,10]	0,284	0,27	0,284
Summe	175	174		184	184			0,997	0,982	0,997
							0,99 [0,98; 1,01]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,99 [0,96; 1,01]		
*Effekte ohne Standardisierung; **standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; R <sub>1</sub> , R <sub>0</sub> : Risiko; RR: Relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko; w: Gewichtung										

Tabelle 4-65: Sensitivitätsanalyse für Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36)

Studie Subgruppe	Belatacept-LI			Ciclosporin A			RR [95%-KI]*	Standardisierung AQUA**		
	N	n	R <sub>1</sub>	N	n	R <sub>0</sub>		w	w*R <sub>1</sub>	w*R <sub>0</sub>
IM103008										
18-19 Jahre	6	4	0,667	8	5	0,625	1,07 [0,49; 2,33]	0,011	0,007	0,007
20-29 Jahre	45	23	0,511	43	26	0,605	0,85 [0,58; 1,23]	0,138	0,07	0,083
30-39 Jahre	35	18	0,514	38	28	0,737	0,70 [0,48; 1,01]	0,158	0,081	0,116
40-49 Jahre	63	38	0,603	40	27	0,675	0,89 [0,67; 1,20]	0,222	0,134	0,15
50-59 Jahre	58	35	0,603	61	42	0,689	0,88 [0,67; 1,15]	0,305	0,184	0,21
60-69 Jahre	16	13	0,812	27	19	0,704	1,15 [0,82; 1,62]	0,151	0,123	0,106
70-79 Jahre	3	0	0	4	4	1	0,14 [0,01; 1,89]	0,016	0	0,016
Summe	226	131		221	151			1	0,599	0,688
							0,85 [0,74; 0,98]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,87 [0,76; 1,00]		
IM103027										
20-29 Jahre	5	5	1	5	4	0,8	1,22 [0,73; 2,06]	0,003	0,003	0,003
30-39 Jahre	13	9	0,692	16	11	0,688	1,01 [0,62; 1,64]	0,045	0,031	0,031
40-49 Jahre	31	25	0,806	33	26	0,788	1,02 [0,80; 1,31]	0,093	0,075	0,073
50-59 Jahre	53	40	0,755	47	31	0,66	1,14 [0,89; 1,48]	0,138	0,104	0,091
60-69 Jahre	53	43	0,811	65	58	0,892	0,91 [0,78; 1,06]	0,434	0,352	0,387
70-79 Jahre	20	18	0,9	18	16	0,889	1,01 [0,81; 1,26]	0,284	0,256	0,252
Summe	175	140		184	146			0,997	0,821	0,837
							1,01 [0,91; 1,12]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,98 [0,88; 1,09]		
*Effekte ohne Standardisierung; **standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; R <sub>1</sub> , R <sub>0</sub> : Risiko; RR: Relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko; w: Gewichtung										

Tabelle 4-66: Sensitivitätsanalyse für Studienabbrüche aufgrund von UE aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36)

Studie Subgruppe	Belatacept-LI			Ciclosporin A			RR [95%-KI]*	Standardisierung AQUA**		
	N	n	R <sub>1</sub>	N	n	R <sub>0</sub>		w	w*R <sub>1</sub>	w*R <sub>0</sub>
IM103008										
18-19 Jahre	6	2	0,333	8	2	0,25	1,33 [0,26; 6,94]	0,011	0,004	0,003
20-29 Jahre	45	3	0,067	43	6	0,14	0,48 [0,13; 1,79]	0,138	0,009	0,019
30-39 Jahre	35	3	0,086	38	5	0,132	0,65 [0,17; 2,53]	0,158	0,014	0,021
40-49 Jahre	63	5	0,079	40	4	0,1	0,79 [0,23; 2,78]	0,222	0,018	0,022
50-59 Jahre	58	1	0,017	61	10	0,164	0,11 [0,01; 0,80]	0,305	0,005	0,05
60-69 Jahre	16	2	0,125	27	4	0,148	0,84 [0,17; 4,10]	0,151	0,019	0,022
70-79 Jahre	3	0	0	4	1	0,25	0,42 [0,02; 7,71]	0,016	0	0,004
Summe	226	16		221	32			1	0,068	0,141
							0,49 [0,28; 0,87]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,48 [0,26; 0,9]		
IM103027										
20-29 Jahre	5	1	0,2	5	0	0	3,00 [0,15; 59,89]	0,003	0,001	0
30-39 Jahre	13	3	0,231	16	2	0,125	1,85 [0,36; 9,45]	0,045	0,01	0,006
40-49 Jahre	31	5	0,161	33	10	0,303	0,53 [0,20; 1,38]	0,093	0,015	0,028
50-59 Jahre	53	10	0,189	47	12	0,255	0,74 [0,35; 1,55]	0,138	0,026	0,035
60-69 Jahre	53	8	0,151	65	15	0,231	0,65 [0,30; 1,42]	0,434	0,065	0,1
70-79 Jahre	20	9	0,45	18	5	0,278	1,62 [0,67; 3,94]	0,284	0,128	0,079
Summe	175	36		184	44			0,997	0,245	0,248
							0,86 [0,58; 1,27]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,99 [0,63; 1,56]		
*Effekte ohne Standardisierung; **standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; R <sub>1</sub> , R <sub>0</sub> : Risiko; RR: Relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko; w: Gewichtung										

Tabelle 4-67: Sensitivitätsanalyse für Todesfälle aufgrund von UE aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter (Monat 36)

Studie Subgruppe	Belatacept-LI			Ciclosporin A			RR [95%-KI]*	Standardisierung AQUA**		
	N	n	R <sub>1</sub>	N	n	R <sub>0</sub>		w	w*R <sub>1</sub>	w*R <sub>0</sub>
IM103008										
18-19 Jahre	6	1	0,167	8	0	0	3,86 [0,18; 80,99]	0,011	0,002	0
20-29 Jahre	45	0	0	43	1	0,023	0,32 [0,01; 7,62]	0,138	0	0,003
30-39 Jahre	35	1	0,029	38	2	0,053	0,54 [0,05; 5,73]	0,158	0,005	0,008
40-49 Jahre	63	0	0	40	1	0,025	0,21 [0,01; 5,12]	0,222	0	0,006
50-59 Jahre	58	2	0,034	61	4	0,066	0,53 [0,10; 2,76]	0,305	0,011	0,02
60-69 Jahre	16	1	0,062	27	3	0,111	0,56 [0,06; 4,96]	0,151	0,009	0,017
70-79 Jahre	3	0	0	4	0	0		0,016	0	0
Summe	226	5		221	11			1	0,026	0,054
							0,44 [0,16; 1,26]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,49 [0,16; 1,51]		
IM103027										
20-29 Jahre	5	0	0	5	0	0		0,003	0	0
30-39 Jahre	13	0	0	16	0	0		0,045	0	0
40-49 Jahre	31	2	0,065	33	1	0,03	2,13 [0,20; 22,32]	0,093	0,006	0,003
50-59 Jahre	53	2	0,038	47	3	0,064	0,59 [0,10; 3,39]	0,138	0,005	0,009
60-69 Jahre	53	4	0,075	65	2	0,031	2,45 [0,47; 12,88]	0,434	0,033	0,013
70-79 Jahre	20	0	0	18	4	0,222	0,10 [0,01; 1,75]	0,284	0	0,063
Summe	175	8		184	10			0,997	0,044	0,088
							0,84 [0,34; 2,08]	RR <sub>w</sub> [95%-KI]: 0,50 [0,18; 1,38]		
*Effekte ohne Standardisierung; **standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; R <sub>1</sub> , R <sub>0</sub> : Risiko; RR: Relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko; w: Gewichtung										

Bei den betrachteten Endpunkten Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von UE und Todesfälle aufgrund von UE zeigt das für die Studie IM103008 standardisierte relative Risiko eine dem nicht-standardisierten RR [95%-KI] nahezu identische Effektstärke. Gleiches gilt für die Studie IM103027 betreffend den Endpunkten Gesamtrate unerwünschte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Das für die Studie IM103027 standardisierte relative Risiko zum Endpunkt Todesfälle aufgrund von UE zeigt mit  $RR_w$  [95%-KI]: 0,50 [0,18; 1,38] eine deutlich größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI im Vergleich zum nicht-standardisierten RR [95%-KI] (0,84 [0,34; 2,08]).

Lediglich das für die Studie IM103027 standardisierte relative Risiko zum Endpunkt Studienabbrüche aufgrund von UE ( $RR_w$  [95%-KI]: 0,99 [0,63; 1,56]), zeigt eine minimale Verschlechterung des Effektes von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A im Vergleich zum nicht-standardisierten RR [95%-KI]: 0,86 [0,58; 1,27]. Dies hat jedoch keine Konsequenzen hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse, da sowohl RR als auch  $RR_w$  nicht statistisch signifikant sind.

Daher ist insbesondere bezüglich des Patientenalters von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu den Endpunkten Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von UE und Todesfälle aufgrund von UE auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.



**4.3.1.3.1.10 Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM) – RCT**

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von PTDM

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>PTDM liegt bei einem zur Baseline-Visite <u>nicht</u> an Diabetes Mellitus erkrankten Patienten vor, wenn dieser während der Studie mindestens 30 Tage unter antidiabetischer Medikation war oder wenn nach Woche 4 mindestens zwei Nüchtern-Blutzucker-Testwerte von <math>\geq 126</math> mg/dl (7,0 mmol/l) zeigten. PTDM wird im Studienbericht auch als NODM bezeichnet.</p> <p>Statistische Analysen für ITT-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Monat 36: Anzahl der Patienten mit PTDM im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. CMH-Test.</li> <li>• zu Monat 84: Anzahl der Patienten mit PTDM im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84. Inzidenzrate für PTDM pro 100 Patientenjahre. Die Inzidenzrate im jeweiligen Studienarm ist definiert als Quotient aus Patientenanzahl mit Ereignis und Gesamtzeit aller Patienten bis zum ersten Ereignis (bei Patienten ohne Ereignis wird die Zeit bis zum Studienende „data lock“ bzw. bis zur letzten Nachuntersuchung verwendet).</li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; ITT: Intention-to-treat; NODM: New Onset Diabetes Mellitus; PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PTDM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### Abschließende Einschätzung für den Endpunkt PTDM für Studien IM103008 und IM103027:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden.

Die Operationalisierung des Endpunktes PTDM zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 Diabetes Mellitus festgestellt wurde, welcher jedoch zur Baseline-Visite noch nicht vorlag. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 wurden zeitadjustierte Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientjahre) verwendet, da sich die Anteile der Patienten unter Beobachtung im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung deutlich verringert hatten. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PTDM für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für PTDM zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N*	n (%)	N*	n (%)			
IM103008	168	15 (8,9)	161	19 (11,8)	0,76 [0,40; 1,44]; 0,3941	0,73 [0,36; 1,50]; 0,3936	-0,03 [-0,09; 0,04]; 0,3929
IM103027	136	14 (10,3)	118	12 (10,2)	1,01 [0,49; 2,10]; 0,9739	1,01 [0,45; 2,29]; 0,9739	0,00 [-0,07; 0,08]; 0,9739

\* Anzahl Patienten die zur Baseline-Visite nicht an Diabetes Mellitus erkrankten waren.  
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In der Studie IM103008 war der Anteil an Patienten mit PTDM bis Monat 36 unter Belatacept-LI etwas geringer als unter Ciclosporin A (8,9% vs. 11,8%), in Studie IM103027 war dieser in beiden Gruppen ausgeglichen (10,3% vs. 10,2%). Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,76 [0,40; 1,44]; p=0,3941) als auch in der Studie IM103027 (1,01 [0,49; 2,10]; p=0,9739) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für PTDM einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

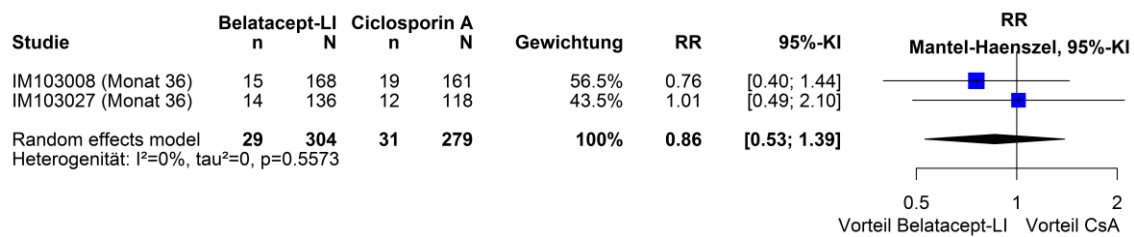
Studie	Belatacept-LI				Ciclosporin A				IRR [95%-KI]
	N*	n (%)	Patienten- jahre	IR	N*	n (%)	Patienten- jahre	IR	
IM103008	168	18 (10,7)	924,9	1,9	161	20 (12,4)	730,8	2,7	0,71 [0,38; 1,34]
IM103027	136	18 (13,2)	670,9	2,7	118	16 (13,6)	500,4	3,2	0,84 [0,43; 1,65]

\* Anzahl Patienten die zur Baseline-Visite nicht an Diabetes Mellitus erkrankten waren.  
IR: Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre); IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

In der Studie IM103008 wurde PTDM auch in der Extensionsphase bis Monat 84 tendenziell bei weniger Patienten im Behandlungsarm Belatacept-LI (10,7%) als unter Ciclosporin A (12,4%) festgestellt. In der Studie IM103027 waren die Anteile an Patienten mit PTDM unter Belatacept-LI (13,2%) und unter Ciclosporin A (13,6%) vergleichbar. Auch im Langzeitvergleich zeigt das IRR [95%-KI] sowohl in der Studie IM103008 (0,71 [0,38; 1,34]) als auch in der Studie IM103027 (0,84 [0,43; 1,65]) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-71).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## Monat 36:



## Monat 84:

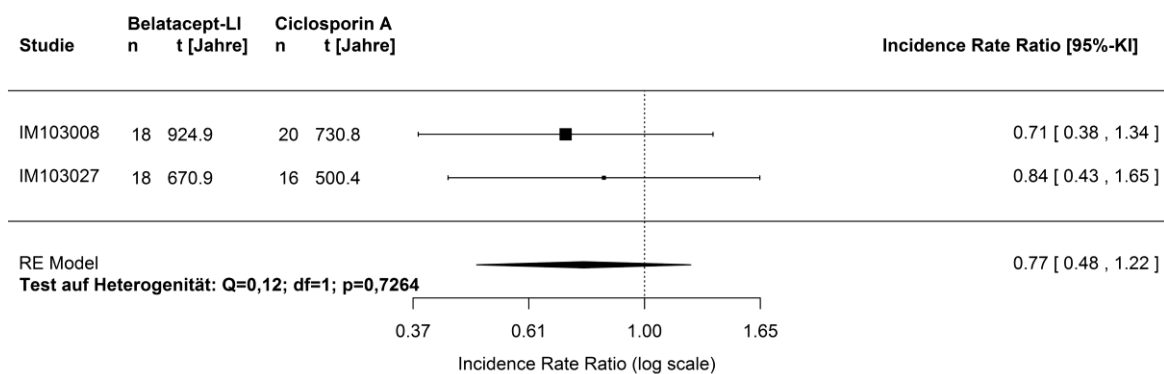


Abbildung 39: Meta-Analyse für PTDM aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analyse für den Endpunkt PTDM zu Monat 36 zeigt eine Tendenz zu weniger Ereignissen im Behandlungsarm Belatacept-LI (RR [95%-KI]: 0,86 [0,53; 1,39]). Auch in der Meta-Analyse zu Monat 84 wird eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre) im Behandlungsarm Belatacept-LI sichtbar. Der Unterschied zwischen den Gruppen Belatacept-LI und Ciclosporin A ist jedoch nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 0,77 [0,48; 1,22]; Abbildung 39).

**4.3.1.3.1.11 Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) – RCT**

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von PTLD

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>PTLD ist ein unerwünschtes Ereignis, das mindestens einem der folgenden präspezifizierten MedDRA preferred terms (PT) zugeordnet werden kann:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) PT Lymphoproliferative Beschwerden</li> <li>(2) PT Hämatologische Malignität</li> <li>(3) PT Lymphom</li> <li>(4) PT Zentrales Nervensystem Lymphom</li> <li>(5) PT Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom</li> <li>(6) PT Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung</li> <li>(7) PT B-Zell-Lymphom</li> </ol> <p>Der Zeitraum zur Betrachtung unerwünschter Ereignisse erstreckte sich vom Tag der 1. Dosis bis 56 Tage nach letzter Dosisaufnahme.</p> <p>Statistische Analysen für ITT-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>zu Monat 36</u>: Anzahl der Patienten mit PTLD im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) Test.</li> <li>• <u>zu Monat 84</u>: Anzahl der Patienten mit PTLD im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84. Inzidenzrate für PTLD pro 100 Patientenjahre. Die Inzidenzrate im jeweiligen Studienarm ist definiert als Quotient aus Patientenanzahl mit Ereignis und Gesamtzeit aller Patienten bis zum ersten Ereignis (bei Patienten ohne Ereignis wird die Zeit bis zum Studienende „data lock“ bzw. bis zur letzten Nachuntersuchung verwendet).</li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
<p>CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ITT: Intention-to-treat; PT: preferred terms; PTLD: posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung</p>	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PTLD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### **Abschließende Einschätzung für den Endpunkt PTLD für Studien IM103008 und IM103027:**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden.

Die Operationalisierung des Endpunktes PTLD zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat, welches einem der zu PTLD präspezifizierten MedDRA preferred terms zugeordnet werden konnte. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 wurden zeitadjustierte Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre) verwendet, da sich die Anteile der Patienten unter Beobachtung im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung deutlich verringert hatten. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PTLD für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für PTLD zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	226	2 (0,9)	221	0 (0,0)	4,89 [0,24; 101,28]; 0,3047	4,93 [0,24; 103,34]; 0,3038	0,01 [-0,01; 0,02]; 0,2457
IM103027	175	2 (1,1)	184	0 (0,0)	5,26 [0,25; 108,71]; 0,2830	5,32 [0,25; 111,54]; 0,2819	0,01 [-0,01; 0,03]; 0,2388

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In beiden Studien erlitten bis Monat 36 jeweils zwei Patienten (IM103008: 0,9%; IM103027: 1,1%) unter Belatacept-LI ein unerwünschtes Ereignis, das PTLD zugeordnet wurde. Unter Ciclosporin A wurden keine Ereignisse berichtet. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (4,89 [0,24; 101,28]; p=0,3047) als auch in der Studie IM103027 (5,26 [0,25; 108,71]; p=0,2830) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für PTLD einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI				Ciclosporin A				IRR [95%-KI]
	N	n (%)	Patienten-jahre	IR	N	n (%)	Patienten-jahre	IR	
IM103008	226	2 (0,9)	1.342,4	0,1	221	1 (0,5)	1.129,5	0,1	1,68 [0,15; 18,56]
IM103027	175	5 (2,9)	960,6	0,5	184	1 (0,5)	853,9	0,1	4,44 [0,52; 38,04]

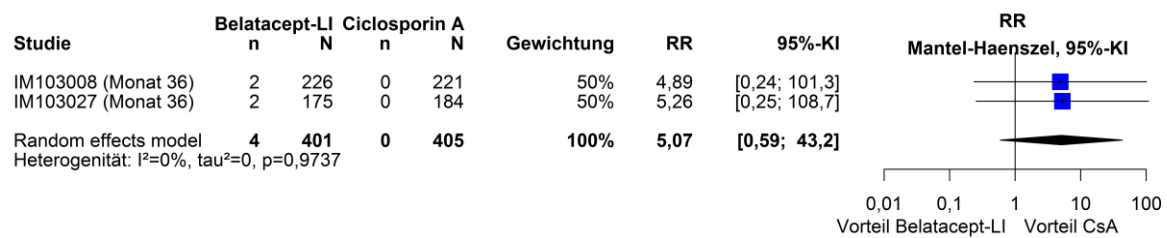
IR: Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre); IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

Bis Monat 84 wurde in der Studie IM103008 noch bei einem weiteren Patient aus dem Behandlungsarm Ciclosporin A PTLD festgestellt. In der Studie IM103027 wurden bis Monat 84 insgesamt bei fünf Patienten (2,9%) unter Belatacept-LI sowie einem Patient (0,5%) unter Ciclosporin A PTLD berichtet. Auch im Langzeitvergleich zeigt das IRR [95%-KI] sowohl in der Studie IM103008 (1,68 [0,15; 18,56]) als auch in der Studie IM103027 (4,44 [0,52; 38,04]) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-75).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

#### Monat 36:



#### Monat 84:

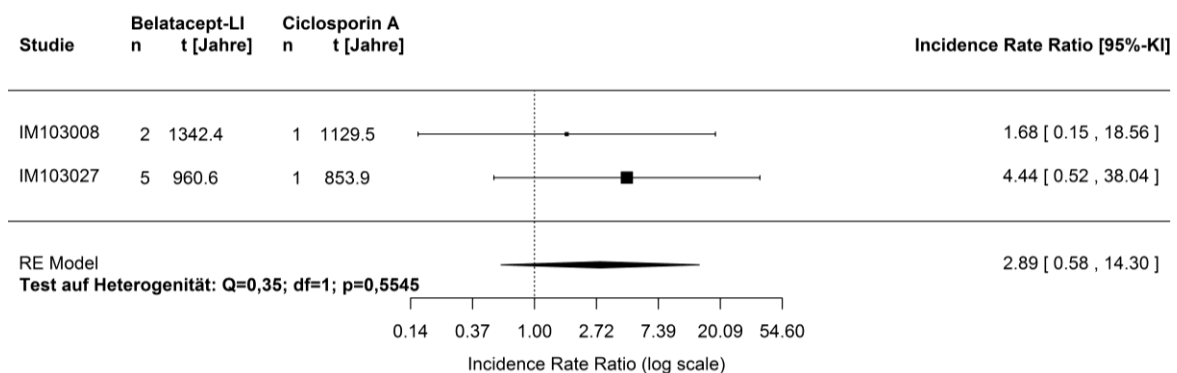


Abbildung 40: Meta-Analyse für PTLD aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analysen für den Endpunkt PTLD zeigen - wie auch in den Einzelstudien - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Belatacept-LI und Ciclosporin A (Monat 36: RR [95%-KI]: 5,07 [0,59; 43,2]; Monat 84: IRR [95%-KI]: 2,89 [0,58; 14,30]; Abbildung 40).



**4.3.1.3.1.12 Malignitäten – RCT**

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Malignitäten

Studie	Operationalisierung
IM103008	Malignes Neoplasma gemäß standardisiertem MedDRA Query für maligne oder unspezifische Tumore. Statistische Analysen für ITT-Population: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>zu Monat 36</u>: Anzahl der Patienten mit malignem Neoplasma im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. CMH-Test.</li> <li>• <u>zu Monat 84</u>: Anzahl der Patienten mit malignem Neoplasma im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84. Inzidenzrate für malignes Neoplasma pro 100 Patientenjahre. Die Inzidenzrate im jeweiligen Studienarm ist definiert als Quotient aus Patientenanzahl mit Ereignis und Gesamtzeit aller Patienten bis zum ersten Ereignis (bei Patienten ohne Ereignis wird die Zeit bis zum Studienende „data lock“ bzw. bis zur letzten Nachuntersuchung verwendet).</li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ITT: Intention-to-treat	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Malignitäten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Malignitäten für Studien IM103008 und IM103027:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden.

Die Operationalisierung des Endpunktes Malignitäten zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 ein malignes Neoplasma gemäß standardisiertem MedDRA Query für maligne oder unspezifische Tumore diagnostiziert wurde. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 wurden zeitadjustierte Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre) verwendet, da sich die Anteile der Patienten unter Beobachtung im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung deutlich verringert hatten. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Malignitäten für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Malignitäten zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	226	7 (3,1)	221	12 (5,4)	0,57 [0,23; 1,42]; 0,2284	0,56 [0,22; 1,44]; 0,2275	-0,02 [-0,06; 0,01]; 0,2222
IM103027	175	13 (7,4)	184	15 (8,2)	0,91 [0,45; 1,86]; 0,7984	0,90 [0,42; 1,96]; 0,7984	-0,01 [-0,06; 0,05]; 0,7981

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit malignem Neoplasma bis Monat 36 unter Belatacept-LI etwas geringer als unter Ciclosporin A (IM103008: 3,1% vs. 5,4%; IM103027: 7,4% vs. 8,2%). Das RR [95%-KI] zeigt in Studie IM103008 (0,57 [0,23; 1,42]; p=0,2284) sowie in Studie IM103027 (0,91 [0,45; 1,86]; p=0,7984) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Malignitäten einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

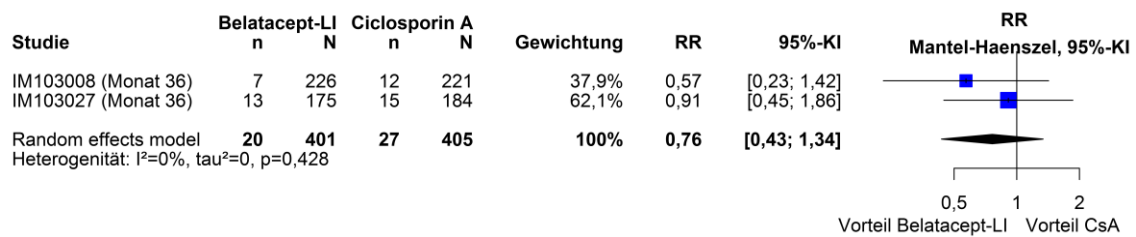
Studie	Belatacept-LI				Ciclosporin A				IRR [95%-KI]
	N	n (%)	Patienten- jahre	IR	N	n (%)	Patienten- jahre	IR	
IM103008	226	19 (8,4)	1.290,4	1,5	221	25 (11,3)	1.056,7	2,4	0,62 [0,34; 1,13]
IM103027	175	26 (14,9)	894	2,9	184	26 (14,1)	789,2	3,3	0,88 [0,51; 1,52]

IR: Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre); IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

In der Studie IM103008 wurde auch in der Extensionsphase bis Monat 84 tendenziell bei weniger Patienten im Behandlungsarm Belatacept-LI (8,4%) als unter Ciclosporin A (11,3%) ein malignes Neoplasma festgestellt. In der Studie IM103027 waren die Anteile an Patienten mit malignem Neoplasma unter Belatacept-LI (14,9%) und unter Ciclosporin A (14,1%) vergleichbar. Auch im Langzeitvergleich zeigt das IRR [95%-KI] sowohl in der Studie IM103008 (0,62 [0,34; 1,13]) als auch in der Studie IM103027 (0,88 [0,51; 1,52]) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-79).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Monat 36:



Monat 84:

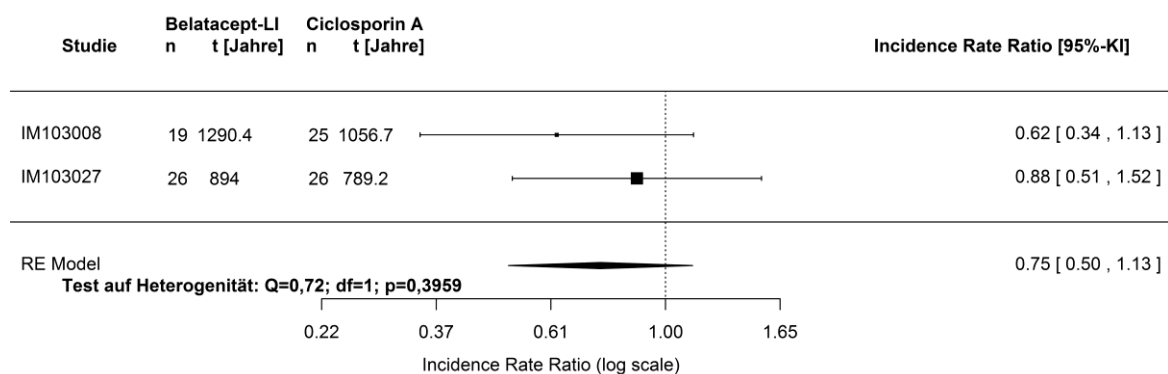


Abbildung 41: Meta-Analyse für Malignitäten aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analysen für den Endpunkt Malignitäten zeigen eine Tendenz zu weniger Ereignissen im Behandlungsarm Belatacept-LI. Es ergeben sich zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,76 [0,43; 1,34]) als auch in der Extensionsphase zu Monat 84 (IRR [95%-KI]: 0,75 [0,50; 1,13]) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Belatacept-LI und Ciclosporin A (Abbildung 41).

**4.3.1.3.1.13 Infektionen – RCT**

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Infektionen

Studie	Operationalisierung
IM103008	<p>Infektionen gemäß MedDRA SOC für Infektionen und parasitäre Erkrankungen.</p> <p>Statistische Analysen für ITT-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>zu Monat 36</u>: Anzahl der Patienten mit Infektion im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36. CMH-Test.</li> <li>• <u>zu Monat 84</u>: Anzahl der Patienten mit Infektion im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84. Inzidenzrate für Infektionen pro 100 Patientenjahre. Die Inzidenzrate im jeweiligen Studienarm ist definiert als Quotient aus Patientenanzahl mit Ereignis und Gesamtzeit aller Patienten bis zum ersten Ereignis (bei Patienten ohne Ereignis wird die Zeit bis zum Studienende „data lock“ bzw. bis zur letzten Nachuntersuchung verwendet).</li> </ul>
IM103027	siehe IM103008
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel; ITT: intention-to-treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: System-Organ-Class;	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IM103008	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
IM103027	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### Abschließende Einschätzung für den Endpunkt Infektionen für Studien IM103008 und IM103027:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde niedrig eingestuft (4.3.1.2.2). Die Verblindung der Endpunkterheber war nicht gegeben, da die Studien mit offenem Design durchgeführt wurden.

Die Operationalisierung des Endpunktes Infektionen zu Monat 36 erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 36 eine Infektion gemäß MedDRA SOC für Infektionen und parasitäre Erkrankungen diagnostiziert wurde. Für die entsprechenden Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 wurden zeitadjustierte Modelle (Inzidenzrate für Anzahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre) verwendet, da sich die Anteile der Patienten unter Beobachtung im Vergleich zum Zeitpunkt der Randomisierung deutlich verringert hatten. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip.

Der Endpunkt unterliegt klaren Definitionen und ist aufgrund seiner objektiven Komponente unverzerrt. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Infektionen für beide Studien als niedrig angesehen.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Infektionen zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]; p	OR [95%-KI]; p	RD [95%-KI]; p
	N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	226	185 (81,9)	221	178 (80,5)	1,02 [0,93; 1,11]; 0,7220	1,09 [0,68; 1,75]; 0,7219	0,01 [-0,06; 0,09]; 0,7219
IM103027	175	146 (83,4)	184	151 (82,1)	1,02 [0,92; 1,12]; 0,7324	1,10 [0,64; 1,90]; 0,7327	0,01 [-0,06; 0,09]; 0,7324

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit Infektionen bis Monat 36 unter Belatacept-LI und Ciclosporin A ausgeglichen. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (1,02 [0,93; 1,11]; p=0,7220) als auch in der Studie IM103027 (1,02 [0,92; 1,12]; p=0,7324) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Infektionen einschließlich der LTE-Phase bis Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

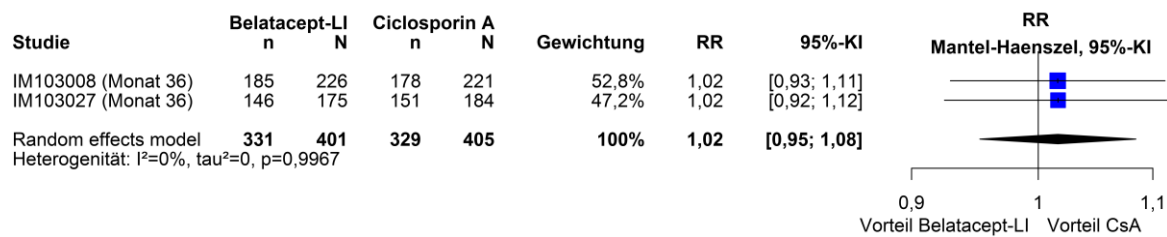
Studie	Belatacept-LI				Ciclosporin A				
	N	n (%)	Patienten- jahre	IR	N	n (%)	Patienten- jahre	IR	IRR [95%-KI]
IM103008	226	202 (89,4)	273,0	74,0	221	186 (84,2)	237,0	78,5	0,94 [0,77; 1,15]
IM103027	175	151 (86,3)	164,4	91,9	184	158 (85,9)	146,3	108	0,85 [0,68; 1,06]

IR: Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre); IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

Auch im Langzeitvergleich bis Monat 84 sind die Anteile an Patienten mit Infektionen in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. In beiden Studien ist eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre) im Behandlungsarm Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A zu erkennen (IM103008: 74,0 vs. 78,5; IM103027: 91,9 vs. 108). Das IRR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,94 [0,77; 1,15]) als auch in der Studie IM103027 (0,85 [0,68; 1,06]) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 4-83).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

## Monat 36:



## Monat 84:

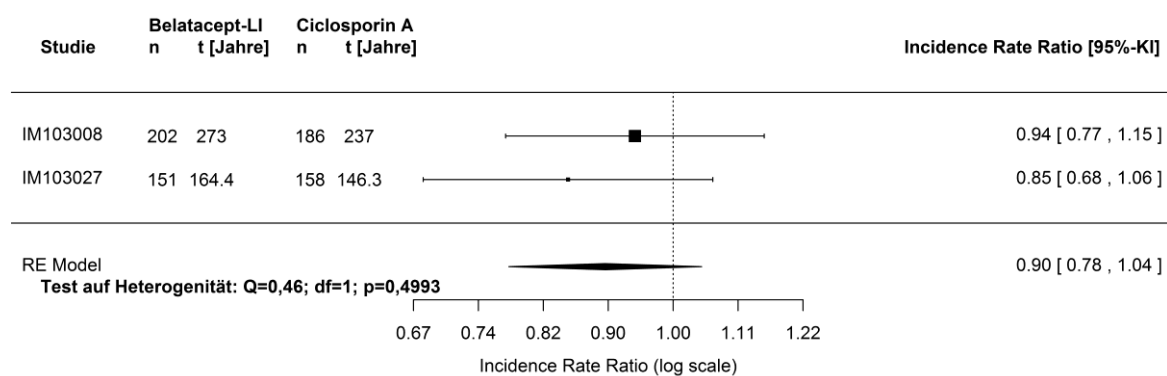


Abbildung 42: Meta-Analyse für Infektionen aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Die Meta-Analyse zu Monat 36 für den Endpunkt Infektionen zeigt - wie auch in den Einzelstudien - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Belatacept-LI und Ciclosporin A (RR [95%-KI]: 1,02 [0,95; 1,08]). In der Meta-Analyse zu Monat 84 wird eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre) im Behandlungsarm Belatacept-LI sichtbar. Der Unterschied zwischen den Gruppen Belatacept-LI und Ciclosporin A ist jedoch nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 0,90 [0,78; 1,04]; Abbildung 42).



#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

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

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

Es werden folgende relevante subgruppenbildende Faktoren berücksichtigt:

- Alter (<50 Jahre vs. ≥50 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- PRA (<20% vs. ≥20% vs. keine Angabe)
- Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Afrika vs. Asien/ Pazifik)

In den eingeschlossenen Studien IM103008 und IM103027 waren Subgruppenanalysen für den primären bzw. ko-primären Endpunkt mit den o. g. Trennpunkten/ Kategorien im statistischen Analyseplan a priori festgelegt.

Der Trennpunkt für die Subgruppen nach Alter wurde im Protokoll der Studien bei 50 Jahren präspezifiziert. Dieser ist in der Indikation Nierentransplantation etabliert und wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als sinnvoll erachtet, da er sehr nahe am Median (52 Jahre; AQUA Basisauswertung zur Erfassungsjahr 2013 (15)) des Alters der Patientenpopulation in Deutschland liegt.

Hinsichtlich des subgruppenbildenden Faktors PRA wird der vom amerikanischen Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) und Scientific Registry of Transplant

Recipients (SRTR) in den jährlichen Berichten zur Nierentransplantation verwendete und damit in dieser Indikation etablierte Trennpunkt von  $<20\%$  vs.  $\geq 20\%$  herangezogen (80).

Eine Überprüfung regionaler Effektmodifikation wird mit den im Protokoll der Studien präspezifizierten Kategorien Nordamerika, Südamerika, Europa, Afrika und Asien/ Pazifik definiert. Eine Trennung in Zentren oder auch Länder würde im Falle der vorliegenden Studien viele kleine Subgruppen mit wenigen Patienten erzeugen. Unter diesen Umständen würde sich die Anwendung der üblichen Methodik für Subgruppenanalysen nicht als sinnvoll erweisen.

Außerdem wird der subgruppenbildende Faktor „Anzahl vorangegangener Transplantationen (0 vs.  $\geq 1$ )“ als relevant angesehen. Hierfür werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in Studie IM103008 fast alle Patienten (95,3%, siehe Tabelle 4-11) keine vorangegangene Transplantation hatten, und in Studie IM103027 ausschließlich Patienten ohne vorangegangene Transplantation aufgenommen wurden.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Tests auf Subgruppenheterogenität zwischen Belatacept-LI und Ciclosporin A aus den Studien IM103008 und IM103027 wird in Tabelle 4-84 bzw. Tabelle 4-85 (binäre Endpunkte zu Monat 36 bzw. 84) und Tabelle 4-86 (stetige Endpunkte) angegeben.

Anschließend werden die Ergebnisse der Endpunkte aus Abschnitt 4.3.1.3 für jeden subgruppenbildenden Faktor tabellarisch dargestellt. Falls sich ein Hinweis oder Beleg auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Faktor ergab, werden die Ergebnisse der Meta-Analyse zusätzlich als Forest-Plot dargestellt.

Für die Subgruppenanalysen stetiger Endpunkte gibt es folgende Hinweise:

- zu Region: Kein Interaktionsterm Afrika vs. Europa im Modell da in IM103008 und IM103027 nur je 1 Patient in der Subgruppe Afrika. Außerdem kein Interaktionsterm Asien/Pazifik vs. Europa im Modell der Studie IM103027 da nur 1 Patient in der Subgruppe Asien/Pazifik.
- zu PRA: Kein Interaktionstest für Studie IM103027 durchgeführt, da zu wenige Patienten in Subgruppe „ $\geq 20\%$ “.

Tabelle 4-84: Übersicht der Subgruppenanalysen für binäre Endpunkte (zu Monat 36)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	PRA	Region
Mortalität	p=0,4317; I <sup>2</sup> =0%	p=0,7487; I <sup>2</sup> =0%	p=0,8594; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9470; I <sup>2</sup> =0%
Transplantatverlust	p=0,6639; I <sup>2</sup> =0%	p=0,2304; I <sup>2</sup> =30%	p=0,9845; I <sup>2</sup> =0%	p=0,7624; I <sup>2</sup> =0%
Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)	p=0,5173; I <sup>2</sup> =0%	p=0,5380; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9785; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9548; I <sup>2</sup> =0%
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5	p=0,2447; I <sup>2</sup> =26%	p=0,5836; I <sup>2</sup> =0%	p=0,7589; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9632; I <sup>2</sup> =0%
Kardiorenale Erkrankungen	p=0,7431; I <sup>2</sup> =0%	p=0,8338; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9692; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9592; I <sup>2</sup> =0%
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	<b>p=0,0865; I<sup>2</sup>=66%</b>	p=0,7143; I <sup>2</sup> =0%	p=0,6089; I <sup>2</sup> =0%	p=0,8681; I <sup>2</sup> =0%
Gesamtrate UE	p=0,6605; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9423; I <sup>2</sup> =0%	p=0,8793; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9580; I <sup>2</sup> =0%
Gesamtrate SUE	p=0,7866; I <sup>2</sup> =0%	p=0,2955; I <sup>2</sup> =9%	p=0,8084; I <sup>2</sup> =0%	p=0,8512; I <sup>2</sup> =0%
Studienabbrüche aufgrund UE	p=0,6168; I <sup>2</sup> =0%	p=0,6298; I <sup>2</sup> =0%	p=0,7460; I <sup>2</sup> =0%	<b>p=0,1693; I<sup>2</sup>=38%</b>
Todesfälle aufgrund UE	p=0,7890; I <sup>2</sup> =0%	p=0,6179; I <sup>2</sup> =0%	p=0,4687; I <sup>2</sup> =0%	p=0,8532; I <sup>2</sup> =0%
PTDM	p=0,7382; I <sup>2</sup> =0%	<b>p=0,0920; I<sup>2</sup>=65%</b>	p=0,2804; I <sup>2</sup> =21%	p=0,7679; I <sup>2</sup> =0%
PTLD	p=0,9165; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9591; I <sup>2</sup> =0%	p=1,0000; I <sup>2</sup> =n.d.	p=1,0000; I <sup>2</sup> =n.d.
Malignitäten	p=0,4790; I <sup>2</sup> =0%	p=0,4610; I <sup>2</sup> =0%	p=0,5776; I <sup>2</sup> =0%	p=0,9660; I <sup>2</sup> =0%
Infektionen	p=0,7782; I <sup>2</sup> =0%	p=0,6945; I <sup>2</sup> =0%	p=0,6259; I <sup>2</sup> =0%	p=0,7949; I <sup>2</sup> =0%
<p>p-Werte und I<sup>2</sup> aus Cochran's Q-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und Subgruppenfaktor.  Fettdruck, falls Hinweis oder Beleg auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen (p&lt;0,2) vorlag.  CKD: Chronic Kidney Disease; PRA: panelreaktiver Antikörper; PTDM: Post-Transplant Diabetes Mellitus;  PTLD: posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse</p>				

Tabelle 4-85: Übersicht der Subgruppenanalysen für binäre Endpunkte (zu Monat 84)

	<b>Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)</b>	<b>Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5</b>	<b>Kardiorenale Erkrankungen</b>
Behandlung x Alter	p=0,363	p=0,904	p=0,366
Behandlung x Geschlecht	p=0,480	p=0,739	p=0,965
Behandlung x Region <sup>1 2</sup> :			
Nordamerika vs. Europa	p=0,299	p=0,270	p=0,367
Südamerika vs. Europa	p=0,941	p=0,182	p=0,548
Asien/Pazifik vs. Europa	p=0,532	p=0,554	p=0,389
p-Werte aus Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept–LI vs. Ciclosporin A) und Subgruppenfaktor aus Cox-Proportional Hazards Modell.			
<sup>1</sup> Kein Interaktionsterm Afrika vs. Europa im Modell da in IM103008 und IM103027 nur je 1 Patient in der Subgruppe Afrika;			
<sup>2</sup> Kein Interaktionsterm Asien/Pazifik vs. Europa im Modell der Studie IM103027 da nur 1 Patient in der Subgruppe Asien/Pazifik;			
CKD: Chronic Kidney Disease			

Tabelle 4-86: Übersicht der Interaktionstests für stetige Endpunkte (Nierenfunktion mGFR, cGFR/ Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 PCS, MCS)

Studie Endpunkt Nierenfunktion	IM103008				IM103027			
	mGFR	cGFR			mGFR	cGFR		
Monat	24	36	60	84	24	36	60	84
Behandlung x Alter	0,398	0,290	0,919	0,582	0,681	0,699	<b>0,100</b>	0,284
Behandlung x Geschlecht	0,250	0,275	0,199	0,309	0,779	0,534	0,718	0,952
Behandlung x Region <sup>1,2</sup> :								
Nordamerika vs. Europa	0,704	0,376	0,690	0,707	0,552	0,376	<b>0,092</b>	0,399
Südamerika vs. Europa	0,337	0,768	0,755	0,975	0,857	0,447	0,635	0,850
Asien/Pazifik vs. Europa	0,523	0,729	0,848	0,913	-	-	-	-
Behandlung x PRA <sup>3</sup> :								
<20% vs. ≥20%	0,504	0,879	0,792	0,382	-	-	-	-
Studie Endpunkt SF-36	IM103008				IM103027			
	PCS		MCS		PCS		MCS	
Monat	36	60	36	60	36	60	36	60
Behandlung x Alter	0,454	0,535	0,480	0,698	0,657	0,960	0,716	0,479
Behandlung x Geschlecht	0,956	0,835	0,905	0,487	0,659	0,933	0,794	0,767
Behandlung x Region <sup>1,2</sup> :								
Nordamerika vs. Europa	0,609	0,788	0,133	<b>0,057</b>	0,438	0,961	0,784	0,868
Südamerika vs. Europa	0,351	0,899	<b>0,005</b>	0,419	0,557	0,423	0,590	0,558
Asien/Pazifik vs. Europa	0,226	0,795	0,367	0,432	-	-	-	-
Behandlung x PRA <sup>3</sup> :								
<20% vs. ≥20%	0,982	0,303	0,847	0,619	-	-	-	-
<p>p-Werte aus Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept–LI vs. Ciclosporin A) und Subgruppenfaktor aus ANOVA Modell.  Fettdruck, falls Hinweis oder Beleg auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen (p&lt;0,2) vorlag.  <sup>1</sup> Kein Interaktionsterm Afrika vs. Europa im Modell da in IM103008 und IM103027 nur je 1 Patient in der Subgruppe Afrika;  <sup>2</sup> Kein Interaktionsterm Asien/Pazifik vs. Europa im Modell der Studie IM103027 da nur 1 Patient in der Subgruppe Asien/Pazifik;  <sup>3</sup> Kein Interaktionstest für Studie IM103027 durchgeführt, da zu wenige Patienten in Subgruppe „≥20%“;  GFR: glomeruläre Filtrationsrate; MCS: Summenscore psychische Gesundheit; PCS: Summenscore körperliche Gesundheit; PRA: panelreaktiver Antikörper; SF-36: Short Form-36</p>								

**4.3.1.3.2.1 Mortalität**

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Mortalität stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	149	5 (3,4)	129	6 (4,7)	0,72 [0,23; 2,31]	p=0,4317; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	<50 Jahre	49	4 (8,2)	54	0 (0,0)	9,90 [0,55; 179,30]	
IM103008	≥50 Jahre	77	5 (6,5)	92	9 (9,8)	0,66 [0,23; 1,90]	
IM103027	≥50 Jahre	126	11 (8,7)	130	17 (13,1)	0,67 [0,33; 1,37]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Mortalität liegt keine signifikante Interaktion (p=0,4317; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Mortalität stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	weiblich	80	5 (6,2)	56	4 (7,1)	0,88 [0,25; 3,11]	p=0,7487; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	weiblich	46	1 (2,2)	68	5 (7,4)	0,30 [0,04; 2,45]	
IM103008	männlich	146	5 (3,4)	165	11 (6,7)	0,51 [0,18; 1,44]	
IM103027	männlich	129	14 (10,9)	116	12 (10,3)	1,05 [0,51; 2,18]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Mortalität liegt keine signifikante Interaktion (p=0,7487; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Mortalität stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<20%	191	9 (4,7)	198	14 (7,1)	0,67 [0,30; 1,50]	
IM103027	<20%	165	15 (9,1)	168	16 (9,5)	0,95 [0,49; 1,87]	
IM103008	≥20%	30	1 (3,3)	18	1 (5,6)	0,60 [0,04; 9,01]	p=0,8594; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	≥20%	1	0 (0,0)	6	0 (0,0)		
IM103008	keine Angabe	5	0 (0,0)	5	0 (0,0)		
IM103027	keine Angabe	9	0 (0,0)	10	1 (10,0)	0,37 [0,02; 8,01]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Mortalität liegt keine signifikante Interaktion (p=0,8594; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Mortalität stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	Afrika	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,50 [0,04; 7,10]	
IM103027	Afrika	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	1 (1,7)	54	4 (7,4)	0,22 [0,03; 1,95]	
IM103027	Europa	85	6 (7,1)	88	6 (6,8)	1,04 [0,35; 3,08]	
IM103008	Nordamerika	96	6 (6,2)	98	6 (6,1)	1,02 [0,34; 3,05]	p=0,9470; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	Nordamerika	41	1 (2,4)	46	5 (10,9)	0,22 [0,03; 1,84]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	2 (6,1)	34	2 (5,9)	1,03 [0,15; 6,89]	
IM103027	Asien/ Pazifik	1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	1 (2,8)	33	2 (6,1)	0,46 [0,04; 4,82]	
IM103027	Südamerika	47	7 (14,9)	50	6 (12,0)	1,24 [0,45; 3,43]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Mortalität liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9470; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Region vor.

**4.3.1.3.2.2 Transplantatverlust**

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Transplantatverlust stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	149	9 (6,0)	129	6 (4,7)	1,30 [0,48; 3,55]	p=0,6639; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	<50 Jahre	49	5 (10,2)	54	8 (14,8)	0,69 [0,24; 1,96]	
IM103008	≥50 Jahre	77	0 (0,0)	92	4 (4,3)	0,13 [0,01; 2,42]	
IM103027	≥50 Jahre	126	16 (12,7)	130	15 (11,5)	1,10 [0,57; 2,13]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Transplantatverlust liegt keine signifikante Interaktion (p=0,6639; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Transplantatverlust stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	weiblich	80	4 (5,0)	56	3 (5,4)	0,93 [0,22; 4,01]	p=0,2304; I <sup>2</sup> =30%
IM103027	weiblich	46	7 (15,2)	68	6 (8,8)	1,72 [0,62; 4,80]	
IM103008	männlich	146	5 (3,4)	165	7 (4,2)	0,81 [0,26; 2,49]	
IM103027	männlich	129	14 (10,9)	116	17 (14,7)	0,74 [0,38; 1,43]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Transplantatverlust liegt keine signifikante Interaktion (p=0,2304; I<sup>2</sup>=30%) zwischen Behandlung und Geschlecht vor.



Tabelle 4-93: Ergebnisse für Transplantatverlust stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<20%	191	7 (3,7)	198	10 (5,1)	0,73 [0,28; 1,87]	
IM103027	<20%	165	21 (12,7)	168	19 (11,3)	1,13 [0,63; 2,01]	
IM103008	≥20%	30	1 (3,3)	18	0 (0,0)	1,84 [0,08; 42,88]	p=0,9845; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	≥20%	1	0 (0,0)	6	2 (33,3)	0,70 [0,05; 9,41]	
IM103008	keine Angabe	5	1 (20,0)	5	0 (0,0)	3,00 [0,15; 59,89]	
IM103027	keine Angabe	9	0 (0,0)	10	2 (20,0)	0,22 [0,01; 4,05]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Transplantatverlust liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9845; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Transplantatverlust stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	Afrika	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)		
IM103027	Afrika	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	2 (3,3)	54	2 (3,7)	0,90 [0,13; 6,17]	
IM103027	Europa	85	7 (8,2)	88	10 (11,4)	0,72 [0,29; 1,82]	
IM103008	Nordamerika	96	4 (4,2)	98	5 (5,1)	0,82 [0,23; 2,95]	p=0,7624; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	Nordamerika	41	8 (19,5)	46	6 (13,0)	1,50 [0,57; 3,95]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	2 (6,1)	34	1 (2,9)	2,06 [0,20; 21,65]	
IM103027	Asien/ Pazifik	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	1 (2,8)	33	2 (6,1)	0,46 [0,04; 4,82]	
IM103027	Südamerika	47	6 (12,8)	50	7 (14,0)	0,91 [0,33; 2,52]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Transplantatverlust liegt keine signifikante Interaktion (p=0,7624; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Region vor.

**4.3.1.3.2.3 Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)**

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	149	13 (8,7)	129	12 (9,3)	0,94 [0,44; 1,98]	p=0,5173; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	<50 Jahre	49	7 (14,3)	54	8 (14,8)	0,96 [0,38; 2,46]	
IM103008	≥50 Jahre	77	5 (6,5)	92	13 (14,1)	0,46 [0,17; 1,23]	
IM103027	≥50 Jahre	126	24 (19,0)	130	29 (22,3)	0,85 [0,53; 1,38]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den kombinierten Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben liegt keine signifikante Interaktion (p=0,5173; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	weiblich	80	8 (10,0)	56	8 (14,3)	0,70 [0,28; 1,75]	p=0,5380; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	weiblich	46	8 (17,4)	68	10 (14,7)	1,18 [0,50; 2,77]	
IM103008	männlich	146	10 (6,8)	165	17 (10,3)	0,66 [0,31; 1,41]	
IM103027	männlich	129	23 (17,8)	116	27 (23,3)	0,77 [0,47; 1,26]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den kombinierten Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben liegt keine signifikante Interaktion (p=0,5380; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<20%	191	15 (7,9)	198	24 (12,1)	0,65 [0,35; 1,20]	
IM103027	<20%	165	31 (18,8)	168	32 (19,0)	0,99 [0,63; 1,54]	
IM103008	≥20%	30	2 (6,7)	18	1 (5,6)	1,20 [0,12; 12,31]	p=0,9785; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	≥20%	1	0 (0,0)	6	2 (33,3)	0,70 [0,05; 9,41]	
IM103008	keine Angabe	5	1 (20,0)	5	0 (0,0)	3,00 [0,15; 59,89]	
IM103027	keine Angabe	9	0 (0,0)	10	3 (30,0)	0,16 [0,01; 2,68]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den kombinierten Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9785; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	Afrika	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,50 [0,04; 7,10]	
IM103027	Afrika	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	3 (5,0)	54	5 (9,3)	0,54 [0,14; 2,15]	
IM103027	Europa	85	12 (14,1)	88	14 (15,9)	0,89 [0,44; 1,81]	
IM103008	Nordamerika	96	9 (9,4)	98	12 (12,2)	0,77 [0,34; 1,73]	p=0,9548; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	Nordamerika	41	8 (19,5)	46	11 (23,9)	0,82 [0,36; 1,83]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	4 (12,1)	34	3 (8,8)	1,37 [0,33; 5,67]	
IM103027	Asien/ Pazifik	1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	2 (5,6)	33	4 (12,1)	0,46 [0,09; 2,34]	
IM103027	Südamerika	47	10 (21,3)	50	12 (24,0)	0,89 [0,42; 1,86]	

LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Für den kombinierten Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9548; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Region vor.

**4.3.1.3.2.4 Nierenfunktion****Gemessene glomeruläre Filtrationsrate (mGFR)**

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Nierenfunktion mGFR stratifiziert nach Alter zu Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		MWD [95%-KI]; p
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	
IM103008	<50 Jahre	134	67,6 (35,3)	116	50,8 (21,2)	16,80 [9,70; 23,90]; <0,001
	≥50 Jahre	65	72,0 (30,1)	69	50,1 (19,5)	21,90 [12,80; 30,90]; <0,001
						p*=0,398
IM103027	<50 Jahre	40	56,9 (30,8)	44	50,0 (22,2)	6,90 [-4,30; 18,10]; 0,227
	≥50 Jahre	99	46,8 (19,5)	92	42,5 (29,1)	4,30 [-2,40; 11,00]; 0,212
						p*=0,681
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin) und Alter aus ANOVA Modell. KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung						

Für den Endpunkt Nierenfunktion mGFR liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Nierenfunktion mGFR stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		MWD [95%-KI]; p
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	
IM103008	männlich	126	65,8 (28,9)	143	50,2 (18,0)	15,60 [9,60; 21,60]; <0,001
	weiblich	73	74,6 (40,3)	42	51,7 (27,7)	22,90 [10,30; 35,50]; <0,001
						p*=0,250
IM103027	männlich	101	50,7 (23,7)	83	45,7 (29,0)	5,00 [-2,30; 12,30]; 0,178
	weiblich	38	46,9 (23,7)	53	43,7 (24,3)	3,20 [-6,70; 13,10]; 0,521
						p*=0,779
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin) und Geschlecht aus ANOVA Modell. KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung						

Für den Endpunkt Nierenfunktion mGFR liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Nierenfunktion mGFR stratifiziert nach PRA zu Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		MWD [95%-KI]; p
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	
IM103008	<20%	169	69,4 (28,8)	163	51,8 (20,4)	17,60 [12,20; 23,00]; <0,001
	≥20%	26	65,3 (57,7)	17	41,6 (21,2)	23,70 [-3,10; 50,60]; 0,082
	keine Angabe	4	76,0 (18,9)	5	38,8 (13,9)	37,20 [6,50; 67,90]; 0,022
						<20% vs. ≥20%: p*=0,504
IM103027 <sup>a</sup>	<20%	129	49,8 (24,0)	124	44,5 (27,6)	5,30 [-0,80; 11,40]; 0,09
	≥20%	1	23,0 (NA)	4	57,1 (26,4)	-34,1 [-127,9; 59,7]; NA
	keine Angabe	9	51,0 (18,6)	8	45,5 (22,6)	5,50 [-13,30; 24,30]; 0,55
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin) und PRA aus ANOVA Modell.						
<sup>a</sup> Kein Interaktionstest für Studie IM103027 durchgeführt, da zu wenige Patienten in Subgruppe „≥20%“.						
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung						

Für den Endpunkt Nierenfunktion mGFR liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Nierenfunktion mGFR stratifiziert nach Region zu Monat 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		MWD [95%-KI]; p
		N	MW (SD)	N	MW (SD)	
IM103008	Nordamerika	80	72,2 (30,6)	81	54,7 (17,4)	17,60 [10,00; 25,10]; <0,001
	Südamerika	34	69,6 (27,9)	29	46,2 (20,0)	23,40 [9,40; 37,30]; 0,001
	Europa	54	68,9 (26,7)	44	54,0 (25,0)	14,90 [4,80; 25,10]; 0,004
	Asien/ Pazifik	30	58,3 (52,8)	30	37,7 (15,9)	20,60 [2,50; 38,80]; 0,026
	Afrika	1	114,0 (NA)	1	72,0 (NA)	42,00 [-148,60; 232,60]; 0,218
Nordamerika vs. Europa: p*=0,704; Südamerika vs. Europa: p*=0,337; Asien/Pazifik vs. Europa: p*=0,523						
IM103027	Nordamerika	31	46,8 (16,5)	32	38,5 (15,4)	8,40 [-1,00; 17,70]; 0,079
	Südamerika	37	58,1 (29,9)	40	52,9 (24,8)	5,20 [-6,00; 16,50]; 0,361
	Europa	69	47,2 (21,8)	64	43,2 (32,0)	4,00 [-5,00; 12,90]; 0,384
Nordamerika vs. Europa: p*=0,552; Südamerika vs. Europa: p*=0,857						
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin) und Region aus ANOVA Modell. IM103027: nur je 1 Patient in den Subgruppen Asien/ Pazifik, Afrika; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung						

Für den Endpunkt Nierenfunktion mGFR liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Region vor.

**Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (cGFR)**

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Nierenfunktion cGFR stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Monat	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		MWD [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SD)	
IM103008	36	<50 Jahre	126	66,4 (28,0)	101	47,6 (24,2)	18,8 [11,9; 25,7]
		≥50 Jahre	64	64,7 (25,1)	71	40,0 (22,0)	24,7 [16,4; 32,9]
							p*=0,290
IM103008	60	<50 Jahre	96	75,7 (20,8)	69	48,3 (24,9)	27,4 [20,7; 34,1]
		≥50 Jahre	46	73,2 (21,7)	40	46,4 (18,5)	26,8 [17,9; 35,7]
							p*=0,919
IM103008	84	<50 Jahre	81	75,3 (25,1)	54	44,9 (27,1)	30,5 [21,5; 39,4]
		≥50 Jahre	43	66,6 (31,3)	33	40,3 (20,0)	26,3 [14,1; 38,5]
							p*=0,582
IM103027	36	<50 Jahre	43	48,1 (26,1)	42	39,0 (21,3)	9,1 [-0,8; 19,1]
		≥50 Jahre	111	39,9 (24,6)	101	28,4 (21,8)	11,6 [4,8; 18,4]
							p*=0,699
IM103027	60	<50 Jahre	34	66,3 (44,5)	28	42,6 (22,2)	23,7 [7,7; 39,7]
		≥50 Jahre	72	47,3 (23,2)	52	37,1 (20,9)	10,2 [2,0; 18,4]
							p*=0,100
IM103027	84	<50 Jahre	31	59,2 (24,6)	19	41,1 (24,1)	18,1 [4,1; 32,1]
		≥50 Jahre	70	40,5 (30,0)	46	32,5 (23,8)	8,1 [-2,5; 18,6]
							p*=0,284
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin) und Alter aus ANOVA Modell. KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung							

In der Studie IM103027 liegt für den Endpunkt Nierenfunktion cGFR zu Monat 60 ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Alter vor (p-Wert der Interaktion=0,100). Dieser ergibt sich, da in der Altersgruppe „<50 Jahre“ ein noch stärkerer Effekt zugunsten Belatacept-LI (MWD [95%-KI] 23,7 [7,7; 39,7]) als in der Altersgruppe „≥50 Jahre“ (MWD [95%-KI] 10,2 [2,0; 18,4]) vorliegt. Somit zeigen sich keine entgegengesetzte Effekte im Sinne quantitativer Heterogenität. Des Weiteren bestehen in der Studie IM103027 sowohl zu Monat 36 (p=0,699) als auch zu Monat 84 (p=0,284) keine Hinweise auf Interaktion.

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt Nierenfunktion cGFR keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Nierenfunktion cGFR stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Monat	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		MWD [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SD)	
IM103008	36	männlich	119	65,3 (25,3)	127	45,8 (23,5)	19,5 [13,2; 25,8]
		weiblich	71	66,6 (29,8)	45	40,7 (23,4)	25,9 [15,7; 36,2]
							p*=0,275
IM103008	60	männlich	92	72,6 (21,2)	85	48,0 (24,0)	24,7 [17,9; 31,4]
		weiblich	50	79,1 (20,3)	24	46,3 (17,8)	32,7 [23,5; 42,0]
							p*=0,199
IM103008	84	männlich	81	69,2 (28,5)	68	43,1 (26,0)	26,1 [17,2; 35,0]
		weiblich	43	78,1 (25,2)	19	43,4 (19,1)	34,7 [21,8; 47,6]
							p*=0,309
IM103027	36	männlich	111	42,9 (25,3)	92	31,0 (22,4)	11,9 [4,9; 19,0]
		weiblich	43	40,5 (25,0)	51	32,4 (21,7)	8,0 [-2,2; 18,2]
							p*=0,534
IM103027	60	männlich	76	54,7 (36,0)	52	39,5 (19,8)	15,2 [5,2; 25,2]
		weiblich	30	50,3 (22,1)	28	38,2 (24,4)	12,1 [-0,1; 24,3]
							p*=0,718
IM103027	84	männlich	71	45,7 (29,8)	37	34,5 (23,8)	11,3 [0,1; 22,4]
		weiblich	30	47,5 (29,7)	28	35,7 (24,7)	11,8 [-2,8; 26,4]
							p*=0,952
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin) und Geschlecht aus ANOVA Modell. KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung							

Für den Endpunkt Nierenfunktion cGFR liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht vor.



Tabelle 4-105: Ergebnisse für Nierenfunktion cGFR stratifiziert nach PRA, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Monat	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		MWD [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SD)	
IM103008	36	<20%	162	65,6 (26,6)	152	44,2 (23,5)	21,4 [15,7; 27,1]
		≥20%	23	70,3 (29,5)	16	50,3 (25,8)	20,0 [1,6; 38,5]
		keine Angabe	5	52,4 (29,5)	4	32,3 (8,3)	20,1 [-9,6; 49,9]
							<20% vs. ≥20%: p*=0,879
IM103008	60	<20%	119	74,3 (19,4)	91	47,3 (22,4)	27,0 [21,3; 32,7]
		≥20%	20	78,7 (29,9)	14	53,9 (26,3)	24,8 [5,3; 44,4]
		keine Angabe	3	73,8 (20,6)	4	33,2 (6,9)	40,6 [15,8; 65,5]
							<20% vs. ≥20%: p*=0,792
IM103008	84	<20%	103	71,8 (27,4)	70	42,1 (24,9)	29,7 [21,7; 37,6]
		≥20%	18	72,6 (30,9)	13	52,1 (24,6)	20,5 [-1,0; 42,0]
		keine Angabe	3	86,3 (17,2)	4	31,6 (12,0)	54,7 [17,9; 91,5]
							<20% vs. ≥20%: p*=0,382
IM103027 <sup>a</sup>	36	<20%	144	41,7 (25,6)	129	31,5 (21,2)	10,2 [4,2; 16,1]
		≥20%	1	34,2 (NA)	6	36,6 (35,0)	-2,4 [-99,5; 94,7]
		keine Angabe	9	51,4 (17,1)	8	26,9 (28,0)	24,5 [0,4; 48,6]
IM103027 <sup>a</sup>	60	<20%	98	53,9 (32,7)	70	38,1 (20,4)	15,9 [7,8; 23,9]
		≥20%	1	0,0 (NA)	4	54,8 (31,8)	-54,8 [-167,8; 58,2]
		keine Angabe	7	53,7 (30,2)	6	39,7 (25,9)	14,0 [-23,8; 51,8]
IM103027 <sup>a</sup>	84	<20%	94	47,2 (29,2)	57	35,0 (23,4)	12,2 [3,2; 21,3]
		≥20%	1	0,0 (NA)	3	49,4 (31,5)	-49,4 [-206,1; 107,2]
		keine Angabe	6	39,4 (34,5)	5	26,7 (28,5)	12,7 [-33,0; 58,4]
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin) und PRA aus ANOVA Modell.							
<sup>a</sup> Kein Interaktionstest für Studie IM103027 durchgeführt, da zu wenige Patienten in Subgruppe „≥20%“.							
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung							

Für den Endpunkt Nierenfunktion cGFR liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Nierenfunktion cGFR stratifiziert nach Region, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Monat	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		MWD [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SD)	
IM103008	36	Nordamerika	79	63,5 (26,9)	74	45,9 (24,4)	17,6 [9,8; 25,5]
		Südamerika	32	68,2 (21,9)	30	42,0 (21,9)	26,1 [13,2; 39,1]
		Europa	52	67,3 (25,2)	41	43,7 (22,0)	23,6 [13,6; 33,7]
		Asien/ Pazifik	27	66,8 (35,7)	26	46,3 (24,9)	20,6 [4,0; 37,1]
Nordamerika vs. Europa: p*=0,376; Südamerika vs. Europa: p*=0,768; Asien/Pazifik vs. Europa: p*=0,729							
IM103008	60	Nordamerika	64	73,0 (18,7)	49	47,3 (24,6)	25,7 [17,8; 33,5]
		Südamerika	24	77,7 (21,7)	22	46,1 (18,4)	31,6 [19,6; 43,5]
		Europa	31	73,9 (18,2)	17	45,2 (19,6)	28,7 [17,0; 40,5]
		Asien/ Pazifik	22	78,8 (29,9)	21	51,8 (25,3)	26,9 [10,8; 43,1]
Nordamerika vs. Europa: p*=0,690; Südamerika vs. Europa: p*=0,755; Asien/Pazifik vs. Europa: p*=0,848							
IM103008	84	Nordamerika	57	74,2 (22,2)	41	43,1 (27,4)	31,1 [21,3; 40,9]
		Südamerika	16	69,0 (38,2)	14	42,2 (21,1)	26,8 [5,7; 48,0]
		Europa	27	69,6 (25,3)	14	42,3 (20,1)	27,2 [11,2; 43,2]
		Asien/ Pazifik	23	73,1 (35,1)	18	44,6 (25,5)	28,5 [8,5; 48,5]
Nordamerika vs. Europa: p*=0,707; Südamerika vs. Europa: p*=0,975; Asien/Pazifik vs. Europa: p*=0,913							
IM103027	36	Nordamerika	36	44,7 (28,0)	37	27,1 (20,9)	17,6 [5,2; 30,0]
		Südamerika	44	42,6 (27,1)	46	36,8 (23,9)	5,9 [-5,0; 16,7]
		Europa	72	41,2 (22,5)	60	30,1 (21,0)	11,1 [3,0; 19,2]
Nordamerika vs. Europa: p*=0,376; Südamerika vs. Europa: p*=0,447							
IM103027	60	Nordamerika	22	55,4 (24,6)	21	28,1 (20,3)	27,3 [13,7; 40,9]
		Südamerika	31	62,7 (49,4)	32	48,2 (20,4)	14,5 [-2,6; 31,6]
		Europa	52	46,9 (20,4)	27	36,7 (19,2)	10,2 [0,5; 19,8]
Nordamerika vs. Europa: p*=0,092; Südamerika vs. Europa: p*=0,635							
IM103027	84	Nordamerika	21	49,2 (31,8)	19	28,0 (23,6)	21,2 [3,8; 38,6]
		Südamerika	28	54,6 (29,9)	26	44,9 (24,5)	9,6 [-6,1; 25,3]
		Europa	51	40,4 (28,2)	20	28,8 (20,1)	11,6 [-2,2; 25,4]
Nordamerika vs. Europa: p*=0,399; Südamerika vs. Europa: p*=0,850							
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin) und Region aus ANOVA Modell. IM103008: nur 1 Patient in der Subgruppe Afrika; IM103027: nur je 1 Patient in den Subgruppen Asien/ Pazifik, Afrika. KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung							

In der Studie IM103027 liegt für den Endpunkt Nierenfunktion cGFR zu Monat 60 ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Region vor (p-Wert der Interaktion „Nordamerika vs. Europa“: p=0,092). Dieser ergibt sich, da in der Gruppe „Nordamerika“ ein noch stärkerer Effekt zugunsten Belatacept-LI (MWD [95%-KI] 27,3 [13,7; 40,9]) als in der Gruppe „Europa“ (MWD [95%-KI] 10,2 [0,5; 19,8]) vorliegt. Somit zeigen sich ausschließlich gleichgerichtete Effekte, d. h. die beobachtete Interaktion ist rein quantitativer Art. Des Weiteren bestehen in der Studie IM103027 sowohl zu Monat 36 (p=0,376) als auch zu Monat 84 (p=0,399) keine Hinweise auf Interaktion.

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt Nierenfunktion cGFR keine für die Nutzenbewertung relevante Interaktion zwischen Behandlung und Region vor.

#### 4.3.1.3.2.5 Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	126	14 (11,1)	101	18 (17,8)	0,62 [0,33; 1,19]	
IM103027	<50 Jahre	43	9 (20,9)	42	9 (21,4)	0,98 [0,43; 2,22]	p=0,2447; I <sup>2</sup> =26%
IM103008	≥50 Jahre	64	5 (7,8)	71	17 (23,9)	0,33 [0,13; 0,83]	
IM103027	≥50 Jahre	112	33 (29,5)	101	54 (53,5)	0,55 [0,39; 0,77]	

<sup>1</sup> Zahl der Patienten, die in der Auswertung zur Nierenfunktion cGFR erfasst wurden;  
LI: less intensive regimen; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 stratifiziert nach Alter zu Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI] <sup>#</sup>	p-Wert*	Interaktion**
		N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	<50 Jahre	149	35 (23,5)	129	52 (40,3)	0,52 [0,34; 0,80]	0,002	
IM103027	<50 Jahre	49	21 (42,9)	54	31 (57,4)	0,59 [0,34; 1,02]	0,058	
IM103008	≥50 Jahre	77	18 (23,4)	92	47 (51,1)	0,37 [0,21; 0,63]	<0,001	p=0,904
IM103027	≥50 Jahre	126	78 (61,9)	130	101 (77,7)	0,60 [0,44; 0,80]	<0,001	

# Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm; \* p-Wert aus Logrank-Test; \*\* p-Wert aus Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und Subgruppenfaktor.  
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

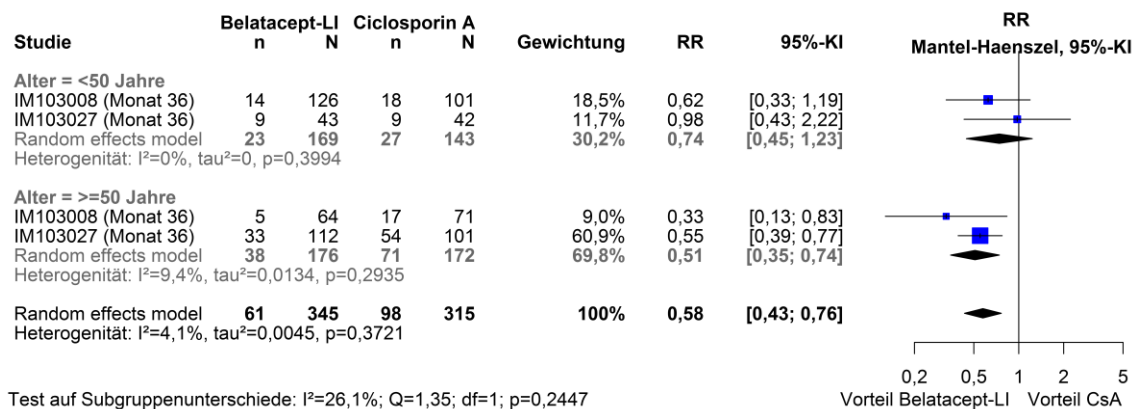


Abbildung 43: Subgruppenanalyse nach Alter für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 liegt zu beiden betrachteten Zeitpunkten keine signifikante Interaktion (Monat 36: p=0,2447; I<sup>2</sup>=26%/ Monat 84: p=0,904) zwischen Behandlung und Alter vor.

Abbildung 43 veranschaulicht, dass der Vorteil von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A im Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 nicht durch die Gruppe der jüngeren Patienten (Alter <50 Jahre), sondern insbesondere auf dem Effekt innerhalb der älteren Patientengruppe (Alter ≥50 Jahre) beruht. Das RR [95%-KI] in der Subgruppe „Alter ≥50 Jahre“ belegt sowohl in Studie IM103008 (0,33 [0,13; 0,83]) als auch in Studie IM103027 (0,55 [0,39; 0,77]) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. Auch in der Subgruppe „Alter <50 Jahre“ werden tendenziell weniger Ereignisse unter Belatacept-LI beobachtet (IM103008: 0,62 [0,33; 1,19]; IM103027: 0,98 [0,43; 2,22] Tabelle 4-107).

Die Ergebnisse des Cox-Proportional Hazards Modell bestätigen, dass sich der Trend bis Monat 84 fortsetzt. In der Subgruppe „Alter ≥50 Jahre“ ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hoch signifikant (IM103008: HR [95%-KI] 0,37 [0,21; 0,63]; p<0,001; IM103027: HR [95%-KI] 0,60 [0,44; 0,80], p<0,001). In der Subgruppe „Alter <50 Jahre“ ist der Unterschied in Studie IM103008 signifikant (HR [95%-KI] 0,52 [0,34; 0,80]; p=0,002) und in Studie IM103027 werden tendenziell weniger Ereignisse unter Belatacept-LI beobachtet (HR [95%-KI] 0,59 [0,34; 1,02]; p=0,058 Tabelle 4-108).

Diese Subgruppenbetrachtungen nach Alter der Transplantatempfänger wirken der Befürchtung des G-BA entgegen, dass das junge Alter der Transplantatempfänger der Studie IM103008 die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gefährden könne. Weder zu Monat 36 noch zu Monat 84 zeigte sich der Faktor Alter als Effektmodifikator. Darüber hinaus demonstrieren die Subgruppenergebnisse, dass nicht nur die jüngeren Patienten der Studie IM103008, sondern auch, und besonders die älteren

Patienten (Subgruppe „Alter  $\geq 50$  Jahre“) den signifikanten Effektschätzer der Gesamtpopulation bestimmen (RR [95%-KI]: 0,51 [0,35; 0,74]; Abbildung 43).

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)		
IM103008	weiblich	71	10 (14,1)	45	11 (24,4)	0,58 [0,27; 1,25]	
IM103027	weiblich	43	13 (30,2)	51	23 (45,1)	0,67 [0,39; 1,16]	p=0,5836; I <sup>2</sup> =0%
IM103008	männlich	119	9 (7,6)	127	24 (18,9)	0,40 [0,19; 0,83]	
IM103027	männlich	112	29 (25,9)	92	40 (43,5)	0,60 [0,40; 0,88]	

<sup>1</sup> Zahl der Patienten, die in der Auswertung zur Nierenfunktion cGFR erfasst wurden;  
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI] <sup>#</sup>	p-Wert*	Interaktion**
		N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	weiblich	80	19 (23,8)	56	29 (51,8)	0,37 [0,21; 0,67]	<0,001	
IM103027	weiblich	46	28 (60,9)	68	49 (72,1)	0,71 [0,44; 1,13]	0,150	p=0,739
IM103008	männlich	146	34 (23,3)	165	70 (42,4)	0,47 [0,31; 0,71]	<0,001	
IM103027	männlich	129	71 (55,0)	116	83 (71,6)	0,56 [0,41; 0,77]	<0,001	

<sup>#</sup> Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm; \* p-Wert aus Logrank-Test; \*\* p-Wert aus Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und Subgruppenfaktor.  
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

Für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 liegt zu beiden betrachteten Zeitpunkten keine signifikante Interaktion (Monat 36: p=0,5836; I<sup>2</sup>=0% / Monat 84: p=0,739) zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)		
IM103008	<20%	162	16 (9,9)	152	30 (19,7)	0,50 [0,28; 0,88]	
IM103027	<20%	145	41 (28,3)	129	58 (45,0)	0,63 [0,46; 0,87]	
IM103008	≥20%	23	2 (8,7)	16	3 (18,8)	0,46 [0,09; 2,47]	p=0,7589; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	≥20%	1	0 (0,0)	6	2 (33,3)	0,70 [0,05; 9,41]	
IM103008	keine Angabe	5	1 (20,0)	4	2 (50,0)	0,40 [0,05; 2,98]	
IM103027	keine Angabe	9	1 (11,1)	8	3 (37,5)	0,30 [0,04; 2,31]	

<sup>1</sup> Zahl der Patienten, die in der Auswertung zur Nierenfunktion cGFR erfasst wurden;  
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 liegt keine signifikante Interaktion (p=0,7589; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N <sup>1</sup>	n (%)	N <sup>1</sup>	n (%)		
IM103008	Afrika	0	0 (-)	1	1 (100,0)		
IM103027	Afrika	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	52	5 (9,6)	41	7 (17,1)	0,56 [0,19; 1,65]	
IM103027	Europa	72	18 (25,0)	60	31 (51,7)	0,48 [0,30; 0,77]	
IM103008	Nordamerika	79	8 (10,1)	74	14 (18,9)	0,54 [0,24; 1,20]	p=0,9632; I <sup>2</sup> =0
IM103027	Nordamerika	36	10 (27,8)	37	18 (48,6)	0,57 [0,31; 1,06]	
IM103008	Asien/ Pazifik	27	4 (14,8)	26	6 (23,1)	0,64 [0,20; 2,02]	
IM103027	Asien/ Pazifik	1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	32	2 (6,2)	30	7 (23,3)	0,27 [0,06; 1,19]	
IM103027	Südamerika	45	13 (28,9)	46	14 (30,4)	0,95 [0,50; 1,79]	

<sup>1</sup> Zahl der Patienten, die in der Auswertung zur Nierenfunktion cGFR erfasst wurden;  
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9632; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Region vor.

**4.3.1.3.2.6 Kardiorenale Erkrankungen**

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Kardiorenale Erkrankungen stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	149	14 (9,4)	129	12 (9,3)	1,01 [0,48; 2,10]	p=0,7431; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	<50 Jahre	49	7 (14,3)	54	8 (14,8)	0,96 [0,38; 2,46]	
IM103008	≥50 Jahre	77	10 (13,0)	92	14 (15,2)	0,85 [0,40; 1,81]	
IM103027	≥50 Jahre	126	26 (20,6)	130	30 (23,1)	0,89 [0,56; 1,42]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Kardiorenale Erkrankungen stratifiziert nach Alter zu Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI] <sup>#</sup>	p-Wert*	Interaktion**
		N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	<50 Jahre	149	18 (12,1)	129	23 (17,8)	0,63 [0,34; 1,16]	0,136	p=0,366
IM103027	<50 Jahre	49	11 (22,4)	54	12 (22,2)	0,88 [0,39; 2,00]	0,759	
IM103008	≥50 Jahre	77	14 (18,2)	92	18 (19,6)	0,85 [0,42; 1,71]	0,644	
IM103027	≥50 Jahre	126	46 (36,5)	130	43 (33,1)	0,95 [0,62; 1,44]	0,796	

# Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm; \* p-Wert aus Logrank-Test; \*\* p-Wert aus Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und Subgruppenfaktor.  
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

Für den Endpunkt Kardiorenale Erkrankungen liegt zu beiden betrachteten Zeitpunkten keine signifikante Interaktion (Monat 36: p=0,7431; I<sup>2</sup>=0%/ Monat 84: p=0,366) zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Kardiorenale Erkrankungen stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	weiblich	80	8 (10,0)	56	7 (12,5)	0,80 [0,31; 2,08]	p=0,8338; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	weiblich	46	8 (17,4)	68	11 (16,2)	1,08 [0,47; 2,47]	
IM103008	männlich	146	16 (11,0)	165	19 (11,5)	0,95 [0,51; 1,78]	
IM103027	männlich	129	25 (19,4)	116	27 (23,3)	0,83 [0,51; 1,35]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 84 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		HR [95%-KI] <sup>#</sup>	p-Wert*	Interaktion**
		N	n (%)	N	n (%)			
IM103008	weiblich	80	9 (11,2)	56	9 (16,1)	0,64 [0,25; 1,62]	0,344	p=0,965
IM103027	weiblich	46	13 (28,3)	68	17 (25,0)	0,97 [0,47; 2,00]	0,924	
IM103008	männlich	146	23 (15,8)	165	32 (19,4)	0,75 [0,44; 1,28]	0,290	
IM103027	männlich	129	44 (34,1)	116	38 (32,8)	0,89 [0,58; 1,38]	0,600	

# Cox-Proportional Hazards Modell mit Kovariable Behandlungsarm; \* p-Wert aus Logrank-Test; \*\* p-Wert aus Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und Subgruppenfaktor.  
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen

Für den Endpunkt Kardioresnale Erkrankungen liegt zu beiden betrachteten Zeitpunkten keine signifikante Interaktion (Monat 36: p=0,8338; I<sup>2</sup>=0%/ Monat 84: p=0,965) zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<20%	191	21 (11,0)	198	25 (12,6)	0,87 [0,50; 1,50]	p=0,9692; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	<20%	165	33 (20,0)	168	33 (19,6)	1,02 [0,66; 1,57]	
IM103008	≥20%	30	2 (6,7)	18	1 (5,6)	1,20 [0,12; 12,31]	
IM103027	≥20%	1	0 (0,0)	6	2 (33,3)	0,70 [0,05; 9,41]	
IM103008	keine Angabe	5	1 (20,0)	5	0 (0,0)	3,00 [0,15; 59,89]	
IM103027	keine Angabe	9	0 (0,0)	10	3 (30,0)	0,16 [0,01; 2,68]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Kardioresnale Erkrankungen liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9692; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und PRA vor.



Tabelle 4-118: Ergebnisse für Kardioresnale Erkrankungen stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	Afrika	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,50 [0,04; 7,10]	
IM103027	Afrika	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	3 (5,0)	54	5 (9,3)	0,54 [0,14; 2,15]	
IM103027	Europa	85	14 (16,5)	88	16 (18,2)	0,91 [0,47; 1,74]	
IM103008	Nordamerika	96	12 (12,5)	98	12 (12,2)	1,02 [0,48; 2,16]	p=0,9592; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	Nordamerika	41	8 (19,5)	46	11 (23,9)	0,82 [0,36; 1,83]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	5 (15,2)	34	4 (11,8)	1,29 [0,38; 4,38]	
IM103027	Asien/ Pazifik	1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	4 (11,1)	33	4 (12,1)	0,92 [0,25; 3,37]	
IM103027	Südamerika	47	10 (21,3)	50	11 (22,0)	0,97 [0,45; 2,06]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Kardioresnale Erkrankungen liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9592; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Region vor.

#### 4.3.1.3.2.7 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	149	4 (2,7)	129	1 (0,8)	3,46 [0,39; 30,59]	
IM103027	<50 Jahre	49	1 (2,0)	54	0 (0,0)	3,30 [0,14; 79,16]	p=0,0865; I <sup>2</sup> =66%
IM103008	≥50 Jahre	77	6 (7,8)	92	10 (10,9)	0,72 [0,27; 1,88]	
IM103027	≥50 Jahre	126	6 (4,8)	130	11 (8,5)	0,56 [0,21; 1,48]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

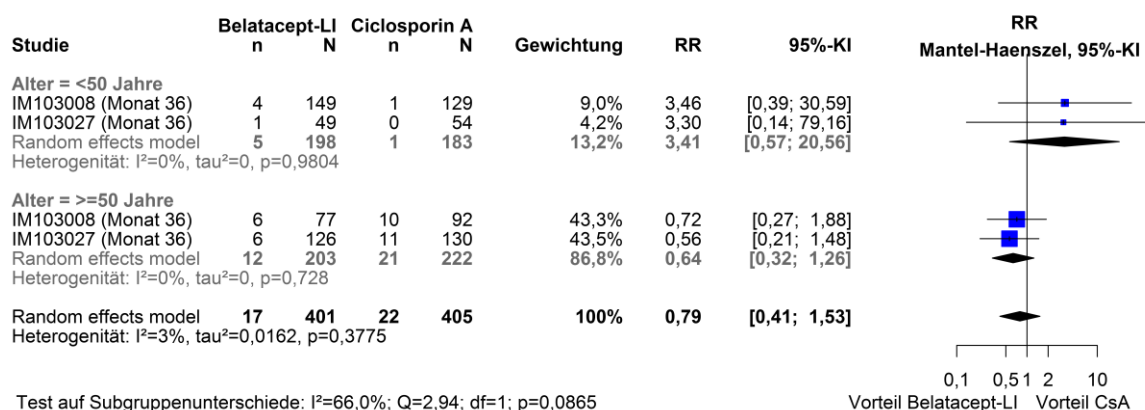


Abbildung 44: Subgruppenanalyse nach Alter für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Für den Endpunkt Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Monat 36) zeigt sich ein Hinweis auf eine signifikante Interaktion ( $p=0,0865$ ;  $I^2=66\%$ ) zwischen Behandlung und Alter. Sowohl in der Studie IM103008 als auch in der Studie IM103027 gibt es unter Belatacept-LI in der Subgruppe <50 Jahre eine Tendenz zu mehr kardiovaskulären Ereignissen, während es in der Subgruppe  $\geq 50$  Jahre eine Tendenz zu mehr kardiovaskulären Ereignissen unter Ciclosporin A gibt. Die Effektschätzer der beiden Studien waren jedoch in allen Subgruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	weiblich	80	3 (3,8)	56	1 (1,8)	2,10 [0,22; 19,67]	p=0,7143; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	weiblich	46	1 (2,2)	68	3 (4,4)	0,49 [0,05; 4,59]	
IM103008	männlich	146	7 (4,8)	165	10 (6,1)	0,79 [0,31; 2,02]	
IM103027	männlich	129	6 (4,7)	116	8 (6,9)	0,67 [0,24; 1,89]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität liegt keine signifikante Interaktion ( $p=0,7143$ ;  $I^2=0\%$ ) zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<20%	191	10 (5,2)	198	11 (5,6)	0,94 [0,41; 2,17]	
IM103027	<20%	165	7 (4,2)	168	10 (6,0)	0,71 [0,28; 1,83]	
IM103008	≥20%	30	0 (0,0)	18	0 (0,0)		p=0,6089; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	≥20%	1	0 (0,0)	6	0 (0,0)		
IM103008	keine Angabe	5	0 (0,0)	5	0 (0,0)		
IM103027	keine Angabe	9	0 (0,0)	10	1 (10,0)	0,37 [0,02; 8,01]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität liegt keine signifikante Interaktion (p=0,6089; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	Afrika	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,50 [0,04; 7,10]	
IM103027	Afrika	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	1 (1,7)	54	3 (5,6)	0,30 [0,03; 2,80]	
IM103027	Europa	85	6 (7,1)	88	6 (6,8)	1,04 [0,35; 3,08]	
IM103008	Nordamerika	96	6 (6,2)	98	6 (6,1)	1,02 [0,34; 3,05]	p=0,8681; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	Nordamerika	41	0 (0,0)	46	4 (8,7)	0,12 [0,01; 2,24]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	2 (6,1)	34	1 (2,9)	2,06 [0,20; 21,65]	
IM103027	Asien/ Pazifik	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	1 (2,8)	33	0 (0,0)	2,76 [0,12; 65,41]	
IM103027	Südamerika	47	1 (2,1)	50	1 (2,0)	1,06 [0,07; 16,53]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität liegt keine signifikante Interaktion (p=0,8681; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Region vor.

## 4.3.1.3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36

## SF-36 PCS

Tabelle 4-123: Ergebnisse für SF-36 PCS stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept-LI vs. CsA	
IM103008	36	<50 Jahre	Belatacept-LI	130	43,3 (8,6)	50,9 (8,6)	7,8 (0,7)	0,7 [-1,3; 2,8]; 0,485	
			Ciclosporin A	110	42,9 (8,5)	50,0 (7,5)	7,1 (0,8)		
		≥50 Jahre	Belatacept-LI	73	41,7 (9,6)	45,8 (9,8)	4,0 (1,1)		2,1 [-0,8; 4,9]; 0,163
			Ciclosporin A	80	41,4 (9,7)	43,7 (10,0)	2,0 (1,0)		
	60	<50 Jahre	Belatacept-LI	92	49,8 (13,3)	63,0 (11,5)	13,3 (1,3)	2,5 [-1,4; 6,4]; 0,213	
			Ciclosporin A	61	48,8 (12,8)	60,3 (13,1)	10,8 (1,6)		
		≥50 Jahre	Belatacept-LI	47	45,4 (13,9)	56,7 (13,4)	10,3 (2,1)		4,7 [-1,6; 11,0]; 0,14
			Ciclosporin A	39	46,4 (16,1)	52,1 (15,4)	5,5 (2,4)		
IM103027	36	<50 Jahre	Belatacept-LI	43	43,4 (7,8)	48,3 (8,7)	4,1 (1,3)	1,8 [-1,7; 5,4]; 0,311	
			Ciclosporin A	47	46,1 (7,3)	47,5 (8,5)	2,3 (1,2)		
		≥50 Jahre	Belatacept-LI	100	43,1 (8,6)	45,3 (10,2)	2,4 (0,9)		3,0 [0,4; 5,5]; 0,023
			Ciclosporin A	98	42,2 (8,3)	41,9 (10,3)	-0,6 (0,9)		
	60	<50 Jahre	Belatacept-LI	29	48,7 (12,9)	58,7 (14,0)	8,5 (2,4)	1,6 [-5,8; 9,0]; 0,669	
			Ciclosporin A	22	52,4 (13,2)	58,1 (13,9)	6,9 (2,8)		
		≥50 Jahre	Belatacept-LI	58	48,3 (12,3)	51,9 (14,3)	3,5 (1,7)		1,5 [-3,8; 6,7]; 0,584
			Ciclosporin A	43	47,3 (9,6)	50,2 (13,9)	2,1 (2,0)		
								p*=0,454	
								p*=0,535	
								p*=0,657	
								p*=0,960	
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und Alter aus ANOVA Modell. CsA: Ciclosporin A; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für den Endpunkt SF-36 PCS liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für SF-36 PCS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept-LI vs. CsA	
IM103008	36	männlich	Belatacept-LI	132	43,0 (8,8)	49,6 (8,7)	6,6 (0,8)	1,6 [-0,4; 3,7]; 0,117	
			Ciclosporin A	141	42,5 (9,2)	47,8 (9,3)	5,0 (0,7)		
		weiblich	Belatacept-LI	71	42,2 (9,4)	48,1 (10,3)	6,3 (1,1)		1,8 [-1,5; 5,1]; 0,288
			Ciclosporin A	49	41,5 (8,8)	46,1 (8,9)	4,5 (1,3)		
	60	männlich	Belatacept-LI	88	49,1 (13,6)	62,1 (11,9)	12,7 (1,4)	4,1 [0,1; 8,1]; 0,044	
			Ciclosporin A	71	49,4 (14,2)	58,1 (14,6)	8,6 (1,5)		
		weiblich	Belatacept-LI	51	47,1 (13,6)	58,7 (13,3)	11,7 (2,0)		3,1 [-3,6; 9,8]; 0,357
			Ciclosporin A	29	44,0 (13,4)	54,8 (14,4)	8,6 (2,7)		
IM103027	36	männlich	Belatacept-LI	106	43,9 (8,3)	46,6 (9,5)	2,8 (0,9)	2,1 [-0,4; 4,6]; 0,101	
			Ciclosporin A	87	44,1 (7,6)	44,6 (9,5)	0,7 (0,9)		
		weiblich	Belatacept-LI	37	41,2 (8,3)	45,0 (10,7)	3,2 (1,6)		3,3 [-0,7; 7,2]; 0,102
			Ciclosporin A	58	42,5 (9,0)	42,4 (10,8)	-0,1 (1,2)		
	60	männlich	Belatacept-LI	62	48,2 (12,7)	54,2 (15,2)	5,3 (1,8)	1,6 [-4,1; 7,3]; 0,574	
			Ciclosporin A	40	49,2 (11,2)	52,9 (15,5)	3,7 (2,2)		
		weiblich	Belatacept-LI	25	49,0 (11,9)	54,2 (12,9)	4,9 (2,4)		1,2 [-5,5; 7,9]; 0,712
			Ciclosporin A	25	48,9 (11,2)	52,9 (12,5)	3,6 (2,4)		
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und Geschlecht aus ANOVA Modell. CsA: Ciclosporin A; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für den Endpunkt SF-36 PCS liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für SF-36 PCS stratifiziert nach PRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept- LI vs. CsA	
IM103008	36	<20%	Belatacept-LI	172	42,7 (9,0)	49,0 (9,6)	6,4 (0,7)	1,4 [-0,5; 3,2]; 0,144	
			Ciclosporin A	172	42,4 (9,0)	47,6 (9,2)	5,0 (0,7)		
		≥20%	Belatacept-LI	27	42,5 (9,0)	49,4 (7,7)	7,9 (1,7)	1,3 [-4,7; 7,3]; 0,669	
			Ciclosporin A	13	42,7 (10,1)	48,2 (8,3)	6,6 (2,4)		
		keine Angabe	Belatacept-LI	4	45,6 (9,7)	49,0 (7,0)	6,1 (4,3)	9,2 [- 4,9;23,2]; 0,177	
			Ciclosporin A	5	36,7 (6,4)	39,0 (9,8)	-3,1 (4,2)		
	<20% vs. ≥20%: p*=0,982								
	60	<20%	Belatacept-LI	118	48,2 (13,6)	61,4 (12,1)	12,8 (1,2)	3,9 [0,2; 7,6]; 0,041	
			Ciclosporin A	86	48,6 (14,2)	57,6 (14,3)	8,9 (1,4)		
		≥20%	Belatacept-LI	17	48,2 (14,3)	57,8 (15,2)	10,4 (3,2)	-1,5 [-12,1; 9,2]; 0,78	
			Ciclosporin A	10	45,6 (13,6)	59,3 (11,3)	11,9 (4,2)		
		keine Angabe	Belatacept-LI	4	53,1 (14,8)	58,0 (12,7)	9,7 (8,0)	16,0 [-13,6;45,5]; 0,248	
			Ciclosporin A	4	37,3 (11,2)	41,6 (21,6)	-6,3 (9,0)		
	<20% vs. ≥20%: p*=0,303								
IM103027	36	<20%	Belatacept-LI	134	43,2 (8,6)	45,9 (9,9)	2,7 (0,8)	2,6 [0,4; 4,8]; 0,019	
			Ciclosporin A	132	43,1 (8,3)	43,2 (10,2)	0,1 (0,8)		
		≥20%	Belatacept-LI	1	50,1 (NA)	46,8 (NA)	-2,2 (4,9)	-3,3 [-17,9;11,4]; NA	
			Ciclosporin A	6	47,6 (6,8)	48,9 (5,3)	1,1 (2,0)		
		keine Angabe	Belatacept-LI	8	42,5 (4,2)	51,9 (7,1)	7,3 (3,0)	3,2 [- 5,9;12,4]; 0,466	
			Ciclosporin A	7	46,5 (5,4)	49,3 (6,3)	4,1 (3,1)		
	60	<20%	Belatacept-LI	83	48,3 (12,7)	54,3 (14,6)	5,6 (1,4)	1,4 [-3,1; 5,8]; 0,553	
			Ciclosporin A	57	48,4 (11,2)	53,0 (14,3)	4,2 (1,8)		
		≥20%	Belatacept-LI	0				---	
			Ciclosporin A	3	56,7 (8,6)	53,5 (2,4)	-3,2 (0,3)		
		keine Angabe	Belatacept-LI	4	50,4 (6,7)	52,1 (12,2)	-0,6 (9,3)	1,2 [-26,6;28,9]; 0,927	
			Ciclosporin A	5	52,0 (11,4)	51,4 (19,8)	-1,8 (8,2)		
	* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und PRA aus ANOVA Modell. <sup>a</sup> Kein Interaktionstest für Studie IM103027 durchgeführt, da zu wenige Patienten in Subgruppe „≥20%“.								
	CsA: Ciclosporin A; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Für den Endpunkt SF-36 PCS liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für SF-36 PCS stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept-LI vs. CsA	
IM103008	36	Afrika	Belatacept-LI	1	30,2 (NA)	55,5 (NA)	15,8 (NA)	3,9 [NA;NA]; <0,001	
			Ciclosporin A	1	48,6 (NA)	49,4 (NA)	12,0 (NA)		
		Asien/ Pazifik	Belatacept-LI	25	39,9 (9,2)	45,1 (9,8)	4,8 (1,9)		-2,6 [-7,9; 2,7]; 0,33
			Ciclosporin A	25	41,0 (8,4)	48,0 (8,2)	7,4 (1,9)		
		Europa	Belatacept-LI	52	44,5 (9,2)	48,7 (9,3)	4,6 (1,2)		1,1 [-2,3; 4,6]; 0,515
			Ciclosporin A	45	42,5 (9,9)	46,9 (9,7)	3,5 (1,3)		
	Nord- amerika	Belatacept-LI	91	42,5 (8,6)	50,4 (9,1)	8,1 (0,9)	2,2 [-0,3; 4,8]; 0,09		
		Ciclosporin A	90	42,2 (8,7)	48,1 (9,4)	5,9 (0,9)			
	Süd- amerika	Belatacept-LI	34	42,9 (9,2)	48,9 (9,2)	5,8 (1,4)	3,7 [-0,4; 7,9]; 0,078		
		Ciclosporin A	29	43,1 (9,7)	45,2 (8,6)	2,0 (1,5)			
	60	Asien/ Pazifik	Belatacept-LI	17	45,0 (12,7)	58,9 (12,7)	10,5 (2,9)	0,7 [-7,7; 9,1]; 0,862	
			Ciclosporin A	15	48,0 (14,3)	57,7 (11,5)	9,8 (3,0)		
		Europa	Belatacept-LI	33	50,7 (14,1)	59,5 (11,0)	9,6 (2,2)	3,7 [-4,3;11,6]; 0,362	
			Ciclosporin A	15	47,7 (16,4)	55,4 (11,9)	5,9 (3,3)		
Nord- amerika		Belatacept-LI	61	48,1 (13,5)	62,8 (12,4)	14,8 (1,8)	4,6 [-0,6; 9,8]; 0,085		
		Ciclosporin A	49	46,6 (13,8)	57,8 (16,0)	10,3 (2,0)			
Süd- amerika		Belatacept-LI	27	48,8 (13,6)	58,7 (13,9)	9,2 (2,6)	2,8 [-4,9;10,6]; 0,469		
		Ciclosporin A	21	50,9 (13,9)	56,4 (15,3)	6,4 (2,9)			

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept-LI vs. CsA
IM103027	36	Europa	Belatacept-LI	66	43,0 (8,4)	45,3 (10,6)	1,7 (1,2)	2,4 [-0,8; 5,6]; 0,147
			Ciclosporin A	66	44,9 (8,3)	43,7 (10,3)	-0,7 (1,2)	
		Nord- amerika	Belatacept-LI	33	40,6 (8,2)	44,4 (10,1)	3,8 (1,5)	4,6 [0,4; 8,8]; 0,033
			Ciclosporin A	36	40,9 (8,5)	40,0 (10,4)	-0,8 (1,5)	
		Süd- amerika	Belatacept-LI	43	45,4 (8,0)	48,8 (7,9)	4,2 (1,2)	1,3 [-2,2; 4,8]; 0,461
			Ciclosporin A	43	43,3 (7,4)	46,9 (8,4)	2,9 (1,2)	
	60	Europa	Belatacept-LI	40	48,3 (12,6)	55,3 (14,2)	5,6 (1,9)	3,9 [-2,7;10,5]; 0,245
			Ciclosporin A	19	50,1 (7,9)	52,1 (9,9)	1,8 (2,7)	
		Nord- amerika	Belatacept-LI	21	46,1 (13,8)	47,1 (15,1)	0,8 (2,9)	3,5 [-5,4;12,5]; 0,432
			Ciclosporin A	15	49,0 (12,2)	44,5 (12,4)	-2,7 (3,4)	
		Süd- amerika	Belatacept-LI	25	50,5 (11,3)	57,7 (12,9)	7,8 (2,8)	-0,1 [-7,6; 7,4]; 0,977
			Ciclosporin A	31	48,5 (12,5)	57,4 (15,8)	7,9 (2,5)	

CsA: Ciclosporin A; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für den SF-36 PCS liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Region vor.



**SF-36 MCS**

Tabelle 4-127: Ergebnisse für SF-36 MCS stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept-LI vs. CsA	
IM103008	36	<50 Jahre	Belatacept-LI	130	43,4 (13,2)	50,1 (9,4)	7,0 (0,9)	2,9 [0,3; 5,5]; 0,028	
			Ciclosporin A	110	43,1 (12,6)	47,2 (11,6)	4,1 (1,0)		
		≥50 Jahre	Belatacept-LI	73	45,7 (12,5)	47,3 (12,4)	1,9 (1,2)		1,4 [-2,0; 4,8]; 0,424
			Ciclosporin A	80	45,6 (11,7)	45,9 (12,0)	0,5 (1,2)		
	60	<50 Jahre	Belatacept-LI	92	64,6 (16,4)	70,6 (14,0)	6,8 (1,3)	-1,3 [-5,3; 2,8]; 0,538	
			Ciclosporin A	61	64,1 (18,9)	71,8 (13,1)	8,1 (1,6)		
		≥50 Jahre	Belatacept-LI	47	67,1 (18,2)	67,0 (18,1)	0,7 (2,3)		-2,7 [-9,5; 4,2]; 0,441
			Ciclosporin A	39	66,1 (16,0)	69,5 (14,7)	3,3 (2,6)		
IM103027	36	<50 Jahre	Belatacept-LI	43	46,1 (12,3)	50,5 (10,1)	4,9 (1,4)	0,8 [-3,1; 4,7]; 0,694	
			Ciclosporin A	47	42,5 (13,2)	48,5 (9,9)	4,1 (1,4)		
		≥50 Jahre	Belatacept-LI	100	46,9 (12,5)	47,2 (12,5)	0,3 (1,1)		-0,4 [-3,4; 2,5]; 0,782
			Ciclosporin A	98	46,3 (11,5)	47,3 (12,1)	0,7 (1,1)		
	60	<50 Jahre	Belatacept-LI	29	67,2 (15,4)	72,0 (12,0)	5,4 (2,1)	-0,9 [-7,4; 5,6]; 0,784	
			Ciclosporin A	22	60,0 (20,4)	69,6 (15,9)	6,3 (2,5)		
		≥50 Jahre	Belatacept-LI	58	68,2 (17,6)	68,6 (17,6)	0,2 (2,1)		3,7 [-2,7; 10,1]; 0,258
			Ciclosporin A	43	66,5 (15,8)	64,5 (18,0)	-3,5 (2,5)		
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und Alter aus ANOVA Modell. CsA: Ciclosporin A; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für den Endpunkt SF-36 MCS liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für SF-36 MCS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept- LI vs. CsA	
IM103008	36	männlich	Belatacept-LI	132	43,3 (13,2)	49,5 (10,7)	5,8 (0,9)	2,6 [0,1; 5,1]; 0,045	
			Ciclosporin A	141	44,4 (11,5)	47,3 (11,4)	3,2 (0,9)		
		weiblich	Belatacept-LI	71	45,8 (12,2)	48,5 (10,6)	3,9 (1,2)		2,8 [-0,9; 6,6]; 0,138
			Ciclosporin A	49	43,4 (14,5)	44,8 (12,6)	1,1 (1,5)		
	60	männlich	Belatacept-LI	88	65,5 (16,2)	70,1 (14,6)	4,7 (1,4)	-2,3 [-6,5; 2,0]; 0,294	
			Ciclosporin A	71	65,9 (16,9)	72,4 (13,7)	7,0 (1,6)		
		weiblich	Belatacept-LI	51	65,5 (18,5)	68,3 (17,1)	4,7 (2,0)		0,4 [-6,3; 7,0]; 0,915
			Ciclosporin A	29	62,4 (19,7)	67,0 (13,3)	4,3 (2,7)		
IM103027	36	männlich	Belatacept-LI	106	46,5 (12,1)	48,2 (12,3)	1,5 (1,0)	-0,6 [-3,5; 2,3]; 0,694	
			Ciclosporin A	87	45,1 (11,7)	48,1 (11,4)	2,1 (1,1)		
		weiblich	Belatacept-LI	37	47,0 (13,3)	48,0 (10,7)	1,9 (1,7)		0,4 [-4,0; 4,8]; 0,86
			Ciclosporin A	58	45,0 (12,9)	47,1 (11,6)	1,5 (1,4)		
	60	männlich	Belatacept-LI	62	68,2 (17,6)	70,3 (17,1)	2,0 (1,9)	2,9 [-3,2; 9,0]; 0,352	
			Ciclosporin A	40	63,3 (17,9)	65,9 (16,9)	-0,9 (2,4)		
		weiblich	Belatacept-LI	25	67,0 (15,3)	68,4 (13,0)	1,9 (2,9)		1,2 [-6,9; 9,4]; 0,762
			Ciclosporin A	25	66,0 (17,3)	66,8 (18,3)	0,6 (2,9)		
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und Geschlecht aus ANOVA Modell. CsA: Ciclosporin A; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für den Endpunkt SF-36 MCS liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für SF-36 MCS stratifiziert nach PRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept-LI vs. CsA	
IM103008	36	<20%	Belatacept-LI	172	44,7 (12,8)	49,4 (10,6)	5,0 (0,8)	2,7 [0,6; 4,9]; 0,013	
			Ciclosporin A	172	44,8 (11,5)	46,7 (11,7)	2,2 (0,8)		
		≥20%	Belatacept-LI	27	40,8 (14,1)	46,8 (11,1)	5,7 (2,3)		3,6 [-4,6;11,7]; 0,383
			Ciclosporin A	13	39,7 (19,8)	42,9 (12,5)	2,1 (3,3)		
		keine Angabe	Belatacept-LI	4	45,2 (11,2)	52,3 (6,3)	12,4 (3,2)		-1,0 [-11,1; 9,1]; 0,824
			Ciclosporin A	5	34,3 (9,0)	53,7 (6,5)	13,4 (2,9)		
	<20% vs. ≥20%; p*=0,847								
	60	<20%	Belatacept-LI	118	66,2 (17,5)	69,4 (15,6)	4,0 (1,3)	-1,9 [-5,8; 2,0]; 0,346	
			Ciclosporin A	86	66,5 (16,6)	71,3 (13,8)	5,8 (1,5)		
		≥20%	Belatacept-LI	17	60,4 (14,0)	68,0 (16,7)	8,3 (3,0)		0,6 [-9,6;10,9]; 0,898
			Ciclosporin A	10	55,4 (25,4)	65,7 (12,6)	7,7 (4,0)		
		keine Angabe	Belatacept-LI	4	64,4 (14,0)	76,4 (4,4)	15,4 (5,4)		2,6 [-15,9;21,0]; 0,756
Ciclosporin A			4	54,3 (10,9)	74,3 (15,1)	12,8 (5,6)			
<20% vs. ≥20%; p*=0,619									
IM103027	36	<20%	Belatacept-LI	134	46,4 (12,5)	47,7 (12,0)	1,3 (0,9)	-0,2 [-2,7; 2,3]; 0,887	
			Ciclosporin A	132	44,8 (11,9)	47,3 (11,3)	1,5 (0,9)		
		≥20%	Belatacept-LI	1	45,0 (NA)	55,1 (NA)	9,9 (7,3)		9,9 [-12,2;32,1]; NA
			Ciclosporin A	6	51,6 (9,4)	51,6 (11,2)	0,0 (2,9)		
		keine Angabe	Belatacept-LI	8	51,3 (11,0)	54,7 (6,7)	7,3 (3,7)		0,7 [-10,7;12,1]; 0,905
			Ciclosporin A	7	44,5 (17,3)	52,8 (13,6)	6,7 (3,9)		
	60	<20%	Belatacept-LI	83	67,5 (17,1)	69,4 (16,1)	2,0 (1,6)	3,4 [-1,5; 8,4]; 0,17	
			Ciclosporin A	57	63,9 (18,1)	64,8 (16,4)	-1,5 (1,9)		
		≥20%	Belatacept-LI	0					
			Ciclosporin A	3	65,0 (18,9)	57,8 (23,6)	-7,2 (2,1)		
		keine Angabe	Belatacept-LI	4	73,9 (11,5)	76,2 (13,1)	4,8 (6,0)		-9,9 [-28,3; 8,5]; 0,255
			Ciclosporin A	5	68,8 (12,2)	87,0 (11,2)	14,7 (5,4)		
* p-Wert des Wald-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Belatacept-LI vs. Ciclosporin A) und PRA aus ANOVA Modell. <sup>a</sup> Kein Interaktionstest für Studie IM103027 durchgeführt, da zu wenige Patienten in Subgruppe „≥20%“.									
CsA: Ciclosporin A; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Für den Endpunkt SF-36 MCS liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für SF-36 MCS stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept-LI vs. CsA
IM103008	36	Afrika	Belatacept-LI	1	25,5 (NA)	50,9 (NA)	14,5 (NA)	8,9 [NA;NA]; <0,001
			Ciclosporin A	1	34,7 (NA)	41,9 (NA)	5,5 (NA)	
	Asien/ Pazifik	Belatacept-LI	25	38,5 (14,4)	48,5 (11,8)	8,7 (2,4)	2,9 [-4,0; 9,8]; 0,405	
		Ciclosporin A	25	41,1 (16,1)	46,3 (12,0)	5,8 (2,4)		
	Europa	Belatacept-LI	52	42,5 (12,6)	47,1 (10,2)	4,7 (1,5)	6,3 [2,0;10,6]; 0,005	
		Ciclosporin A	45	41,7 (11,6)	40,6 (12,2)	-1,6 (1,6)		
	Nord- amerika	Belatacept-LI	91	47,0 (11,4)	51,6 (9,4)	5,0 (1,0)	2,4 [-0,3; 5,1]; 0,085	
		Ciclosporin A	90	47,5 (11,3)	49,4 (10,5)	2,6 (1,0)		
	Süd- amerika	Belatacept-LI	34	44,0 (14,5)	46,0 (12,5)	3,2 (1,8)	-3,2 [-8,5; 2,1]; 0,23	
		Ciclosporin A	29	40,5 (10,6)	47,9 (11,4)	6,4 (2,0)		
	60	Asien/ Pazifik	Belatacept-LI	17	59,4 (15,7)	67,1 (13,6)	7,4 (2,9)	-2,2 [-10,8; 6,3]; 0,6
			Ciclosporin A	15	59,3 (24,4)	69,3 (11,3)	9,6 (3,1)	
		Europa	Belatacept-LI	33	63,3 (16,5)	62,9 (16,6)	-0,7 (2,6)	-7,3 [-16,5; 1,9]; 0,117
			Ciclosporin A	15	67,7 (16,0)	71,4 (13,6)	6,6 (3,8)	
Nord- amerika		Belatacept-LI	61	69,2 (15,6)	73,8 (11,8)	5,7 (1,7)	2,3 [-2,7; 7,2]; 0,364	
		Ciclosporin A	49	68,0 (17,1)	71,2 (14,7)	3,5 (1,9)		
Süd- amerika	Belatacept-LI	27	64,6 (19,9)	69,5 (19,9)	7,6 (3,1)	-2,6 [-11,8; 6,6]; 0,571		
		Ciclosporin A	21	59,7 (13,3)	70,9 (13,8)	10,2 (3,4)		

Studie	Mo- nat	Sub- gruppe	Behandlungs- arm	N	Baseline MW (SD)	Post- Baseline MW (SD)	Adjust. Änderung MW (SE)	MWD [95%-KI]; p Belatacept-LI vs. CsA	
IM103027	36	Europa	Belatacept-LI	66	45,7 (12,7)	44,5 (12,4)	-0,8 (1,3)	-0,6 [-4,1; 2,9]; 0,735	
			Ciclosporin A	66	43,0 (12,5)	44,0 (10,8)	-0,2 (1,3)		
		Nord- amerika	Belatacept-LI	33	49,2 (11,8)	50,7 (11,1)	1,0 (1,7)		-1,3 [-6,0; 3,5]; 0,593
			Ciclosporin A	36	49,7 (10,8)	52,1 (10,9)	2,3 (1,6)		
		Süd- amerika	Belatacept-LI	43	46,2 (12,5)	51,5 (10,0)	5,6 (1,5)		1,1 [-3,0; 5,3]; 0,583
			Ciclosporin A	43	44,4 (11,9)	49,8 (11,3)	4,5 (1,5)		
	60	Europa	Belatacept-LI	40	69,3 (16,7)	67,4 (16,7)	-1,5 (2,2)	4,3 [-3,7;12,3]; 0,289	
			Ciclosporin A	19	62,1 (18,2)	60,2 (17,8)	-5,8 (3,3)		
		Nord- amerika	Belatacept-LI	21	69,3 (19,4)	70,8 (16,9)	1,6 (3,4)		6,1 [-4,4;16,6]; 0,25
			Ciclosporin A	15	67,0 (16,1)	64,1 (16,4)	-4,5 (4,0)		
		Süd- amerika	Belatacept-LI	25	63,8 (15,1)	72,2 (14,3)	7,3 (3,0)		1,5 [-6,4; 9,3]; 0,713
			Ciclosporin A	31	64,4 (18,3)	71,0 (16,6)	5,8 (2,6)		

CsA: Ciclosporin A; KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

In der Studie IM103008 liegt für SF-36 MCS zu Monat 36 ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Region vor (p-Wert der Interaktion „Südamerika vs. Europa“ p=0,005). Dieser Hinweis zeigt sich jedoch lediglich zu Beginn der Studie und wird in den Subgruppenanalysen zu Monat 60 (p=0,419) nicht mehr gesehen. In der Studie IM103027 gibt es für SF-36 MCS zu keiner Zeit Hinweise auf Interaktion zwischen Behandlung und Region.

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt SF-36 MCS keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Region vor.

**4.3.1.3.2.9 Unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
Gesamtrate UE							
IM103008	<50 Jahre	149	148 (99,3)	129	129 (100,0)	0,99 [0,97; 1,01]	p=0,6605; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		49	49 (100,0)	54	54 (100,0)	1,00 [0,96; 1,04]	
IM103008	≥50 Jahre	77	77 (100,0)	92	90 (97,8)	1,02 [0,98; 1,06]	
IM103027		126	125 (99,2)	130	130 (100,0)	0,99 [0,97; 1,01]	
Gesamtrate SUE							
IM103008	<50 Jahre	149	83 (55,7)	129	86 (66,7)	0,84 [0,69; 1,01]	p=0,7866; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		49	39 (79,6)	54	41 (75,9)	1,05 [0,85; 1,29]	
IM103008	≥50 Jahre	77	48 (62,3)	92	65 (70,7)	0,88 [0,71; 1,10]	
IM103027		126	101 (80,2)	130	105 (80,8)	0,99 [0,88; 1,12]	
Studienabbrüche aufgrund UE							
IM103008	<50 Jahre	149	13 (8,7)	129	17 (13,2)	0,66 [0,33; 1,31]	p=0,6168; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		49	9 (18,4)	54	12 (22,2)	0,83 [0,38; 1,79]	
IM103008	≥50 Jahre	77	3 (3,9)	92	15 (16,3)	0,24 [0,07; 0,80]	
IM103027		126	27 (21,4)	130	32 (24,6)	0,87 [0,56; 1,36]	
Todesfälle aufgrund UE							
IM103008	<50 Jahre	149	2 (1,3)	129	4 (3,1)	0,43 [0,08; 2,32]	p=0,7890; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		49	2 (4,1)	54	1 (1,9)	2,20 [0,21; 23,56]	
IM103008	≥50 Jahre	77	3 (3,9)	92	7 (7,6)	0,51 [0,14; 1,91]	
IM103027		126	6 (4,8)	130	9 (6,9)	0,69 [0,25; 1,88]	
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse liegt in keiner der vier Subkategorien eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
Gesamtrate UE							
IM103008	weiblich	80	80 (100,0)	56	56 (100,0)	1,00 [0,97; 1,03]	p=0,9423; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		46	46 (100,0)	68	68 (100,0)	1,00 [0,96; 1,03]	
IM103008	männlich	146	145 (99,3)	165	163 (98,8)	1,01 [0,98; 1,03]	
IM103027		129	128 (99,2)	116	116 (100,0)	0,99 [0,97; 1,01]	
Gesamtrate SUE							
IM103008	weiblich	80	47 (58,8)	56	35 (62,5)	0,94 [0,71; 1,24]	p=0,2955; I <sup>2</sup> =9%
IM103027		46	39 (84,8)	68	54 (79,4)	1,07 [0,90; 1,27]	
IM103008	männlich	146	84 (57,5)	165	116 (70,3)	0,82 [0,69; 0,97]	
IM103027		129	101 (78,3)	116	92 (79,3)	0,99 [0,87; 1,12]	
Studienabbrüche aufgrund UE							
IM103008	weiblich	80	5 (6,2)	56	12 (21,4)	0,29 [0,11; 0,78]	p=0,6298; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		46	11 (23,9)	68	17 (25,0)	0,96 [0,49; 1,85]	
IM103008	männlich	146	11 (7,5)	165	20 (12,1)	0,62 [0,31; 1,25]	
IM103027		129	25 (19,4)	116	27 (23,3)	0,83 [0,51; 1,35]	
Todesfälle aufgrund UE							
IM103008	weiblich	80	4 (5,0)	56	3 (5,4)	0,93 [0,22; 4,01]	p=0,6179; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		46	1 (2,2)	68	3 (4,4)	0,49 [0,05; 4,59]	
IM103008	männlich	146	1 (0,7)	165	8 (4,8)	0,14 [0,02; 1,12]	
IM103027		129	7 (5,4)	116	7 (6,0)	0,90 [0,33; 2,49]	
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse liegt in keiner der vier Subkategorien eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
Gesamtrate UE							
IM103008	<20%	191	191 (100,0)	198	196 (99,0)	1,01 [0,99; 1,03]	p=0,8793; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		165	164 (99,4)	168	168 (100,0)	0,99 [0,98; 1,01]	
IM103008	≥20%	30	29 (96,7)	18	18 (100,0)	0,98 [0,88; 1,09]	
IM103027		1	1 (100,0)	6	6 (100,0)	0,81 [0,35; 1,85]	
IM103008	keine Angabe	5	5 (100,0)	5	5 (100,0)	1,00 [0,71; 1,41]	
IM103027		9	9 (100,0)	10	10 (100,0)	1,00 [0,82; 1,21]	
Gesamtrate SUE							
IM103008	<20%	191	110 (57,6)	198	136 (68,7)	0,84 [0,72; 0,98]	p=0,8084; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		165	132 (80,0)	168	136 (81,0)	0,99 [0,89; 1,10]	
IM103008	≥20%	30	18 (60,0)	18	11 (61,1)	0,98 [0,61; 1,57]	
IM103027		1	1 (100,0)	6	4 (66,7)	1,17 [0,44; 3,08]	
IM103008	keine Angabe	5	3 (60,0)	5	4 (80,0)	0,75 [0,32; 1,74]	
IM103027		9	7 (77,8)	10	6 (60,0)	1,30 [0,70; 2,40]	
Studienabbrüche aufgrund UE							
IM103008	<20%	191	15 (7,9)	198	29 (14,6)	0,54 [0,30; 0,97]	p=0,7460; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		165	35 (21,2)	168	40 (23,8)	0,89 [0,60; 1,33]	
IM103008	≥20%	30	0 (0,0)	18	2 (11,1)	0,12 [0,01; 2,42]	
IM103027		1	0 (0,0)	6	2 (33,3)	0,70 [0,05; 9,41]	
IM103008	keine Angabe	5	1 (20,0)	5	1 (20,0)	1,00 [0,08; 11,93]	
IM103027		9	1 (11,1)	10	2 (20,0)	0,56 [0,06; 5,14]	
Todesfälle aufgrund UE							
IM103008	<20%	191	5 (2,6)	198	10 (5,1)	0,52 [0,18; 1,49]	p=0,4687; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		165	8 (4,8)	168	10 (6,0)	0,81 [0,33; 2,01]	
IM103008	≥20%	30	0 (0,0)	18	1 (5,6)	0,20 [0,01; 4,76]	
IM103027		1	0 (0,0)	6	0 (0,0)		
IM103008	keine Angabe	5	0 (0,0)	5	0 (0,0)		
IM103027		9	0 (0,0)	10	0 (0,0)		
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse liegt in keiner der vier Subkategorien eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und PRA vor.



Tabelle 4-134: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
Gesamtrate UE							
IM103008	Afrika	1	1 (100,0)	2	2 (100,0)	0,90 [0,35; 2,32]	
IM103027		1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	60 (100,0)	54	52 (96,3)	1,04 [0,98; 1,11]	
IM103027		85	84 (98,8)	88	88 (100,0)	0,99 [0,96; 1,02]	
IM103008	Nordamerika	96	96 (100,0)	98	98 (100,0)	1,00 [0,98; 1,02]	p=0,9580; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		41	41 (100,0)	46	46 (100,0)	1,00 [0,96; 1,04]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	32 (97,0)	34	34 (100,0)	0,97 [0,89; 1,05]	
IM103027		1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	36 (100,0)	33	33 (100,0)	1,00 [0,95; 1,06]	
IM103027		47	47 (100,0)	50	50 (100,0)	1,00 [0,96; 1,04]	
Gesamtrate SUE							
IM103008	Afrika	1	1 (100,0)	2	2 (100,0)	0,90 [0,35; 2,32]	
IM103027		1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	41 (68,3)	54	46 (85,2)	0,80 [0,65; 0,98]	
IM103027		85	70 (82,4)	88	72 (81,8)	1,01 [0,88; 1,16]	
IM103008	Nordamerika	96	49 (51,0)	98	57 (58,2)	0,88 [0,68; 1,14]	p=0,8512; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		41	29 (70,7)	46	41 (89,1)	0,79 [0,64; 0,99]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	21 (63,6)	34	21 (61,8)	1,03 [0,71; 1,49]	
IM103027		1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	19 (52,8)	33	25 (75,8)	0,70 [0,48; 1,00]	
IM103027		47	39 (83,0)	50	33 (66,0)	1,26 [0,99; 1,59]	
Studienabbrüche aufgrund UE							
IM103008	Afrika	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,50 [0,04; 7,10]	
IM103027		1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	4 (6,7)	54	10 (18,5)	0,36 [0,12; 1,08]	
IM103027		85	13 (15,3)	88	24 (27,3)	0,56 [0,31; 1,03]	
IM103008	Nordamerika	96	8 (8,3)	98	11 (11,2)	0,74 [0,31; 1,77]	p=0,1693; I <sup>2</sup> =38%
IM103027		41	9 (22,0)	46	11 (23,9)	0,92 [0,42; 1,99]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	2 (6,1)	34	7 (20,6)	0,29 [0,07; 1,31]	
IM103027		1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	2 (5,6)	33	3 (9,1)	0,61 [0,11; 3,43]	
IM103027		47	13 (27,7)	50	9 (18,0)	1,54 [0,73; 3,26]	

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
Todesfälle aufgrund UE							
IM103008	Afrika	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,50 [0,04; 7,10]	
IM103027		1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	0 (0,0)	54	2 (3,7)	0,18 [0,01; 3,67]	
IM103027		85	3 (3,5)	88	2 (2,3)	1,55 [0,27; 9,06]	
IM103008	Nordamerika	96	3 (3,1)	98	6 (6,1)	0,51 [0,13; 1,98]	p=0,8532; I <sup>2</sup> =0%
IM103027		41	1 (2,4)	46	3 (6,5)	0,37 [0,04; 3,46]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	1 (3,0)	34	0 (0,0)	3,09 [0,13; 73,20]	
IM103027		1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	1 (2,8)	33	2 (6,1)	0,46 [0,04; 4,82]	
IM103027		47	4 (8,5)	50	5 (10,0)	0,85 [0,24; 2,98]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

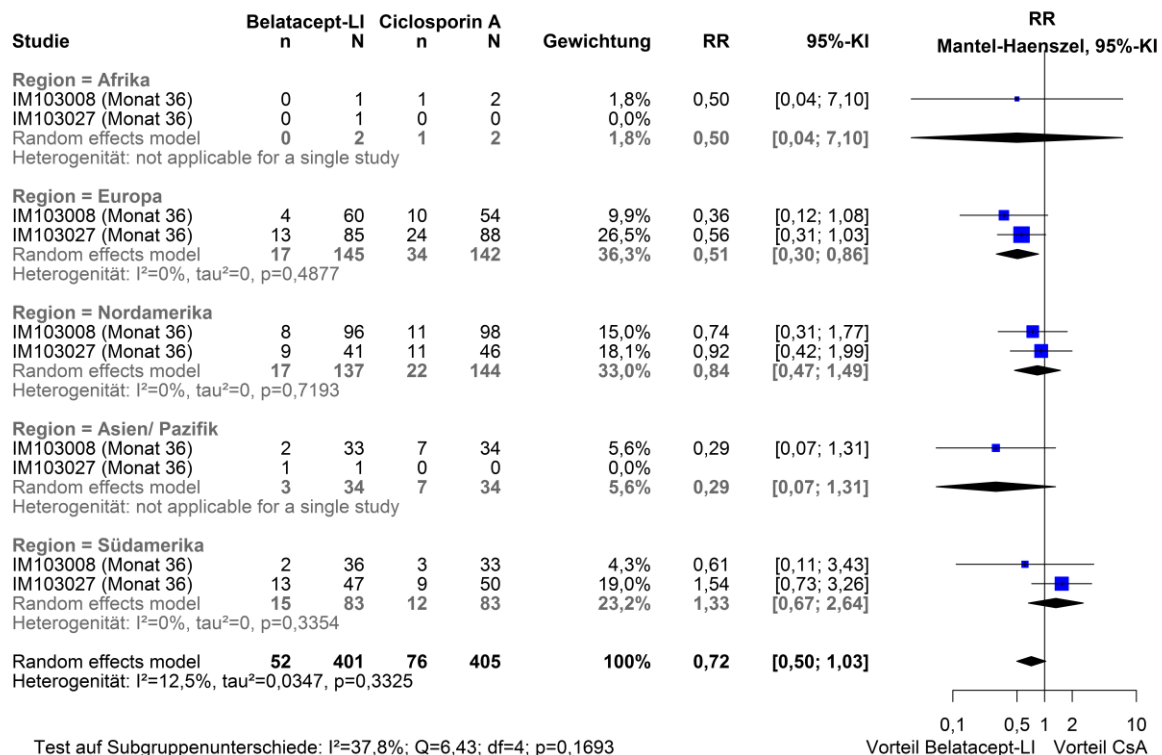


Abbildung 45: Subgruppenanalyse nach Region für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (Monat 36) zeigt sich ein Hinweis auf eine signifikante Interaktion ( $p=0,1693$ ;  $I^2=37,8\%$ ) zwischen Behandlung und Region. Die Effektschätzer der beiden Studien waren jedoch in allen Subgruppen nicht statistisch signifikant. In den anderen drei Subkategorien liegt keine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Region vor.

#### 4.3.1.3.2.10 Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)

Tabelle 4-135: Ergebnisse für PTDM stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	121	9 (7,4)	103	11 (10,7)	0,70 [0,30; 1,61]	p=0,7382; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	<50 Jahre	40	3 (7,5)	36	2 (5,6)	1,35 [0,24; 7,63]	
IM103008	≥50 Jahre	47	6 (12,8)	58	8 (13,8)	0,93 [0,35; 2,48]	
IM103027	≥50 Jahre	96	11 (11,5)	82	10 (12,2)	0,94 [0,42; 2,10]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt PTDM liegt keine signifikante Interaktion ( $p=0,7382$ ;  $I^2=0\%$ ) zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für PTDM stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	weiblich	63	4 (6,3)	38	6 (15,8)	0,40 [0,12; 1,33]	p=0,0920; I <sup>2</sup> =64,8%
IM103027	weiblich	38	1 (2,6)	49	4 (8,2)	0,32 [0,04; 2,77]	
IM103008	männlich	105	11 (10,5)	123	13 (10,6)	0,99 [0,46; 2,12]	
IM103027	männlich	98	13 (13,3)	69	8 (11,6)	1,14 [0,50; 2,61]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

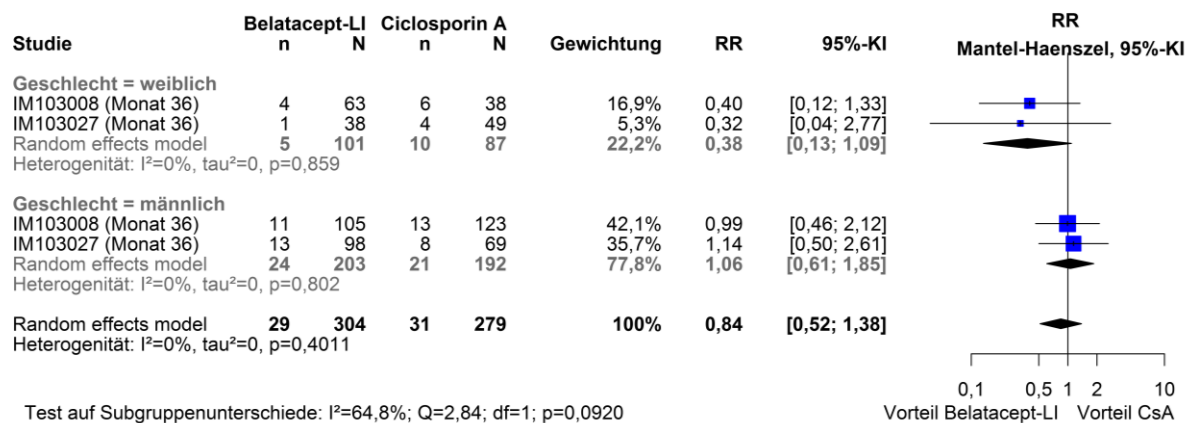


Abbildung 46: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für PTDM zu Monat 36 aus RCT; Belatacept-LI versus Ciclosporin A

Für den Endpunkt PTDM (zu Monat 36) zeigt sich ein Hinweis auf eine signifikante Interaktion ( $p=0,0920$ ;  $I^2=64,8\%$ ) zwischen Behandlung und Geschlecht. Sowohl in der Studie IM103008 als auch in der Studie IM103027 zeigt sich in der Subgruppe „weiblich“ ein klarer Trend zu weniger PTDM-Ereignissen unter Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A. In der Subgruppe „männlich“ ist kein Trend sichtbar. Die Effektschätzer der beiden Studien waren jedoch in allen Subgruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für PTDM stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<20%	142	11 (7,7)	142	12 (8,5)	0,92 [0,42; 2,01]	p=0,2804; I <sup>2</sup> =21,4%
IM103027	<20%	127	14 (11,0)	106	10 (9,4)	1,17 [0,54; 2,52]	
IM103008	≥20%	21	4 (19,0)	15	7 (46,7)	0,41 [0,15; 1,15]	
IM103027	≥20%	1	0 (0,0)	5	1 (20,0)	1,00 [0,06; 15,99]	
IM103008	keine Angabe	5	0 (0,0)	4	0 (0,0)		
IM103027	keine Angabe	8	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,30 [0,01; 6,29]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt PTDM liegt keine signifikante Interaktion ( $p=0,2804$ ;  $I^2=21,4\%$ ) zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für PTDM stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	Afrika	0	0 (-)	1	0 (0,0)		
IM103027	Afrika	0	0 (-)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	53	2 (3,3)	47	5 (9,3)	0,35 [0,07; 1,74]	
IM103027	Europa	68	7 (8,2)	58	8 (9,1)	0,75 [0,29; 1,93]	
IM103008	Nordamerika	61	1 (1,0)	65	4 (4,1)	0,27 [0,03; 2,32]	p=0,7679; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	Nordamerika	26	5 (12,2)	20	1 (2,2)	3,85 [0,49; 30,37]	
IM103008	Asien/ Pazifik	24	8 (24,2)	27	8 (23,5)	1,12 [0,50; 2,53]	
IM103027	Asien/ Pazifik	0	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	30	4 (11,1)	21	2 (6,1)	1,40 [0,28; 6,96]	
IM103027	Südamerika	42	2 (4,3)	40	3 (6,0)	0,63 [0,11; 3,60]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt PTDM liegt keine signifikante Interaktion (p=0,7679; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Region vor.

#### 4.3.1.3.2.11 Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)

Tabelle 4-139: Ergebnisse für PTLD stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	149	2 (1,3)	129	0 (0,0)	4,33 [0,21; 89,44]	
IM103027	<50 Jahre	49	1 (2,0)	54	0 (0,0)	3,30 [0,14; 79,16]	p=0,9165; I <sup>2</sup> =0%
IM103008	≥50 Jahre	77	0 (0,0)	92	0 (0,0)		
IM103027	≥50 Jahre	126	1 (0,8)	130	0 (0,0)	3,09 [0,13; 75,26]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt PTLD liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9165; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für PTLD stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	weiblich	80	0 (0,0)	56	0 (0,0)		
IM103027	weiblich	46	1 (2,2)	68	0 (0,0)	4,40 [0,18; 105,81]	p=0,9591; I <sup>2</sup> =0%
IM103008	männlich	146	2 (1,4)	165	0 (0,0)	5,65 [0,27; 116,66]	
IM103027	männlich	129	1 (0,8)	116	0 (0,0)	2,70 [0,11; 65,63]	
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko							

Für den Endpunkt PTLD liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9591; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für PTLD stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<20%	191	2 (1,0)	198	0 (0,0)	5,18 [0,25; 107,25]	
IM103027	<20%	165	2 (1,2)	168	0 (0,0)	5,09 [0,25; 105,23]	
IM103008	≥20%	30	0 (0,0)	18	0 (0,0)		p=1,0000; I <sup>2</sup> = n. d.
IM103027	≥20%	1	0 (0,0)	6	0 (0,0)		
IM103008	keine Angabe	5	0 (0,0)	5	0 (0,0)		
IM103027	keine Angabe	9	0 (0,0)	10	0 (0,0)		
KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko; n. d. nicht definiert							

Für den Endpunkt PTLD liegt keine signifikante Interaktion (p=1,0000; I<sup>2</sup> nicht definiert) zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für PTLD stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	Afrika	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)		
IM103027	Afrika	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	0 (0,0)	54	0 (0,0)		
IM103027	Europa	85	0 (0,0)	88	0 (0,0)		
IM103008	Nordamerika	96	2 (2,1)	98	0 (0,0)	5,10 [0,25; 104,93]	p=1,0000; I <sup>2</sup> = n.d.
IM103027	Nordamerika	41	1 (2,4)	46	0 (0,0)	3,36 [0,14; 80,20]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	0 (0,0)	34	0 (0,0)		
IM103027	Asien/ Pazifik	1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	0 (0,0)	33	0 (0,0)		
IM103027	Südamerika	47	0 (0,0)	50	0 (0,0)		

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko; n. d. nicht definiert

Für den Endpunkt PTLD liegt keine signifikante Interaktion (p=1,0000; I<sup>2</sup> nicht definiert) zwischen Behandlung und Region vor.

#### 4.3.1.3.2.12 Malignitäten

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Malignitäten stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	149	4 (2,7)	129	2 (1,6)	1,73 [0,32; 9,30]	
IM103027	<50 Jahre	49	2 (4,1)	54	3 (5,6)	0,73 [0,13; 4,21]	p=0,4790; I <sup>2</sup> =0%
IM103008	≥50 Jahre	77	3 (3,9)	92	10 (10,9)	0,36 [0,10; 1,26]	
IM103027	≥50 Jahre	126	11 (8,7)	130	12 (9,2)	0,95 [0,43; 2,06]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Malignitäten liegt keine signifikante Interaktion (p=0,4790; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Malignitäten stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	weiblich	80	3 (3,8)	56	1 (1,8)	2,10 [0,22; 19,67]	p=0,4610; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	weiblich	46	3 (6,5)	68	5 (7,4)	0,89 [0,22; 3,53]	
IM103008	männlich	146	4 (2,7)	165	11 (6,7)	0,41 [0,13; 1,26]	
IM103027	männlich	129	10 (7,8)	116	10 (8,6)	0,90 [0,39; 2,08]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Malignitäten liegt keine signifikante Interaktion (p=0,4610; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Malignitäten stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<20%	191	7 (3,7)	198	11 (5,6)	0,66 [0,26; 1,67]	p=0,5776; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	<20%	165	13 (7,9)	168	15 (8,9)	0,88 [0,43; 1,80]	
IM103008	≥20%	30	0 (0,0)	18	0 (0,0)		
IM103027	≥20%	1	0 (0,0)	6	0 (0,0)		
IM103008	keine Angabe	5	0 (0,0)	5	1 (20,0)	0,33 [0,02; 6,65]	
IM103027	keine Angabe	9	0 (0,0)	10	0 (0,0)		

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Malignitäten liegt keine signifikante Interaktion (p=0,5776; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und PRA vor.



Tabelle 4-146: Ergebnisse für Malignitäten stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	Afrika	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)		
IM103027	Afrika	1	0 (0,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	3 (5,0)	54	3 (5,6)	0,90 [0,19; 4,27]	
IM103027	Europa	85	5 (5,9)	88	9 (10,2)	0,58 [0,20; 1,65]	
IM103008	Nordamerika	96	3 (3,1)	98	5 (5,1)	0,61 [0,15; 2,49]	p=0,9660; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	Nordamerika	41	5 (12,2)	46	5 (10,9)	1,12 [0,35; 3,60]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	1 (3,0)	34	1 (2,9)	1,03 [0,07; 15,80]	
IM103027	Asien/ Pazifik	1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	0 (0,0)	33	3 (9,1)	0,13 [0,01; 2,45]	
IM103027	Südamerika	47	2 (4,3)	50	1 (2,0)	2,13 [0,20; 22,70]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Malignitäten liegt keine signifikante Interaktion (p=0,9660; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Region vor.

#### 4.3.1.3.2.13 Infektionen

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Infektionen stratifiziert nach Alter zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<50 Jahre	149	122 (81,9)	129	107 (82,9)	0,99 [0,89; 1,10]	
IM103027	<50 Jahre	49	41 (83,7)	54	43 (79,6)	1,05 [0,88; 1,26]	p=0,7782; I <sup>2</sup> =0%
IM103008	≥50 Jahre	77	63 (81,8)	92	71 (77,2)	1,06 [0,91; 1,24]	
IM103027	≥50 Jahre	126	105 (83,3)	130	108 (83,1)	1,00 [0,90; 1,12]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Infektionen liegt keine signifikante Interaktion (p=0,7782; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Alter vor.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Infektionen stratifiziert nach Geschlecht zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	weiblich	80	71 (88,8)	56	44 (78,6)	1,13 [0,96; 1,32]	p=0,6945; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	weiblich	46	40 (87,0)	68	61 (89,7)	0,97 [0,84; 1,11]	
IM103008	männlich	146	114 (78,1)	165	134 (81,2)	0,96 [0,86; 1,08]	
IM103027	männlich	129	106 (82,2)	116	90 (77,6)	1,06 [0,93; 1,20]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Infektionen liegt keine signifikante Interaktion (p=0,6945; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Geschlecht vor.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Infektionen stratifiziert nach PRA zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	<20%	191	157 (82,2)	198	159 (80,3)	1,02 [0,93; 1,13]	p=0,6259; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	<20%	165	136 (82,4)	168	139 (82,7)	1,00 [0,90; 1,10]	
IM103008	≥20%	30	23 (76,7)	18	15 (83,3)	0,92 [0,69; 1,22]	
IM103027	≥20%	1	1 (100,0)	6	3 (50,0)	1,50 [0,50; 4,46]	
IM103008	keine Angabe	5	5 (100,0)	5	4 (80,0)	1,22 [0,73; 2,06]	
IM103027	keine Angabe	9	9 (100,0)	10	9 (90,0)	1,10 [0,84; 1,45]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Infektionen liegt keine signifikante Interaktion (p=0,6259; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und PRA vor.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Infektionen stratifiziert nach Region zu Monat 36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Belatacept-LI		Ciclosporin A		RR [95%-KI]	Interaktion
		N	n (%)	N	n (%)		
IM103008	Afrika	1	1 (100,0)	2	1 (50,0)	1,50 [0,38; 6,00]	
IM103027	Afrika	1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Europa	60	51 (85,0)	54	40 (74,1)	1,15 [0,95; 1,39]	
IM103027	Europa	85	69 (81,2)	88	71 (80,7)	1,01 [0,87; 1,16]	
IM103008	Nordamerika	96	80 (83,3)	98	79 (80,6)	1,03 [0,91; 1,18]	p=0,7949; I <sup>2</sup> =0%
IM103027	Nordamerika	41	33 (80,5)	46	36 (78,3)	1,03 [0,83; 1,27]	
IM103008	Asien/ Pazifik	33	27 (81,8)	34	29 (85,3)	0,96 [0,78; 1,19]	
IM103027	Asien/ Pazifik	1	1 (100,0)	0	0 (-)		
IM103008	Südamerika	36	26 (72,2)	33	29 (87,9)	0,82 [0,65; 1,04]	
IM103027	Südamerika	47	42 (89,4)	50	44 (88,0)	1,02 [0,88; 1,17]	

KI: Konfidenzintervall; LI: less intensive regimen; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt Infektionen liegt keine signifikante Interaktion (p=0,7949; I<sup>2</sup>=0%) zwischen Behandlung und Region vor.

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

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

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

#### **Mortalität**

In der Studie IM103008 traten bis zu Monat 36 weniger Todesfälle unter Belatacept-LI als unter Ciclosporin A auf (4,4% gegenüber 6,8%). In der Studie IM103027 war die Zahl der Todesfälle bis Monat 36 in den Armen Belatacept-LI (8,6%) und Ciclosporin A (9,2%) in etwa ausgeglichen. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,65 [0,30; 1,42];  $p=0,2813$ ) als auch in der Studie IM103027 (0,93 [0,48; 1,80];  $p=0,8244$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Langzeitergebnisse der Studie IM103008 bis Monat 84 zeigten numerisch einen Überlebensvorteil von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A (7,1% vs. 11,3%). Das HR [95%-KI]: 0,55 [0,30; 1,04];  $p=0,062$  war nicht statistisch signifikant, dennoch signalisiert es ein deutlich höheres Überleben unter Belatacept-LI. In Studie IM103027 waren die ereignisfreien Raten bis Monat 84 in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (HR [95%-KI]: 1,10 [0,68; 1,80];  $p=0,692$ ). Die Kaplan-Meier-Schätzung in Studie IM103008 zeigt eine deutlich höher liegende Überlebenskurve und somit Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Belatacept-LI verglichen mit Ciclosporin A.

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Mortalität zu Monat 36 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Belatacept-LI und Ciclosporin A (RR [95%-KI]: 0,80 [0,48; 1,32]), weist aber einen klaren Trend zur Reduktion des Mortalitätsrisikos zugunsten von Belatacept-LI auf. Während zu Monat 36 eine homogene Datenlage ( $p=0,4986$ ;  $I^2=0\%$ ) vorliegt, zeigen sich die Ergebnisse der Studien IM103008 und IM103027 zu Monat 84 (HR [95%-KI]: 0,85 [0,58; 1,24];  $p=0,399$ ) heterogen, was eine meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudien aufgrund der limitierten Interpretierbarkeit eines zusammenfassenden Schätzers nicht sinnvoll erscheinen lässt. Die Punktschätzer sind gegenläufig, der entsprechende Heterogenitätstest hat einen p-Wert von 0,0853 und das Maß für statistische Heterogenität zeigt eine moderate bis starke Heterogenität an ( $I^2=66,2\%$ ). Es ist nochmals anzumerken, dass in der Studie IM103008 (Patienten mit SCD-Transplantat) deutlich mehr Patienten in der Belatacept-LI-Behandlungsgruppe überlebten als im Vergleichsarm. In dieser Patientengruppe wurde das Mortalitätsrisiko mit Belatacept-LI gegenüber dem Vergleichsarm um 45% reduziert.

## Transplantatverlust

Generell ist die Inzidenz eines Transplantatverlustes in der Studie IM103027 aufgrund der erweiterten Spenderkriterien (ECD) höher als in Studie IM103008, in der die Transplantate Standardkriterien (SCD) entsprachen. Das RR [95%-KI] zeigt in Studie IM103008 (0,88 [0,36; 2,12];  $p=0,7763$ ) sowie in Studie IM103027 (0,96 [0,55; 1,67];  $p=0,8852$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Während des gesamten Studienverlaufs bis Monat 84 erlitten unter Belatacept-LI weniger Patienten Transplantatverlust als unter Ciclosporin A (IM103008: 4,9% vs. 8,1%; IM103027: 13,1% vs. 16,3%). Das HR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,55 [0,26; 1,16];  $p=0,109$ ) als auch in der Studie IM103027 (0,75 [0,44; 1,30];  $p=0,306$ ) die Tendenz zu einem geringeren Risiko für Transplantatverlust unter Belatacept-LI verglichen mit Ciclosporin A. Die Kaplan-Meier-Schätzungen zeigen in beiden Studien eine deutlich höhere ereignisfreie Rate unter Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A. Die Meta-Analysen für den Endpunkt Transplantatverlust zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,94 [0,59; 1,50]) als auch zu Monat 84, bei homogener Datenlage, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Im Langzeitvergleich zeichnet sich aber ein klarer Trend zu weniger Transplantatverlusten unter Belatacept-LI ab (HR [95%-KI]: 0,67 [0,43; 1,04];  $p=0,076$ ).

Die Kaplan-Meier-Schätzung aus der Kombination beider Studien zeigt eine höhere ereignisfreie Rate unter Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A.

## Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert)

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit Tod oder Transplantatverlust bis Monat 36 unter Belatacept-LI niedriger als unter Ciclosporin A (IM103008: 8,0% vs. 11,3%; IM103027: 17,7% vs. 20,1%). Das RR [95%-KI] zeigt in Studie IM103008 (0,70 [0,40; 1,25];  $p=0,2331$ ) sowie in Studie IM103027 (0,88 [0,57; 1,35];  $p=0,5634$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Während des gesamten Studienverlaufs der Studie IM103008 bis Monat 84 lag der Anteil an Patienten mit Tod oder Transplantatverlust unter Ciclosporin A (18,1%) höher als unter Belatacept-LI (11,5%), und das HR [95%-KI]: 0,57 [0,35; 0,93];  $p=0,023$  belegt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A im Sinne einer Risikoreduktion von 43%. In der Studie IM103027 zeigen sich bis Monat 84 in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Ereignisraten (HR [95%-KI]: 0,92 [0,63; 1,35];  $p=0,670$ ). Die Kaplan-Meier-Schätzung der Studie IM103008 zeigt ein deutlich verlängertes Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert) unter Belatacept-LI verglichen mit Ciclosporin A. Darüber hinaus ist in beiden Studien gut erkennbar, dass die Überlebenskurven des Behandlungsarms Belatacept-MI (dessen Dosierungsregime sich von LI nur während der Anfangsphase der Studien unterscheidet) sehr ähnlich verlaufen wie diejenigen des Behandlungsarms Belatacept-LI. Dieses Ergebnis unterstreicht nochmals den signifikanten Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin A und die Robustheit des im Belatacept-LI-Arm beobachteten Behandlungsunterschieds.

Die Meta-Analysen für den kombinierten Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,81 [0,58; 1,15]), als auch zu Monat 84 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Im Langzeitvergleich zeichnet sich aber ein klarer Trend zu weniger Todesfällen oder Transplantatverlusten unter Belatacept-LI ab (Meta-Analyse: HR [95%-KI]: 0,77 [0,57; 1,04];  $p=0,082$ ). Während zu Monat 36 von einer homogenen Datenlage auszugehen ist, zeigt sich die Datenlage über die maximale Behandlungsdauer einschließlich der LTE-Phase (bis Monat 84) heterogen (Heterogenitätstest:  $p=0,1300$ ;  $I^2=56,4\%$ ). Eine meta-analytische Zusammenfassung der Effektschätzer aus den Einzelstudien ist aufgrund der vorliegenden Heterogenität nicht interpretierbar. Es nochmals hervorzuheben, dass in der Studie IM103008 (Patienten mit SCD-Transplantat) unter Belatacept-LI eine deutliche und statistisch signifikante Verlängerung des Patienten- und Transplantatüberlebens gegenüber Ciclosporin A nachgewiesen werden konnte. Das Risiko reduzierte sich mit Belatacept um 43% gegenüber dem Vergleichsarm.

### **Nierenfunktion (mGFR und cGFR)**

#### ***mGFR***

Die mGFR lag in der Studie IM103008 zu Monat 24 unter Belatacept-LI im Mittel um 18,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-KI: [12,9; 24,1];  $p<0,001$ ) höher als unter Ciclosporin A. Die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g [95%-KI]: 0,66 [0,45; 0,86] zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI, welcher wegen Überschreiten der unteren KI-Grenze von 0,2 zudem als klinisch relevant gesehen wird. In der Studie IM103027 lag die mGFR unter Belatacept-LI im Mittel um 4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-KI: [-1,0; 10,5];  $p=0,108$ ) höher als unter Ciclosporin A. Hier zeigt das Hedges' g [95%-KI]: 0,18 [-0,05; 0,42] keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Meta-Analyse für die mGFR deutet darauf hin, dass die Effektschätzer der Studien IM103008 und IM103027 heterogen sind ( $p$ -Wert des Interaktionstest=0,0032). Es wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet, da in der Studie IM103027 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

#### ***cGFR***

Die cGFR lag unter Belatacept-LI während der gesamten Beobachtungsphase in beiden Studien deutlich höher als unter Ciclosporin A. Zu Monat 36 betrug der Unterschied Belatacept-LI vs. Ciclosporin A in der Studie IM103027 im Mittel 10,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-KI [5,0; 16,5]), in Studie IM103008 im Mittel sogar 21,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95%-KI: [16,0; 26,6]). Das Hedges' g [95%-KI] zeigt einen statistisch signifikanten und zudem klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI (IM103008: 0,84 [0,62; 1,05]; IM103027: 0,45 [0,22; 0,68]). Die Meta-Analysen für die cGFR zu Monat 36, 60 bzw. 84 deuten ebenfalls darauf hin, dass die Effektschätzer der beiden Studien heterogen sind ( $p$ -Werte der Interaktionstests=0,016; 0,003 bzw. 0,0016), was auf den ausgeprägten Effekt in

der Studie IM103008 zurückzuführen ist. Es wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet. Trotzdem kann man von deutlich gleichgerichteten Effekten sprechen, denn auch nach 84 Monaten belegt das Hedges' g [95%-KI] in Studie IM103008 (1,10 [0,81; 1,40]) sowie in Studie IM103027 (0,41 [0,09; 0,72]) einen statistisch signifikanten Vorteil von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A.

### **Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5**

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 bis Monat 36 unter Belatacept-LI deutlich niedriger als unter Ciclosporin A (IM103008: 10% vs. 20,3%; IM103027: 27,1% vs. 44,1%). Das RR [95%-KI] belegt sowohl in Studie IM103008 (0,49 [0,29; 0,83];  $p=0,0073$ ) als auch in Studie IM103027 (0,62 [0,45; 0,84];  $p=0,0027$ ) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI.

Während des gesamten Studienverlaufs bis Monat 84 erlitten in beiden Studien deutlich weniger Patienten unter Belatacept-LI eine Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 als unter Ciclosporin A (IM103008: 23,5% vs. 44,8%; IM103027: 56,6% vs. 71,7%). Das HR [95%-KI] belegt in beiden Studien einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI (IM103008: 0,44 [0,32; 0,62];  $p<0,001$  bzw. IM103027: 0,60 [0,46; 0,78];  $p<0,001$ ). Die Kaplan-Meier-Schätzungen verweisen auf deutlich höhere ereignisfreie Raten unter Belatacept-LI als unter Ciclosporin A. Die Meta-Analysen für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]) als auch zu Monat 84 (HR [95%-KI]: 0,54 [0,44; 0,66];  $p<0,001$ ) hoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Während des gesamten Studienverlaufs fielen unter Belatacept-LI (37,9%) wesentlich weniger Patienten als unter Ciclosporin A (57,0%) in das kritische CKD-Stadium 4/5 ( $cGFR<30$ ).

Während zum Zeitpunkt 36 Monate von einer homogenen Datenlage ausgegangen werden kann, zeigen sich in den Langzeitdaten der Studien IM103008 und IM103027 zwar gleichgerichtete Effekte, die jedoch in ihrer Effektstärke heterogen sind (Heterogenitätstest:  $p=0,1509$ ;  $I^2=51,5\%$ ). Eine separate Betrachtung der Patienten mit SCD- und ECD-Transplantat erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll.

Es zeigt sich, dass der Vorteil von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A nicht durch die Gruppe der jüngeren Patienten (Alter  $<50$  Jahre), sondern insbesondere innerhalb der älteren Patientengruppe (Alter  $\geq 50$  Jahre) begründet ist. Das RR [95%-KI] in der Subgruppe „Alter  $\geq 50$  Jahre“ belegt sowohl in Studie IM103008 (0,33 [0,13; 0,83]) als auch in Studie IM103027 (0,55 [0,39; 0,77]) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. Auch in der Subgruppe „Alter  $<50$  Jahre“ werden tendenziell weniger Ereignisse unter Belatacept-LI beobachtet (IM103008: 0,62 [0,33; 1,19]; IM103027: 0,98 [0,43; 2,22]).

Die Ergebnisse des Cox-Proportional Hazards Modell bestätigen, dass sich der Trend bis Monat 84 fortsetzt. In der Subgruppe „Alter  $\geq 50$  Jahre“ ist der Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen hoch signifikant (IM103008: HR [95%-KI] 0,37 [0,21; 0,63];  $p < 0,001$ ; IM103027: HR [95%-KI] 0,60 [0,44; 0,80],  $p < 0,001$ ). In der Subgruppe „Alter <50 Jahre“ ist der Unterschied in Studie IM103008 signifikant (HR [95%-KI] 0,52 [0,34; 0,80];  $p = 0,002$ ) und in Studie IM103027 werden tendenziell weniger Ereignisse unter Belatacept-LI beobachtet (HR [95%-KI] 0,59 [0,34; 1,02];  $p = 0,058$ ).

### **Kardioresnale Erkrankungen**

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit kardioresnaler Erkrankung bis Monat 36 unter Belatacept-LI und Ciclosporin A ausgeglichen. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,90 [0,54; 1,52];  $p = 0,7011$ ) als auch in der Studie IM103027 (0,91 [0,60; 1,39];  $p = 0,6698$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bis Monat 84 stieg der Anteil an Patienten mit kardioresnaler Erkrankung in der Studie IM103008 unter Belatacept-LI weniger stark an als unter Ciclosporin A (14,2% vs. 18,6%). Das HR [95%-KI]: 0,70 [0,44; 1,11];  $p = 0,127$  war nicht statistisch signifikant. Auch in der Studie IM103027 zeigt das HR [95%-KI]: 0,93 [0,64; 1,35];  $p = 0,718$  keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Schätzung verweist in beiden Studien auf etwas höhere ereignisfreie Raten unter Belatacept-LI als unter Ciclosporin A. Die Meta-Analysen für den Endpunkt Kardioresnale Erkrankungen zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,91 [0,66; 1,26]), als auch zu Monat 84 (HR [95%-KI]: 0,83 [0,62; 1,11]) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Kaplan-Meier-Schätzung aus der Kombination beider Studien zeigt unter Belatacept-LI beständig höhere ereignisfreie Raten als unter Ciclosporin A.

### **Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bis Monat 36 unter Belatacept-LI und Ciclosporin A ausgeglichen. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,89 [0,39; 2,05];  $p = 0,7826$ ) als auch in der Studie IM103027 (0,67 [0,27; 1,69];  $p = 0,3944$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch während der Extensionsphase bis Monat 84 sind die Anteile an Patienten mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das HR [95%-KI] war in der Studie IM103008 (0,74 [0,35; 1,54];  $p = 0,415$ ) sowie in der Studie IM103027 (0,98 [0,50; 1,93];  $p = 0,961$ ) nicht statistisch signifikant. In beiden Studien zeigen die Kaplan-Meier-Schätzungen ähnliche ereignisfreie Raten unter Belatacept-LI und Ciclosporin A. Die Meta-Analysen für den Endpunkt Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zeigen sowohl zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,78 [0,42; 1,45]), als auch zu Monat 84 (HR [95%-KI]: 0,86 [0,52; 1,41];  $p = 0,555$ ), bei homogener Datenlage, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Kaplan-Meier-Schätzung aus der Kombination beider Studien zeigt vergleichbare ereignisfreie Raten unter Belatacept-LI und Ciclosporin A.



Für den Endpunkt Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Monat 36) zeigt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Transplantatempfänger ( $p=0,0865$ ;  $I^2=66\%$ ). Sowohl in der Studie IM103008 als auch in der Studie IM103027 gibt es unter Belatacept-LI in der Subgruppe  $<50$  Jahre eine Tendenz zu mehr kardiovaskulären Ereignissen, während es in der Subgruppe  $\geq 50$  Jahre eine Tendenz zu mehr kardiovaskulären Ereignissen unter Ciclosporin A gibt. Die Effektschätzer der beiden Studien waren jedoch in allen Subgruppen nicht statistisch signifikant.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36 (PCS und MCS)

### PCS

Hinsichtlich des Summenscores körperliches Wohlbefinden (PCS) ist die adjustierte mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert unter Belatacept-LI durchweg höher als unter Ciclosporin A. Die Studie IM103008 verweist sowohl zu Monat 36 (MWD [95%-KI]: 1,6 [-0,2; 3,3];  $p=0,077$ ) als auch zu Monat 60 (MWD [95%-KI]: 3,6 [0,2; 7,1];  $p=0,039$ ) auf einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. Auch in der Studie IM103027 ist der Effekt zu Monat 36 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,6 [0,5; 4,7];  $p=0,015$ ). Zu Monat 60 liegt ebenfalls ein Vorteil für Belatacept-LI vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (MWD [95%-KI]: 1,5 [-2,8; 5,8];  $p=0,486$ ).

In der Meta-Analyse des PCS verweist der Gesamtschätzer sowohl zu Monat 36 (Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,21 [0,06; 0,36]) als auch zu Monat 60 (0,20 [0,0013; 0,4];  $p=0,0485$ ) auf einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. Es liegt keine statistische Heterogenität vor.

### MCS

Beim Summenscore psychisches Wohlbefinden (MCS) liegt in der Studie IM103008 zu Monat 36 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept-LI vor (MWD [95%-KI]: 2,5 [0,4; 4,5];  $p=0,019$ ). Zu Monat 60 sowie in der Studie IM103027 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In der Meta-Analyse des MCS zu Monat 36 liegt keine statistische Heterogenität vor, und der Gesamtschätzer (Hedges'  $g$  [95%-KI]: 0,14 [-0,03; 0,32]) zeigt eine Tendenz zugunsten von Belatacept-LI. Die Meta-Analyse zu Monat 60 deutet darauf hin, dass die Effektschätzer der beiden Studien heterogen sind ( $p$ -Werte des Interaktionstests=0,1391) und es wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet.

## Unerwünschte Ereignisse

Bis Monat 36 hatten in beiden Studien fast alle Patienten ( $>99\%$ ) mindestens ein unerwünschtes Ereignis, weshalb es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen gab. In der Studie IM103008 ist der Anteil an Patienten mit

schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (58% vs. 68,3%) und der Anteil an Studienabbrüchen aufgrund eines unerwünschten Ereignis (7,1% vs. 14,5%) unter Belatacept-LI jeweils deutlich niedriger als unter Ciclosporin A. Das RR [95%-KI] belegt sowohl bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (0,85 [0,74; 0,98];  $p=0,0240$ ) als auch bei den Studienabbrüchen (0,49 [0,28; 0,87];  $p=0,0140$ ) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. Außerdem zeigt sich unter Belatacept-LI eine Tendenz zu weniger Todesfällen aufgrund eines unerwünschten Ereignis im Vergleich zu Ciclosporin A (2,2% vs. 5%). In der Studie IM103027 waren die Anteile an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (80% vs. 79,3%), an Studienabbrüchen aufgrund eines unerwünschten Ereignis (20,6% vs. 23,9%) sowie an Todesfällen aufgrund eines unerwünschten Ereignis (4,6% vs. 5,4%) unter Belatacept-LI und Ciclosporin A vergleichbar.

Fast alle Patienten (>99%) hatten im Verlauf der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In der Studie IM103008 trat unter Belatacept-LI (6,3 Patientenjahren) das erste unerwünschte Ereignis im Mittel früher auf als unter Ciclosporin A (9,6 Patientenjahren); in der Studie IM103027 hingegen unter Belatacept-LI (5,6 Patientenjahren) im Mittel deutlich später als unter Ciclosporin A (1,5 Patientenjahren). Das Incidence Rate Ratio (IRR) [95%-KI] zeigt in der Studie IM103008 einen statistisch signifikanten Vorteil von Ciclosporin A (1,57 [1,30; 1,89]), in der Studie IM103027 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Belatacept-LI (0,25 [0,21; 0,31]). Die Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Extensionsphase bis Monat 84 sind mit Vorsicht zu interpretieren, da in die Statistik der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse alle Schweregrade einbezogen werden und nur die Zeitspanne bis zum ersten unerwünschten Ereignis eingeht. Diese kann im Allgemeinen sehr kurz sein.

Im Langzeitvergleich bis Monat 84 ist der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Studie IM103008 unter Belatacept-LI deutlich niedriger als unter Ciclosporin A (68,6% vs. 76,0%). Es ist eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahren) im Behandlungsarm Belatacept-LI zu erkennen (24,7% vs. 39,6%). Das IRR [95%-KI] zeigt in der Studie IM103008 (0,62 [0,50; 0,77]) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI. In der Studie IM103027 zeigt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (1,03 [0,83; 1,29]).

Die Meta-Analysen für die Gesamtrate schwerwiegende unerwünschten Ereignisse bzw. Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zu Monat 36 deuten darauf hin, dass die Effektschätzer der beiden Studien heterogen sind ( $p$ -Werte der Interaktionstests=0,0453 bzw. 0,1071), was auf den ausgeprägten Effekt zugunsten von Belatacept-LI in der Studie IM103008 zurückzuführen ist. Für die Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zu Monat 36 wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet. Außerdem lässt sich ein Trend zu weniger Todesfällen aufgrund unerwünschter Ereignisse auf Seiten Belatacept-LI erkennen (RR [95%-KI]: 0,64 [0,32; 1,27]). Die Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

zeigt - wie auch in den Einzelstudien - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,99; 1,01]).

### **Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)**

In der Studie IM103008 war der Anteil an Patienten mit PTDM bis Monat 36 unter Belatacept-LI etwas geringer als unter Ciclosporin A (8,9% vs. 11,8%), in Studie IM103027 war dieser in beiden Gruppen ausgeglichen (10,3% vs. 10,2%). Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,76 [0,40; 1,44];  $p=0,3941$ ) als auch in der Studie IM103027 (1,01 [0,49; 2,10];  $p=0,9739$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In der Studie IM103008 wurde PTDM auch in der Extensionsphase bis Monat 84 tendenziell bei weniger Patienten im Behandlungsarm Belatacept-LI (10,7%) als unter Ciclosporin A (12,4%) festgestellt. In der Studie IM103027 waren die Anteile an Patienten mit PTDM unter Belatacept-LI (13,2%) und unter Ciclosporin A (13,6%) vergleichbar. Auch im Langzeitvergleich zeigt das IRR [95%-KI] sowohl in der Studie IM103008 (0,71 [0,38; 1,34]) als auch in der Studie IM103027 (0,84 [0,43; 1,65]) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Meta-Analyse für den Endpunkt PTDM zu Monat 36 zeigt eine Tendenz zu weniger Ereignissen im Behandlungsarm Belatacept-LI (RR [95%-KI]: 0,86 [0,53; 1,39]). Auch in der Meta-Analyse zu Monat 84 wird eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre) im Behandlungsarm Belatacept-LI sichtbar. Der Unterschied zwischen den Gruppen Belatacept-LI und Ciclosporin A ist jedoch nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 0,77 [0,48; 1,22]).

Für den Endpunkt PTDM (zu Monat 36) zeigt sich ein Hinweis auf eine signifikante Interaktion ( $p=0,0920$ ;  $I^2=65\%$ ) zwischen Behandlung und Geschlecht. Sowohl in der Studie IM103008 als auch in der Studie IM103027 zeigt sich in der Subgruppe „weiblich“ ein klarer Trend zu weniger PTDM-Ereignissen unter Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A. In der Subgruppe „männlich“ ist kein Trend sichtbar. Die Effektschätzer der beiden Studien waren jedoch in allen Subgruppen nicht statistisch signifikant.

### **Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)**

In beiden Studien erlitten bis Monat 36 jeweils zwei Patienten (IM103008: 0,9%; IM103027: 1,1%) unter Belatacept-LI ein unerwünschtes Ereignis, das PTLD zugeordnet wurde. Unter Ciclosporin A wurden keine Ereignisse berichtet. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (4,89 [0,24; 101,28];  $p=0,3047$ ) als auch in der Studie IM103027 (5,26 [0,25; 108,71];  $p=0,2830$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bis Monat 84 wurde in der Studie IM103008 noch bei einem weiteren Patient aus dem Behandlungsarm Ciclosporin A PTLD festgestellt. In der Studie IM103027 wurden bis Monat 84 insgesamt bei 5 Patienten (2,9%) unter Belatacept-LI sowie einem Patient (0,5%) unter Ciclosporin A PTLD berichtet. Auch im Langzeitvergleich zeigt das IRR [95%-KI] sowohl in der Studie IM103008 (1,68 [0,15; 18,56]) als auch in der Studie IM103027 (4,44 [0,52; 38,04]) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Meta-Analysen für den Endpunkt PTLD zeigen - wie auch in den Einzelstudien - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Belatacept-LI und Ciclosporin A (Monat 36: RR [95%-KI]: 5,07 [0,59; 43,2]; Monat 84: IRR [95%-KI]: 2,89 [0,58; 14,30]).

### **Malignitäten**

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit malignem Neoplasma bis Monat 36 unter Belatacept-LI etwas geringer als unter Ciclosporin A (IM103008: 3,1% vs. 5,4%; IM103027: 7,4% vs. 8,2%). Das RR [95%-KI] zeigt in Studie IM103008 (0,57 [0,23; 1,42]; p=0,2284) sowie in Studie IM103027 (0,91 [0,45; 1,86]; p=0,7984) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In der Studie IM103008 wurde auch in der Extensionsphase bis Monat 84 tendenziell bei weniger Patienten im Behandlungsarm Belatacept-LI (8,4%) ein malignes Neoplasma als unter Ciclosporin A (11,3%) festgestellt. In der Studie IM103027 waren die Anteile an Patienten mit malignem Neoplasma unter Belatacept-LI (14,9%) und unter Ciclosporin A (14,1%) vergleichbar. Auch im Langzeitvergleich zeigt das IRR [95%-KI] sowohl in der Studie IM103008 (0,62 [0,34; 1,13]) als auch in der Studie IM103027 (0,88 [0,51; 1,52]) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Meta-Analysen für den Endpunkt Malignitäten zeigen eine Tendenz zu weniger Ereignissen im Behandlungsarm Belatacept-LI. Es ergeben sich zu Monat 36 (RR [95%-KI]: 0,76 [0,43; 1,34]) als auch in der Extensionsphase zu Monat 84 (IRR [95%-KI]: 0,75 [0,50; 1,13]) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Belatacept-LI und Ciclosporin A.

### **Infektionen**

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit Infektionen bis Monat 36 unter Belatacept-LI und Ciclosporin A ausgeglichen. Das RR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (1,02 [0,93; 1,11]; p=0,7220) als auch in der Studie IM103027 (1,02 [0,92; 1,12]; p=0,7324) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch im Langzeitvergleich bis Monat 84 sind die Anteile an Patienten mit Infektionen in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. In beiden Studien ist eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre) im Behandlungsarm Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A zu erkennen (IM103008: 74,0 vs. 78,5; IM103027: 91,9 vs. 108). Das IRR [95%-KI] zeigt sowohl in der Studie IM103008 (0,94 [0,77; 1,15]) als auch in der Studie IM103027 (0,85 [0,68; 1,06]) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Meta-Analyse zu Monat 36 für den Endpunkt Infektionen zeigt - wie auch in den Einzelstudien - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Belatacept-LI und Ciclosporin A (RR [95%-KI]: 1,02 [0,95; 1,08]).

In der Meta-Analyse zu Monat 84 wird eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre) im Behandlungsarm Belatacept-LI sichtbar. Der Unterschied zwischen den Gruppen

Belatacept-LI und Ciclosporin A ist jedoch nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 0,90 [0,78; 1,04]).

### Sensitivitätsanalysen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Durch direkte Standardisierung bezüglich des Patientenalters werden theoretische Studienergebnisse ermittelt, die sich anhand der in Deutschland zu Grunde gelegenen Altersverteilung (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013) ergeben würden. Dabei kann von einer guten Übertragbarkeit gesprochen werden, wenn der standardisierte Effektschätzer robust ist, d. h. gut mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer übereinstimmt ( $RR_w \approx RR$ ), oder sogar eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI ( $RR_w < RR$ ) hervorruft. Letzterer Fall schließt nämlich aus, dass durch direkte Standardisierung eine Verschlechterung des Effektes entstände.

Tabelle 4-151: Übersicht der Ergebnisse aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter

Endpunkt	Patienten- gruppe	RR [95%-KI]*	Standardisierung für Alter**
			RR <sub>w</sub> [95%-KI]
Mortalität	SCD	0,65 [0,3; 1,42]	0,65 [0,29; 1,49]
	ECD	0,93 [0,48; 1,8]	0,7 [0,33; 1,48]
Transplantatverlust	SCD	0,88 [0,36; 2,12]	0,7 [0,28; 1,74]
	ECD	0,96 [0,55; 1,67]	0,87 [0,44; 1,72]
Patienten- und Transplantatüberleben	SCD	0,7 [0,4; 1,25]	0,65 [0,35; 1,2]
	ECD	0,88 [0,57; 1,35]	0,83 [0,51; 1,36]
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5	SCD	0,49 [0,29; 0,83]	0,48 [0,27; 0,84]
	ECD	0,62 [0,45; 0,84]	0,62 [0,44; 0,87]
Kardiorenale Erkrankungen	SCD	0,9 [0,54; 1,52]	0,88 [0,51; 1,52]
	ECD	0,91 [0,6; 1,39]	0,82 [0,51; 1,32]
Gesamtrate UE	SCD	1,00 [0,99; 1,02]	1,01 [0,99; 1,02]
	ECD	0,99 [0,98; 1,01]	0,99 [0,96; 1,01]
Gesamtrate SUE	SCD	0,85 [0,74; 0,98]	0,87 [0,76; 1,00]
	ECD	1,01 [0,91; 1,12]	0,98 [0,88; 1,09]
Studienabbrüche aufgrund UE	SCD	0,49 [0,28; 0,87]	0,48 [0,26; 0,9]
	ECD	0,86 [0,58; 1,27]	0,99 [0,63; 1,56]
Todesfälle aufgrund UE	SCD	0,44 [0,16; 1,26]	0,49 [0,16; 1,51]
	ECD	0,84 [0,34; 2,08]	0,5 [0,18; 1,38]

\*Effekte ohne Standardisierung;  
\*\*standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) -

Endpunkt	Patienten- gruppe	RR [95%-KI]*	Standardisierung für Alter** RR <sub>w</sub> [95%-KI]
Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD Transplantat standardisiert. RR relatives Risiko; RR <sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko			

Anhand einer direkten Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter konnte gezeigt werden, dass die Effekte von Belatacept unter Berücksichtigung der Altersstruktur der in Deutschland transplantierten Patientenpopulation robust sind, d. h. im Wesentlichen unverändert bleiben (Tabelle 4-151).

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

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

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

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

Trifft nicht zu.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt*

**analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Trifft nicht zu.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-152: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trifft nicht zu.

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

Tabelle 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.



Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-156: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Trifft nicht zu.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

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

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

Trifft nicht zu.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-157: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Tabelle 4-158: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-159: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Trifft nicht zu.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Trifft nicht zu.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Trifft nicht zu.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

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

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

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

Trifft nicht zu.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

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

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

Trifft nicht zu.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-160: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Trifft nicht zu.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Trifft nicht zu.

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

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Trifft nicht zu.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Trifft nicht zu.

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

#### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind RCTs und entsprechen der Evidenzstufe Ib (14). Die Studien beinhalten direkte Vergleiche zur zVT Ciclosporin A, ein Immunsuppressivum aus der Klasse der CNI.

In diesem Dossier wurde der medizinische Nutzen von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A basierend auf einer Meta-Analyse der beiden Zulassungsstudien IM103008 und IM103027 dargelegt und damit die positive Risiko-Nutzen-Bewertung der Zulassungsbehörden auf höchster Evidenzstufe untermauert.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern und der systematischen bibliographischen Literaturrecherche bestätigt (Abschnitt 4.3.1.1.3).

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

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

Alle Analysen wurden auf der Basis der ITT-Population mit der Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung vorgenommen. Für die Endpunkte gemessene und errechnete GFR konnten nur die Patienten in die Analyse einbezogen werden, für die noch ein Wert zum untersuchten Zeitpunkt vorlag. Dadurch ergibt sich ein Anteil an Patienten der in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, welcher zwischen den Behandlungsarmen aber vergleichbar war. Eine strukturelle Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen machte eine mögliche Verzerrung unwahrscheinlich. Die plausible Ersetzung fehlender Werte, die innerhalb der Einzelstudien durch Sensitivitätsanalysen als robust bestätigt wurden, erlaubte valide Aussagen bezüglich der Parameter zur gemessenen und errechneten GFR.

Die verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Nach dem Patientenüberleben stellt das Transplantatüberleben den bedeutendsten morbiditätsbezogenen patientenrelevanten Endpunkt dar. Gleiches gilt konsequenterweise für die Zusammenfassung dieser Endpunkte zu einem kombinierten Endpunkt, dem kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkt Tod und Verlust des Transplantats. Im Mittelpunkt heutiger Behandlungsansätze steht der langfristige Erhalt der Nierenfunktion. Die Funktion einer Transplantatniere lässt sich zuverlässig mit der gemessenen oder der errechneten GFR abbilden. Bei der GFR handelt es sich zum einen um einen validen Surrogatparameter (siehe Bewertung bei Sawicki (81) zur GFR in der Hypertensiologie) sowie zusätzlich um einen klinisch- und patientenrelevanten Endpunkt in der Immunsuppression nach Nierentransplantation. Der Abfall der GFR ist direkt



mit dem Nachlassen der Nierenfunktion assoziiert, wodurch die klinische Relevanz der GFR unbestritten ist. Die Werte der GFR entscheiden aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über die weitere Therapie, z. B. über nötige Therapieveränderungen bis hin zur Redialyse bei definierten GFR-Werten (z. B. (23)). Darüber hinaus gilt eine niedrige GFR als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtsterblichkeit (18). Des Weiteren gilt die GFR inzwischen als der verlässlichste und robusteste Parameter der frühen Post-Transplantations-Phase im Hinblick auf das Langzeitüberleben des Transplantats (18, 19, 21-23); auch bei pädiatrischer Transplantation (z. B. (25)). Auch zeigten Untersuchungen zur Lebensqualität unter Nutzung unterschiedlicher Messmethoden, dass die GFR direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, weswegen sie als patientenrelevant einzustufen ist (25, 26). Daher ist die GFR in jeder der gewählten Operationalisierungen als valider und patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten (siehe auch Diskussion zur Patientenrelevanz der Endpunkte in Kapitel 4.2.5.2).

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität stellen patientenrelevante Endpunkte in der Transplantationsmedizin dar, da sie die Haupttodesursache nach Nierentransplantation (bei funktionierendem Transplantat) sind. Zum kardiovaskulären Risiko tragen zum einen die Vorgeschichte der nephrologischen Patienten mit Anämie, Hypertonie und gestörtem Mineralstoffwechsel bei, zum anderen auch die CNI, da sie zusätzlich die Nierenfunktion einschränken sowie direkt das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (27).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A anhand randomisierter, direkt vergleichender Studien hohe Validität und Aussagekraft und sind geeignet – im Fall gleichgerichteter Effekte – Belege für einen Zusatznutzen abzuleiten.

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

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

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

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

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

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

Die Entwicklung neuer immunsuppressiver Substanzen und Konzepte, die die CNI-Vermeidung oder Reduktion zum Ziel haben, wird als wesentliches Element für die Erhaltung eines langfristig funktionsfähigen Organs gesehen (82). Verglichen zur Standard-Behandlung, ermöglicht der neue Wirkmechanismus von Belatacept den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion durch Vermeidung der Nephrotoxizität bei Erhalt einer ausreichenden Abstoßungsprophylaxe (9). Zudem zeigen die aktuellen Ergebnisse der Langzeitbetrachtung bis Monat 84 ein besseres Patienten- und Transplantatüberleben sowie ein konstantes Sicherheitsprofil (83, 84).

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die erneute Bewertung des Nutzens von Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und einer MPA zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei de novo nierentransplantierten erwachsenen Patienten gegenüber der zVT Ciclosporin A in Kombination mit Corticosteroiden und MMF. Zusätzlich zu den bereits bei der Ersteinreichung dargestellten Daten zu Monat 36 werden im vorliegenden Dossier Langzeitergebnisse bis Monat 84 dargestellt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Es werden aktuelle Daten zum deutschen Versorgungskontext präsentiert; vor dem Hintergrund dieser Analysen wird die Übertragbarkeit der Studienresultate wissenschaftlich diskutiert.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCTs und wird in Tabelle 4-161 zusammengefasst.

Tabelle 4-161: 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

Endpunkt	36 Monate*	Maximale Studiendauer einschließlich LTE-Phase bis Monat 84	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	
<b>Verlängerung des Überlebens</b>			
Mortalität	RR 0,80 [0,48; 1,32]	HR 0,85 [0,58; 1,24]	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
<b>Verringerung von Symptomen bzw. Folgekomplikation (Morbidität)</b>			
Transplantatverlust	RR 0,94 [0,59; 1,50]	HR 0,67 [0,43; 1,04]	Endpunktkategorie: schwerwiegende Folgekomplikationen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
<b>Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantat-überleben</b>	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]  <b>IM103008: HR 0,57 [0,35; 0,93]</b>  IM103027: HR 0,92 [0,63; 1,35]	Endpunktkategorie: Mortalität/schwerwiegende Folgekomplikationen Zusatznutzen für die zusammengefasste ECD+SCD-Population in der Meta-Analyse nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie <b>Patienten mit SCD-Transplantat: Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Nierenfunktion (mGFR)	Monat 24:  IM103008: MWD: 18,5 [12,9; 24,1]; p<0,001 Hedges' g: 0,66 [0,45; 0,86]  IM103027: MWD: 4,7 [-1,0; 10,5]; p=0,108 Hedges' g: 0,18 [-0,05; 0,42]	---	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie

Endpunkt	36 Monate*	Maximale Studiendauer einschließlich LTE-Phase bis Monat 84	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	
Nierenfunktion (cGFR)	<b>IM103008:</b> <b>MWD:</b> 21,3 [16,0; 26,6] <b>Hedges' g:</b> 0,84 [0,62; 1,05] <b>Klinisch relevant</b>  <b>IM103027:</b> <b>MWD:</b> 10,7 [5,0; 16,5] <b>Hedges' g:</b> 0,45 [0,22; 0,68] <b>Klinisch relevant</b>	<b>IM103008:</b> <b>MWD:</b> 29,2 [21,9; 36,4] <b>Hedges' g:</b> 1,10 [0,81; 1,40]) <b>Klinisch relevant</b>  <b>IM103027:</b> <b>MWD:</b> 11,3 [2,6; 20,0] <b>Hedges' g</b> 0,41 [0,09; 0,72] Klinische Relevanz unklar	<b>Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen</b>  <b>Wahrscheinlichkeit: Beleg</b> <b>Ausmaß: Geringer Zusatznutzen</b>
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5	<b>RR 0,58 [0,44; 0,76] (17,7% vs. 31,1%)</b>  IM103008: RR 0,49 [0,29; 0,83] 10,0% vs. 20,3%  IM103027: RR 0,62 [0,45; 0,84] 27,1% vs. 44,1%	<b>HR 0,54 [0,44; 0,66] (37,9% vs. 57,0%)</b>  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%	<b>Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen</b>  <b>Wahrscheinlichkeit: Beleg</b> <b>Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Kardioresnale Erkrankungen	RR 0,91 [0,66; 1,26]	HR 0,83 [0,62; 1,11]	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikation Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	RR 0,78 [0,42; 1,45]	HR 0,86 [0,52; 1,41]	Endpunktkategorie: Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikation Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie

Endpunkt	36 Monate*	Maximale Studiendauer einschließlich LTE-Phase bis Monat 84	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
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	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Ausmaß: Geringer Zusatznutzen
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]	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
<b>Verringerung der Nebenwirkungen</b>			
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	RR 1,00 [0,99; 1,01]	IRR 0,63 [0,11; 3,76]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
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]	Endpunktkategorie: Verringerung von schwerwiegenden Nebenwirkungen Patienten mit SCD-Transplantat: Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen
Studienabbrüche aufgrund 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]	--	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Patienten mit SCD-Transplantat: Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkt	36 Monate*  Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	Maximale Studiendauer ein- schließlich LTE- Phase bis Monat 84  Effektschätzer (Belatacept vs. CsA) [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR 0,64 [0,32; 1,27]	--	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
PTDM	RR 0,86 [0,53; 1,39]	IRR 0,77 [0,48; 1,22]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
PTLD	RR 5,07 [0,59; 43,2]	IRR 2,89 [0,58; 14,30]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
Malignitäten	RR 0,76 [0,43; 1,34]	IRR 0,75 [0,50; 1,13]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
Infektionen	RR 1,02 [0,95; 1,08]	IRR 0,90 [0,78; 1,04]	Endpunktkategorie: Verringerung von Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt; keine Verschlechterung gegenüber Vergleichstherapie
<p>* Mit Ausnahme des Endpunktes mGFR, der nur bis Monat 24 erfasst wurde.</p> <p>CKD: Chronic Kidney Disease; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; LTE: long-term-extension; MCS: Summenscore psychische Gesundheit; 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</p>			

### **Endpunkte zur Mortalität und Morbidität**

Die Meta-Analyse des Endpunkts **Mortalität** zeigt sowohl zu Monat 36 als auch zu Monat 84 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Extensionsphase der Studie IM103008 zeigt sich tendenziell ein Vorteil von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A (HR [95%-KI]: 0,55 [0,30; 1,04]; p=0,062). Insgesamt lässt sich

damit kein größerer oder geringerer Nutzen von Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A belegen.

Die Meta-Analyse des Endpunkts **Transplantatverlust** zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Monat 36 und 84, dennoch deuten die aus beiden Studien kombinierten Daten der Extensionsphase auf einen Vorteil von Belatacept-LI im Sinne einer Verlängerung der Zeit bis zum Transplantatverlust hin. Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung lag zu Monat 84 die Rate der Patienten mit funktionierendem Transplantat im Belatacept-LI-Arm bei 91% (95%-KI: [87,5; 93,5]), im Vergleichsarm Ciclosporin A waren es 85,6% (95%-KI: [81,1; 89,1]).

Der kombinierte Endpunkt **Patienten- und Transplantatüberleben** zeigt zu Monat 36 keinen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept-LI. Allerdings zeigt sich in der Extensionsphase bis Monat 84 in der Studie IM103008 für diesen kombinierten Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept-LI (HR [95%-KI]: 0,57 [0,35; 0,93];  $p=0,023$ ). Hier kann für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten, erstmals gezeigt werden, dass sich der positive Effekt von Belatacept-LI auf die Nierenfunktion in ein verbessertes Transplantat- und Patientenüberleben übersetzt. Für Patienten der Studie IM103027, d. h. Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, war dieser Effekt zu Monat 84 nicht zu beobachten (HR [95%-KI]: 0,92 [0,63; 1,35];  $p=0,670$ ). Aufgrund der heterogenen Datenlage für diesen Endpunkt zu Monat 84 (Heterogenitätstest:  $p=0,1300$ ;  $I^2=56,4\%$ ) erscheint eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien nicht angebracht. Der Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt somit separat für ECD- und SCD-Transplantatempfänger abzuleiten. Das Patienten- und Transplantatüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar und wird standardmäßig in Transplantationsstudien erhoben. In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien gilt dieser Endpunkt als primärer Endpunkt zur Erfassung der Wirksamkeit der Therapie (69, 72). Da durch das Transplantatüberleben die Notwendigkeit der Dialyse oder eine erneute Transplantation entfällt, führt die Behandlung mit Belatacept zu einer relevanten Vermeidung einer schwerwiegenden Folgeerkrankung. Für Patienten mit einem ECD-Transplantat ist ein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A nicht belegt, wohingegen für Patienten mit einem SCD-Transplantat ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** für Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A vorliegt, der in seinem Ausmaß als **beträchtlich** einzustufen ist.

Für den Endpunkt **Nierenfunktion (mGFR)** zeigt die Studie IM103008 sowohl zu Monat 12 als auch zu Monat 24 einen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept-LI (Hedges' g [95%-KI]: 0,66 [0,45; 0,86]). Insgesamt lässt sich damit kein größerer oder geringerer Nutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A belegen.

Für den Endpunkt **Nierenfunktion (cGFR)** zeigen sich in den Ergebnissen der Einzelstudien zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Vorteile von Belatacept-LI gegenüber der zVT (Hedges' g [95%-KI], Monat 36, IM103008: 0,84 [0,62; 1,05] bzw. IM103027: 0,45 [0,22; 0,68]). Aufgrund von Studienheterogenität wird kein zusammenfassender Schätzer betrachtet. Die klinische Relevanz der Unterschiede ist in der Studie IM103008 zu Monat 36, 60 und 84,

sowie in der Studie IM103027 zu Monat 36 und 60 gegeben. Lediglich zu Monat 84 wird die Irrelevanzschwelle gemäß IQWiG-Methoden in der Studie IM103027 nicht überschritten (16). Die Effekte sind jedoch über die gesamte Langzeitbeobachtung deutlich gleichgerichtet und zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Belatacept-LI. Die GFR gilt als zuverlässige und valide Größe zur Einschätzung der Nierenfunktion und geht einher mit dem Therapieverlauf, der Mortalität, dem Langzeitüberleben des Transplantats sowie der Lebensqualität des Patienten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Bei progressiver Reduktion der GFR kommt es – bei Unterschreitung einer GFR von 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> – zur terminalen Niereninsuffizienz und damit zur erneuten Dialysepflichtigkeit. Da durch die Therapie mit Belatacept eine schwerwiegende Folgekomplikation (Transplantatverlust) weitgehend vermieden werden kann, ergibt sich aus den dargestellten Ergebnissen ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Analyse des Endpunkts **Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5** zeigt zu Monat 36 einen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept-LI gegenüber Ciclosporin A (RR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]). Die Analysen der Extensionsphase bis Monat 84 bestätigten diesen Vorteil zusätzlich (HR [95%-KI]: 0,54 [0,44; 0,66]). Die Subgruppenanalysen nach Alter für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zeigen, dass zu beiden betrachteten Zeitpunkten keine signifikante Interaktion (Monat 36: p=0,2447; I<sup>2</sup>=26% bzw. Monat 84: p=0,904) zwischen Alter und Behandlung vorliegt. Bei detaillierter Betrachtung der Subgruppen nach Alter zeigen sich gleichgerichtete Effekte, die innerhalb der älteren Patientengruppe (Alter ≥50 Jahre) sogar stärker ausgeprägt sind als in der Gruppe der jüngeren Patienten (Alter <50 Jahre) (siehe 4.3.1.3.2.5). Die verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz, die sich auf die GFR und damit auf die Nierenfunktion beziehen, gehen mit unterschiedlichen, teilweise massiven gesundheitlichen Beeinträchtigungen einher. Die Progression der Niereninsuffizienz beeinträchtigt den Patienten in allen Lebensbereichen und reduziert die Lebensqualität erheblich (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Da durch Belatacept die schwerwiegende Folgekomplikation einer fortgeschrittenen, chronischen Niereninsuffizienz vermieden bzw. hinausgezögert werden kann, ergibt sich für Belatacept ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT**.

Die Meta-Analysen der Endpunkte **Kardioresnale Erkrankungen** sowie **Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität** zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Monat 36 und 84. Damit kann weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen für Belatacept gegenüber der zVT abgeleitet werden.

#### ***Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Für den Endpunkt **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** gemessen anhand des krankheitsübergreifende Messinstruments Short Form-36 (SF-36) ergibt sich im Summenscore körperliche Gesundheit (PCS) sowohl zu Monat 36 als auch zu Monat 60 ein statistisch signifikanter Vorteil für Belatacept-LI im Vergleich zu Ciclosporin A. Die verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf die körperliche Gesundheit ist möglicherweise auf das günstigere Nebenwirkungsprofil von Belatacept zurückzuführen.



(85). Da sich unter einer Behandlung mit Belatacept höhere und statistisch signifikante Absolutwerte zeigen und dies eine bedeutende Besserung bei diesem patientenrelevanten Endpunkt darstellt, leitet sich aus diesem Grund ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 PCS ab. Betrachtet man die Ergebnisse zur Lebensqualität anhand des SF-36 Summenscores psychische Gesundheit (MCS), so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Einzelergebnisse der Studie IM103008 zeigen jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Belatacept-LI zu Monat 36. BMS leitet für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 MCS keinen Zusatznutzen ab. Das krankheitsübergreifende Messinstrument SF-36 wurde in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien der Langzeitbeobachtung über mehrere Jahre hinweg eingesetzt (61, 62). Das einschneidende Erlebnis der Transplantation und der damit verbundene Wegfall der Dialysepflicht stellt per se eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Patienten dar. Vermutlich ordnet deshalb der Patient die Verbesserung der Lebensqualität nicht dem Effekt der Immunsuppression nach der Transplantation zu. Eine Differenzierung von Behandlungsunterschieden, die darüber hinaus auftritt, ist daher generell schwierig zu erfassen und wird vermutlich eher unterschätzt. Dennoch zeigen die Patienten im Behandlungsarm Belatacept-LI im Vergleich zum Behandlungsarm Ciclosporin A eine eindeutig verbesserte Lebensqualität, wodurch also insgesamt ein Zusatznutzen unter einer Behandlung mit Belatacept vorliegt. Als Haupteinflussfaktoren auf die Lebensqualität nach Organtransplantation sind in der Literatur zusammenfassend die Transplantatfunktion, Begleiterkrankungen des Patienten, Medikamenten-Nebenwirkungen, die Erwerbstätigkeit, die psychische Grundstruktur des Patienten sowie sein soziales und ökonomisches Umfeld bekannt (86). Auch aktuelle Analysen der Studien IM103008 und IM103027 konnten zeigen, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem signifikanten Rückgang der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist.(85). Obwohl beide Zulassungsstudien zeigten, dass eine Behandlung mit Belatacept die Nierenfunktion aufrecht erhält, konnten aufgrund der zu kleinen Patientenzahlen keine aussagekräftigen Vergleiche in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als eine Funktion des CKD-Stadiums gezogen werden (85).

#### ***Endpunkte zu Nebenwirkungen***

Für die Endpunkte **posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), Malignitäten** und **Infektionen** zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept-LI und der Vergleichstherapie Ciclosporin A. Auch die Ergebnisse aus den Einzelstudien belegen keinen signifikanten Vorteil für eine der beiden Therapien. Damit ergibt sich für Belatacept-LI weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen gegenüber der zVT hinsichtlich dieser Endpunkte.

Die Meta-Analyse des Endpunkts **Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)** zeigt zu Monat 36 eine Tendenz zu weniger Ereignissen unter Behandlung mit Belatacept-LI im Vergleich zu Therapie mit Ciclosporin A. Auch in der Meta-Analyse zu Monat 84 wird eine geringere Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre) im Behandlungsarm Belatacept-LI sichtbar. Gesamtschätzer als auch die Effektschätzer der einzelnen Studien zeigen zu beiden

Zeitpunkten keinen signifikanten Vorteil für den Behandlungsarm Belatacept-LI, wodurch sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen im Vergleich zur zVT ergibt.

Die Meta-Analysen der **Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** und der **Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen** zeigen zu Monat 36 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der heterogenen Datenlage werden beide Endpunkte zusätzlich getrennt für die Einzelstudien betrachtet. In der Studie IM103008 zeigt sich unter Behandlung mit Belatacept-LI eine statistisch signifikant niedrigere Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (58% vs. 68,3%; RR [95%-KI]: 0,85 [0,74; 0,98]) und eine geringere Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (7,1% vs. 14,5%; RR [95%-KI]: 0,49 [0,28; 0,87]). Damit lässt sich zwar für die Gesamtpopulation der ECD- und SCD-Transplantatempfänger kein Zusatznutzen von Belatacept in Bezug auf die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ableiten, für **Patienten mit einem SCD-Transplantat**, ergibt sich jedoch ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### *Ergebnisse aus Subgruppenanalysen*

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Status zu PRA und Region demonstrieren eine überwiegend homogene Datenlage. Nur in wenigen Ausnahmen wurden Hinweise auf signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Faktor sichtbar (siehe Tabelle 4-84 und Tabelle 4-86). Diese Einzelfälle wurden hinsichtlich möglicher Heterogenität einer genaueren Betrachtung unterzogen. Insgesamt ergeben sich keine relevanten Ergebnisse, die eine nach Subgruppen getrennte Nutzenbewertung erforderlich machen würde.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

#### *Vergleich Patientencharakteristika und Spenderkriterien (eingeschlossene Studien vs. deutsche Versorgungsrealität)*

Die Anfrage an das AQUA-Institut umfasste deskriptive Auswertungen zu den Basisdaten der Bundesauswertungen NTX – Nierentransplantation aus den Jahren 2012 und 2013, im folgenden „Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts“ genannt (59).

Diese Auswertungen berücksichtigten speziell diejenigen Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation in Deutschland erhalten haben und der Zulassung für Belatacept entsprechen (Definition Zielpopulation siehe 4.2.1 „Population Transplantatempfänger“). Darin wird eine Charakterisierung der Patientenpopulation in Deutschland getrennt nach Spenderkriterien vorgenommen. Die Kriterien zur Differenzierung der Spender wurden analog zu den Einschlusskriterien der Studien IM103008 und IM103027 gewählt (Abbildung 3).

Durch die Einteilung der Patientenpopulation in Deutschland nach Spenderkriterium kann somit ein deskriptiver Vergleich der Patientencharakteristika (Alters- und Geschlechterverteilung) der beiden Belatacept-Studien IM103008 und IM103027 mit den Patientenpopulationen der SCD- bzw. ECD-Transplantatempfänger in Deutschland durchgeführt werden.

#### *Vergleich der Studienpopulation mit der deutschen Versorgungsrealität bezüglich des Spenderkriteriums*

Bei Einschluss der Patienten in die beiden Belatacept-Studien wurde die in den USA übliche Einteilung bezüglich des Spenderkriteriums verwendet. So konnte ein Patient, der ein Transplantat der Gruppe SCD erhielt nur in die Studie IM103008, und ein Patient, der ein Transplantat der Gruppe ECD erhielt nur in die Studie IM103027 eingeschlossen werden. Diese Klassifizierung der Transplantate stellt eine strikte Zweiteilung der Gesamtstudienpopulation dar, wie sie in Deutschland und im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant (neben Deutschland auch Österreich, Benelux, Kroatien, Slowenien) keine Anwendung findet (75). Jede der beiden Studien für sich alleine gesehen kann somit nicht repräsentativ für die Patientenpopulation in Deutschland sein. Vielmehr soll nun untersucht werden, ob die aus IM103008 und IM103027 zusammengesetzte Population hinsichtlich ihrer Spenderkriterien und Patientencharakteristika der deutschen Versorgungsrealität nahekommt.

Im European Public Assessment Report zu Nulojix™ (79) wird angenommen, dass die Studienpopulation der Studie IM103027 eher die europäische Patientenpopulation abbildet. Der G-BA schließt sich dieser Aussage an und überträgt diese Einschätzung auf die Patientenpopulation in Deutschland.

Zieht man registrierte Daten der Stiftung Eurotransplant sowie repräsentative Daten der AQUA-Reports aus den Versorgungsjahren 2009 bis 2013 heran (15, 55-58), hält diese Einschätzung einer wissenschaftlichen Überprüfung nicht stand. Diese Daten konstatieren einen Anteil an Transplantationen durch Lebendspender von 30-32% im Jahr 2013 ((15, 75), Abbildung 5). Dieser hohe Anteil an Lebendspendern in Deutschland ist nicht vernachlässigbar und bei der Bewertung zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität zu berücksichtigen.

Die Verteilung der Spendertransplantate (Spendertyp postmortal/ lebend) in Deutschland aus dem Jahr 2013 veranschaulicht, dass die Einzelbetrachtung der Studie IM103027 nicht ausreicht, um die deutsche Versorgungsrealität repräsentativ abzubilden, da die Studie ausschließlich Patienten mit einem Transplantat eines postmortalen Spenders einschloss (Abbildung 6). Im Gegensatz dazu enthält die Studie IM103008 sowohl postmortale (43,4%) als auch lebende (56,6%) Spender. Es zeigt sich, dass die aus beiden Studien IM103008 und IM103027 zusammengefasste Studienpopulation mit einem Lebendspenderanteil von 31,4% sehr gut den Anteil lebender Spender der deutschen Versorgungsrealität (33,7%) widerspiegelt (59).

### *Vergleich der Studienpopulation mit der deutschen Versorgungsrealität bezüglich der Altersverteilung*

Wie oben erwähnt, gab der G-BA das junge Alter der Transplantatempfänger in der Studie IM103008 als Grund für die mangelnde Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext an. Wie die Histogramme links und rechts unten in Abbildung 8 zeigen, entsprechen die Altersverteilungen der Patienten in den einzelnen Studien IM103008 bzw. IM103027 nicht exakt der Altersverteilung der Population der Transplantatempfänger in Deutschland. Während die Patienten in der Studie IM103008 (43,0 Jahre) im Mittel zu jung verglichen mit den Patienten in Deutschland (51,9 Jahre (15)) waren, zeigt sich in der Studie IM103027 (55,9 Jahre) ein zu hoher Altersdurchschnitt. Dies ist letztlich wiederum mit der Zerteilung der Gesamtstudienpopulation durch das Spenderkriterium zu begründen.

Berücksichtigt man das Spenderkriterium SCD aus der Studie IM103008 und vergleicht die Studienpopulation mit der entsprechenden Patientenpopulation mit einem SCD-Transplantat aus den Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013, zeigt sich, dass die Patientengruppen hinsichtlich ihrer Altersverteilung eine hohe Übereinstimmung haben (Abbildung 7).

Lässt man das Spenderkriterium, das in Deutschland und im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant keine Anwendung findet, außer Acht, und betrachtet die zusammengesetzte Population der Studien IM103008 und IM103027, entspricht sie der Altersverteilung der Patienten in Deutschland weitgehend (siehe Histogramm oben in Abbildung 8).

Die statistischen Kenngrößen der Altersverteilung 25%-Perzentil, Median und 75%-Perzentil aus der Gesamtpopulation der Studien liegen nur wenig (ca. 3-5 Jahre) unterhalb der entsprechenden Werte in der Population in Deutschland (Tabelle 4-15, (15)).

### *Sensitivitätsanalysen durch direkte Standardisierung*

Durch direkte Standardisierung bezüglich des Patientenalters werden theoretische Studienergebnisse ermittelt, die sich anhand der in Deutschland zu Grunde gelegenen Altersverteilung (Quelle: Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013) ergeben würden. Dabei kann von einer guten Übertragbarkeit gesprochen werden, wenn der standardisierte Effektschätzer robust ist, d. h. gut mit dem nicht-standardisierten Effektschätzer übereinstimmt ( $RR_w \approx RR$ ), oder sogar eine größere Effektstärke zugunsten von Belatacept-LI ( $RR_w < RR$ ) hervorruft. Letzterer Fall schließt nämlich aus, dass durch direkte Standardisierung eine Verschlechterung des Effektes entstände.

Tabelle 4-162: Übersicht der Ergebnisse aus direkter Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter

Endpunkt	Patienten- gruppe	RR [95%-KI]*	Standardisierung für Alter**
			RR <sub>w</sub> [95%-KI]
Mortalität	SCD	0,65 [0,3; 1,42]	0,65 [0,29; 1,49]
	ECD	0,93 [0,48; 1,8]	0,7 [0,33; 1,48]
Transplantatverlust	SCD	0,88 [0,36; 2,12]	0,7 [0,28; 1,74]
	ECD	0,96 [0,55; 1,67]	0,87 [0,44; 1,72]
Patienten- und Transplantatüberleben	SCD	0,7 [0,4; 1,25]	0,65 [0,35; 1,2]
	ECD	0,88 [0,57; 1,35]	0,83 [0,51; 1,36]
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5	SCD	0,49 [0,29; 0,83]	0,48 [0,27; 0,84]
	ECD	0,62 [0,45; 0,84]	0,62 [0,44; 0,87]
Kardiorenale Erkrankungen	SCD	0,9 [0,54; 1,52]	0,88 [0,51; 1,52]
	ECD	0,91 [0,6; 1,39]	0,82 [0,51; 1,32]
Gesamtrate UE	SCD	1,00 [0,99; 1,02]	1,01 [0,99; 1,02]
	ECD	0,99 [0,98; 1,01]	0,99 [0,96; 1,01]
Gesamtrate SUE	SCD	0,85 [0,74; 0,98]	0,87 [0,76; 1,00]
	ECD	1,01 [0,91; 1,12]	0,98 [0,88; 1,09]
Studienabbrüche aufgrund UE	SCD	0,49 [0,28; 0,87]	0,48 [0,26; 0,9]
	ECD	0,86 [0,58; 1,27]	0,99 [0,63; 1,56]
Todesfälle aufgrund UE	SCD	0,44 [0,16; 1,26]	0,49 [0,16; 1,51]
	ECD	0,84 [0,34; 2,08]	0,5 [0,18; 1,38]

\*Effekte ohne Standardisierung;  
\*\*standardisiert bezüglich Altersverteilung aus Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59) - Erfassungsjahr 2013). Ergebnisse der Studie IM103008 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit SCD-Transplantat und Ergebnisse der Studie IM103027 werden bezüglich Altersverteilung der Patienten mit ECD-Transplantat standardisiert.  
RR relatives Risiko; RR<sub>w</sub> standardisiertes relatives Risiko

### ***Zusammenfassende Einschätzung zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Der deskriptive Vergleich der Charakteristika der Studienpopulationen aus IM103008 und IM103027 mit denen der in Deutschland transplantierten Patienten (Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts) zeigt eine für klinische Prüfungen der Phase-III ungewöhnlich gute Übereinstimmung. Innerhalb der Einzelstudien ergab sich eine weitgehend vergleichbare Altersverteilung und auch die Verteilung der übrigen Merkmale war ähnlich.

Für nahezu alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zeigten sich die beobachteten Effekte konstant über alle betrachteten Subgruppen hinweg. Es ergaben sich nur wenige Hinweise auf etwaige Effektmodifikationen. Hinweise auf eine Effektmodifikation könnten

einer Übertragbarkeit in Frage stellen, insbesondere dann, wenn die Verteilung des entsprechenden Merkmals in den RCTs von der Verteilung in der Population in Deutschland abweicht. Für den vom G-BA explizit genannten Faktor „Alter der Transplantatempfänger“ ließen sich solche Effekte nicht nachweisen. Im Gegenteil, die größeren Behandlungseffekte zeigten sich in der Patientengruppe der älteren Patienten, was die Befürchtung widerlegt, die Effekte ließen sich durch das ungewöhnlich junge Alter der Transplantatempfänger in den Studien erklären.

Anhand einer direkten Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter konnte gezeigt werden, dass die Effekte von Belatacept unter Berücksichtigung der Altersstruktur der in Deutschland transplantierten Patientenpopulation robust sind, d. h. im Wesentlichen unverändert bleiben.

Jede der beiden Studien IM103008 und IM103027 für sich alleine gesehen kann aufgrund der Zweiteilung der Gesamtstudienpopulation durch das Spenderkriterium nicht repräsentativ für die Patientenpopulation in Deutschland sein. Eine deskriptive Gegenüberstellung der Charakteristika der Studienpopulationen und der Charakteristika der in Deutschland nierentransplantierten Patienten zeigte, dass die aus beiden Studien zusammengesetzte Population hinsichtlich ihrer Spenderkriterien und Patientencharakteristika der deutschen Versorgungsrealität nahekommt.

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

Die Überlegenheit von Belatacept gegenüber CNI in der immunsuppressiven Dauertherapie nach Nierentransplantation gründet sich nach derzeitigem Kenntnisstand auf drei Medikamenten-Eigenschaften:

1. Absenz von Organtoxizität – insbesondere Nephrotoxizität.
2. Absenz pharmakokinetischer Interaktionen durch das hepatische Cytochrom P450 3A4
3. Verbesserte Therapiekontrolle und Vermeidung von Einnahmefehlern

#### *Pharmakokinetische Interaktion*

Die Vielzahl pharmakokinetischer Interaktionen stellt ein erhebliches Problem in der immunsuppressiven Therapie mit CNI- und mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) dar. Diese werden größtenteils durch das enterale und das hepatische Cytochrom P450 3A4 - System verstoffwechselt. Andere Medikamente, die auch in der Transplantationsmedizin häufig eingesetzt werden müssen (Antibiotika, antifungale Substanzen, Antihypertensiva, Antikonvulsiva, Cholesterin-senkende Medikamente), sind Induktoren oder Hemmstoffe des Cytochrom P450 3A4 - Systems und können die Blutkonzentrationen der genannten

Immunsuppressiva erhöhen oder erniedrigen – mit der Gefahr von vermehrter Toxizität oder von Abstoßungsreaktionen (87). Angesichts des großen Bedarfs an Nierentransplantationen ist das ultimative Ziel der Immunsuppression, ein funktionsfähiges Organ und seinen Träger so lang als möglich am Leben zu erhalten. Auch Nahrungsbestandteile (z. B. Grapefruitsaft) verändern die Aktivität des Cytochrom P450 3A4 - Systems. Im Gegensatz zu anderen Therapeutika ist Belatacept nicht durch die Cytochrom P450-Enzyme und UDE-Gluconyltransferase metabolisiert. Hierdurch sind die für CNI typischen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die eine optimale Immunsuppression zusätzlich zur medikamentösen Behandlung weiterer für diese Patientengruppe typischer Erkrankungen erschweren, nicht zu erwarten. Dies stellt sowohl in der Akut- als auch in der Dauertherapie nach Nierentransplantation einen deutlichen Vorteil dar. Genaue Zahlen über Organschäden oder Transplantatverluste liegen nicht vor, es existieren Berichte über Toxizität, Transplantatverlust und Tod von Patienten infolge pharmakokinetischer Interaktionen (88). Bestehende Daten aus den klinischen Studien einschließlich einer Wechselwirkungsstudie mit Substraten von CYP1A2 (Coffein), CYP2C9 (Losartan), CYP2D6 (Dextromethorphan), CYP3A (Midazolam) und CYP2C19 (Omeprazole) legen den Schluss nahe, dass eine Belatacept-basierte immunsuppressive Therapie überwiegend frei von pharmakokinetischer Interaktion ist und somit auch unter diesem Aspekt vorteilhaft für Patienten nach Nierentransplantation (9).

### *Compliance*

Unzuverlässige Medikamenteneinnahme („mangelnde Medikamenten-Compliance“) ist eine Ursache für Transplantatverluste, insbesondere in der Phase der ambulanten Nachsorge (siehe Modul 3). Belatacept wird während der gesamten Therapiedauer unter ärztlicher Kontrolle und unter Aufsicht durch medizinisches Fachpersonal appliziert, da es sich um eine intravenöse Gabe handelt. Dadurch ist mangelnde Medikamenten-Compliance bei dieser Behandlung mit größtmöglicher Sicherheit ausgeschlossen. Da die Behandlung mit CNI und mTOR ebenfalls engmaschige Kontrollen beim Arzt mit Blutentnahmen erfordert, stellt die 30-minütige intravenöse Gabe in 4-wöchigem Intervall keine zusätzliche Belastung dar. Durch die regelmäßige intravenöse Gabe ist sichergestellt, dass weitere Parameter (z. B. Leberwerte, Lipide) regelmäßig durch den behandelnden Arzt untersucht und überwacht werden können. Insofern trägt der Applikationsmodus unterstützend zum Erreichen besserer Langzeitergebnisse bei.

### **Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zur zVT Ciclosporin A**

Die zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien IM103008 und IM103027 weisen eine hohe methodische Qualität auf, sie zeigen eine hohe qualitative Ergebnissicherheit und ein niedriges Verzerrungspotenzial. Insgesamt ergibt sich aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Belatacept bei de novo nierentransplantierten Patienten**. Im Wesentlichen ist der Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit Ciclosporin A begründet durch die statistisch signifikante Verbesserung des Patienten- und Transplantatüberleben für Patienten mit einem SCD-Transplantat, die

signifikant verbesserte Nierenfunktion (quantifiziert durch die cGFR) und einem statistisch signifikanten Vorteil im Sinne einer Reduktion der schwerwiegenden Folgekomplikation Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 für SCD- und ECD-Transplantatempfänger. Außerdem zeigte sich eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PCS). Darüber hinaus zeigte sich für Patienten mit einem SCD-Transplantat ein Zusatznutzen im Sinne einer Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Reduktion der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Bei keinem der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zeigte sich ein geringerer Nutzen von Belatacept im Vergleich zur zVT.

Die Möglichkeit einer de novo-Therapie mit Belatacept bedeutet erstmalig die Erfüllung des hohen therapeutischen Bedarfs nach einer komplett CNI-freien Therapie. 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.

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

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



Tabelle 4-163: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben (de novo) unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen der Belatacept Fachinformation	<p><b>Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen</b></p> <p><u>Zusammenschau aus:</u></p> <p><u>Endpunkt Patienten- und Transplantatüberleben (Patienten mit SCD-Transplantat)</u> Ausmaß: beträchtlich, Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p><u>Endpunkt Nierenfunktion</u> Ausmaß: gering, Wahrscheinlichkeit: Beleg</p> <p><u>Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5</u> Ausmaß: beträchtlich, Wahrscheinlichkeit: Beleg</p> <p><u>Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 PCS</u> Ausmaß: gering, Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p> <p><u>Endpunkt Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit SCD-Transplantat)</u> Ausmaß: beträchtlich, Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p> <p><u>Endpunkt Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Patienten mit SCD-Transplantat)</u> Ausmaß: beträchtlich, Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>

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

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

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

Trifft nicht zu.

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

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach*

*denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Die im Abschnitt 4.3.2.3 vorgenommenen weiteren Untersuchungen basieren zum einen auf den Studien, die sich bereits in dem resultierenden Studienpool (Tabelle 4-8) im Abschnitt 4.3.1.1.4 ergaben, und zum anderen auf Zusatzanalysen der Basisdaten des AQUA-Instituts (59). Letztere beinhalten aktuelle demografische Daten zu Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation in Deutschland erhalten haben und der Zielpopulation für Belatacept entsprechen. Anhand dieser Daten wurde eine direkte Standardisierung der Studiendaten bezüglich Patientenalter durchgeführt, um schließlich die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland begründen zu können.

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

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

Trifft nicht zu.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

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

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

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

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

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

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

Trifft nicht zu.

---

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

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

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Quellen
IM103008 (BENEFIT)	Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT)	<p><b>Studienbericht inkl. Zusatzanalysen</b> (61)</p> <p><b>Registereinträge</b> clinicaltrials.gov (63) EU-CTR (64)</p> <p><b>Publikationen</b> (4-6)</p>
IM103027 (BENEFIT-EXT)	Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial - EXTENDED Criteria Donors (BENEFIT-EXT)	<p><b>Studienbericht inkl. Zusatzanalysen</b> (62)</p> <p><b>Registereinträge</b> clinicaltrials.gov (65) EU-CTR (66) ICTRP (67)</p> <p><b>Publikationen</b> (1-3)</p>

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Charpentier B, Medina Pestana JO, Del CRM, Rostaing L, Grinyo J, Vanrenterghem Y, et al. Long-term exposure to belatacept in recipients of extended criteria donor kidneys. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(11):2884-91.
2. 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). *AmJTransplant*. 2010;10(3):547-57.
3. Medina Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012;12(3):630-9.
4. Rostaing L, Vincenti F, Grinyo J, Rice KM, Bresnahan B, Steinberg S, et al. Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: Results from the long-term extension of the BENEFIT study. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(11):2875-83.
5. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*. 2010;10(3):535-46.
6. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(1):210-7.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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. 2012 [Abgerufen am 06.03.2015]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1978/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Belatacept\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1978/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_TrG.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-008. Belatacept zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und Erhaltung der Nierenfunktion nach Nierentransplantation. 2013.
9. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Nulojix™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2014. 2014 [Abgerufen am 23.02.2015]. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
10. Ziegler A, König IR. Leitlinien für Forschungsberichte: Eine Anwendung des CONSORT 2010 Statements. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2011;136(8):357-8.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-007. 2011.
12. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of Immunsppressants for Solid Organ Transplantation. 2009 [Abgerufen am 20.05.2015]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003593.pdf).

13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association* : JMLA. 2006;94(4):451-5.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss. in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 19. Juni 2014. In Kraft getreten am 19. November 2014. [Aufgerufen am 14.04.2015]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO\\_2014-06-19\\_iK-2014-11-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf).
15. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013. NTX – Nierentransplantation Qualitätsindikatoren. Basisauswertung. 2014 [Aufgerufen am 15.07.2014]. Available from: [https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu\\_Gesamt\\_NTX\\_2013.pdf](https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_NTX_2013.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015 [Aufgerufen am 02.06.2015]. Available from: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
17. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. 2009 [Aufgerufen am 20.05.2015]; Supplement 3 Vol. 9. Available from: <http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20Txp%20GL%20publ%20version.pdf>.
18. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
19. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*. 2002;62(1):311-8.
20. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *AmJKidney Dis*. 2011;57(3):466-75.
21. Lenihan CR, O'Kelly P, Mohan P, Little D, Walshe JJ, Kieran NE, et al. MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function. *Ren Fail*. 2008;30(4):345-52.
22. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation*. 2006;81(2):202-6.
23. Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation*. 2011;91(12):1347-56.
24. Muscheites J, Wigger M, Drueckler E, Klaassen I, John U, Wygoda S, et al. Estimated one-yr glomerular filtration rate is an excellent predictor of long-term graft survival in pediatric first kidney transplants. *PediatrTransplant*. 2009;13(3):365-70.
25. Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch C, Bostrom A, Hsu CY, Bindman A, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68:2801-8.
26. Neri L, Dukes J, Brennan DC, Salvalaggio PR, Seelam S, Desiraju S, et al. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. *QualLife Res*. 2011;20(10):1689-98.

27. Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
28. Hoberg E., Galle J.-C., Bjarnason-Wehrens B., Cordes C., Karoff M., Klein G., et al. Umsetzungsempfehlungen von Diagnose- und Therapieleitlinien bei chronischen Nierenerkrankungen. *herzmedizin.* 2007;24(3).
29. Levey AS, Coresh J, Balk E. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
30. Reinecke H, Brandenburg V, Dominiak P, Flöge J, Galle J, Geiger H, et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. Teil I: Pathophysiologie und Diagnostik. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2006;1:8-30.
31. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Das Nierenportal. Chronisches Nierenversagen / Chronische Niereninsuffizienz. 2014 [Aufgerufen am 22.12.2014]. Available from: <http://www.dgfn.eu/patienten/was-nieren-krank-macht/chronisches-nierenversagen-chronische-niereninsuffizienz.html>.
32. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;52(19):1527-39.
33. Rudnicki M. Kardioresnales vs. renokardiales Syndrom. *Nephro Script. Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der Österreichischen Gessellschaft für Nephrologie.* 2008;11. Jahrgang (3).
34. Schwenger V, Remppis BA, Westenfeld R, Weinreich T, Brunkhorst R, Schieren G, et al. [Dialysis and ultrafiltration therapy in patients with cardio-renal syndrome: recommendations of the working group "heart-kidney" of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology]. *Deutsche medizinische Wochenschrift.* 2014;139(7):e1-8.
35. Türk TR, Witzke O, Zeler M. KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. Deutsche Übersetzung. *Nephrologe.* 2010;5:94-107.
36. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O' Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992;305(6846):160-4.
37. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Social science & medicine.* 1995;41(10):1359-66.
38. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes care.* 2002;25(3):583-92.
39. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrol Dial Transplant.* 2008 (23):2033-42.
40. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AS. Diabetes Mellitus after transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3:178-85.
41. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun®. Stand Oktober 2014. [Aufgerufen am 19.05.2015]. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
42. Mayr M. Management nach Transplantation. *Ther Umschau.* 2005;62:487-501.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte-Nr. 126. Belatacept - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2012

- [Aufgerufen am 25.03.2015]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-91/2012-07-15-D-011\\_Belatacept\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-91/2012-07-15-D-011_Belatacept_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf).
44. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Tacrolimus Heumann 0,5 mg/- 1 mg/- 5 mg Hartkapseln. Stand: August 2012. [Aufgerufen am 25.03.2015]. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
  45. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. The New England journal of medicine. 2003;348(17):1681-91.
  46. Birkeland SA, Hamilton-Dutoit S. Is posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) caused by any specific immunosuppressive drug or by the transplantation per se? Transplantation. 2003;76(6):984-8.
  47. Traywick C, O'Reilly FM. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. Dermatologic therapy. 2005;18(1):12-8.
  48. Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Aftercare for Patients With Transplanted Organs. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(9):148-56.
  49. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsbl. 2010;53:357-88.
  50. Engelhart S, Simon A, Exner M. Neue KRINKO-Richtlinie zu immunsupprimierten Patienten: Einteilung der Immunsuppression, Lüftungstechnische Maßnahmen im Krankenhaus und Hinweise zur Infektionsprävention im häuslichen Umfeld. Umweltmed Forsch Prax. 2010;15(2):92-8.
  51. Lange S, Kaiser T, Beatrice-Schüler Y, Skipka G, Vervölgyi V, Wieseler B. IQWiG im Dialog 2010 - Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung. 2010.
  52. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG, Thomson SG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327:557-60.
  53. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Organspende und Transplantation in Deutschland - Jahresbericht 2013. [Aufgerufen am 27.05.2015] Available from: <http://www.dso.de/servicecenter/downloads/jahresberichte-und-grafiken.html>.
  54. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Nierentransplantation. 2015 [Aufgerufen am 19.05.2015] Available from: <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html>.
  55. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2009. NTX – Nierentransplantation Qualitätsindikatoren. Basisauswertung. 2010 [Aufgerufen am 15.05.2015]. Available from: [http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2009/bu\\_Gesamt\\_NTX\\_2009.pdf](http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2009/bu_Gesamt_NTX_2009.pdf).
  56. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2010. NTX – Nierentransplantation Qualitätsindikatoren. Basisauswertung. 2011 [Aufgerufen am 15.05.2015]. Available from: [https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2010/bu\\_Gesamt\\_NTX\\_2010.pdf](https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2010/bu_Gesamt_NTX_2010.pdf).
  57. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2011. NTX – Nierentransplantation Qualitätsindikatoren. Basisauswertung. 2012 [Aufgerufen am 15.05.2015]. Available from: [https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2011/bu\\_Gesamt\\_NTX\\_2011.pdf](https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2011/bu_Gesamt_NTX_2011.pdf).



58. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2012. NTX – Nierentransplantation Qualitätsindikatoren. Basisauswertung. 2013 [Aufgerufen am 15.05.2015]. Available from: [http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2012/bu\\_Gesamt\\_NTX\\_2012.pdf](http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2012/bu_Gesamt_NTX_2012.pdf).
59. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Zusatzanalysen der Basisdaten zur Charakterisierung der Population in Deutschland. Datenbericht und Programmcode Modul 5 (Population 2012 und 2013). 2015.
60. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology. Third edition. Chapter 15 Introduction to Stratified Analysis. Standardization. p265-269. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
61. Bristol-Myers Squibb. Protocol IM103008: Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT). Revised Protocol Number: 05. Revised Date: 10-Feb-2011. 2011.
62. Bristol-Myers Squibb. Clinical Protocol IM103027 Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial - EXTended Criteria Donors (BENEFIT-EXT). Revised Protocol Number: 08. Revised Date: 20-Feb-2011. 2011.
63. ClinicalTrials.gov. NCT00256750 - Titel: Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression (BENEFIT). 2014 [Aufgerufen am 08.04.2015]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00256750>.
64. EU-CTR. 2004-003635-31 - Titel: Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT). Revised Protocol 05 incorporating Protocol Amendments 13 (dated 10-Feb-2011). 2015 [Aufgerufen am 08.04.2015]. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-003635-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003635-31).
65. ClinicalTrials.gov. NCT00114777 - Titel: Study of Belatacept in Subjects Who Are Undergoing a Renal Transplant. 2014 [Aufgerufen am 08.04.2015]. Available from: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114777>.
66. EU-CTR. 2004-002974-48 - Titel: Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial - EXTended Criteria Donors (BENEFIT-EXT). Revised Protocol Number 03 incorporating Administrative Lett2015 [Aufgerufen am 08.04.2015]. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-002974-48](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002974-48).
67. ICTRP. NCT00114777 - Titel: Study of Belatacept in Subjects Who Are Undergoing a Renal Transplant. 2014 [Aufgerufen am 08.04.2015]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00114777>.
68. Bristol-Myers Squibb. Clinical Study Report Addendum up to Month 24: Study IM103008. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT). 2009.
69. Bristol-Myers Squibb. Clinical Study Report up to Month 12: Study IM103008. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT). 2009.
70. Bristol-Myers Squibb. Month 36 Clinical Study Report Addendum: Study IM103008. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT). 2010.

71. Bristol-Myers Squibb. Month 24 Clinical Study Report Addendum: Study IM103027. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial - EXTENDED Criteria Donors (BENEFITEXT). 2009.
72. Bristol-Myers Squibb. Clinical Study Report up to Month 12: Study IM103027. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial - EXTENDED Criteria Donors (BENEFITEXT). 2009.
73. Bristol-Myers Squibb. Month 36 Clinical Study Report Addendum: Study IM103027. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial - EXTENDED Criteria Donors (BENEFITEXT). 2010.
74. Eurotransplant International Foundation. Project & Themes: ESP. [Aufgerufen am 15.05.2015]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=esp>.
75. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2013. Edited by Axel Rahmel. ISBN-EAN: 978-90-71658-32-7. 2013 [Aufgerufen am 02.06.2015]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Belatacept. 2012 [Aufgerufen am 27.05.2015]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2076/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Belatacept\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2076/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_ZD.pdf).
77. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG. Deutsche Versorgungsrealität Nierentransplantation - Sekundäre Nutzung der Daten der externen stationären QS gem. § 137a SGB V. 2014.
78. Sektorenübergreifende Qualität im Gesundheitswesen. Anträge auf sekundäre Datennutzung. 2015 [Aufgerufen am 19.05.2015]. Available from: <https://www.sqg.de/datenservice/sekundaere-datennutzung/antraege/index.html>.
79. European Medicines Agency. European Assessment Report Nulojix™. 2011 [Aufgerufen am 02.06.2015]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002098/WC500108357.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002098/WC500108357.pdf).
80. Matas A, Smith J, Skeans M, Thompson B, Gustafson S, Schnitzler M, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. Am J Transplant 2014;Suppl 1: 11-44.
81. Sawicki PT. Patientenrelevante Endpunkte - Stand der Diskussion im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IGWiG). DtschMedWochenschr. 2006;131(19):16-20.
82. Morath C, Zeier M, Sommerer C. Immunsuppression nach Nierentransplantation. Nephrologe; 2010.
83. Florman S, Medina Pestana J, Rial M, Rostaing L, Kuypers D, Mühlbacher F, et al. Final Results from the BENEFIT-EXT Trial: A 7 Year Follow-Up of Belatacept Treated Patients. 2015 American Transplant Congress [Internet]. 2015 [Aufgerufen am 28.05.2015]. Available from: <http://www.atcmeetingabstracts.com/abstract/final-results-from-the-benefit-ext-trial-a-7-year-follow-up-of-belatacept-treated-patients/>.
84. Vincenti F, Grinyó J, Rostaing L, Rice K, Steinberg S, Moal M, et al. Belatacept-Treated Patients Had Better Graft Survival at 7-Years Post-Transplant Compared With Cyclosporine-Treated Patients: Final Results from BENEFIT. American Transplant Congress [Internet]. 2015 [Aufgerufen am 28.05.2015]. Available from: <http://www.atcmeetingabstracts.com/abstract/belatacept-treated-patients-had-better-graft-survival-at-7-years-post-transplant-compared-with-cyclosporine-treated-patients-final-results-from-benefit/>.

85. Dobbels F, Wong S, Min Y, Sam J, Kalsekar A. Beneficial effect of belatacept on health-related quality of life and perceived side effects: results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation*. 2014;98(9):960-8.
86. Schlitt HJ. Lebensqualität nach Transplantation: Möglichkeiten und Grenzen einer maßgeschneiderten Immunsuppression. Kapitel 1: Welche Faktoren beeinflussen die Lebensqualität nach Transplantation. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
87. Marti HP, Frey FJ. Nephrotoxicity of rapamycin: an emerging problem in clinical medicine. *NephrolDialTransplant*. 2005;20(1):13-5.
88. Hurst FP, Neff RT, Jindal RM, Roberts JR, Lentine KL, Agodoa LY, et al. Incidence, predictors and associated outcomes of rhabdomyolysis after kidney transplantation. *NephrolDialTransplant*. 2009;24(12):3861-6.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Datenbankname    Embase Classic+Embase  
Suchoberfläche    Ovid  
Datum der Suche    08. April 2015  
Zeitsegment        1947 to 2015 April 07  
Suchfilter          Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (13)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	renal transplantation.mp. or exp kidney transplantation/	123927
2	kidney.mp. or exp kidney/	1085573
3	1 or 2	1086468
4	BMS-224818.mp.	14
5	BMS224818.mp.	0
6	BMS 224818.mp.	14
7	belatacept.mp. or exp belatacept/	1066
8	4 or 5 or 6 or 7	1066
9	3 and 8	752
10	random*.tw.	977469
11	placebo*.mp.	352087
12	double-blind*.tw.	158721
13	10 or 11 or 12	1202647
14	9 and 13	183

---

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

**Datenbankname** Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)

**Suchoberfläche** Ovid

**Datum der Suche** 08. April 2015

**Zeitsegment** 1946 to Present

**Suchfilter** Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (13)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	renal transplantation.mp. or exp kidney transplantation/	84764
2	kidney.mp. or exp kidney/	691248
3	1 or 2	692839
4	BMS-224818.mp.	1
5	BMS224818.mp.	0
6	BMS 224818.mp.	1
7	belatacept.mp. or exp belatacept/	213
8	4 or 5 or 6 or 7	214
9	3 and 8	159
10	randomized controlled trial.pt.	388841
11	randomized.mp.	594558
12	placebo.mp.	165009
13	10 or 11 or 12	645218
14	9 and 13	36

**Datenbankname** EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

**Suchoberfläche** Ovid

**Datum der Suche** 08. April 2015

**Zeitsegment** February 2015

**Suchfilter** kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	renal transplantation.mp. or exp kidney transplantation/	3647
2	kidney.mp. or exp kidney/	20683
3	1 or 2	20838
4	BMS-224818.mp.	4
5	BMS224818.mp.	0
6	BMS 224818.mp.	4
7	belatacept.mp. or exp belatacept/	70
8	4 or 5 or 6 or 7	73
9	3 and 8	72

#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Trifft nicht zu.

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Trifft nicht zu.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Trifft nicht zu.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23



**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	08. April 2015
<b>Suchstrategie</b>	Kidney OR renal [Condition] AND belatacept OR Nulojix OR BMS224818 OR BMS-224818 OR BMS 224818 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
<b>Treffer</b>	25
<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	08. April 2015
<b>Suchstrategie 1</b>	Kidney AND (belatacept OR Nulojix OR BMS224818 OR BMS-224818) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4)
<b>Treffer 1</b>	12
<b>Suchstrategie 2</b>	Renal AND (belatacept OR Nulojix OR BMS224818 OR BMS-224818) AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4)
<b>Treffer 2</b>	12
<b>Treffer insgesamt</b>	24
<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	08. April 2015
<b>Suchstrategie</b>	Kidney OR renal [Condition] AND belatacept OR Nulojix OR BMS224818 OR BMS-224818 OR BMS 224818 [Intervention]
<b>Treffer</b>	33
<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	08. April 2015
<b>Suchstrategie 1</b>	?Belatacept? oder ?Nulojix? oder ?BMS224818? oder ?BMS-224818? oder ?BMS 224818? [Active Substance] und Kidney [medical condition] und (Phase 2 oder Phase 3 oder Phase 4) [Phase]
<b>Treffer 1</b>	2
<b>Suchstrategie 2</b>	?belatacept? oder ?Nulojix? oder ?BMS224818? oder ?BMS-224818? oder ?BMS 224818? [Intervention] und renal [Active Substance]

	und (Phase 2 oder Phase 3 oder Phase 4) [Phase]
<b>Treffer 2</b>	2
<b>Treffer Gesamt</b>	4

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Trifft nicht zu.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Trifft nicht zu.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Trifft nicht zu.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-164: Im Volltexte gesichtete und ausgeschlossene Publikationen

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Grannas G, Schrem H, Klempnauer J, Lehner F. Ten years experience with belatacept-based immunosuppression after kidney transplantation. J Clin Med Res. 2014 Apr;6(2):98-110.	A1
2	Grinyo J, Charpentier B, Pestana JM, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Reyes-Acevedo R, et al. An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients. Transplantation. 2010 27 Dec;90(12):1521-7.	A5
3	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;90(12):1528-35.	A5
4	Rostaing L, Neumayer HH, Reyes-Acevedo R, Bresnahan B, Florman S, Vitko S, et al. Belatacept-versus cyclosporine-based immune suppression in renal transplant recipients with pre-existing diabetes. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2011;6(11):2696-704.	A5
5	Vincenti F, Blanco G, Durrbach A, Friend P, Grinyo J, Halloran PF, et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2010 Sep;21(9):1587-96.	A1

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-165: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT00035555	Study Comparing the Safety and Efficacy of Belatacept With That of Cyclosporine in Patients With a Transplanted Kidney. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035555">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035555</a>	A1
(2)	NCT00346151	Belatacept to Prevent Organ Rejection in Kidney Transplant Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346151">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346151</a>	A1, A3
(3)	NCT00402168	A Study of BMS-224818 (Belatacept) in Patients Who Have Undergone a Kidney Transplant and Are Currently on Stable Cyclosporine or Tacrolimus Regimen With or Without Corticosteroids. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402168">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402168</a>	A1
(4)	NCT00455013	A Phase II Study of Belatacept (BMS-224818) With a Steroid-free Regimen in Subjects Undergoing Kidney Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00455013">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00455013</a>	A2, A3
(5)	NCT00565773	Belatacept Post Depletional Repopulation to Facilitate Tolerance. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565773">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565773</a>	A3
(6)	NCT00578448	Belatacept Pharmacokinetic Trial in Renal Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578448">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578448</a>	A5
(7)	NCT01436305	Optimization of NULOJIXÂ® (Belatacept) Usage As A Means of Avoiding Calcineurin Inhibitor (CNI) and Steroids in Renal Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436305">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436305</a>	A3
(8)	NCT01729494	Belatacept Early Steroid Withdrawal Trial. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729494">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729494</a>	A3
(9)	NCT01790594	Optimization of NULOJIXÂ® (Belatacept) Usage as a Means of Minimizing CNI Exposure in Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790594">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790594</a>	A2, A3

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
(10)	NCT01791491	Phase II Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Belatacept in Pediatric Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791491">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791491</a>	A1
(11)	NCT01820572	A Study in Maintenance Kidney Transplant Recipients Following Conversion to Nulojix® (Belatacept)-Based. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820572">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820572</a>	A1
(12)	NCT01837043	Early Conversion From CNi to Belatacept in Renal Transplant Recipients With Delayed and Slow Graft Function. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837043">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837043</a>	A1
(13)	NCT01856257	Safety and Efficacy of a Steroid-free, Calcineurin Inhibitor-free, Belatacept-based Immunosuppressive Regimen. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856257">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856257</a>	A3
(14)	NCT01875224	Comparison of NODAT in Kidney Transplant Patients Receiving Belatacept Versus Standard Immunosuppression. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875224">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875224</a>	A3
(15)	NCT01921218	Belatacept Therapy for the Failing Renal Allograft. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921218">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921218</a>	A1
(16)	NCT01953120	Mechanisms of Belatacept Effect on Alloimmunity and Antiviral Response After Kidney Transplantation (BMS IM 103-309). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953120">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953120</a>	A3
(17)	NCT02078193	Efficacy of Belatacept in Reducing DSA. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078193">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078193</a>	A1, A3
(18)	NCT02103855	Switch From Calcineurin Inhibitor to Belatacept in Pancreas Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103855">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103855</a>	A1
(19)	NCT02130817	Belatacept in Kidney Transplantation of Moderately Sensitized Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130817">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130817</a>	A5
(20)	NCT02137239	Regimen Optimization Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137239">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137239</a>	A3

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
(21)	NCT02152345	Belatacept Compared to Tacrolimus in Deceased Donor Renal Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152345">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152345</a>	A3
(22)	NCT02213068	Belatacept 3 Month Post Transplant Conversion Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213068">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213068</a>	A3
(23)	NCT02327403	Belatacept Conversion in Proteinuric Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327403">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327403</a>	A5
<b>EU-CTR</b>			
(24)	2004-002974-48	Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial - EXTended Criteria Donors (BENEFIT-EXT). Revised Protocol Number 03 incorporating Administrative Lett.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002974-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002974-48</a>	Duplikat
(25)	2004-003635-31	Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT). Revised Protocol 05 incorporating Protocol Amendments 13 (dated 10-Feb-2011). EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003635-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003635-31</a>	Duplikat
(26)	2005-005238-11	Belatacept Conversion Trial in Renal Transplantation. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005238-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005238-11</a>	A1
(27)	2005-005238-11	Belatacept Conversion Trial in Renal Transplantation. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005238-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005238-11</a>	Duplikat
(28)	2006-003114-17	A randomized, open-label, multicenter, parallel-group study of belatacept-based corticosteroid-free regimens in renal transplant. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003114-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003114-17</a>	A2, A3

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
(29)	2006-003114-17	A randomized, open-label, multicenter, parallel-group study of belatacept-based corticosteroid-free regimens in renal transplant. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003114-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003114-17</a>	Duplikat
(30)	2007-002125-68	Evaluation of Belatacept as First-line Immunosuppression in De Novo Liver Transplant Recipients Revised Protocol Number 04, incorporating Amendments 02, 03, 04 and 05 (version 10.0 dated 20-Nov-0.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002125-68">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002125-68</a>	A1
(31)	2011-005257-31	A Phase 2 Multi-Center, Randomized Conversion Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Belatacept Administered to Pediatric Subjects with a Stable Renal Transplant Revised.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005257-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005257-31</a>	A1
(32)	2011-005257-31	A Phase 2 Multi-Center, Randomized Conversion Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Belatacept Administered to Pediatric Subjects with a Stable Renal Transplant Revised.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005257-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005257-31</a>	Duplikat
(33)	2011-006162-40	NEW-ONSET DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION. A MULTICENTRE, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN STUDY TO EVALUATE BELATACEPT-BASED VERSUS TACROLIMUS-BASED IMMUNOSUPPRESSION. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006162-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006162-40</a>	A3



Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
(34)	2011-006162-40	NEW-ONSET DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION. A MULTICENTRE, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN STUDY TO EVALUATE BELATACEPT-BASED VERSUS TACROLIMUS-BASED IMMUNOSUPPRESSION. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006162-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006162-40</a>	Duplikat
(35)	2012-001314-42	Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to Nulojix® (belatacept)-based Immunosuppression. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001314-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001314-42</a>	A3
(36)	2012-001314-42	Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to Nulojix® (belatacept)-based Immunosuppression. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001314-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001314-42</a>	Duplikat
(37)	2012-001352-19	BE-RELACs-Trial: Biomarkers Explaining RElevance of ACute Rejections. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001352-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001352-19</a>	A4
(38)	2012-001352-19	BE-RELACs-Trial: Biomarkers Explaining RElevance of ACute Rejections. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001352-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001352-19</a>	Duplikat
(39)	2012-003169-16	Immune monitoring to characterize T-cell responses of kidney transplant patients during co-stimulation blockade by belatacept. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003169-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003169-16</a>	A4

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
(40)	2012-005652-42	Biomarkers Of The Humoral Immune Response After Conversion To Belatacept In Comparison To Conventional Immunosuppressive Therapy In Renal Transplant Patients. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005652-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005652-42</a>	A2, A4
(41)	2012-005652-42	Biomarkers Of The Humoral Immune Response After Conversion To Belatacept In Comparison To Conventional Immunosuppressive Therapy In Renal Transplant Patients. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005652-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005652-42</a>	Duplikat
(42)	2013-001178-20	Cardiovascular (CV) risk prediction and CV biomarkers in renal transplant recipients treated with belatacept compared to calcineurin inhibitors (CNI). Open randomized 12 month study.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001178-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001178-20</a>	A1,A3
(43)	2013-001178-20	Cardiovascular (CV) risk prediction and CV biomarkers in renal transplant recipients treated with belatacept compared to calcineurin inhibitors (CNI). Open randomized 12 month study.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001178-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001178-20</a>	Duplikat
(44)	2013-002090-21	Evaluation of Acute Rejection Rates in de novo Renal Transplant Recipients Following Thymoglobulin Induction, CNI-free, Nulojix (belatacept) -based Immunosuppression. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002090-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002090-21</a>	A3,A5
(45)	2013-002090-21	Evaluation of Acute Rejection Rates in de novo Renal Transplant Recipients Following Thymoglobulin Induction, CNI-free, Nulojix (belatacept) -based Immunosuppression. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002090-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002090-21</a>	Duplikat
<b>ICTRP</b>			
(46)	NTR4242	Belatacept study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4242">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4242</a>	A3

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
(47)	NCT02327403	Belatacept Conversion in Proteinuric Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327403">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327403</a>	A5
(48)	NCT02314403	Renal Allograft Tolerance Through Mixed Chimerism (Belatacept). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314403">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314403</a>	A5
(49)	NCT02213068	Belatacept 3 Month Post Transplant Conversion Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213068">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213068</a>	A3
(50)	NCT02130817	Belatacept in Kidney Transplantation of Moderately Sensitized Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130817">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130817</a>	A5
(51)	NCT02078193	Efficacy of Belatacept in Reducing DSA. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078193</a>	A1, A3
(52)	NCT01953120	Mechanisms of Belatacept Effect on Alloimmunity and Antiviral Response After Kidney Transplantation (BMS IM 103-309). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953120</a>	A3
(53)	NCT01921218	Belatacept Therapy for the Failing Renal Allograft. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01921218">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01921218</a>	A1
(54)	NCT01875224	Comparison of NODAT in Kidney Transplant Patients Receiving Belatacept Versus Standard Immunosuppression. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875224</a>	A3
(55)	NCT01856257	Safety and Efficacy of a Steroid-free, Calcineurin Inhibitor-free, Belatacept-based Immunosuppressive Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01856257">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01856257</a>	A3

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
(56)	NCT01837043	Early Conversion From CNI to Belatacept in Renal Transplant Recipients With Delayed and Slow Graft Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01837043">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01837043</a>	A1
(57)	NCT01820572	A Study in Maintenance Kidney Transplant Recipients Following Conversion to Nulojix® (Belatacept)-Based. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820572</a>	A1
(58)	NCT01791491	Phase II Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Belatacept in Pediatric Renal Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791491">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791491</a>	A1
(59)	NCT01790594	Optimization of NULOJIX® (Belatacept) Usage as a Means of Minimizing CNI Exposure in Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01790594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01790594</a>	A2, A3
(60)	NCT01729494	Belatacept Early Steroid Withdrawal Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01729494">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01729494</a>	A3
(61)	NCT01656343	Belatacept and Risk of Post-transplant Lymphoproliferative Disorder in US Renal Transplant Recipients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01656343">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01656343</a>	A5
(62)	NCT01496417	Belatacept in Renal Transplantation With Intermediate Risk Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI) Scores. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496417</a>	A5
(63)	NCT01436305	Optimization of NULOJIX® (Belatacept) Usage As A Means of Avoiding Calcineurin Inhibitor (CNI) and Steroids in Renal Transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436305">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436305</a>	A3

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
(64)	NCT01033500	Calcineurin Inhibitor-free, Steroid-free Immunosuppressive Regimen in Simultaneous Islet-Kidney Transplantation for Uremic Type 1 Diabetic Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01033500">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01033500</a>	A5
(65)	NCT00719225	A Belatacept Compassionate Use Study for Patients With a Kidney Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00719225">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00719225</a>	A3
(66)	NCT00578448	Belatacept Pharmacokinetic Trial in Renal Transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578448</a>	A5
(67)	NCT00455013	A Phase II Study of Belatacept (BMS-224818) With a Steroid-free Regimen in Subjects Undergoing Kidney Transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00455013">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00455013</a>	A2, A3
(68)	NCT00402168	A Study of BMS-224818 (Belatacept) in Patients Who Have Undergone a Kidney Transplant and Are Currently on Stable Cyclosporine or Tacrolimus Regimen With or Without Corticosteroids. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00402168">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00402168</a>	A1
(69)	NCT00346151	Belatacept to Prevent Organ Rejection in Kidney Transplant Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00346151">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00346151</a>	A1, A3
(70)	NCT00035555	Study Comparing the Safety and Efficacy of Belatacept With That of Cyclosporine in Patients With a Transplanted Kidney. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035555</a>	A1

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
(71)	EUCTR2013-002090-21-DE	A phase 2 evaluation for patients who undergo kidney transplant requires long term therapy that suppress immune response to prevent damage rejection by stopping the immune system from attacking the healthy tissues in the body. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002090-21-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002090-21-DE</a>	A3,A5
(72)	EUCTR2013-001178-20-SE	Cardiovascular (CV) risk prediction and CV biomarkers in renal transplant recipients treated with belatacept compared to calcineurin inhibitors (CNI) Open randomized 12 month study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001178-20-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001178-20-SE</a>	A1,A3
(73)	EUCTR2012-005652-42-DE	Biomarker after conversion to belatacept medication in comparison to standard therapy in renal transplant patients. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005652-42-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005652-42-DE</a>	A2, A4
(74)	EUCTR2012-003169-16-NL	The immune response during treatment with belatacept after kidney transplantation. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003169-16-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003169-16-NL</a>	A4
(75)	EUCTR2012-001352-19-DE	Biomarkers after kidney transplantation. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001352-19-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001352-19-DE</a>	A4
(76)	EUCTR2011-006162-40-ES	NEW-ONSET DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION. STUDY TO EVALUATE BELATACEPT-BASED VERSUS TACROLIMUS-BASED IMMUNOSUPPRESSION. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006162-40-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006162-40-ES</a>	A3
(77)	EUCTR2006-003114-17-IT	A randomized,open-label,multicenter, parallel-group study of belatacept-based corticosteroid-free regimens in renal transplant - ND. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003114-17-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003114-17-IT</a>	A2, A3

Nr.	Identifikationsnummer	Liste der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
<b>PharmNet.Bund</b>			
(78)	2011-005257-31	A Phase 2 Multi-Center, Randomized Conversion Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Belatacept Administered to Pediatric Subjects with a Stable Renal Transplant Revised protocol 01 dated 12-Feb-2014, and country specific protocol amendment 01 dated 29-Jul-2014. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A1
(79)	2005-005238-11	Belatacept Conversion Trial in Renal Transplantation Revised Protocol 02 incorporating Amendments 03 (version 1.0 dated 18-Sep-07) and 04 (version 3.0 dated 12-Oct-07). PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A1
(80)	2013-002090-21	Evaluation of Acute Rejection Rates in de novo Renal Transplant Recipients Following Thymoglobulin Induction, CNI-free, Nulojix (belatacept) -based Immunosuppression. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A3, A5
(81)	2012-001314-42	Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to Nulojix® (belatacept)-based Immunosuppression. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 08.04.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A3

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Trifft nicht zu.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Trifft nicht zu.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Trifft nicht zu.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-166 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-166 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*



Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103008

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit von Belatacept als Erstlinien-Immunsuppressivum anhand einer intensiveren (MI) und einer weniger intensiven (LI) Dosierung von Belatacept versus Ciclosporin A bei erwachsenen Empfängern eines Nierentransplantats von Lebendspendern oder verstorbenen, nach Standardkriterien (SCD) klassifizierten Spendern.</p> <p><u>Primärhypothesen</u></p> <p>Die Behandlung mit Belatacept (LEA29Y, BMS-224818) erzielt gegenüber der mit Ciclosporin A (CsA) eine verbesserte Erhaltung der Nierenfunktion (errechnet nach Anteil der Patienten, bei denen in Monat 12 eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gemessen wurde oder bei denen zwischen Monat 3 und Monat 12 eine Abnahme der GFR <math>\geq</math>10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gemessen wurde), bei ähnlichen Ergebnissen des Patienten- und Transplantatüberlebens und ohne klinisch relevante Erhöhung akuter Abstoßungsreaktionen nach 12 Monaten, bei Patienten, die ein Nierentransplantat von einem Lebendspender oder von einem verstorbenen Spender mit einer erwarteten kalten Ischämiezeit (KIZ) &lt;24 h erhalten hatten.</p> <p><u>Wichtige Sekundärhypothesen</u></p> <p>Die mit Belatacept behandelten Patienten haben nach 12 Monaten eine bessere gemessene GFR, verglichen mit den mit CsA behandelten Patienten. Die mit Belatacept behandelten Patienten haben eine geringere Inzidenz chronischer Transplantatnephropathien (CAN), verglichen mit den mit CsA behandelten Patienten.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, partiell verblindete, wirkstoffkontrollierte multizentrische klinische Studie mit parallelen Gruppen. Randomisierung 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 03: Weitere Spezifizierung der Einschlusskriterien für Patienten mit aktiver Tuberkulose und Risikopatienten. Die ursprünglichen Ausschlusskriterien waren in Epidemiegebieten schwer umzusetzen.</p> <p>Amendment 04: Zusätzliche Ausschlusskriterien für Risikopatienten (aufgrund viraler Infektionen) in Israel.</p> <p>Des Weiteren wurden geringfügige Veränderungen in der statistischen Methodik eingefügt, z. B. der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Umgang mit fehlenden Daten bei CAN (in Abstimmung mit der FDA) und es wurde die Auswertung der Subscores des SF-36 spezifiziert.</p> <p>Amendment 09 (27. Dezember 2007): Die Studiendauer wurde zunächst um eine 24-monatige LTE verlängert, in der Patienten, nach Prüfung bestimmter Einschlusskriterien, unter gleichbleibender Intervention teilnehmen konnten.</p> <p>Amendment 12: (18. Oktober 2010) Die LTE wurde um weitere 24 Monate verlängert, sodass Patienten insgesamt bis zu 84 Monate behandelt werden konnten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Empfänger eines Nierentransplantats mit erwarteter kalte Ischämiezeit &lt;24 h eines lebenden oder verstorbenen Spenders</li> <li>2) Männer oder Frauen (nicht stillend, nicht schwanger) ≥18 Jahre</li> <li>3) Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine geeignete Empfängnisverhütungsmethode anwenden, um die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft während der gesamten Studie bis 8 Wochen nach Studienende möglichst gering zu halten</li> <li>4) Bereitschaft zur Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Genetisch identische Spender/ Empfänger-Paare (d. h. eineiige Zwillinge) oder Spender &lt;10 Jahre alt</li> <li>2) Empfänger eines Spenderorgans nach erweiterten Kriterien, d. h. Patienten, auf die mindestens einer der folgenden Punkte zutraf: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alter des Spenders ≥60 Jahre;</li> <li>○ Alter des Spenders 50-59 Jahre und mindestens zwei der folgenden drei Kriterien: Todesursache Zerebrovaskulärer Insult (ZVI), Hypertonie, Serum-Kreatinin &gt;1,5 mg/dl;</li> <li>○ Spende nach Herzstillstand;</li> <li>○ erwartete kalte Ischämiezeit ≥ 24 Stunden</li> </ul> </li> <li>3) Folgende renale Grunderkrankungen: primäre fokale segmentale Glomerulosklerose, membranproliferative Glomerulonephritis vom Typ I oder II oder hämolytisch-urämisches Syndrom/Syndrom der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura</li> <li>4) Patienten mit Ersttransplantation mit aktuellen Werten für panel-reaktive Antikörper (PRA) ≥50% oder Patienten mit Retransplantation mit PRA ≥30%</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5) Zurückliegender Transplantatverlust aufgrund akuter Abstoßung</p> <p>6) Positiver lymphozytotoxischer T-Zell-Crossmatch</p> <p>7) Zurückliegende Organtransplantation (Patienten mit Nierenretransplantation sind unter bestimmten anderen Studienkriterien zugelassen) oder anstehende Mehrorgantransplantation (z. B. Niere und Pankreas) oder parallele Organ- oder Zelltransplantation (Inselzellen, Knochenmark, Stammzellen) oder Patienten, die nach Befinden des Prüfarztes in den nächsten 3 Jahren wahrscheinlich eine zweite Organtransplantation oder eine Zelltransplantation (z. B. Pankreas oder Inselzellen) benötigen werden.</p> <p>8) Patienten, die eine Transplantation beider Nieren (En-bloc-Nierentransplantation) erhalten</p> <p>9) Bekannt positiver Test auf Oberflächenantikörper von Hepatitis C oder Hepatitis B oder positiver PCR-Test auf Hepatitis C oder Hepatitis B oder bekannte Infektion mit humanem Immundefizienzvirus (HIV) beim Patienten oder dessen Organspender</p> <p>10) Tuberkulose (TB)-Risiko beim Patienten, einschließlich folgende Situationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Aktuelle klinische, radiologische oder aus Laborwerten hervorgehende Anzeichen auf aktive oder latente TB (Hinweis: Von allen Patienten wurde ein negativer Röntgenbefund des Brustraums verlangt. Ein mit PPD durchgeführter Hauttest wurde verlangt, wenn dies dem örtlichen medizinischen Standard entsprach.).</li> <li>b) Zurückliegende aktive TB: innerhalb der zurückliegenden 2 Jahre, auch wenn behandelt, oder vor &gt;2 Jahren, wenn keine Dokumentation einer ausreichenden Behandlung gemäß dem örtlich geltenden medizinischen Standard erfolgte.</li> <li>c) Nach Auffassung und reiflicher Bewertung des Prüfarztes vorliegendes Risiko einer Reaktivierung der TB, die einen Einsatz konventioneller Immunsuppression ausschließt.</li> </ul> <p>11) Vorliegen einer aktiven Infektion oder anderen Kontraindikationen, die normalerweise eine Transplantation ausschließen würde</p> <p>12) Mit Laborwerten belegte Einschränkung der hämatologischen Funktion, Leberfunktion oder Nierenfunktion</p> <p>13) Aufgrund der Grunderkrankung oder einer anderen Erkrankung stark verkürzte Lebenserwartung, Krebs (außer durch lokale Resektion geheilter Nichtmelanom-Hautkrebs) in den zurückliegenden 5 Jahren und/ oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mammogramm mit Verdacht auf Malignität, der nicht durch weitere klinische, labortechnische oder andere diagnostische Untersuchungen hinreichend ausgeschlossen werden konnte</p> <p>14) Substanzabusus (Drogen oder Alkohol) in den zurückliegenden 5 Jahren oder psychotische Störungen, die mit einer ausreichenden Studiennachbeobachtung nicht vereinbar waren</p> <p>15) Akutes peptisches Ulkus, chronische Diarrhoe oder gastrointestinale Malabsorption</p> <p>16) Echte Allergie gegen iodhaltige Röntgenkontrastmittel, auch in der Vorgeschichte</p> <p>17) Aktuelle Einnahme von Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat, Infliximab, Etanercept usw.) wegen anderer Indikationen wie z. B. einer Autoimmunerkrankung oder Vorliegen einer Begleiterkrankung, gegen die während der Studie voraussichtlich eine Behandlung mit Immunsuppressiva nötig werden könnte</p> <p>18) Schwieriger i. v.-Zugang oder andere Gründe, die die Beurteilung des co-primären Endpunkts durch Messung der GFR erschweren könnten, oder Patienten, bei denen die Transplantatbiopsie nach 12 Monaten wahrscheinlich nicht durchgeführt werden konnte oder die dies nicht wollten</p> <p>19) Einnahme eines anderen Studienmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 oder bereits erfolgte Behandlung mit Belatacept</p> <p>20) Strafgefangene oder aufgrund einer psychiatrischen oder physischen (z. B. infektiösen) Krankheit zwangsweise in Gewahrsam befindliche Personen durften nicht in die Studie aufgenommen werden</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Verantwortlicher medizinischer Leiter beim Sponsor:</u> Pushkal Garg, MD Bristol-Myers Squibb Princeton, NJ 08543, USA</p> <p><u>Prüfärzte/Studienzentren:</u> Patienten wurden von 104 Prüfärzten in 104 Studienzentren rekrutiert. Die Studienzentren teilten sich wie folgt auf: 34 in den USA, 10 in Indien, 7 in Frankreich, je 6 in Argentinien, Brasilien, Kanada und Mexiko, je 4 in Australien und Deutschland, je 3 in Italien, Südafrika und Spanien, je 2 in Belgien, der Schweiz und Polen sowie je 1 in Österreich, Tschechien, Ungarn, Israel, Schweden und der Türkei.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Belatacept</u></p> <p>1) MI-Dosisschema – die Patienten erhielten Belatacept intravenös (i. v.) (10 mg/kg) an folgenden Tagen: a) Tag 1 (möglichst präoperativ) und Tag 5 der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ersten Woche</p> <p>b) danach alle zwei Wochen bis zum 3. Monat (Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12)</p> <p>c) danach alle 4 Wochen bis zum 6. Monat (Woche 16, 20 und 24)</p> <p>Nach 6 Monaten sollten die Patienten die Erhaltungsdosis von Belatacept erhalten: 5 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende der Studie nach 36 Monaten</p> <p>2) LI-Dosisschema – die Patienten erhielten Belatacept i. v. (10 mg/kg) an folgenden Tagen:</p> <p>a) Tag 1 (möglichst präoperativ) und Tag 5 der ersten Woche</p> <p>b) danach zwei Wochen lang alle zwei Wochen (Woche 2 und 4)</p> <p>c) danach 2 Monate lang alle 4 Wochen (Woche 8 und 12)</p> <p>Nach 3 Monaten sollten die Patienten in der LI-Gruppe die Erhaltungsdosis von Belatacept erhalten: 5 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende der Studie nach 36 Monaten</p> <p><u>Ciclosporin A</u></p> <p>Die Tagesdosis CsA wurde auf 2 Dosen verteilt nach einem gleichbleibenden Schema hinsichtlich Uhrzeiten und Mahlzeiten verabreicht. An den Studien-Besuchsterminen wurde die Morgendosis CsA bis nach Abnahme der CsA-Blutprobe, der Standard-Blutdruckmessung und/oder der GFR-Messung ausgesetzt. Die Anfangsdosis betrug <math>7 \pm 3</math> mg/kg. Nachfolgende Dosen wurden auf einen vordefinierten Serumkonzentrationsbereich eingestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Monat: Zielkonzentration 150-300 ng/ml</li> <li>• nach dem 1. Monat: Zielkonzentration 100-250 ng/ml</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärziel</u></p> <p>Primärziel war die Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA auf folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Patientenüberleben und Transplantatüberleben nach 12 Monaten</li> <li>• Kombiniertes Endpunkt der gemessenen GFR <math>&lt;60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in Monat 12 oder Abnahme der gemessenen GFR <math>\geq 10</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup> zwischen Monat 3 und Monat 12</li> <li>• Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen (AAR) nach 12 Monaten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundärziele</u></p> <p>Wichtigstes Sekundärziel war die Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA auf folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemessene GFR nach 12 Monaten</li> <li>• Per Biopsie nachgewiesene CAN nach 12 Monaten</li> </ul> <p><u>Andere Sekundärziele</u></p> <p>Andere Sekundärziele waren/ sind folgende Bewertungen der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust und akuter Abstoßung nach 12, 24 bzw. 36 Monaten</li> <li>• Überleben von Patient und Transplantat nach 24 und 36 Monaten</li> <li>• Einzelne Komponenten des kombinierten primären Endpunkts der gemessenen GFR <math>&lt;60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> in Monat 12 oder Abnahme der gemessenen GFR <math>\geq 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> zwischen Monat 3 und Monat 12</li> <li>• Anteil der Patienten mit gemessener GFR <math>&lt;60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> nach 24 Monaten</li> <li>• Gemessene GFR nach 3 und 24 Monaten und Veränderung gegenüber Ausgangswert (3 Monate) nach 12 bzw. 24 Monaten</li> <li>• Anteil der Patienten mit gemessener GFR <math>&lt;30 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> nach 12 und 24 Monaten</li> <li>• Anteil der Patienten mit berechneter GFR <math>&lt;60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> nach 24 und 36 Monaten</li> <li>• Berechnete GFR nach 6, 12, 24 und 36 Monaten sowie Veränderung zwischen Monat 6 und 12, 24 bzw. 36</li> <li>• Gemessene Befunde akuter Abstoßung nach 6, 12, 24 und 36 Monaten einschließlich Inzidenz und Schweregrad der akuten Abstoßung, Verwendung polyklonaler Antilymphozytenpräparate bei eingeschränkter Nierenfunktion und Verdacht auf verzögerte Transplantatfunktion (DGF), erste Verwendung einer Lymphozyten abbauenden Therapie (LAT) bei akuter Abstoßungsreaktion, Inzidenz steroidresistenter akuter Abstoßung, Inzidenz vollständiger Wiederherstellung (Serumkreatinin [SCr] zurück auf Ausgangswert) nach akuter Abstoßung, Inzidenz subklinischer Abstoßungsreaktionen, Inzidenz aller behandelten akuten Abstoßungsepisoden unabhängig von den histologischen Befunden sowie Zeit bis Einsetzen der akuten Abstoßungsreaktion</li> <li>• Post-Transplantat-Diabetes Mellitus (PTDM) nach 12, 24 und 36 Monaten</li> <li>• Gemessene Befunde von Hypertonie nach 12, 24</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 36 Monaten einschließlich systolischer Blutdruck (SBD) und diastolischer Blutdruck (DBD), Inzidenz und Prävalenz von Hypertonie und therapierter Hypertonie sowie Intensität der Medikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemessene Befunde von Dyslipidämie nach 12, 24 und 36 Monaten einschließlich Serum-Gesamtwert, hochdichte Cholesterin-Lipoproteine (HDL), niedrigdichte Cholesterin-Lipoproteine (LDL), alle Cholesterin-Lipoproteine außer HDL, Triglyceride, Inzidenz und Prävalenz von Dyslipidämie und therapierter Dyslipidämie sowie Intensität der Medikation</li> <li>• Gesamtsicherheit von Belatacept im Vergleich mit CsA</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde geschätzt, dass mit einer Stichprobengröße von 220 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 95% zustande käme, um zu gewährleisten, dass die untere Grenze des zweiseitigen 97,3%-Konfidenzintervalls (KI) (Dunnett-Anpassung für die 2 Belatacept-Dosispläne) für die absolute Differenz (zwischen jedem Belatacept-Dosisplan und der CsA-Therapie) im ersten co-primären Endpunkt (Patienten- und Transplantatüberleben) -10% nicht überschritt, wenn die wahre Patienten- und Transplantatüberlebensrate in Monat 12 für alle drei Behandlungsschemata 92% betrug. Für den Endpunkt der Nierenfunktion erbrachte die Stichprobengröße 220 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 99% zur Erkennung einer Abnahme des Patientenanteils, auf die der gemessene GFR-Endpunkt für jeden Belatacept-Dosisplan im Vergleich mit der CsA-Therapie zutraf, um 25%. Dabei wurde davon ausgegangen, dass 75% der CsA-Patienten (Schätzwert aus der Phase-II-Studie) den Nierenfunktions-Endpunkt erreichten und 25% pro Behandlungsgruppe die Studie abbrachen. Für den co-primären Endpunkt AAR erbrachten 220 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 99% um zu gewährleisten, dass die obere Grenze des zweiseitigen 97,3%-KI für die absolute Differenz (zwischen jedem Belatacept-Dosisplan und der CsA-Therapie) 20% nicht überschritt. Dabei wurde für alle 3 Dosispläne von einer wahren AAR-Rate nach 12 Monaten von 15% ausgegangen. Insgesamt erbrachten 220 Patienten pro Behandlungsgruppe eine Teststärke von 93% zur Erkennung eines Belatacept-Dosisplans, der alle co-primären Endpunkte erreichte, mit einem mit Signifikanzniveau 0,05 kontrollierten Gesamtfehler</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		1. Art (Anwendung der Dunnett-Anpassung).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studientherapie sollte bei Vorliegen folgender Gründe sofort abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerruf der Einwilligungserklärung (Entscheidung des Patienten für einen Abbruch, beliebige Gründe)</li> <li>• Auftreten eines unerwünschten Ereignis, eines abnormalen Laborwerts oder einer Erkrankung, durch die eine weitere Behandlung mit der Studienmedikation nach Meinung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Teilnehmers lag</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Auslassen von 2 aufeinander folgenden Belatacept-Infusionen, es sein denn der Patient erhielt eine LAT oder die Studienüberwachung stimmte dem Verbleib in der Studie zu</li> <li>• Patienten, die aufgrund von Transplantatverlust nach Meinung des Prüfarztes keine Immunsuppression benötigten</li> <li>• Beendigung der Studie durch Bristol-Myers Squibb</li> <li>• Antreten einer Haftstrafe oder zwangsweise Ingewahrsamnahme aufgrund einer psychiatrischen oder physischen (z. B. infektiösen) Krankheit. Patienten, deren Behandlung mit Belatacept oder CsA abgebrochen wurde, mussten nach 8 Wochen zu einer Sicherheitsnachuntersuchung erscheinen und bis einschließlich zu den jährlichen Meilensteinen (Termine in Monat 12, 24 und 36) beobachtet werden.</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Anzahl der randomisierten Patienten für jede Therapiegruppe wurde mithilfe des interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) kontrolliert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden randomisiert und nach Studienzentrum stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Unmittelbar nach Abgabe der schriftlichen Einverständniserklärung und Feststellung der Teilnahmeeignung stellte das Studienzentrum die Verbindung mit einem zentralen Sprachdialogsystem (IVRS) her, welches die Anmeldung aufzeichnete und jedem Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer zuwies. Im Vorfeld der tatsächlichen Transplantation wurde der Patient bei Einhaltung aller Eignungskriterien durch das Studienzentrum randomisiert, und es wurde ihm nach Angabe des IVRS eine eindeutige Randomisierungsnummer zugeteilt. Ein Randomisierungsplan wurde durch den Sponsor erstellt und geführt.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung	Zentrale, telefonische Randomisierung, Aufnahme



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	und Zuteilung der Patienten durch Studienzentrum
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p><u>Verblindung</u></p> <p>Die Studie wurde 12 Monate lang hinsichtlich der Zuweisung des Belatacept-Dosisschemas (MI oder LI) verblindet, hinsichtlich der Medikation (Belatacept oder CsA) jedoch offen durchgeführt. Eine vollständige Verblindung (Belatacept vs. CsA) war aus praktischen und medizinischen Gründen ausgeschlossen, z. B. wegen der Notwendigkeit einer regelmäßigen Dosisüberwachung bei den CsA-Patienten. Hinsichtlich der zugewiesenen Dosisgruppe (MI oder LI) bei den Belatacept-Patienten waren sowohl Patienten als auch Studienmitarbeiter verblindet. Während der ersten 12 Studienmonate blieb auch der Sponsor hinsichtlich der zugewiesenen Dosisgruppe (LI oder MI) bei den Belatacept-Patienten verblindet, mit folgenden Ausnahmen: (i) Eine Analyseperson (oder Beauftragte/r) von der Abteilung für Arzneimitteldisposition und Bioanalyse; (ii) ein/e Pharmakokinetiker/in; (iii) ein/e Biostatistiker/in sowie (iv) ein/e Programmierer/in. Für eine immunologische Fachperson von BMS/Sponsor sollte vor Schließung der Studiendatenbank nach 12 Monaten die Verblindung aufgehoben werden, um Analysen zur Immunogenität und Belatacept-Konzentration durchzuführen. Die Analyse sollte die Behandlungszuweisungen der einzelnen Patienten nicht preisgeben. Im Studienzentrum hatte nur der/die Apotheker/in (oder andere für die Arzneimittelzubereitung qualifizierte Person) Kenntnis von den Dosiszuweisungen, um die aktiven Belatacept-Dosen oder das Placebo zubereiten zu können. Unverblindete Überwachungspersonen führten in den Apotheken die Medikamentenkontrolle durch (die primäre Kontrolle im Zentrum fand durch verblindete Überwachungspersonen statt). Die vorbereiteten Dosen wurden den Studienmitarbeitern auf eine Weise zugänglich gemacht, dass weder diese noch die Patienten davon Kenntnis erhielten, ob an den Tagen, an denen die MI- und LI-Dosisschemata sich unterschieden, jeweils Belatacept oder Placebo verabreicht wurde.</p> <p><u>Aufhebung der Verblindung</u></p> <p>Den Studienmitarbeitern war nur bekannt, ob der Patient jeweils Belatacept oder CsA erhielt. Bei Vorliegen eines medizinischen Notfalls, bei dessen Behandlung es darauf ankam, das jeweils angewendete Dosisschema von Belatacept (MI oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		LI) zu kennen, sollte die Verblindung für den betreffenden Patienten vom behandelnden Arzt aufgehoben werden können. Die Notwendigkeit einer Aufhebung der Verblindung sollte zuerst mit der verantwortlichen medizinischen Überwachungsperson diskutiert werden, um die beste hierfür anzuwendende Methode festzulegen. Für die Einhaltung von Zwischenanalysezielen wurde die Verblindung der Studie gegenüber dem Sponsor aufgehoben. Die Verblindung der Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Belatacept-Dosiszuweisung wurde nicht aufgehoben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	MI- und LI-Dosierung von Belatacept
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Transplantatüberleben: Chi-Quadrat GFR: Chi-Quadrat/ANOVA Akute Abstoßung: Chi-Quadrat CAN: Chi-Quadrat Berechnete glomeruläre Filtrationsrate und Serumkreatinin: deskriptiv Hypertonie: Chi-Quadrat Dyslipidämie-bezogene Endpunkte: ANCOVA Neu auftretender Diabetes mellitus: Chi-Quadrat Sicherheit: keine statistischen Tests Gesundheitsbezogene Lebensqualität: ANOVA/ANCOVA Pharmakokinetische Analysen: deskriptiv
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Mittelwert Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, höchster PRA-Wert, angegebener Grund für terminale Niereninsuffizienz
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Belatacept-MI: n=225 Belatacept-LI: n=230 CsA: n=231 b) Belatacept-MI: n=219 Belatacept-LI: n=226 CsA: n=221 c) Belatacept-MI: n=219 Belatacept-LI: n=226 CsA: n=221
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten	Siehe Flow-Chart (für Monat 12, 36 und 60)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 13. Januar 2006 Studienende (Monat 36): 14. Juli 2010 Datum des Berichts (Monat 36): 11. September 2010
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

**Belatacept bei Nierentransplantationen (BENEFIT)**

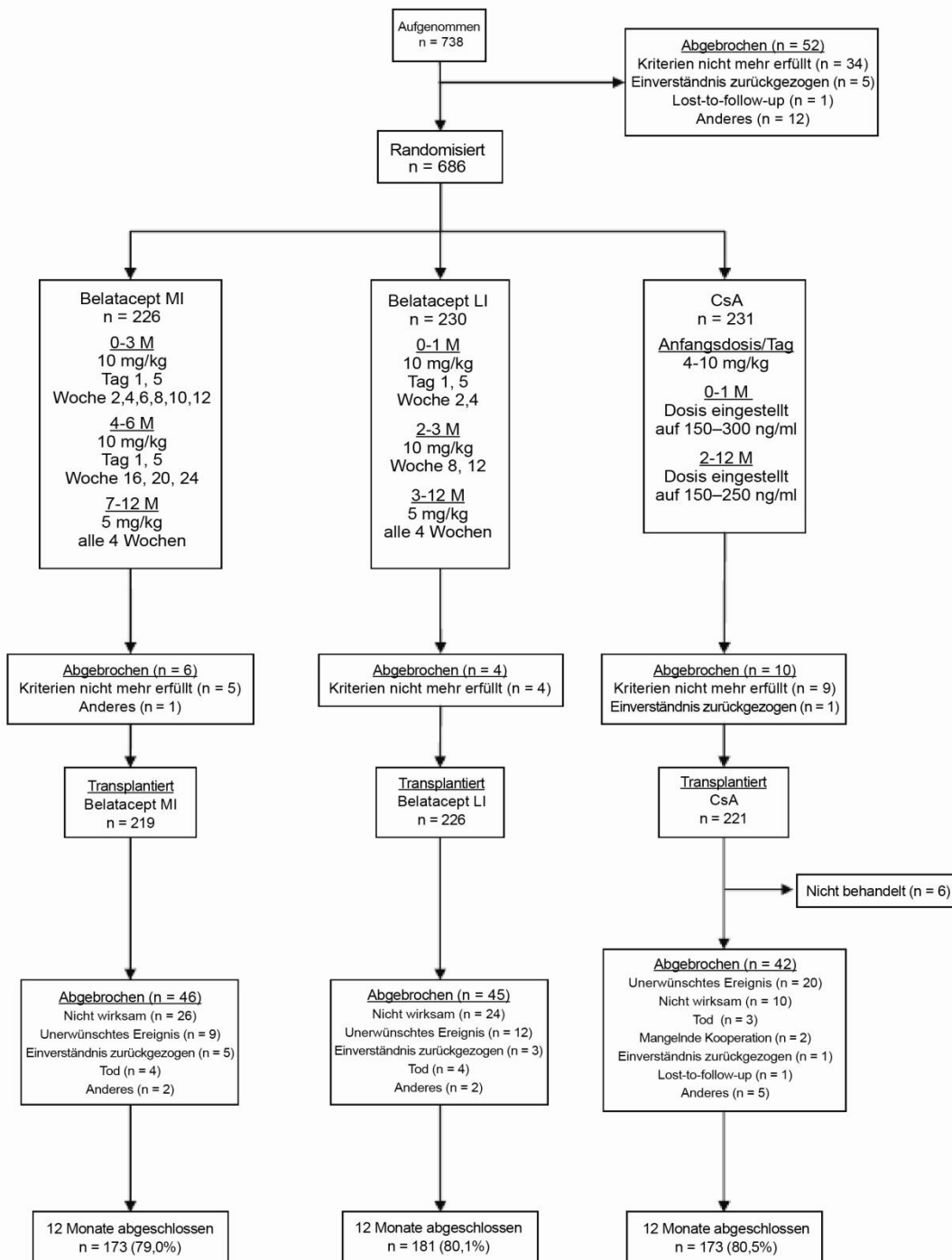


Abbildung 47: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103008 - 12 Monate (5)

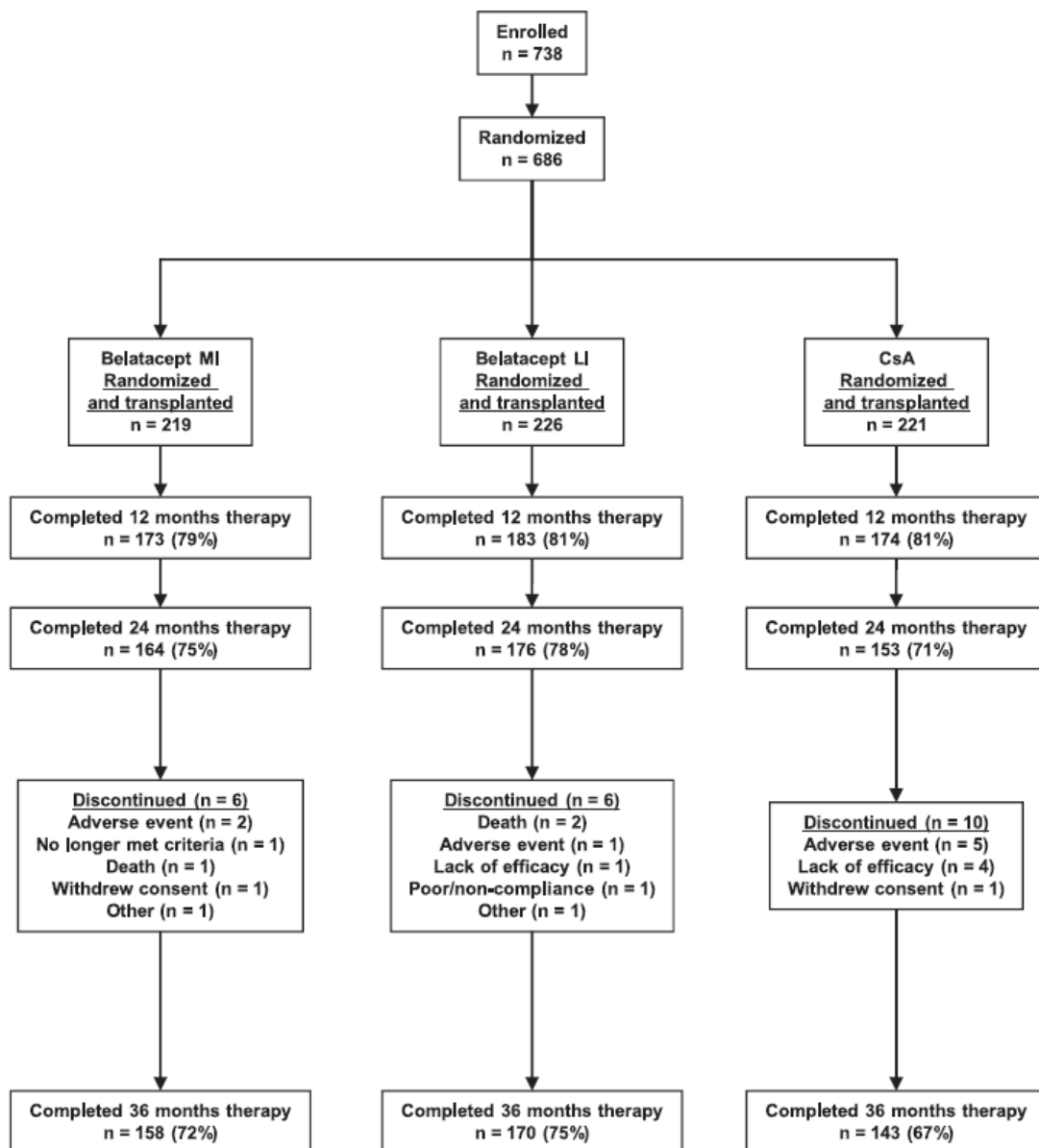


Abbildung 48: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103008 - 36 Monate (6)

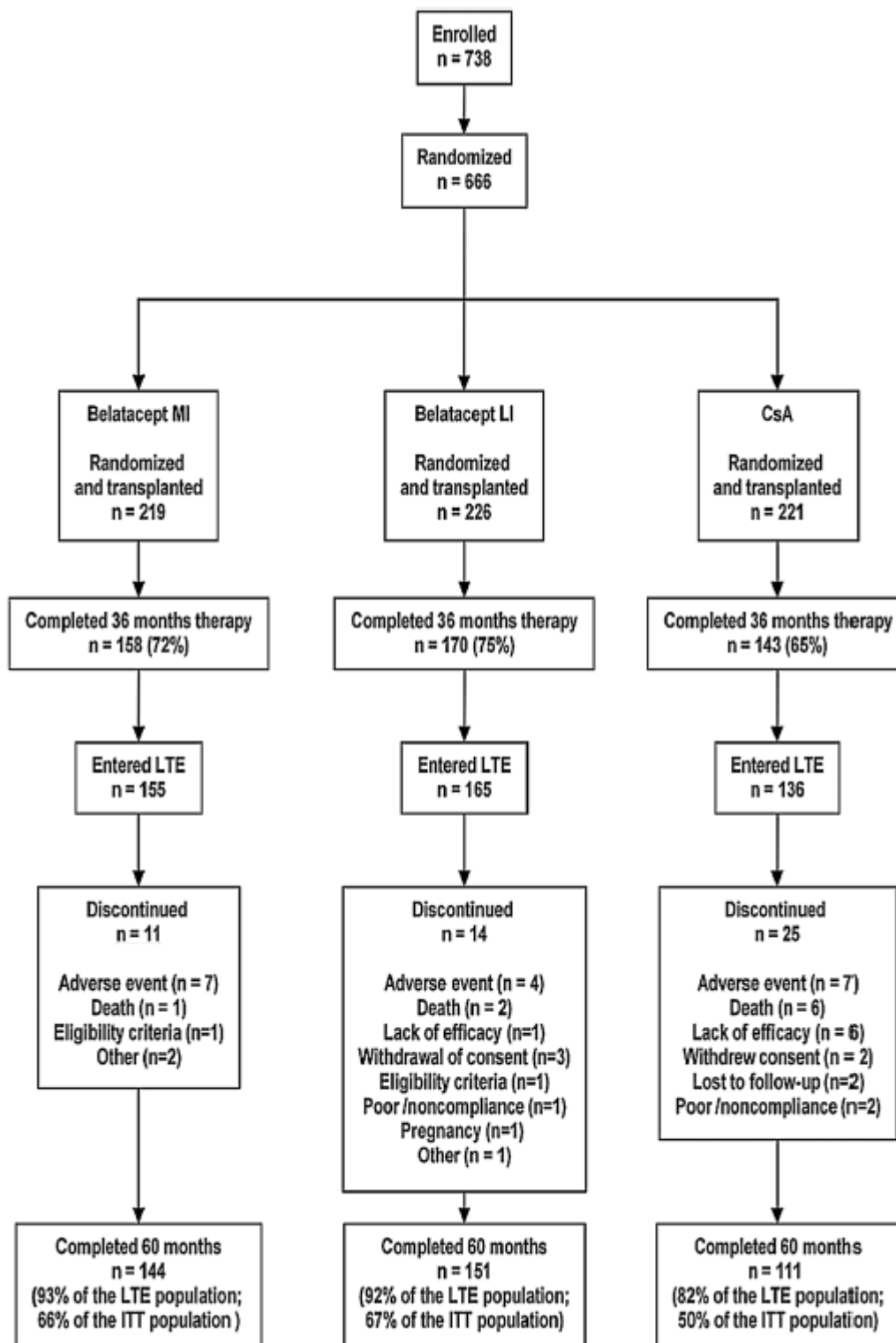


Abbildung 49: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103008 - 60 Monate (4)

Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IM103027

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A (CsA) auf folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Patientenüberleben und Transplantatüberleben</li> <li>• Kombiniertes Endpunkt der gemessenen glomerulären Filtrationsrate (GFR)</li> </ul> <p><u>Primärhypothese:</u> Die Behandlung mit Belatacept (LEA29Y, BMS-224818) erzielt im Vergleich zu der Behandlung mit CsA eine verbesserte Erhaltung der Nierenfunktion bei ähnlichen Ergebnissen des Patienten- und Transplantatüberlebens bei Empfängern eines Nierentransplantats von nach erweiterten Kriterien klassifizierten Spendern (ECD).</p> <p><u>Sekundärhypothesen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die mit Belatacept behandelten Patienten werden, verglichen mit den mit CsA behandelten Patienten, eine bessere gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) aufweisen.</li> <li>• Die mit Belatacept behandelten Patienten werden, verglichen mit den mit CsA behandelten Patienten, eine geringere Inzidenz chronischer Transplantatnephropathien (CAN) aufweisen.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, partiell verblindete, wirkstoffkontrollierte multizentrische klinische Studie mit parallelen Gruppen. Randomisierung 1:1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung Nummer 5 – 28. September 2007: Umstellung der Packungsgröße (nicht relevant).</p> <p>Amendment 06 (29. Oktober 2007): Die Studiendauer wurde zunächst um eine 24-monatige LTE verlängert in der Patienten, nach Prüfung bestimmter Einschlusskriterien, unter gleichbleibender Intervention teilnehmen konnten.</p> <p>Amendment 09 (19. Januar 2010): Die LTE wurde um 24 weitere Monate verlängert sodass Patienten insgesamt bis zu 84 Monate behandelt werden konnten.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Jeder Patient muss vor der Teilnahme an der Studie die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>1) Erstmaliger Empfänger eines Nierentransplantats</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von einem verstorbenen Spender</p> <p>2) Spender und/ oder Spenderniere erfüllten mindestens 1 der folgenden erweiterten Kriterien für die Organspende:</p> <p>a) Spenderalter <math>\geq 60</math> Jahre</p> <p>b) Spenderalter 50–59 Jahre und 1 der folgenden Zustände:</p> <p>(i) Zerebrovaskulärer Insult (ZVI) + Hypertonie + Serum-Kreatinin (SCr) <math>&gt; 1,5</math> mg/dl</p> <p>(ii) ZVI + Hypertonie</p> <p>(iii) ZVI + SCr <math>&gt; 1,5</math> mg/dl</p> <p>(iv) Hypertonie + SCr <math>&gt; 1,5</math> mg/dl</p> <p>c) Erwartete kalte Ischämiezeit (KIZ) <math>\geq 24</math> Stunden (Patienten sollten nicht randomisiert werden, wenn tatsächliche KIZ <math>&lt; 20</math> Stunden)</p> <p>d) Spende nach Herzstillstand</p> <p>3) Mann oder Frau (nicht stillend, nicht schwanger) <math>\geq 18</math> Jahre</p> <p>4) Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine geeignete Empfängnisverhütungsmethode anwenden, um die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft während der gesamten Studie und bis 8 Wochen nach Studienende möglichst gering zu halten</p> <p>5) Bereitschaft zur Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft, dürfen nicht in die Studie aufgenommen werden:</p> <p>1) Genetisch identische Spender/ Empfänger-Paare (d. h. eineiige Zwillinge) oder Spender <math>&lt; 10</math> Jahre alt</p> <p>2) Vorliegen folgender renaler Grunderkrankungen: primäre fokale segmentale Glomerulosklerose, membranproliferative Glomerulonephritis vom Typ I oder II oder hämolytisch-urämisches Syndrom/ Syndrom der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura</p> <p>3) Patienten mit Ersttransplantation mit aktuellen Werten für panelreaktive Antikörper (PRA) <math>\geq 30\%</math></p> <p>4) Positiver lymphozytotoxischer T-Zell-Crossmatch</p> <p>5) Zurückliegende Organtransplantation oder anstehende Mehrorgantransplantation (z. B. Niere und Pankreas) oder parallele Organ- oder Zelltransplantation (Inselzellen, Knochenmark, Stammzellen) oder Patienten, die nach Befinden des Prüfarztes in den nächsten 3 Jahren wahrscheinlich eine zweite Organtransplantation oder eine Zelltransplantation (z. B. Pankreas oder Inselzellen) benötigen werden</p> <p>6) Patienten, die eine Transplantation beider Nieren</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(En-bloc-Nierentransplantation) erhalten</p> <p>7) Bekannt positiver Test auf Oberflächenantikörper von Hepatitis C oder Hepatitis B oder positiver PCR-Test auf Hepatitis C oder Hepatitis B oder bekannte Infektion mit humanem Immundefizienzvirus (HIV) beim Patienten</p> <p>8) Patienten mit aktiver, behandlungsbedürftiger Tuberkulose (TB) innerhalb der zurückliegenden 3 Jahre oder Patienten, die jemals eine dreifache (oder mehr) Kombinationstherapie gegen TB erhalten haben. Patienten mit bekannt positivem Hauttest (mit PPD) wurden zur Studie nicht zugelassen, es sei denn, es wurde eine Behandlung gegen latente TB abgeschlossen und der Röntgenbefund des Brustraums war zum Zeitpunkt der Studienaufnahmen negativ. Innerhalb der zurückliegenden 12 Monate durchgeführte PPD-Tests wurden akzeptiert, wenn eine Dokumentation des Ergebnisses vorlag. Patienten ohne PPD in den zurückliegenden 12 Monaten mit einem zuvor negativen Ergebnis konnten aufgenommen werden, wenn außerdem eine zum Zeitpunkt der Studienaufnahme durchgeführte Röntgenuntersuchung des Brustraums einen negativem Befund zeigte, keine Anzeichen von TB vorlagen, keine Kontakte mit TB-Erkrankten bekannt waren und der Patient aktuell nicht in einer TB-Endemieregion lebte, von dort eingereist oder kürzlich dorthin verreist gewesen war. Eine PPD-Reaktion von <math>\geq 10</math> mm Verhärtung oder ein Heaf-Score von <math>&gt;1</math> bei nicht mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunisierten Patienten oder von <math>&gt;2</math> bei BCG-immunisierten Patienten hatte als positiver Test zu gelten. Gemäß den veröffentlichten Richtlinien und/ oder von der jeweiligen Ärztekammer unterstützten lokalen Standards könnten auch konservativere Kriterien zugrunde gelegt worden sein</p> <p>11) Vorliegen einer aktiven Infektion oder anderen Kontraindikationen, die normalerweise eine Transplantation ausschließen würde</p> <p>12) Mit Laborwerten belegte Einschränkung der hämatologischen Funktion, Leberfunktion oder Nierenfunktion</p> <p>13) Aufgrund der Grunderkrankung oder einer anderen Erkrankung stark verkürzte Lebenserwartung, Krebs (außer durch lokale Resektion geheilter Nichtmelanom-Hautkrebs) in den zurückliegenden 5 Jahren und/ oder Mammogramm mit Verdacht auf Malignität, der nicht durch weitere klinische, labortechnische oder andere diagnostische Untersuchungen hinreichend ausgeschlossen werden konnte</p> <p>14) Substanzabusus (Drogen oder Alkohol) in den zurückliegenden 5 Jahren oder psychotische</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Störungen, die mit einer ausreichenden Studiennachbeobachtung nicht vereinbar waren</p> <p>15) Akutes peptisches Ulkus, chronische Diarrhoe oder gastrointestinale Malabsorption</p> <p>16) Echte Allergie gegen iodhaltige Röntgenkontrastmittel, auch in der Vorgeschichte</p> <p>17) Aktuelle Einnahme von Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat, Infliximab, Etanercept usw.) wegen anderer Indikationen wie z. B. einer Autoimmunerkrankung oder Vorliegen einer Begleiterkrankung, gegen die während der Studie voraussichtlich eine Behandlung mit Immunsuppressiva nötig werden könnte</p> <p>18) Schwieriger i. v.-Zugang oder andere Gründe, die die Beurteilung des co-primären Endpunkts durch Messung der GFR erschweren könnten, oder Patienten, bei denen die Transplantatbiopsie nach 12 Monaten wahrscheinlich nicht durchgeführt werden konnte oder die dies nicht wollten</p> <p>19) Einnahme eines anderen Studienmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 oder bereits erfolgte Behandlung mit Belatacept</p> <p>20) Strafgefangene oder aufgrund einer psychiatrischen oder physischen (z. B. infektiösen) Krankheit zwangsweise in Gewahrsam befindliche Personen durften nicht in die Studie aufgenommen werden</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Verantwortlicher medizinischer Leiter beim Sponsor: Pushkal Garg, MD Bristol-Myers Squibb Princeton, NJ 08543, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Belatacept</u></p> <p>1) MI-Dosisschema – die Patienten erhielten Belatacept i. v. (10 mg/kg) an folgenden Tagen:</p> <p>a) Tag 1 (möglichst präoperativ) und Tag 5 der ersten Woche</p> <p>b) danach alle zwei Wochen bis zum 3. Monat (Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12)</p> <p>c) danach alle 4 Wochen bis zum 6. Monat (Woche 16, 20 und 24)</p> <p>Nach 6 Monaten sollten die Patienten die Erhaltungsdosis von Belatacept erhalten: 5 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende der Studie nach 36 Monaten</p> <p>2) LI-Dosisschema – die Patienten erhielten Belatacept i. v. (10 mg/kg) an folgenden Tagen:</p> <p>a) Tag 1 (möglichst präoperativ) und Tag 5 der ersten Woche</p> <p>b) danach zwei Wochen lang alle zwei Wochen (Woche 2 und 4)</p> <p>c) danach 2 Monate lang alle 4 Wochen (Woche 8</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 12)</p> <p>Nach 3 Monaten sollten die Patienten in der LI-Gruppe die Erhaltungsdosis von Belatacept erhalten: 5 mg/kg alle 4 Wochen bis zum Ende der Studie nach 36 Monaten. Aus Gründen der Verblindung zwischen der LI- und der MI-Gruppe erhielten für die LI-Dosierung randomisierte Patienten in Woche 6 und 10 zwei Placebo-Infusionen (Dextrose 5% in Wasser für Injektionszwecke oder 0,9%-ige physiologische Kochsalzlösung).</p> <p>Die Infusionsdosis war abhängig vom Körpergewicht des Patienten an Studientag 1 und wurde während der Studie nur dann verändert, wenn sich das Körpergewicht um <math>\pm 10\%</math> änderte. Belatacept wurden dem Patienten mit relativ konstanter Geschwindigkeit im Zeitraum von 30 Minuten verabreicht. Die Dosen an Tag 1 und Tag 5 (postoperativer Tag 4) wurden im Abstand von ungefähr 96 (<math>\pm 6</math>) Stunden verabreicht. Bei dialysepflichtigen Patienten fand die Infusion mit Belatacept nach der Dialyse statt, und auch die Gewichtsermittlung basierte auf dem Zustand nach der Dialyse. Um die Planung der Studientermine zu vereinfachen, an denen nur Infusionen stattfanden, waren folgende Zeitfenster für aufeinanderfolgende Dosen zulässig.</p> <p><u>Ciclosporin A</u></p> <p>Die Tagesdosis CsA wurde auf 2 Dosen verteilt nach einem gleichbleibenden Schema hinsichtlich Uhrzeiten und Mahlzeiten verabreicht. An den Studien-Besuchsterminen wurde die Morgendosis CsA bis nach Abnahme der CsA-Blutprobe, der Standard-Blutdruckmessung und/oder der GFR-Messung ausgesetzt. Die Anfangsdosis betrug <math>7 \pm 3</math> mg/kg. Nachfolgende Dosen wurden auf einen vordefinierten Serumkonzentrationsbereich eingestellt:</p> <p>1. Monat: Zielkonzentration 150–300 ng/ml Nach dem 1. Monat: Zielkonzentration 100–250 ng/ml</p> <p>Für die Einstellung der CsA-Talspiegel im Serum auf den vordefinierten Bereich wurden in lokalen Labors ermittelte CsA-Talspiegel herangezogen.</p> <p>Die Verabreichung von CsA sollte bei allen Patienten bis Tag 7 begonnen haben. Die erste CsA-Dosis sollte verabreicht werden, sobald Anzeichen einer adäquaten Transplantatfunktion vorlagen. Eine adäquate Transplantatfunktion war definiert als Abnahme des SCr um mindestens 1 mg/dl im Vergleich zum ersten postoperativen Wert oder als Urinmenge <math>\geq 250</math> ml in einem 12-Stunden-Zeitraum (oder kürzer) nach der Transplantation. Die Verwendung von LAT (Thymoglobulin oder antithymozytisches Gammaglobulin [ATGAM]) war</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausschließlich bei für CsA randomisierten Patienten gestattet, bei denen eine eingeschränkte Transplantatfunktion und vermutete DGF nach der Transplantation vorlagen.</p> <p>Entschied sich ein Prüfarzt für ein Nicht-Studienmedikament (z. B. Sirolimus) anstatt die Behandlung mit CsA einzuleiten (z. B. aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion), wurde dies als Absetzen der Studienmedikation gewertet.</p> <p>Nach Tag 5 mussten die für die CsA-Behandlung randomisierten Patienten nur noch zu Klinikterminen in Woche 2, 4, 8 und 12 erscheinen und danach nach jeweils 3 Monaten. Zu den anderen Terminen (also Woche 6, 10, 16, 20, 28, 32 usw.) wurde ein Telefoninterview zur Befragung nach unerwünschten Ereignissen (UE) durchgeführt. Kliniktermine und Telefonkontakte sollten im selben Zeitfenster stattfinden.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärziel</u></p> <p>Primärziel war die Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA bei folgenden Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Patientenüberleben und Transplantatüberleben nach 12 Monaten</li> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus gemessener GFR <math>&lt;60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> in Monat 12 oder eine Abnahme der gemessenen GFR <math>\geq 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> zwischen Monat 3 und Monat 12</li> </ul> <p><u>Sekundärziel(e)</u></p> <p>Wichtigstes Sekundärziel war die Bewertung der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA auf folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemessene GFR nach 12 Monaten</li> <li>• Durch Biopsie nachgewiesene CAN nach 12 Monaten</li> </ul> <p><u>Weitere Sekundärziele</u></p> <p>Andere Sekundärziele waren/ sind folgende Bewertungen der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust und akuter Abstoßung nach 12, 24 bzw. 36 Monaten</li> <li>• Überleben von Patient und Transplantat nach 24 und 36 Monaten</li> <li>• Einzelne Komponenten des kombinierten primären Endpunkts der gemessenen GFR <math>&lt;60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> in Monat 12 oder der Abnahme der gemessenen GFR <math>\geq 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> zwischen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monat 3 und Monat 12</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit gemessener GFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 24 Monaten</li> <li>• Gemessene GFR nach 3 und 24 Monaten und Veränderung gegenüber Ausgangswert (3 Monate) nach 12 und 24 Monaten</li> <li>• Anteil der Patienten mit gemessener GFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 12 und 24 Monaten</li> <li>• Anteil der Patienten mit berechneter GFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 24 und 36 Monaten</li> <li>• Berechnete GFR nach 6, 12, 24 und 36 Monaten sowie Veränderung zwischen Monat 6 und 12, 24 bzw. 36</li> <li>• Gemessene Befunde akuter Abstoßung nach 6, 12, 24 und 36 Monaten einschließlich Inzidenz und Schweregrad der akuten Abstoßung, Verwendung polyklonaler Antilymphozytenpräparate bei eingeschränkter Nierenfunktion und Verdacht auf verzögerte Transplantatfunktion (DGF), erste Verwendung einer LAT bei akuter Abstoßungsreaktion, Inzidenz steroidresistenter akuter Abstoßung, Inzidenz vollständiger Wiederherstellung (SCr zurück auf Ausgangswert) nach akuter Abstoßung, Inzidenz subklinischer Abstoßungsreaktionen, Inzidenz aller behandelten akuten Abstoßungsereignisse unabhängig von den histologischen Befunden sowie Zeit bis Einsetzen der akuten Abstoßungsreaktion</li> <li>• Neu einsetzender Diabetes mellitus (im Prüfplan als Post-Transplantat Diabetes mellitus [PTDM] bezeichnet) nach 12, 24 und 36 Monaten</li> <li>• Gemessene Befunde von Hypertonie nach 12, 24 und 36 Monaten einschließlich systolischer Blutdruck (SBD) und diastolischer Blutdruck (DBD), Inzidenz und Prävalenz von Hypertonie und therapierter Hypertonie sowie Intensität der Medikation</li> <li>• Gemessene Befunde von Dyslipidämie nach 12, 24 und 36 Monaten einschließlich Serum-Gesamtwert, hochdichte Cholesterin-Lipoproteine (HDL), niedrigdichte Cholesterin-Lipoproteine (LDL), alle Cholesterin-Lipoproteine außer HDL, Triglyceride, Inzidenz und Prävalenz von Dyslipidämie und therapierter Dyslipidämie sowie Intensität der Medikation</li> <li>• Gesamtsicherheit von Belatacept im Vergleich mit CsA</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul> <p><u>Tertiärziele</u></p> <p>Tertiärziele waren folgende Bewertungen der Wirkung von Belatacept im Vergleich mit CsA:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von DGF</li> <li>• Anteil der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz des Stadiums 1 bis 5 nach 12 und 24 Monaten, bestimmt anhand der gemessenen GFR</li> <li>• Anteil der Patienten mit <math>&lt;60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> errechneter GFR nach 12 Monaten oder der Patienten mit Abnahme der errechneten GFR zwischen Monat 3 und Monat 12 um mindestens <math>10 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math></li> <li>• Anteil der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz des Stadiums 1 bis 5 nach 36 Monaten, bestimmt anhand der errechneten GFR</li> <li>• Steigung und Achsenschnittpunkt der errechneten GFR von Monat 3 bis 12, 24 bzw. 36 Monaten</li> <li>• Kombiniertes Endpunkt der kardiovaskulären Erkrankungen (erwiesener kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisierungseingriffen [chirurgisch oder perkutan]) nach 12, 24 und 36 Monaten</li> <li>• Kombiniertes Endpunkt der kardiorespiratorischen Erkrankungen (Tod, Transplantatverlust, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall) nach 12, 24 und 36 Monaten</li> <li>• Risikoeinstufung nach Framingham nach 12, 24 und 36 Monaten</li> <li>• Inzidenz des Abbruchs der Studienmedikation</li> <li>• Antikörper gegen humane Leukozytenantigene (HLA) des Spenders</li> <li>• Antikörper gegen Angiotensin II Typ 1-Rezeptor (AT1)</li> <li>• C4d positive Biopsieproben</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde geschätzt, dass mit einer Stichprobengröße von 180 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 83% zustande käme, um zu gewährleisten, dass die untere Grenze des zweiseitigen 97,3%-Konfidenzintervalls (KI) (Dunnnett-Anpassung für die 2 Belatacept-Dosispläne) für die absolute Differenz (zwischen jedem Belatacept-Dosisschema und der CsA-Therapie) im ersten co-primären Endpunkt (Patienten- und Transplantatüberleben) 10% nicht überschritt, wenn die wahre Patienten- und Transplantatüberlebensrate in Monat 12 für die CsA-Therapie 80% und 83% für jede der beiden Belatacept-Dosisschemata betrug. Für den Endpunkt der Nierenfunktion erbrachte die Stichprobengröße 180 Patienten pro Gruppe eine Teststärke von 98% zur Erkennung einer Abnahme des Patientenanteils, auf die der gemessene GFR-Endpunkt für jeden Belatacept-Dosisplan im Vergleich mit der CsA-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie zutraf, um 25%. Dabei wurde davon ausgegangen, dass 75% der CsA-Patienten (Schätzwert aus der Phase-II-Studie) den Nierenfunktions-Endpunkt erreichten und 25% pro Behandlungsgruppe die Studie abbrachen. Insgesamt erbrachten 180 Patienten pro Behandlungsgruppe eine Teststärke von mindestens 80% zur Erkennung eines Belatacept-Dosisplans, der beide co-primären Endpunkte erreichte, mit einem mit Signifikanzniveau 0,05 kontrollierten Gesamtfehler 1. Art (Anwendung der Dunnett-Anpassung).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studientherapie sollte bei Vorliegen folgender Gründe sofort abgebrochen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerruf der Einwilligungserklärung (Entscheidung des Patienten für einen Abbruch, beliebige Gründe)</li> <li>• Auftreten eines UE, eines abnormalen Laborwerts oder einer Erkrankung, durch die eine weitere Behandlung mit der Studienmedikation nach Meinung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Teilnehmers lag</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Auslassen von 2 aufeinander folgenden Belatacept-Infusionen, es sein denn der Patient erhielt eine LAT oder die Studienüberwachung stimmte dem Verbleib in der Studie zu</li> <li>• Patienten, die aufgrund von Transplantatverlust nach Meinung des Prüfarztes keine Immunsuppression benötigen</li> <li>• Beendigung der Studie durch Bristol-Myers Squibb</li> <li>• Antreten einer Haftstrafe oder zwangsweise Ingewahrsamnahme aufgrund einer psychiatrischen oder physischen (z. B. infektiösen) Krankheit. Patienten, deren Behandlung mit Belatacept oder CsA abgebrochen wurde, mussten nach 8 Wochen zu einer Sicherheitsnachuntersuchung erscheinen und bis einschließlich zu den jährlichen Meilensteinen (Termine in Monat 12, 24 und 36 beobachtet werden).</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Unmittelbar nach Abgabe der schriftlichen Einverständniserklärung und Feststellung der Teilnahmeeignung stellte das Studienzentrum die Verbindung mit einem zentralen Sprachdialogsystem (IVRS) her, welches die Anmeldung aufzeichnete und jedem Patienten eine eindeutige Identifikationsnummer zuwies.  Im Vorfeld der tatsächlichen Transplantation wurde der Patient bei Einhaltung aller Eignungskriterien durch das Studienzentrum randomisiert, und es wurde ihm nach Angabe des IVRS eine eindeutige

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierungsnummer zugeteilt. Ein Randomisierungsplan wurde durch den Sponsor erstellt und geführt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientenrandomisierung wurde nach Studienzentrum stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten werden im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Belatacept mit einem MI- oder LI-Dosischema oder der Behandlung mit CsA zugeteilt. Die Behandlungen erfolgen zusätzlich zur Basistherapie einer Induktion mit Basiliximab und Erhaltung mit MMF und Corticosteroiden. Bei Aufnahme in die Studie, unmittelbar nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und vor Durchführung jeglicher studienbedingter Maßnahmen, erhält jeder Patient vom IVRS eine eindeutige laufende Teilnehmernummer aus der Reihe 10001, 10002, 10003 usw., anhand derer er während der Studie identifiziert werden kann. Diese Teilnehmernummer darf für keinen anderen Teilnehmer der Studie wiederverwendet werden.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Wenn die Transplantation bevorsteht und sämtliche Teilnahme-kriterien (Einschluss und Ausschluss) auf den Patienten zutreffen bzw. nicht zutreffen, kann der Patient randomisiert werden. Die Erfassung der UE für alle Patienten beginnt bei Randomisierung. Jeder Patient, der für die Behandlung geeignet ist, erhält vom IVRS eine eindeutige Randomisierungsnummer. Ein Randomisierungsplan wird durch BMS erstellt und geführt. Den Studienzentren werden die insgesamt benötigten Medikamentenmengen bereitgestellt. Die Randomisierungsnummern werden in der Reihenfolge vergeben, in der die Patienten für geeignet erklärt werden, nicht in der Reihenfolge der Studienzulassung. Die Patienten werden nach Studienzentrum stratifiziert randomisiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<u>Verblindung</u> Die Studie wurde 12 Monate lang hinsichtlich der Zuweisung des Belatacept-Dosischemas (MI oder LI) verblindet, hinsichtlich der Medikation (Belatacept oder CsA) jedoch offen durchgeführt. Eine vollständige Verblindung (Belatacept vs. CsA) war aus praktischen und medizinischen Gründen ausgeschlossen, z. B. wegen der Notwendigkeit einer regelmäßigen Dosisüberwachung bei den CsA-Patienten. Hinsichtlich der zugewiesenen Dosisgruppe (MI oder LI) bei den Belatacept-Patienten waren sowohl Patienten als auch Studienmitarbeiter verblindet. Während der ersten 12 Studienmonate blieb auch der Sponsor hinsichtlich der zugewiesenen Dosisgruppe (LI oder MI) bei den Belatacept-Patienten verblindet,



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit folgenden Ausnahmen: (i) Eine Analyseperson (oder Beauftragte/r) von der Abteilung für Arzneimitteldisposition und Bioanalyse; (ii) ein/e Pharmakokinetiker/in; (iii) ein/e Biostatistiker/in sowie (iv) ein/e Programmierer/in. Für eine immunologische Fachperson von BMS/Sponsor sollte vor Schließung der Studiendatenbank nach 12 Monaten die Verblindung aufgehoben werden, um Analysen zur Immunogenität und Belatacept-Konzentration durchzuführen. Die Analyse sollte die Behandlungszuweisungen der einzelnen Patienten nicht preisgeben. Im Studienzentrum hatte nur der/die Apotheker/in (oder andere für die Arzneimittelzubereitung qualifizierte Person) Kenntnis von den Dosiszuweisungen, um die aktiven Belatacept-Dosen oder das Placebo zubereiten zu können. Unverblindete Überwachungspersonen führten in den Apotheken die Medikamentenkontrolle durch (die primäre Kontrolle im Zentrum fand durch verblindete Überwachungspersonen statt). Die vorbereiteten Dosen wurden den Studienmitarbeitern auf eine Weise zugänglich gemacht, dass weder diese noch die Patienten davon Kenntnis erhielten, ob an den Tagen, an denen die MI- und LI-Dosisschemata sich unterschieden, jeweils Belatacept oder Placebo verabreicht wurde.</p> <p><u>Aufhebung der Verblindung</u></p> <p>Den Studienmitarbeitern war nur bekannt, ob der Patient jeweils Belatacept oder CsA erhielt.</p> <p>Bei Vorliegen eines medizinischen Notfalls, bei dessen Behandlung es darauf ankam, das jeweils angewendete Dosisschema von Belatacept (MI oder LI) zu kennen, sollte die Verblindung für den betreffenden Patienten vom behandelnden Arzt aufgehoben werden können. Die Notwendigkeit einer Aufhebung der Verblindung sollte zuerst mit der verantwortlichen medizinischen Überwachungsperson diskutiert werden, um die beste hierfür anzuwendende Methode festzulegen.</p> <p>Für die Einhaltung von Zwischenanalysezielen wurde die Verblindung der Studie gegenüber den Sponsor aufgehoben. Die Verblindung der Mitarbeiter der Studienzentren gegenüber der Belatacept-Dosiszuweisung wurde nicht aufgehoben.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	MI- und LI-Dosierung von Belatacept
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Patienten- und Transplantatüberleben: Chi-Square-Test GFR: Chi-Square-Test/ Punktschätzung

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(95%-KI)/ ANOVA Akute Abstoßung: Chi-Square-Test/ deskriptiv (für andere AAR-Messwerte) CAN: Chi-Square-Test/ Punktschätzung (95%-KI) Berechnete glomeruläre Filtrationsrate und Serumkreatinin: deskriptiv Neu auftretender Diabetes mellitus: Chi-Square-Test/ deskriptiv Hypertoniebezogene Endpunkte: Chi-Square-Test (Wald Chi-Square) Dyslipidämie-bezogene Endpunkte: ANCOVA Sicherheitsanalysen: deskriptiv Lebensqualität: ANCOVA / ANOVA Pharmakokinetische Analysen: deskriptiv
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für Patienten- und Transplantatüberleben, kombinierte gemessene GFR, gemessene GFR, AAR und CAN wurden anhand der folgenden Ausgangseigenschaften durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfänger: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, Diabetesstatus vor Transplantation, angegebener Grund für terminale Niereninsuffizienz, Gewicht vor Transplantation sowie neuester PRA-Wert &lt;20%</li> <li>• Spender: Fibrose oder Vaskulopathie in Baseline-Biopsie, KIZ, Alter und Spenderzustand</li> <li>• Spender/Empfänger: HLA-Inkompatibilität</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ol>	a) Belatacept-MI: n=193 Belatacept-LI: n=193 CsA: n=192 b) Belatacept-MI: n=184 Belatacept-LI: n=175 CsA: n=184 c) Belatacept-MI: n=184 Belatacept-LI: n=175 CsA: n=184
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart für die Monate 12, 36 und 60. <u>Übersicht nach 36 Monaten:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Belatacept-MI               <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung abgebrochen: n=74 (40%)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>34 wegen unerwünschter Ereignisse</li> <li>19 wegen Mangel an Wirksamkeit</li> <li>10 aufgrund Tod</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8 wegen anderer Gründe 3 zurückgenommene Patienteneinwilligung Behandlung abgeschlossen: n=109 (60%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Belatacept-LI           <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung abgebrochen: n=60 (34%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>35 wegen unerwünschter Ereignisse</li> <li>15 wegen Mangel an Wirksamkeit</li> <li>4 aufgrund Tod</li> <li>4 zurückgenommene Patienteneinwilligung</li> <li>2 wegen anderer Gründe</li> </ul> </li> <li>Behandlung abgeschlossen: n=114 (66%)</li> </ul> </li> <li>• Ciclosporin A           <ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung abgebrochen: n=79 (44%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>44 wegen unerwünschter Ereignisse</li> <li>17 wegen Mangel an Wirksamkeit</li> <li>7 wegen anderer Gründe</li> <li>5 zurückgenommene Patienteneinwilligung</li> <li>3 aufgrund Tod</li> <li>2 nicht mehr Einschlusskriterien entsprochen</li> <li>1 wegen mangelnder Compliance</li> </ul> </li> <li>Behandlung abgeschlossen: n=100 (56%)</li> </ul> </li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 10. März 2005 Studienende (Monat 36): 28. Juni 2010 Datum des Berichts (Monat 36): 03. September 2010</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

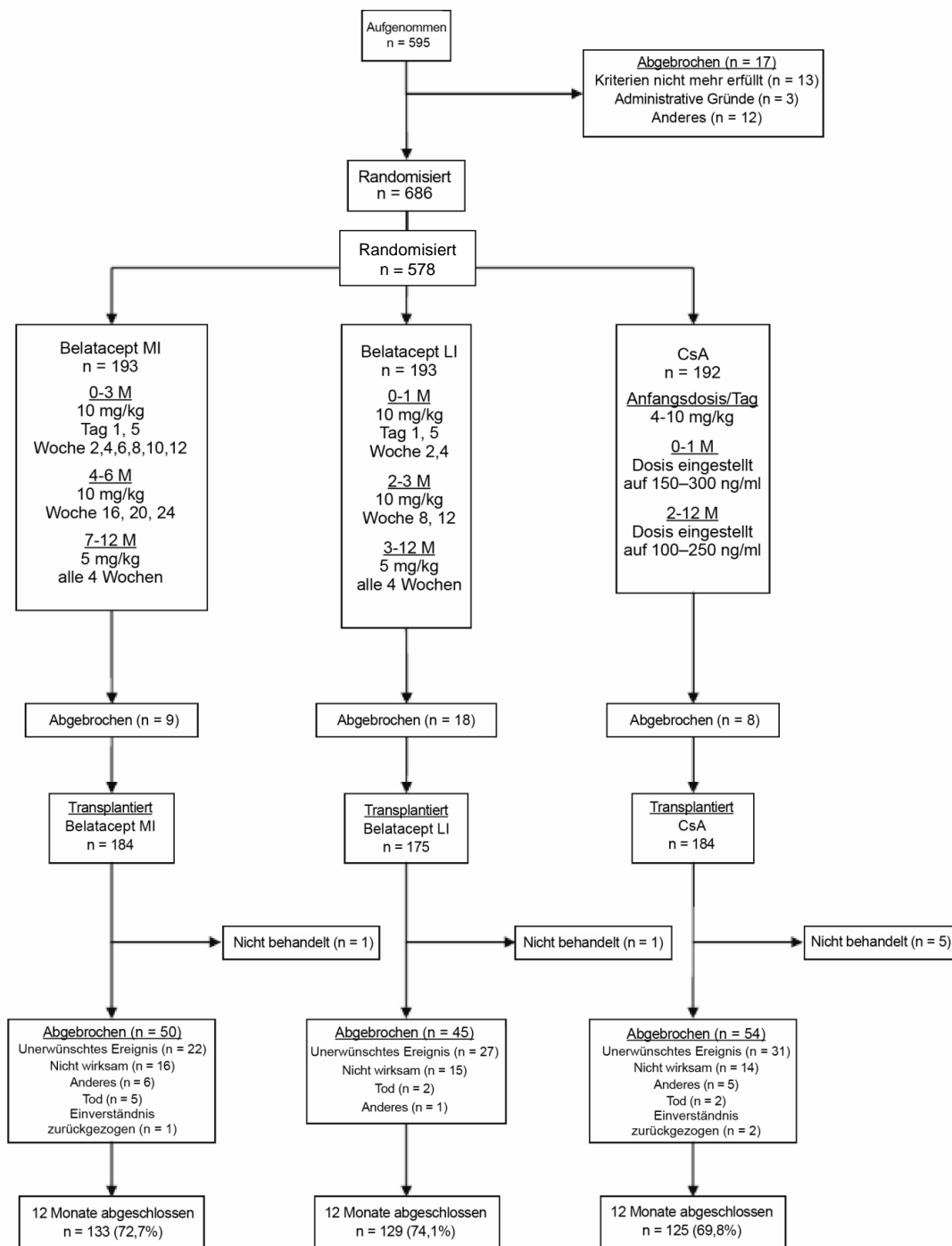


Abbildung 50: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103027 - 12 Monate (2)

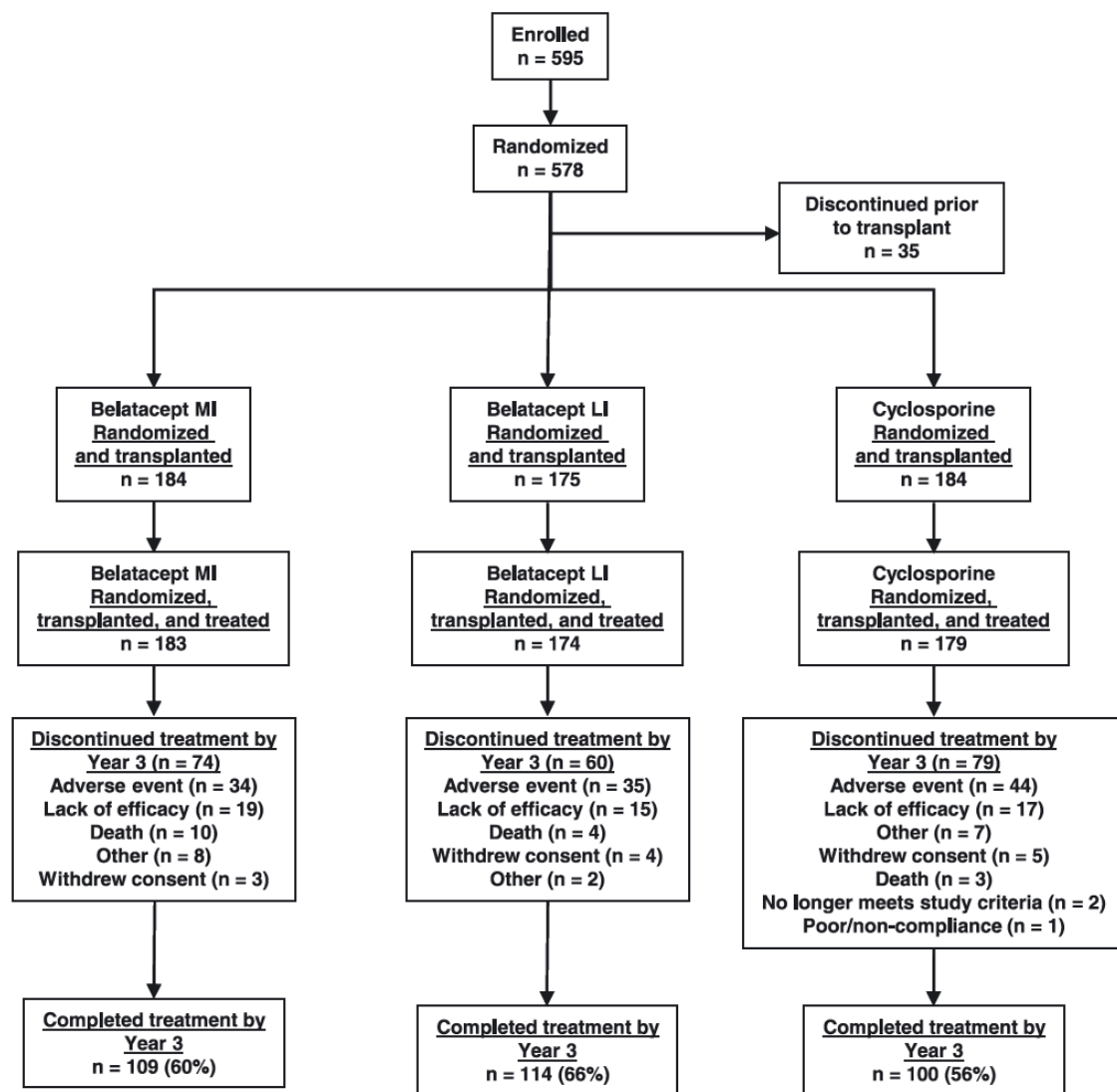


Abbildung 51: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103027 - 36 Monate (3)

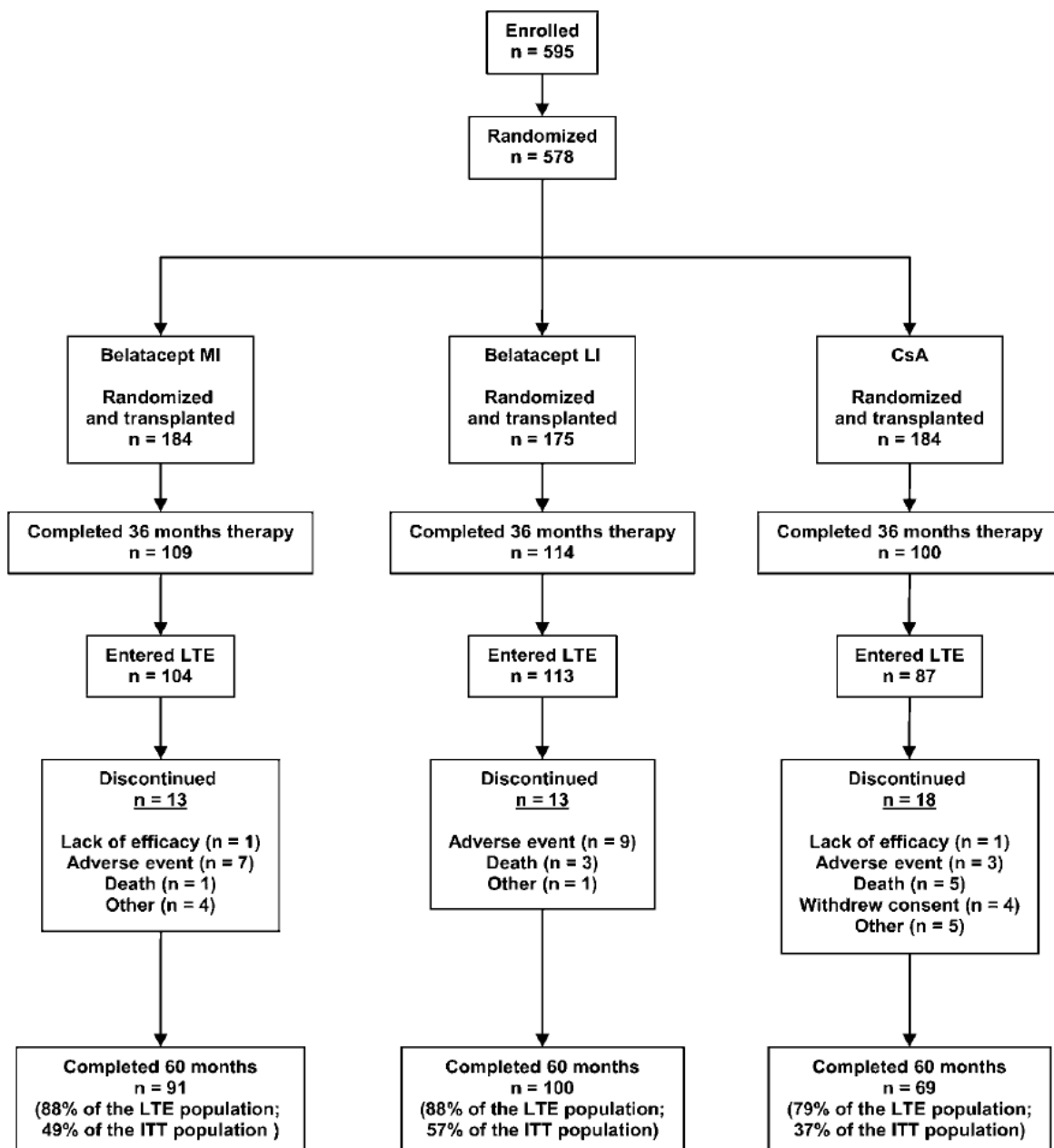


Abbildung 52: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie IM103027 - 60 Monate (1)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IM103008

**Studie: IM103008**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR der Studie IM103008 (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT)) für Monat 12 und Addendum für Monat 36	IM103008
Publikation: A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study), Vicenti et al. 2010	Vicenti et al. 2010
Publikation: Three-Year Outcomes from BENEFIT, a Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group Study in Adult Kidney Transplant Recipients, Vicenti et al. 2012	Vicenti et al. 2012
Publikation: Long-Term Belatacept Exposure Maintains Efficacy and Safety at 5 Years: Results From the Long-Term Extension of the BENEFIT Study	Rostaing et al. 2013

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Studienebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03 (43)).

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Transplantatverlust****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Nierenfunktion****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Kardiorenale Erkrankungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---



**Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Infektionen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Malignitäten****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund der Subjektivität im offenen Studiendesign eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IM103027

Studie: IM103027

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR der Studie IM103027 (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial - EXTended Criteria Donors (BENEFITEXT)) für Monat 12 und Addendum für Monat 36	IM103027
Publikation: A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (BENEFIT-EXT Study), Durrbach et al. 2010	Durrbach et al. 2010
Publikation: Three-Year Outcomes From BENEFIT-EXT: A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys, Medina Pestana et al. 2012	Medina Pestana et al. 2012
Publikation: Long-Term Exposure to Belatacept in Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys, Charpentier et al. 2013	Charpentier et al. 2013

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Studienebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Mortalität****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Transplantatverlust****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Nierenfunktion****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Kardiorenale Erkrankungen****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---



**Endpunkt: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse)**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Infektionen****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Malignitäten****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Verblindung nur innerhalb der Intension des Belatacept-Schemas (LI/ MI). Keine Verblindung zwischen Belatacept vs. Ciclosporin A, aufgrund obligater regelmäßiger Blutspiegelkontrollen bei Patienten unter Ciclosporin A, sowie unterschiedlicher Darreichungsformen (intravenöse Gabe bei Belatacept, orale Gabe bei Ciclosporin A).

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund der Subjektivität im offenen Studiendesign eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen (siehe auch Tabelle 8, Nutzenbewertung des IQWiG zu Belatacept A12-03).

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---