

IQWiG-Berichte – Nr. 330

**Belatacept –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-25
Version: 1.0
Stand: 13.10.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.07.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-25

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Reinhart T. Grundmann, Kreiskliniken Altötting-Burghausen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Stefan Kobza
- Catharina Brockhaus
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Gloria Hanke
- Ulrike Lampert
- Regine Potthast
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Belatacept, Nierentransplantation, Nutzenbewertung

Keywords: Belatacept, Kidney Transplantation, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse	24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	34
2.4.4.1 Monat 36.....	35
2.4.4.2 Monat 84.....	38
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	39
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	40
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	43
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	44
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	47
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	47
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	47
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	47
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	49
Indirekte Vergleiche.....	54
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	54

2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	54
2.7.2.3.2	Studienpool	56
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	57
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	61
2.7.2.4.3	Ergebnisse	63
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	71
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	71
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	71
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	71
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	72
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	73
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	73
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	73
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	73
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	73
3	Kosten der Therapie	74
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	74
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	74
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	74
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	74
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	75
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	76
3.2.1	Behandlungsdauer	76
3.2.2	Verbrauch	76
3.2.3	Kosten.....	76

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	77
3.2.6	Versorgungsanteile	77
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	77
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	79
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	79
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	79
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	80
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	80
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	80
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	81
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	81
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
6	Literatur	84
Anhang A – Merkmale der zusätzlich eingeschlossenen Studie IM103100		87
Anhang B – Abbildungen der Meta-Analysen der Studien BENEFIT und BENEFIT- EXT.....		89
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		90
Anhang D – Abbildungen der Subgruppenanalysen der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT.....		100
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Belatacept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A	9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	10
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A	12
Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	17
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	18
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A ..	20
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, Monat 36, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	21
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, Monat 84, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	23
Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	25
Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	28
Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Monat 84) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	29
Tabelle 15: Subgruppen (dichotome Endpunkte, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	36
Tabelle 16: Subgruppen nach Spenderkriterien (dichotome Endpunkte, 84 Monate) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	39
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belatacept vs. Ciclosporin A...	41
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A.....	43
Tabelle 19: Belatacept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	44
Tabelle 20: Belatacept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	80
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	81
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	81
Tabelle 23: Charakterisierung der zusätzlich eingeschlossenen Studie IM103100 – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	87

Tabelle 24: Charakterisierung der Interventionen der zusätzlich eingeschlossenen Studie IM103100 – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	88
Tabelle 25: Charakterisierung der Populationen der zusätzlich eingeschlossenen Studie IM103100 – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	88
Tabelle 26: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	90
Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	92
Tabelle 28: Häufige SUE (≥ 3 % in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	93
Tabelle 29: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	94
Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	97
Tabelle 31: Häufige SUE (≥ 3 % in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A.....	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, Monat 36, SUE, Belatacept vs. Ciclosporin A	89
Abbildung 2: Meta-Analyse, Monat 36, Abbruch wegen UE, Belatacept vs. Ciclosporin A..	89
Abbildung 3: Meta-Analyse, Monat 36, SF-36 psychischer Summenscore, Belatacept vs. Ciclosporin A	89
Abbildung 4: Meta-Analyse, Monat 84, SUE, Belatacept vs. Ciclosporin A	89
Abbildung 5: Subgruppenanalyse, Monat 36, Studie BENEFIT-EXT, SUE, Subgruppenmerkmal Region.....	100
Abbildung 6: Subgruppenanalyse, Monat 36, Abbruch wegen UE, Subgruppenmerkmal Region	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANOVA	Varianzanalyse
AQUA-Institut	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
cGFR	calculated glomerular filtration rate (berechnete glomeruläre Filtrationsrate)
CKD	chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Nierentransplantatspender nach erweiterten Kriterien
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LI	less intensive (geringere Dosierung)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMF	Mykophenolatmofetil
MI	more intensive (intensivere Dosierung)
POR	Peto Odds Ratio
PRA	Panel-Reaktive Antikörper
PT	Preferred Term (bevorzugte Benennung)
PTDM	Post-Transplant Diabetes mellitus
PTLD	Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SCD	Nierentransplantatspender nach Standard-Kriterien

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	Short Form 36 (Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belatacept (Handelsname Nulojix) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.07.2015 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 16.01.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 05.07.2012 eine Befristung des Beschlusses bis zum 05.07.2015 aus. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Belatacept erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Belatacept im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belatacept gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.07.2015 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 16.01.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 05.07.2012 eine Befristung des Beschlusses bis zum 05.07.2015 aus.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A in Kombination mit Kortikosteroiden und Mykophenolatmofetil (MMF) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung.

Der pU folgte bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Nutzenbewertung geeignete Daten lagen für die eingeschlossenen Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT vor. Für diese Studien lagen bereits im Dossier vom 16.01.2012 für die erste Nutzenbewertung von Belatacept (Auftrag A12-03) Ergebnisse zu Datenschnitten vor, die der pU in seinem Dossier vom 02.07.2015 um zusätzliche Analysen ergänzte (siehe unten). Darüber hinaus legte der pU in diesem Dossier für beide Studien Ergebnisse zu neuen Datenschnitten vor.

Die folgenden Angaben treffen, sofern nicht anders angegeben, auf beide Studien (BENEFIT und BENEFIT-EXT) gleichermaßen zu.

Studiencharakteristika

Beide Studien sind randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudien, deren Langzeit-Extensionsphase (im Weiteren kurz: Extensionsphase) unmittelbar 36 Monate nach Transplantation (im Weiteren kurz: Monat 36) begann und in der laut pU Patienten bis zu 84 Monate nach Transplantation (im Weiteren kurz: Monat 84) behandelt werden konnten. Der pU gibt an, die Studie mit Dossiereinreichung beendet zu haben. Eingeschlossen wurden

erwachsene Empfänger (≥ 18 Jahre) von Nierentransplantaten von nach Standardkriterien (Standard Criteria Donors [SCD]: Studie BENEFIT) oder verstorbenen, nach erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors [ECD]: Studie BENEFIT-EXT) klassifizierten Spendern. Die Behandlung erfolgte de novo, also ohne vorherige Umstellung von einem anderen Immunsuppressivum.

Für den für diese Nutzenbewertung relevanten Therapievergleich erfolgte keine Verblindung.

Insgesamt liefert der pU für die Studien jeweils 6 Datenschnitte. Die Datenschnitte aus den Studienberichten zu 12, 24 und 36 Monaten nach Transplantation lagen bereits zur Erstbewertung von Belatacept vor, in welcher die Bewertung des Zusatznutzens primär auf dem Datenschnitt des Studienberichts zu Monat 36 basierte. In Modul 4 A basieren die Analysen zu Monat 36 auf der aktuellen Datenbank, die laut pU nachgetragene Informationen einzelner Patienten enthält, sodass 2 Datenschnitte zu Monat 36 vorliegen. Im Falle daraus entstehender Abweichungen zwischen Angaben in Modul 4 A und dem Studienbericht zu Monat 36 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die Daten aus dem Studienbericht herangezogen.

Zu Monat 36 liegen für die aktuelle Nutzenbewertung erstmals Subgruppenanalysen vor. Diese Subgruppenanalysen wurden daher zur Ergänzung der Erstbewertung von Belatacept herangezogen.

Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation um eine Langzeittherapie handelt, wurde von den beiden letzten Datenschnitten (60 Monate nach Transplantation [im Weiteren kurz: Monat 60] und Monat 84) in der aktuellen Nutzenbewertung derjenige zu Monat 84 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Zum Datenschnitt zu Monat 36 legte der pU zusätzlich Sensitivitätsanalysen vor, welche die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland klären sollten und welche somit beurteilt wurden.

Verzerrungspotenzial

Beide Studien weisen bis Monat 36 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Extensionsphase (nach Monat 36) wird als hoch angesehen.

Für alle Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial zum für die Nutzenbewertung relevanten Monat 84 als hoch eingestuft.

Für die Gesamtpopulation aus beiden Studien konnte somit maximal ein Hinweis, zum Beispiel auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Bei der Betrachtung von Einzelpopulationen konnten jeweils maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Ergebnisse

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt zu Monat 84.

Mortalität

Für keine der beiden Studien zeigte sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich für die Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder Transplantatverlust zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen für die Studie BENEFIT (Patienten mit SCD-Transplantat), nicht jedoch für die Studie BENEFIT-EXT (Patienten mit ECD-Transplantat). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt bei Patienten mit SCD-Transplantat ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A. Für Patienten mit ECD-Transplantat gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; für diese Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium (Chronic-kidney-disease-Stadium) 4/5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belatacept für beide Studien. In beiden Studien wurden gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte vergleichbarer Größenordnung beobachtet. Die Datenlage erlaubt eine gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Patienten mit SCD- und ECD-Transplantat. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt aus den 2 Studien ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für Patienten mit Nierentransplantat (unabhängig vom Spendertyp).

Für die Endpunkte Transplantatverlust, Post-Transplant Diabetes mellitus, kardiorenale Morbidität und Mortalität sowie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für diese Endpunkte; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu Monat 84 lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Insgesamt ergibt sich somit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich zu Monat 84 für keine der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A nicht belegt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) beziehen sich die zu Monat 84 vorgelegten Daten nicht auf die ITT-Population. Da somit für diesen bewertungsrelevanten Zeitpunkt keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt vorliegen, ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte Infektionen, Malignitäten und Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für diese Endpunkte nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belatacept.

Tabelle 2: Belatacept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben ^b .	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Kortikosteroiden und Mykophenolatmofetil für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese Angaben gelten nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (de novo), nicht jedoch für Patienten nach Umstellung auf Belatacept, da das Anwendungsgebiet von Belatacept auf Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung beschränkt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A in Kombination mit Kortikosteroiden und Mykophenolatmofetil (MMF) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung.

Der pU folgte bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Belatacept (Stand zum 11.05.2015)
- bibliografische Recherche zu Belatacept (letzte Suche am 08.04.2015)
- Suche in Studienregistern zu Belatacept (letzte Suche am 08.04.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Belatacept (letzte Suche am 16.07.2015)

Durch die Überprüfung wurde eine zusätzliche relevante Studie (IM103100) identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
IM103008 (BENEFIT) ^b	ja	ja	nein
IM103027 (BENEFIT-EXT) ^b	ja	ja	nein
IM103100 ^c	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war			
b: im Weiteren als BENEFIT beziehungsweise BENEFIT-EXT bezeichnet			
c: Diese Studie wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt, da keine Charakterisierung sowie keine Ergebnisse separat für die zulassungskonform behandelten Teilpopulationen vorliegen; weitere Informationen siehe Anhang A.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Für die Nutzenbewertung geeignete Daten lagen für die eingeschlossenen Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT vor. Für diese Studien lagen bereits im Dossier zum 16.01.2012 für die Erstbewertung von Belatacept (Auftrag A12-03 [3]) Ergebnisse zu Datenschnitten vor, die der pU in seinem Dossier zum 02.07.2015 um zusätzliche Analysen ergänzte (siehe Abschnitt 2.3.2). Darüber hinaus legte der pU in diesem Dossier für beide Studien Ergebnisse zu neuen Datenschnitten vor.

Abweichend vom Vorgehen des pU wurde außerdem die Studie IM103100 eingeschlossen. Für diese Studie legte der pU keine Auswertungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen vor. Die Anzahl der somit unberücksichtigten und für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Patienten stellt jedoch nur etwa 12 % der zu berücksichtigenden Patienten dar. Eine Nutzenbewertung lediglich auf Basis der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT erschien daher akzeptabel und wurde durchgeführt.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primäre und sekundäre Endpunkte ^b
BENEFIT	RCT, partiell verblindet ^c , parallel	Erwachsene Empfänger (≥ 18 Jahre) von Nierentransplantaten von nach Standardkriterien klassifizierten Spendern (SCD), De-novo ^d -Behandlung	Belatacept-MI (N = 219) ^e Belatacept-LI (N = 226) Ciclosporin A (N = 221)	Screening: ▪ Lebendspende: unbestimmter Zeitpunkt vor Transplantation ▪ postmortale Spende: kurz vor Transplantation Behandlungsphase: 36 Monate oder Übergang in Extensionsphase ^f	104 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Türkei, Tschechische Republik, Ungarn, USA 01/2006–07/2010 (36-Monats-Phase), 01/2006–06/2014 (Datenschnitt zu Monat 84)	primär: kombinierter Endpunkt zum Patienten- und Transplantatüberleben; Nierenfunktion; akute Abstoßungsreaktionen sekundär: Gesamtmortalität, Transplantatverlust, Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, kardiorenale Erkrankungen, unerwünschte Ereignisse, PTLD, PTDM, Malignitäten, Infektionen

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primäre und sekundäre Endpunkte ^b
BENEFIT-EXT	RCT, partiell verblindet ^c , parallel	Erwachsene Empfänger (≥ 18 Jahre) von Nierentransplantaten von nach erweiterten Kriterien klassifizierten Spendern (ECD), De-novo-Behandlung	Belatacept-MI (N = 184) ^c Belatacept-LI (N = 175) Ciclosporin A (N = 184)	Screening: unbestimmter Zeitpunkt vor Transplantation Behandlungsphase: 36 Monate oder Übergang in Extensionsphase ^f	79 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 03/2005–06/2010 (36-Monats-Phase), 03/2005–05/2014 (Datenschnitt zu Monat 84)	primär: kombinierter Endpunkt zum Patienten- und Transplantatüberleben; Nierenfunktion sekundär: Gesamtmortalität, Transplantatverlust, Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, kardiorenale Erkrankungen, unerwünschte Ereignisse, PTLD, PTDM, Malignitäten, Infektionen
<p>a: Patienten, bei denen eine Transplantation durchgeführt wurde</p> <p>b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c: Studie für den Vergleich Belatacept vs. Ciclosporin A unverblindet</p> <p>d: 3,1 % der Patienten erhielten keine De-novo-Behandlung mit Belatacept.</p> <p>e: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt (MI-Regime nicht zulassungskonform).</p> <p>f: nach Prüfung bestimmter Einschlusskriterien und Patienteneinwilligung Teilnahme an Extensionsphase bis Markteintritt von Belatacept im Land, in dem die Patienten in die Studie aufgenommen wurden, oder bis Änderung des Studientyps, oder bis der pU die Entwicklung von Belatacept in dieser Indikation beendet</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; ECD: Spender mit erweiterten Kriterien; LI: geringere Dosis von Belatacept; MI: intensivere Dosis von Belatacept; N: Anzahl randomisierter Patienten; PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCD: Spender mit Standardkriterien; SF-36: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Belatacept	Ciclosporin A	Vor- und Begleitmedikation
BENEFIT	<p>Monat 0–3: Belatacept 10 mg/kg i. v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4, 8 und 12</p> <p>ab Monat 4: Belatacept 5 mg/kg i. v. alle 4 Wochen</p>	<p>Anfangs-tagesdosis: Ciclosporin A oral 7 ± 3 mg/kg (4–10 mg/kg)</p> <p>Monat 1: Dosiseinstellung auf 150–300 ng/ml</p> <p>ab Monat 2: Dosiseinstellung auf 100–250 ng/ml</p>	<p>Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i. v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ ▪ MMF: 2 g/Tag oral in geteilten Dosen^a ▪ Kortikosteroide (Startdosis 500 mg i. v. präoperativ; dann abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 2,5 mg/Tag oral bis Tag 15)^b <p>nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktuelle Einnahme von Immunsuppressiva (beispielsweise Methotrexat, Infliximab, Etanercept) wegen anderer Indikationen wie beispielsweise einer Autoimmunerkrankung oder Vorliegen einer Begleiterkrankung, gegen die während der Studie voraussichtlich eine Behandlung mit Immunsuppressiva nötig werden könnte ▪ Immunsuppressiva und Kortikosteroide, die von den im Protokoll spezifizierten abweichen ▪ Lebendvaccine
BENEFIT-EXT	<p>Monat 0–3: Belatacept 10 mg/kg i. v. an Tag 1, 5 und in Woche 2, 4, 8 und 12</p> <p>ab Monat 4: Belatacept 5 mg/kg i. v. alle 4 Wochen</p>	<p>Anfangs-tagesdosis: Ciclosporin A oral 7 ± 3 mg/kg (4–10 mg/kg)</p> <p>Monat 1: Dosiseinstellung auf 150–300 ng/ml</p> <p>ab Monat 2: Dosiseinstellung auf 100–250 ng/ml</p>	<p>Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i. v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ ▪ MMF: 2 g/Tag oral in geteilten Dosen^a ▪ Kortikosteroide (Startdosis 500 mg i. v. präoperativ; dann abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 2,5 mg/Tag oral bis Tag 15)^b <p>nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktuelle Einnahme von Immunsuppressiva (beispielsweise Methotrexat, Infliximab, Etanercept) wegen anderer Indikationen wie beispielsweise einer Autoimmunerkrankung oder Vorliegen einer Begleiterkrankung, gegen die während der Studie voraussichtlich eine Behandlung mit Immunsuppressiva nötig werden könnte ▪ Immunsuppressiva und Kortikosteroide, die von den im Protokoll spezifizierten abweichen ▪ Lebendvaccine
<p>a: Bis zu Monat 36 wurde die Dosierung bei Unverträglichkeit reduziert, oder die Gabe von MMF wurde unterbrochen. In der Extensionsphase (nach Monat 36) durften bei MMF-Intoleranz als Ersatz Sirolimus und Azathioprin verabreicht werden. Dieses Vorgehen weicht im Belatacept-Arm von der Fachinformation und im Ciclosporin-A-Arm von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Aus dem Dossier geht nicht hervor, wie viele Patienten von dieser Abweichung betroffen sind.</p> <p>b: In der Extensionsphase (nach Monat 36) konnten auf Entscheidung des Untersuchers die Dosis weiter reduziert oder Kortikosteroide abgesetzt werden. Dieses Vorgehen weicht im Belatacept-Arm von der Fachinformation und im Ciclosporin-A-Arm von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Aus dem Dossier geht nicht hervor, wie viele Patienten von dieser Abweichung betroffen sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i. v.: intravenös; MMF: Mykophenolatmofetil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Studiendesign

Die folgenden Angaben treffen, sofern nicht anders angegeben, auf beide Studien (BENEFIT und BENEFIT-EXT) gleichermaßen zu.

Beide Studien sind randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudien, deren Langzeit-Extensionsphase (im Weiteren kurz: Extensionsphase) unmittelbar 36 Monate nach Transplantation (im Weiteren kurz: Monat 36) begann und in der laut pU (Modul 4 A, Tabelle 4-9) Patienten bis zu 84 Monate nach Transplantation (im Weiteren kurz: Monat 84) behandelt werden konnten. Der pU gibt an, die Studie mit Dossiereinreichung beendet zu haben. Eingeschlossen wurden erwachsene Empfänger (≥ 18 Jahre) von Nierentransplantaten von nach Standardkriterien (Standard Criteria Donors, SCD: Studie BENEFIT) oder verstorbenen, nach erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors, ECD: Studie BENEFIT-EXT) klassifizierten Spendern. Die Behandlung erfolgte de novo, also ohne vorherige Umstellung von einem anderen Immunsuppressivum.

Beide Studien schlossen neben dem zulassungskonformen und für die Nutzenbewertung relevanten Belatacept-Arm mit geringerer Dosierung (less intensive, LI) noch einen weiteren Belatacept-Arm ein, dessen intensivere Dosierung (more intensive, MI) nicht der Zulassung entspricht und der daher im Folgenden nicht weiter dargestellt wird.

Die Verblindung erfolgte lediglich für die Belatacept-Arme und ist somit für die vorliegende Bewertung nicht von Bedeutung. Für den für diese Nutzenbewertung relevanten Therapievergleich erfolgte keine Verblindung.

Primäre Endpunkte waren Nierenfunktion, akute Abstoßungsreaktionen und der kombinierte Endpunkt Tod oder Transplantatverlust.

Die Studienaufnahme und Randomisierung der Patienten erfolgte vor der Nierentransplantation. Die Randomisierung wurde im Verhältnis 1:1:1 (Ciclosporin A : Belatacept-LI : Belatacept-MI), stratifiziert nach Studienzentrum, durchgeführt. In der Studie BENEFIT wurden initial 461 Patienten (Belatacept-LI: 230 Patienten; Ciclosporin A: 231 Patienten) und in der Studie BENEFIT-EXT 385 Patienten (Belatacept-LI: 193 Patienten; Ciclosporin A: 192 Patienten) in die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme randomisiert. Die Nutzenbewertung schloss ausschließlich Patienten ein, bei denen eine Nierentransplantation durchgeführt wurde (BENEFIT: Belatacept-LI 226 Patienten; Ciclosporin A 221 Patienten; BENEFIT-EXT: Belatacept-LI 175 Patienten; Ciclosporin A 184 Patienten).

Die Verabreichung der in den Studien eingesetzten Wirkstoffe (Ciclosporin A und Belatacept, jeweils in Kombination mit MMF und Kortikosteroiden) erfolgte vor Übergang in die Extensionsphase ohne relevante Abweichung von den Anforderungen der jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformation [4,5]. Für Ciclosporin A lag die verabreichte Initialdosis von 7 ± 3 mg/kg (4 bis 10 mg/kg) unter der in der Fachinformation genannten Dosis von 10 bis 15 mg/kg [5] (zur Relevanz dieser Einschränkungen siehe Abschnitt 2.7.2.1). Die Gabe der

Initialdosis konnte abweichend von der Fachinformation teils erst nach der Transplantation erfolgen; dies wird aus medizinischen Gründen als nachvollziehbar und ohne maßgeblichen Einfluss auf die Nutzenbewertung eingeschätzt. Nachfolgende Dosen wurden anhand der Serumkonzentration von Ciclosporin A adjustiert; die erste Serumspiegelbestimmung erfolgte an Tag 5 nach Transplantation.

In der Extensionsphase dürfen bei MMF-Intoleranz als Ersatz Sirolimus und Azathioprin verabreicht und Kortikosteroide unterhalb der Mindestdosis verabreicht oder abgesetzt werden. Dieses Vorgehen weicht im Belatacept-Arm von der Fachinformation [4] und im Ciclosporin-A-Arm von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Aus dem Dossier geht nicht hervor, wie viele Patienten von dieser Abweichung betroffen waren. Die Diskussion dieser Einschränkung findet sich in Abschnitt 2.7.2.3.2.

Eine aktuelle oder voraussichtlich während der Studienteilnahme notwendige Einnahme von Immunsuppressiva wegen anderer Indikationen sowie Immunsuppressiva und Kortikosteroide, die von den im Protokoll spezifizierten abweichen, und die Verabreichung von Lebendvakzinen waren nicht erlaubt.

Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 6 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie Endpunktkategorie Endpunkte	Geplante Nachbeobachtung
BENEFIT	
Mortalität und Morbidität ^a	unter Therapie bis Monat 84 bis Monat 36 auch nach Therapieabbruch; nach Monat 36 (in Extensionsphase) nur zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	unter Therapie bis Monat 60 bis Monat 36 auch nach Therapieabbruch; nach Monat 36 (in Extensionsphase) nur zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs
Nebenwirkungen UE, Abbruch wegen UE, SUE	unter Therapie bis Monat 84 bei Therapieabbruch bis 8 Wochen nach Therapieabbruch
Malignitäten, PTLD, schwerwiegende Infektionen, Lungenödem, Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisierung (chirurgisch oder perkutan) sowie SUE, für die der Untersucher einen Zusammenhang mit dem zu untersuchenden Arzneimittel annimmt	unter Therapie bis Monat 84 bis Monat 36 auch nach Therapieabbruch; nach Monat 36 (in Extensionsphase) bis 8 Wochen nach Therapieabbruch
BENEFIT-EXT	
Mortalität und Morbidität ^a	unter Therapie bis Monat 84 bis Monat 36 auch nach Therapieabbruch; nach Monat 36 (in Extensionsphase) nur zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	unter Therapie bis Monat 60 bis Monat 36 auch nach Therapieabbruch; nach Monat 36 (in Extensionsphase) nur zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs
Nebenwirkungen UE, Abbruch wegen UE, SUE	unter Therapie bis Monat 84 bei Therapieabbruch bis 8 Wochen nach Therapieabbruch
Malignitäten, PTLD, schwerwiegende Infektionen, Lungenödem, Herzinsuffizienz, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisierung (chirurgisch oder perkutan) sowie SUE, für die der Untersucher einen Zusammenhang mit dem zu untersuchenden Arzneimittel annimmt	unter Therapie bis Monat 84 bis Monat 36 auch nach Therapieabbruch; nach Monat 36 (in Extensionsphase) bis 8 Wochen nach Therapieabbruch
a: Zu dieser Endpunktkategorie zählen Gesamtmortalität, Transplantatverlust, kombinierter Endpunkt Tod oder Transplantatverlust, PTDM, kombinierter Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, kombinierter Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität und Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5. CKD: chronische Nierenerkrankung; PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; PTLD: Posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Bis Monat 36 wurden bei Beendigung der Studienmedikation (im Weiteren kurz: Therapieabbruch) weiterhin Daten zu Mortalität und Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu ausgewählten Schadensendpunkten erfasst. In der anschließenden Extensionsphase wurden bei Therapieabbruch Daten zur Mortalität und Morbidität zum Zeitpunkt des Abbruchs erhoben; die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zum Zeitpunkt des Abbruchs aber bis maximal Monat 60 dokumentiert, und unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bis 8 Wochen nach Therapieabbruch erfasst.

Auswertungszeitpunkte

Insgesamt liefert der pU für die Studien jeweils 6 Datenschnitte. Die Datenschnitte aus den Studienberichten zu 12, 24 und 36 Monaten nach Transplantation lagen bereits zur Erstbewertung von Belatacept [3] vor, in welcher die Bewertung des Zusatznutzens primär auf dem Datenschnitt des Studienberichts zu Monat 36 basierte. In Modul 4 A basieren die Analysen zu Monat 36 auf der aktuellen Datenbank, die laut pU nachgetragene Informationen einzelner Patienten enthält, sodass 2 voneinander abweichende Datenschnitte zu Monat 36 vorliegen. Die Änderungen der Datenbasis zu Monat 36 waren aus dem Dossier nicht eindeutig nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Im Falle abweichender Angaben zwischen Modul 4 A und dem Studienbericht zu Monat 36 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung deshalb die Daten aus dem Studienbericht herangezogen.

Zu Monat 36 liegen für die aktuelle Nutzenbewertung erstmals Subgruppenanalysen vor. Diese Subgruppenanalysen wurden daher zur Ergänzung der Erstbewertung von Belatacept herangezogen.

Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation um eine Langzeittherapie handelt, wurde von den beiden letzten Datenschnitten (60 Monate nach Transplantation [im Weiteren kurz: Monat 60] und Monat 84) in der aktuellen Nutzenbewertung derjenige zu Monat 84 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Zum Datenschnitt zu Monat 36 legte der pU zusätzlich Sensitivitätsanalysen vor, welche die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland klären sollten und welche somit beurteilt wurden.

Patientencharakteristika

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	Patienteneigenschaften				Studien- abbrüche	Therapie- abbrüche	Spendereigenschaften	
				Anzahl Prätrans- plantationen 1-2 / fehlend	EBV- Status positiv	Ethnie [weiß / schwarz / amerikanisch-alaskische Urbevölkerung / Asiaten / andere]	n (%)			n (%)	Lebend- / Todspende
		MW (SD)	%	n (%)	n (%)	%	n (%)	n (%)	(%)	MW (SD)	
BENEFIT											
Belatacept	226	43 (13)	35 / 65	5 (2,2) / 3 (1,3)	199 (88,1) ^a	59 / 10 / 2 / 13 / 16	36 Monate: 13 (5,8)	36 Monate: 56 (24,8)	57,1 ^a / 42,9	1,3 (1,6) ^c / 16,7 (6,4)	
							84 Monate: – ^b	84 Monate: 89 (39,4) ^a			
Ciclosporin A	221	44 (14)	25 / 75	9 (4,1) / 4 (1,8)	184 (83,3) ^a	63 / 8 / 1 / 12 / 17	36 Monate: 19 (8,8)	36 Monate: 72 (33,5)	56,1 ^a / 43,9	1,5 (2,8) ^d / 16,7 (5,7)	
							84 Monate: – ^b	84 Monate: 129 (58,4) ^a			
BENEFIT-EXT											
Belatacept	175	56 (12)	26 / 74	nicht anwendbar ^e	145 (82,9) ^a	77 / 14 / 1 / 2 / 7	36 Monate: 18 (10,3)	36 Monate: 60 (34,5)	0,6 / 99,4 ^{a,f}	– / 21,2 (8,0)	
							84 Monate: – ^b	84 Monate: 91 (52) ^a			
Ciclosporin A	184	56 (12)	37 / 63	nicht anwendbar ^e	153 (83,2) ^a	75 / 12 / 0 / 2 / 11	36 Monate: 25 (14,0)	36 Monate: 79 (44,1)	0 / 100	– / 19,4 (7,4)	
							84 Monate: – ^b	84 Monate: 128 (69,6) ^a			
<p>a: eigene Berechnung b: keine Angabe zum Zeitpunkt 84 Monate c: keine Angaben zu den kalten Ischämiezeiten bei 2 Fällen d: keine Angaben zu den kalten Ischämiezeiten bei 3 Fällen e: Prätransplantation war ein Ausschlusskriterium in der Studie BENEFIT-EXT. f: Berücksichtigung eines Falls einer Lebendspende aufgrund einer Protokollabweichung, hierbei keine Angabe zur kalten Ischämiezeit. MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossene) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>											

Innerhalb der Studien ergaben sich zwischen den Behandlungsarmen keine maßgeblichen Abweichungen für die Patienteneigenschaften Alter, Geschlecht, Epstein-Barr-Virus (EBV) – Status und Ethnie. In beiden Studien unterscheiden sich aber die Anteile der Therapieabbrüche zwischen den Behandlungsarmen (sowohl zu Monat 36 als auch zu Monat 84). Daraus ergeben sich insbesondere in der Extensionsphase potenziell Unterschiede in der Beobachtungsdauer, die bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Aus den zwischen den Studien unterschiedlichen Spenderkriterien (siehe Studiendesign) ergaben sich – entgegen der Behauptung des pU – weitere Unterschiede zwischen beiden Studienpopulationen; so war das Alter der in die Studie BENEFIT-EXT eingeschlossenen Patienten höher als in der Studie BENEFIT. Darüber hinaus waren der Anteil der Todspenden sowie die kalten Ischämiezeiten in der Studie BENEFIT geringer als in der Studie BENEFIT-EXT (Tabelle 7).

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
bis Monat 36							
BENEFIT	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
BENEFIT-EXT	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
nach Monat 36							
BENEFIT	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
BENEFIT-EXT	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch

a: In der Extensionsphase (nach Monat 36) wurden bei einer unbekanntem Anzahl an Patienten Kortikosteroide abgesetzt oder in ihrer Dosis reduziert. Darüber hinaus wurde in der Extensionsphase bei einer unbekanntem Anzahl an Patienten MMF durch Sirolimus oder Azathioprin ersetzt, wenn Patienten therapeutische MMF-Dosen nicht vertrugen. Somit ist unbekannt, wie hoch die Anteile an Patienten sind, die in der Extensionsphase nicht mehr der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie beziehungsweise der Belatacept-Zulassung entsprechend behandelt wurden, und ob sich diese Anteile zwischen den Behandlungsarmen bedeutsam unterscheiden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MMF: Mykophenolatmofetil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Beide Studien weisen bis Monat 36 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Dies entspricht teilweise der Einschätzung des pU, welcher das Verzerrungspotenzial auf

Studienebene unabhängig vom Erhebungszeitpunkt als niedrig einschätzt. Abweichend von der Einschätzung des pU wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der Extensionsphase (nach Monat 36) als hoch angesehen, weil in der Extensionsphase bei einer unbekanntem Anzahl an Patienten Kortikosteroide abgesetzt oder in ihrer Dosis reduziert wurden. Darüber hinaus wurde in der Extensionsphase bei einer unbekanntem Anzahl an Patienten MMF durch Sirolimus oder Azathioprin ersetzt, wenn Patienten therapeutische MMF-Dosen nicht vertrugen. Somit ist unbekannt, wie hoch die Anteile an Patienten sind, die in der Extensionsphase nicht mehr der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie beziehungsweise der Belatacept-Zulassung entsprechend behandelt wurden, und ob sich diese Anteile zwischen den Behandlungsarmen bedeutsam unterscheiden.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind im Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Transplantatverlust
 - kombinierter Endpunkt: Tod oder Transplantatverlust
 - kombinierter Endpunkt: kardiorenale Morbidität und Mortalität (bestehend aus den Einzelkomponenten Tod, Transplantatverlust, nicht tödlicher Herzinfarkt und Schlaganfall)
 - kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (bestehend aus den Einzelkomponenten adjudizierter kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Revaskularisierung)
 - Niereninsuffizienz im Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) - Stadium 4/5
 - Post-Transplant Diabetes mellitus (PTDM)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Short Form 36 (SF-36)

- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - Infektionen
 - Malignitäten
 - Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	Transplantatverlust	Tod oder Transplantatverlust	kardiorenale Morbidität und Mortalität ^a	kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ^b	Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5	PTDM	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Malignitäten	PTLD
BENEFIT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^c	ja	ja ^d	ja	ja	ja
BENEFIT-EXT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^c	ja	ja ^d	ja	ja	ja

a: kombinierter Endpunkt bestehend aus Einzelkomponenten Tod, Transplantatverlust, nicht tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall

b: kombinierter Endpunkt bestehend aus Einzelkomponenten adjudizierter kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Revaskularisierung (chirurgisch oder perkutan; zusammengesetzt aus folgenden vom pU genannten PTs zu Monat 84, welche teilweise von den MedDRA-PTs zu Monat 36 abweichen und deren PT-Entsprechungen in MedDRA-Versionen 13 oder höher unbekannt sind: BENEFIT: Karotisangioplastie, Karotis-Stentimplantation, Karotis-Endarteriektomie, Koronarangioplastie, koronare Stentimplantation, Koronararterien-Bypass; BENEFIT-EXT: Koronarangioplastie, koronare Stentimplantation, Koronararterien-Bypass, koronare Revaskularisierungen)

c: wurde entgegen Modul 4 A (Tabelle 4-9) nur bis Monat 60 erhoben

d: Auswertungen zu Monat 36 liegen separat für Studien- und Therapieabbruch vor; Auswertungen zu Monat 84 beziehen sich nur auf die Population, die den Übergang in die Extensionsphase vollzogen hat, und sind somit nicht verwertbar.

CKD: chronische Nierenerkrankung; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugte Benennung; PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Der pU legte Bewertungen des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene unabhängig vom Erhebungszeitpunkt vor und impliziert somit, dass es sich zwischen den Erhebungszeitpunkten nicht unterscheidet. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (für eine ausführliche Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Um die vom pU zu Monat 36 vorgelegten Subgruppenanalysen als Ergänzung zur Erstbewertung von Belatacept [3] bewerten zu können, wurde das Verzerrungspotenzial zu diesem Erhebungszeitpunkt bewertet. Zusätzlich wurde das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte zu Monat 84 bewertet, da darauf die aktuelle Nutzenbewertung basiert.

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte zu Monat 36.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, Monat 36, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Studien- ebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität	Transplantatverlust	Tod oder Transplantatverlust	kardiorenale Morbidität und Mortalität ^a	kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ^b	Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5	PTDM	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE ^c	Infektionen	Malignitäten	PTLD
BENEFIT	N	N	N	N	N	N	H ^d	N	H ^{d, e}	N	N	H ^f	N	N
BENEFIT-EXT	N	N	N	N	N	N	H ^d	N	H ^{d, e}	N	N	H ^f	N	N

a: Das Verzerrungspotenzial der Einzelkomponenten (Tod, Transplantatverlust, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall) dieses Endpunkts ist identisch.
b: Das Verzerrungspotenzial der Einzelkomponenten (adjudizierter kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Revaskularisierung [chirurgisch oder perkutan]) dieses Endpunkts ist identisch.
c: Auswertungen zu Monat 36 liegen separat für Studien- und Therapieabbruch wegen UE vor.
d: hohes Verzerrungspotenzial, da der Anteil an fehlenden Werten > 10 % beträgt
e: subjektiver Endpunkt bei offenem Studiendesign
f: Es handelte sich in erster Linie um nicht schwerwiegende Infektionen, deren Dokumentation als UE subjektive Komponenten hat. Dies führt somit bei offenem Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

CKD: chronische Nierenerkrankung; H: hoch; N: niedrig; PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Zu Monat 36 waren für alle als bewertungsrelevant angesehenen Endpunkte Daten im Dossier verfügbar. Abweichend von der Einschätzung des pU wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Infektionen als hoch eingestuft. Ausschlaggebend war, dass zu Monat 36 die Mehrheit der als UE dokumentierten Infektionen nicht schwerwiegend waren, sodass deren Erhebung bei offenem Studiendesign als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurde. Wegen der subjektiven Komponente wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) als hoch eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Vom pU bleibt jedoch unberücksichtigt, dass das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt zusätzlich wegen eines relevanten Anteils an fehlenden Werten von über 10 % als hoch einzustufen ist. Der Anteil an fehlenden Werten von über 10 % wurde vom pU auch für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 nicht berücksichtigt, dessen Verzerrungspotenzial somit abweichend von der Einschätzung des pU als hoch eingestuft wurde.

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte zu Monat 84.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, Monat 84, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Studienbene	Endpunkte												
		Gesamt mortalität	Transplantatverlust	Tod oder Transplantatverlust	kardiorenale Morbidität und Mortalität ^a	kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ^b	Nierensuffizienz im CKD-Stadium 4/5	PTDM	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Infektionen	Malignitäten	PTLD
BENEFIT	H	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^d	– ^e	H ^d	– ^f	H ^d	H ^d	H ^d
BENEFIT-EXT	H	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	H ^d	– ^e	H ^d	– ^f	H ^d	H ^d	H ^d

a: Für die Einzelkomponenten nicht tödlich verlaufender Herzinfarkt und Schlaganfall liegen keine Daten vor.
b: Für die Einzelkomponenten (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, Revaskularisierung [chirurgisch oder perkutan]) dieses Endpunkts liegen keine Daten vor.
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wegen hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Tabelle 8) und wegen potenziell unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen bei informativer Zensierung
d: hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wegen hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Tabelle 8) und wegen unklaren Anteils an fehlenden Werten, welche durch die Strategie LOCF ersetzt wurden, und wegen potenziell unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen
e: Endpunkt zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben
f: Auswertungen beziehen sich nur auf die Population, die den Übergang in die Extensionsphase vollzogen hat, und sind somit nicht verwertbar

CKD: chronische Nierenerkrankung; H: hoch; LOCF: last observation carried forward; N: niedrig; PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; PTLT: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Zu Monat 84 lagen keine Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE lagen Auswertungen nur für die Population vor, die den Übergang in die Extensionsphase vollzogen hat; diese Auswertungen sind somit nicht verwertbar. Diese Endpunkte konnten daher nicht für die aktuelle Nutzenbewertung herangezogen werden. Für alle weiteren bewertungsrelevanten Endpunkte lag wegen der potenziell unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen bei informativer Zensierung oder unklarem Anteil an fehlenden Werten, welche durch die Strategie LOCF ersetzt wurden, ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Diese Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab (für eine ausführliche Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Der pU stufte unabhängig vom Erhebungszeitpunkt nur für den bewertungsrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität das Verzerrungspotenzial als hoch ein (siehe oben).

2.4.3 Ergebnisse

Der pU legte zu Monat 36 Analysen (siehe Abschnitt 2.3.2) zum Vergleich von Belatacept mit Ciclosporin A bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern mit De-novo-Behandlung vor. Die Ergebnisse hierzu stellen Tabelle 12 und Tabelle 13 zusammenfassend dar. Abweichend vom Vorgehen des pU wurden für diese Tabellen nicht die in Modul 4 A präsentierten Daten herangezogen, sondern diejenigen aus den zugehörigen Studienberichten zu Monat 36, welche teilweise von den Angaben in Modul 4 A abweichen. Eine detaillierte Begründung für dieses Vorgehen findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3, Kommentare zu Ergebnissen.

Da Belatacept nur für Patienten mit positivem EBV-Serostatus zugelassen ist, wurden Auswertungen für diese Teilpopulationen beider Studien bevorzugt. Den Studienberichten zu Monat 36 waren die zugehörigen Daten für die Endpunkte UE, SUE, Infektionen und PTLD zu entnehmen. Für diese Endpunkte enthält Tabelle 12 daher – abweichend von den Angaben in Modul 4 A – die Auswertungen nur für Patienten mit positivem EBV-Serostatus.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens waren nur Daten zu Monat 84 relevant. Die Ergebnisse hierzu stellt Tabelle 14 zusammenfassend dar. Für die Endpunkte PTDM, SUE, Infektionen, Malignitäten und PTLD wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung relative Risiken (RR) zu Monat 84 herangezogen (für die Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für diese Endpunkte im Dossier das Inzidenzdichteverhältnis der Ereignisse als Effektschätzungen zu Monat 84 für die Ableitung des Zusatznutzens wählte.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Abbildungen der zugehörigen Meta-Analysen mit Hinweis auf oder Beleg für eine endpunktspezifische Heterogenität zwischen den Studien befinden sich in Anhang B.

Eine Übersicht zu den jeweils häufigsten UE, Abbrüchen wegen UE und SUE zu Monat 36 befindet sich in Anhang C. Zu Monat 84 lagen diese Daten nicht vor.

Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
BENEFIT	226	10 (4,4)	221	15 (6,8)	0,65 [0,30; 1,42]; 0,281
BENEFIT-EXT	175	15 (8,6)	184	17 (9,2)	0,93 [0,48; 1,80]; 0,824
Gesamt					0,80 [0,48; 1,32]; 0,386 ^a
Morbidität					
Transplantatverlust					
BENEFIT	226	9 (4,0)	221	10 (4,5)	0,88 [0,36; 2,12]; 0,776
BENEFIT-EXT	175	21 (12,0)	184	23 (12,5)	0,96 [0,55; 1,67]; 0,885
Gesamt					0,94 [0,59; 1,50]; 0,785 ^a
Tod oder Transplantatverlust					
BENEFIT	226	18 (8,0)	221	25 ^b (11,3)	0,70 [0,40; 1,25]; 0,233
BENEFIT-EXT	175	31 (17,7)	184	37 ^b (20,1)	0,88 [0,57; 1,35]; 0,563
Gesamt					0,81 [0,58; 1,15]; 0,240 ^a
kardiorenale Morbidität und Mortalität ^c					
BENEFIT	226	24 (10,6)	221	26 (11,8)	0,90 [0,54; 1,52]; 0,701
BENEFIT-EXT	175	33 (18,9)	184	38 (20,7)	0,91 [0,60; 1,39]; 0,670
Gesamt					0,91 [0,66; 1,26]; 0,567 ^a
nicht tödlich verlaufender Herzinfarkt					
BENEFIT	226	4 (1,8)	221	3 (1,4)	1,30 [0,30; 5,76] ^a
BENEFIT-EXT	175	2 (1,1)	184	4 (2,2)	0,53 [0,10; 2,83] ^a
Gesamt					0,88 [0,29; 2,67]; 0,816 ^a
Schlaganfall					
BENEFIT	226	2 (0,9)	221	1 (0,5)	1,96 [0,18; 21,41] ^a
BENEFIT-EXT	175	0 (0)	184	2 (1,1)	0,21 [0,01; 4,35] ^a
Gesamt					0,78 [0,09; 6,84]; 0,824 ^{a, d}

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität					
BENEFIT	226	11 (4,9)	221	12 (5,4)	0,90 [0,40; 1,99] ^a
BENEFIT-EXT	175	7 (4,0)	184	11 (6,0)	0,67 [0,27; 1,69]; 0,394
Gesamt					0,79 [0,43; 1,45]; 0,447 ^a
Herzinfarkt					
BENEFIT	226	4 (1,8)	221	3 (1,4)	1,30 [0,30; 5,76] ^a
BENEFIT-EXT	175	2 (1,1)	184	4 (2,2)	0,53 [0,10; 2,83] ^a
Gesamt					0,88 [0,29; 2,67]; 0,816 ^a
ischämischer Schlaganfall					
BENEFIT	226	1 (0,4)	221	1 (0,5)	0,98 [0,06; 15,54] ^a
BENEFIT-EXT	175	0 (0)	184	1 (0,5)	0,35 [0,01; 8,54] ^a
Gesamt					0,63 [0,08; 5,10]; 0,665 ^{a, d}
kardiovaskulärer Tod					
BENEFIT	226	5 (2,2)	221	6 (2,7)	0,81 [0,25; 2,63] ^a
BENEFIT-EXT	175	4 (2,3)	184	4 (2,2)	1,05 [0,27; 4,14] ^a
Gesamt					0,91 [0,37; 2,21]; 0,831 ^a
Revaskularisierung					
BENEFIT	226	5 (2,2)	221	4 (1,8)	1,22 [0,33; 4,49] ^a
BENEFIT-EXT	175	2 (1,1)	184	3 (1,6)	0,70 [0,12; 4,14] ^a
Gesamt					1,01 [0,35; 2,88]; 0,990 ^a
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5					
BENEFIT	190 ^e	19 (10,0)	171 ^e	35 (20,5)	0,49 [0,29; 0,82] ^a
BENEFIT-EXT	155 ^e	42 (27,1)	143 ^e	63 (44,1)	0,62 [0,45; 0,84]; 0,003
Gesamt					0,58 [0,44; 0,76]; < 0,001 ^a
PTDM					
BENEFIT	168 ^f	11 (6,5)	162 ^f	18 (11,1)	0,59 [0,29; 1,21] ^a
BENEFIT-EXT	136 ^f	13 (9,6)	118 ^f	11 (9,3)	1,03 [0,48; 2,20] ^a
Gesamt					0,77 [0,44; 1,32]; 0,333 ^a
Nebenwirkungen					
UE ^g					
BENEFIT	202	202 (100)	184	182 (98,9)	
BENEFIT-EXT	156	155 (99,4)	168	168 (100)	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUE ^g					
BENEFIT	202	116 (57,4)	184	121 (65,8)	0,87 [0,75; 1,02] ^a
BENEFIT-EXT	156	123 (78,8)	168	133 (79,2)	1,00 [0,89; 1,11] ^a
Gesamt	Heterogenität: Q = 1,93; df = 1; p = 0,164; I ² = 48,3 % ^a				
Abbruch wegen UE ^h					
BENEFIT	226	16 (7,1)	221	31 (14,0)	0,50 [0,28; 0,90] ^a
BENEFIT-EXT	175	36 (20,6)	184	44 (23,9)	0,86 [0,58; 1,27]; 0,448
Gesamt	Heterogenität: Q = 2,29; df = 1; p = 0,130; I ² = 56,4 % ^a				
Infektionen ^g					
BENEFIT	202	172 (85,1)	184	148 (80,4)	1,06 [0,97; 1,16] ^a
BENEFIT-EXT	156	131 (84,0)	168	138 (82,1)	1,02 [0,93; 1,13] ^a
Gesamt					1,04 [0,97; 1,11]; 0,234 ^a
Malignitäten					
BENEFIT	226	10 (4,4)	221	12 (5,4)	0,81 [0,36; 1,85] ^a
BENEFIT-EXT	175	15 (8,6)	184	19 (10,3)	0,83 [0,44; 1,58] ^a
Gesamt					0,82 [0,50; 1,37]; 0,454 ^a
PTLD ^g					
BENEFIT	202	2 (1,0 ⁱ)	184	0 (0)	4,56 [0,22; 94,29] ^a
BENEFIT-EXT	156	1 (0,6 ⁱ)	168	0 (0)	3,23 [0,13; 78,69] ^a
Gesamt					3,87 [0,43; 34,86]; 0,227 ^{a, d}
a: eigene Berechnung aus Meta-Analyse					
b: Ein Patient mit unbekanntem Status wurde als Ereignis imputiert.					
c: Der kombinierte Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität besteht aus den Einzelkomponenten Transplantatverlust, nicht tödlich verlaufender Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod.					
d: Zusätzlich wurde das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) selbst berechnet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in Brockhaus 2014 [6] Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag. Es ergaben sich keine qualitativen Unterschiede.					
e: Zahl der Patienten, die in der Auswertung zur Nierenfunktion cGFR erfasst wurden					
f: Zahl der Patienten, die zu Studienbeginn nicht an Diabetes mellitus erkrankten waren					
g: Für diesen Endpunkt lagen in den Studienberichten Auswertungen für Patienten mit positivem Epstein-Barr-Virus-Serostatus vor; diese Auswertungen werden bevorzugt und statt der Angaben aus Modul 4 A dargestellt.					
h: Therapieabbruch wegen UE					
i: eigene Berechnung					
cGFR: berechnete glomeruläre Filtrationsrate; CKD: chronische Nierenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; POR: Peto Odds Ratio; PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; PTLT: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Belatacept			Ciclosporin A			Belatacept vs. Ciclosporin A MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	adjustierte Änderung Monat 36 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	adjustierte Änderung Monat 36 MW ^b (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36: körperlicher Summenscore							
BENEFIT	203	42,7 (8,98)	6,5 (0,61)	190	42,3 (9,06)	4,9 (0,63)	1,6 [-0,2; 3,3]; 0,077
BENEFIT-EXT	143	43,2 (8,35)	3,0 (0,76)	145	43,4 (8,18)	0,4 (0,75)	2,6 [0,5; 4,7]; 0,015
Gesamt							2,01 [0,67; 3,35]; 0,003 ^c Hedges' g: 0,21 [0,06; 0,36]
SF-36: psychischer Summenscore							
BENEFIT	203	44,2 (12,93)	5,1 (0,73)	190	44,2 (12,30)	2,6 (0,76)	2,5 [0,4; 4,5]; 0,019 Hedges' g: 0,22 [0,03; 0,42] ^d
BENEFIT-EXT	143	46,7 (12,40)	1,6 (0,86)	145	45,1 (12,13)	1,8 (0,85)	-0,2 [-2,5; 2,2]; 0,892
Gesamt							Heterogenität: Q = 2,88; df = 1; p = 0,090; I ² = 65,3 % ^c
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren							
b: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population							
c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse							
d: Berechnung aus Meta-Analyse basierend auf den nicht adjustierten Werten zum Zeitpunkt 36 Monate							
ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; vs.: versus							

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Monat 84) – RCT, direkter Vergleich:
Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^b
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^a	N	Ereignisrate % [95 %-KI] ^a	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
BENEFIT	226	8,2 [5,0; 13,1]	221	14,4 [9,8; 20,9]	0,55 [0,30; 1,04]; 0,062
BENEFIT-EXT	175	26,7 [20,0; 35,2]	184	22,4 [15,7; 31,4]	1,10 [0,68; 1,80]; 0,692
Gesamt	Heterogenität: $I^2 = 66,2$ %; $\tau^2 = 0,159$; $p = 0,085$				
Morbidität					
Transplantatverlust					
BENEFIT	226	5,4 [3,0; 9,6]	221	10,2 [6,4; 15,9]	0,55 [0,26; 1,16]; 0,109
BENEFIT-EXT	175	13,6 [9,3; 19,9]	184	19,7 [13,9; 27,6]	0,75 [0,44; 1,30]; 0,306
Gesamt	0,67 [0,43; 1,04]; 0,076				
Tod oder Transplantatverlust					
BENEFIT	226	12,8 [8,8; 18,3]	221	21,7 [16,3; 28,7]	0,57 [0,35; 0,93]; 0,023
BENEFIT-EXT	175	34,7 [27,6; 42,9]	184	35,5 [27,9; 44,4]	0,92 [0,63; 1,35]; 0,670
Gesamt	Heterogenität: $I^2 = 56,4$ %; $\tau^2 = 0,065$; $p = 0,13$				
kardiorenale Morbidität und Mortalität ^c					
BENEFIT	226	15,4 [11,1; 21,2]	221	22,1 [16,6; 29,1]	0,70 [0,44; 1,11]; 0,127
BENEFIT-EXT	175	36,5 [29,3; 44,8]	184	37,4 [29,6; 46,4]	0,93 [0,64; 1,35]; 0,718
Gesamt	0,83 [0,62; 1,11]; 0,215				
kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ^d					
BENEFIT	226	6,3 [3,7; 10,7]	221	8,9 [5,4; 14,5]	0,74 [0,35; 1,54]; 0,415
BENEFIT-EXT	175	14,6 [9,3; 22,5]	184	12,0 [7,3; 19,6]	0,98 [0,50; 1,93]; 0,961
Gesamt	0,86 [0,52; 1,41]; 0,555				
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5					
BENEFIT	226	25,3 [19,9; 31,9]	221	50,7 [43,6; 58,2]	0,44 [0,32; 0,62]; < 0,001
BENEFIT-EXT	175	58,8 [51,3; 66,4]	184	75,3 [68,4; 81,7]	0,60 [0,46; 0,78]; < 0,001
Gesamt	Heterogenität: $I^2 = 51,5$ %; $\tau^2 = 0,025$; $p = 0,151$				

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Monat 84) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
PTDM					
BENEFIT	168 ^e	18 (10,7)	162 ^e	20 (12,3)	0,87 [0,48; 1,58]; 0,712
BENEFIT-EXT	136 ^e	18 (13,2)	118 ^e	16 (13,6)	0,98 [0,52; 1,83]; 0,992
Gesamt					0,92 [0,60; 1,42]; 0,698
Nebenwirkungen					
SUE					
BENEFIT	226	155 (68,6)	221	168 (76,0)	0,90 [0,80; 1,01]; 0,081
BENEFIT-EXT	175	156 (89,1)	184	155 (84,2)	1,06 [0,98; 1,15]; 0,225
Gesamt					Heterogenität: Q = 5,63; df = 1; p = 0,018; I ² = 82,2 %
Abbruch wegen UE^f					
BENEFIT	226	k. A.	221	k. A.	
BENEFIT-EXT	175	k. A.	184	k. A.	
Gesamt					
Infektionen					
BENEFIT	226	202 (89,4)	221	186 (84,2)	1,06 [0,99; 1,14]
BENEFIT-EXT	175	151 (86,3)	184	158 (85,9)	1,00 [0,92; 1,09]
Gesamt					1,04 [0,98; 1,10]; 0,195
Malignitäten					
BENEFIT	226	19 (8,4)	221	25 (11,3)	0,74 [0,42; 1,31]
BENEFIT-EXT	175	26 (14,9)	184	26 (14,1)	1,05 [0,64; 1,74]
Gesamt					0,90 [0,62; 1,31]; 0,593
PTLD					
BENEFIT	226	2 (0,9)	221	1 (0,5)	1,96 [0,18; 21,41]
BENEFIT-EXT	175	5 (2,9) ^g	184	1 (0,5)	5,26 [0,62; 44,55]
Gesamt					3,39 [0,69; 16,69]; 0,133 ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Monat 84) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung b: Ergebnisse aus Meta-Analyse c: Zu den Einzelkomponenten nicht tödlich verlaufender Herzinfarkt und Schlaganfall lagen zu Monat 84 keine Daten vor. d: Zu den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Revaskularisierung lagen zu Monat 84 keine Daten vor. e: Zahl der Patienten, die zu Studienbeginn nicht an Diabetes mellitus erkrankten waren f: Therapieabbruch wegen UE g: Da keine Auswertungen für Patienten mit positivem EBV-Serostatus vorliegen, erfolgt die Berechnung über alle Patienten. Mindestens 2 Patienten wurden nicht zulassungskonform behandelt, da deren EBV-Serostatus negativ war. Der Effekt fällt bei Berücksichtigung von nur zulassungskonform behandelten Patienten kleiner aus. h: Zusätzlich wurde das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) selbst berechnet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in Brockhaus 2004 [6] Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag. Es ergaben sich keine qualitativen Unterschiede. CKD: chronische Nierenerkrankung; EBV; Epstein-Barr-Virus; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; POR: Peto Odds Ratio; PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Wegen des hohen Verzerrungspotenzials aller bewertungsrelevanter Endpunkte zu Monat 84 konnte bei metaanalytischer Zusammenfassung beider Studienpopulationen maximal ein Hinweis, zum Beispiel auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, demzufolge die erbrachten Nachweise im Fall gleichgerichteter Effekte prinzipiell geeignet seien, um Belege für einen Zusatznutzen abzuleiten.

Bei einem Effekt für nur eine der beiden Spenderkriterien-Subgruppen (Subgruppe SCD entspricht Population der Studie BENEFIT; Subgruppe ECD entspricht Population der Studie BENEFIT-EXT) konnte maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden, da sich ein solcher Effekt nur aus Daten einer einzelnen Studie speisen würde. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, welcher bei Effekten für nur eine der beiden Subgruppen Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitete.

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich – sofern nicht anders angegeben – auf den für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Monat 84.

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität ($0,05 < p \leq 0,2$) auf Einzelstudienbene betrachtet. Für keine der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich für die Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Transplantatverlust

Es zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich für den Endpunkt Transplantatverlust kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tod oder Transplantatverlust

Für Vergleiche mit den Einschätzungen des pU ist zu beachten, dass er diesen kombinierten Endpunkt als „Patienten- und Transplantatüberleben“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist unzutreffend, da sich die zugrunde liegenden Daten auf die Anzahl der Ereignisse Tod oder Transplantatverlust beziehen.

Die Ergebnisse wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität auf Einzelstudienbene betrachtet. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Studie BENEFIT (Patienten mit SCD-Transplantat), nicht jedoch für die Studie BENEFIT-EXT (Patienten mit ECD-Transplantat).

Daraus ergibt sich für den kombinierten Endpunkt Tod oder Transplantatverlust bei Patienten mit SCD-Transplantat ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A. Der pU weicht von dieser Einschätzung insofern ab, als dass er mangels Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Für die Studie BENEFIT-EXT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Somit ergibt sich bei Patienten mit ECD-Transplantat für den kombinierten Endpunkt Tod oder Transplantatverlust kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A; ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5

Die Ergebnisse zur Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität zunächst auf Einzelstudienbene betrachtet. Hierbei wurden in beiden Studien gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte vergleichbarer Größenordnung beobachtet. Die Datenlage erlaubt eine gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Patienten mit SCD- und ECD-Transplantat. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt aus den 2 Studien ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für Patienten mit Nierentransplantat (unabhängig vom Spendertyp).

Die Einschätzung des pU weicht insofern ab, als dass er für die Gesamtpopulation mangels Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet. Für die Einzelpopulationen nimmt der pU keine Ableitung eines Zusatznutzens vor.

Post-Transplant Diabetes mellitus, kardiorenale Morbidität und Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Für den Endpunkt PTDM, den kombinierten Endpunkt kardiorenale Morbidität und Mortalität sowie den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für diese Endpunkte; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu Monat 84 lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Die zu Monat 60 vorliegenden Daten beziehen sich nicht auf die Intention-to-treat(ITT)-Population und können somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Aus den Daten zu Monat 36 ergab sich kein Zusatznutzen (vergleiche Erstbewertung von Belatacept [3]).

Insgesamt ergibt sich somit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Der pU weicht von dieser Einschätzung insofern ab, als dass er anhand der Daten zu den Monaten 36 und 60 für den Summenscore körperliche Gesundheit aus dem Fragebogen SF-36 einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen***SUE***

Die Ergebnisse zu SUE wurden aufgrund eines Belegs für Heterogenität ($p < 0,05$) zu Monat 84 auf Einzelstudienebene betrachtet. Für keine der beiden Studien zeigte sich zu Monat 84 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A nicht belegt. Der pU weicht von dieser Einschätzung insofern ab, als dass er anhand von Daten zu Monat 36 für Patienten mit SCD-Transplantat unabhängig vom EBV-Serostatus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Bei Berücksichtigung von ausschließlich Patienten mit positivem EBV-Serostatus ist dieser Zusatznutzen zu Monat 36 nicht mehr abzuleiten.

Abbruch wegen UE

Für Vergleiche mit den Einschätzungen des pU ist zu beachten, dass er diesen Endpunkt als „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist unzutreffend, da sich die zugrunde liegenden Daten auf Therapieabbrüche wegen UE beziehen.

In der Erstbewertung von Belatacept [3] wurden die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE zu Monat 36 getrennt für die Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT betrachtet, da ein Hinweis auf Heterogenität vorlag. Dabei ergab sich ausschließlich bei Patienten mit SCD-Transplantat ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Belatacept im Vergleich zu

Ciclosporin A. Die im aktuellen Dossier nachgereichten Subgruppenanalysen zu Monat 36 zeigten jedoch in der Subpopulation der europäischen Patienten homogene Ergebnisse für beide Studien und in der gepoolten Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil für Belatacept für die europäische Population der Patienten nach Nierentransplantation unabhängig vom Spenderkriterium (siehe Abschnitt 2.4.4.1). Das bedeutet, dass die Aussage zum nicht vorhandenen Zusatznutzen auf Basis des Endpunkts Abbruch wegen UE in der Erstbewertung von Belatacept [3] für Patienten mit ECD-Transplantat in Europa zu Monat 36 nicht zutrifft. Dieses Ergebnis unterstreicht die Relevanz von Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung.

Die zu den Monaten 60 und 84 vorgelegten Daten beziehen sich nicht auf die ITT-Population und können somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es bleibt daher unklar, ob ein Zusatznutzen für Patienten in Europa im Langzeitverlauf besteht.

Da für die aktuelle Zusatznutzenbewertung nur Daten zu Monat 84 herangezogen werden und zu diesem Zeitpunkt keine verwertbaren Daten vorliegen, ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für den Endpunkt Abbruch wegen UE nicht belegt. Der pU weicht von dieser Einschätzung insofern ab, als dass er anhand von Daten zu Monat 36 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten mit SCD-Transplantat ableitet.

Infektionen, Malignitäten, Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung

Für Infektionen, Malignitäten und PTLD zeigte sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für diese Endpunkte nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Alter (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Anzahl vorangegangener Transplantationen (0 vs. ≥ 1)
- Panel-reaktive Antikörper (PRA; < 20 % vs. ≥ 20 %)
- geografische Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Afrika vs. Asien/Pazifik)
- Spenderkriterium (SCD vs. ECD)

2.4.4.1 Monat 36

Zu Monat 36 wurden Subgruppenanalysen betrachtet, um die Erstbewertung von Belatacept [3] zu ergänzen. Zu diesem Erhebungszeitpunkt widersprachen sich die Ereigniszahlen innerhalb von Modul 5 für die folgenden Endpunkte:

- kombinierter Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
- PTDM
- Infektionen
- Malignitäten
- PTLD

Der pU begründet „in seltenen Fällen leichte Abweichungen zu den jeweiligen Analysen des Monat-36-Studienberichts“ mit Darstellungen aus der „aktuellen“ Datenbank, welche „nachgetragene relevante Information einzelner Patienten zu den Endpunkten, die bei Erscheinen des Monat-36-Studienberichts noch nicht vorlag“ enthalte (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3). Diese Erklärung trifft jedoch höchstens auf die Endpunkte Infektionen und PTLD zu, für die nach Erscheinen des Monat-36-Studienberichts höhere Ereigniszahlen vorliegen. Für die übrigen der oben genannten Endpunkte ist die Ereigniszahl nach Erscheinen des Monat-36-Studienberichts geringer. Da der pU für diese Abweichungen keine zutreffende Begründung liefert, werden wegen der Unsicherheit der Ergebnisse die Subgruppenanalysen zu den oben aufgeführten Endpunkten zu Monat 36 nicht betrachtet.

Für die verbleibenden Endpunkte werden im Folgenden nur Ergebnisse für Subgruppenmerkmale präsentiert, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation und für mindestens eine der Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis hinsichtlich der statistischen Signifikanz vorlag. Für den stetigen Endpunkt SF-36 musste zusätzlich für mindestens eine Subgruppe das Kriterium der klinischen Relevanz (95 %-Konfidenzintervall [KI] zu Hedges' g vollständig oberhalb 0,2) erfüllt sein. Die Abbildungen der zugehörigen Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang D. Die Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Spenderkriterium (SCD vs. ECD) werden zu Monat 36 nicht dargestellt, da sie bereits in der Erstbewertung von Belatacept zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wurden [3].

Tabelle 15: Subgruppen (dichotome Endpunkte, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunkt Merkmal Subgruppe Studie	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
SUE						
Region ^a						
Afrika						
BENEFIT-EXT ^b	1	1 (100)	0	0	n. b.	n. b.
Asien/Pazifik						
BENEFIT-EXT ^b	1	1 (100)	0	0	n. b.	n. b.
Europa						
BENEFIT-EXT ^b	85	70 (82,4)	88	72 (81,8)	1,01 [0,88; 1,16]	0,962 ^c
Nordamerika						
BENEFIT-EXT ^b	41	29 (70,7)	46	41 (89,1)	0,79 [0,64; 0,99]	0,035 ^c
Südamerika						
BENEFIT-EXT ^b	47	39 (83,0)	50	33 (66,0)	1,26 [0,99; 1,59]	0,061 ^c
					Interaktion:	0,021 ^d
Abbruch wegen UE ^c						
Region						
Afrika						
BENEFIT ^b	1	0 (0)	2	1 (50,0)	0,50 [0,04; 7,10]	k. A.
BENEFIT-EXT ^b	1	0 (0)	0	0 (0)	n. b.	n. b.
Asien/Pazifik						
BENEFIT ^b	33	2 (6,1)	34	7 (20,6)	0,29 [0,07; 1,31]	
BENEFIT-EXT ^b	1	1 (100)	0	0 (0)	n. b.	n. b.
Europa						
BENEFIT ^b	60	4 (6,7)	54	10 (18,5)	0,36 [0,12; 1,08]	k. A.
BENEFIT-EXT ^b	85	13 (15,3)	88	24 (27,3)	0,56 [0,31; 1,03]	k. A.
Gesamt					0,51 [0,30; 0,86] ^d	0,012 ^d
Nordamerika						
BENEFIT ^b	96	8 (8,3)	98	11 (11,2)	0,74 [0,31; 1,77]	k. A.
BENEFIT-EXT ^b	41	9 (22,0)	46	11 (23,9)	0,92 [0,42; 1,99]	k. A.
Gesamt					0,84 [0,47; 1,49] ^d	0,541 ^d
Südamerika						
BENEFIT ^b	36	2 (5,6)	33	3 (9,1)	0,61 [0,11; 3,43]	k. A.
BENEFIT-EXT ^b	47	13 (27,7)	50	9 (18,0)	1,54 [0,73; 3,26]	k. A.
Gesamt					1,33 [0,67; 2,64] ^d	0,421 ^d
					Interaktion:	0,169 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (dichotome Endpunkte, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

<p>a: Im Gegensatz zu den Ergebnissen für Patienten mit positivem EBV-Serostatus in Tabelle 12 lagen Subgruppenanalysen nur für die Gesamtpopulationen beider Studien vor.</p> <p>b: Die Subgruppe SCD entspricht vollständig der Population der Studie BENEFIT; die Subgruppe ECD entspricht vollständig der Population der Studie BENEFIT-EXT.</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])</p> <p>d: berechnet aus eigener Meta-Analyse</p> <p>e: Therapieabbruch wegen UE</p> <p>f: berechnet aus Meta-Analyse des pU</p> <p>EBV: Epstein-Barr-Virus; ECD: Spender mit erweiterten Kriterien; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCD: Spender mit Standardkriterien; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Nebenwirkungen

SUE

In den Ergebnissen für Patienten mit positivem EBV-Serostatus zeigte sich für den Endpunkt SUE zu Monat 36 eine Heterogenität zwischen den Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT (siehe Tabelle 12). Da diese Heterogenität auch bei Betrachtung der Gesamtpopulationen vorliegt (siehe [3], dort Tabelle 9), wurden die Subgruppenanalysen, die sich ebenfalls auf die Gesamtpopulationen beziehen, betrachtet. Dabei ergab sich für Patienten mit ECD-Transplantat (Population der Studie BENEFIT-EXT) für den Endpunkt SUE ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region. Bei Betrachtung der einzelnen Regionen zeigte sich ausschließlich für Nordamerika ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Belatacept. Die Ergebnisse zu SUE in der europäischen Patientenpopulation mit ECD-Transplantat unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsarmen. Damit zeigt diese Analyse keinen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A für den Endpunkt SUE bei europäischen Patienten mit ECD-Transplantat.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der innerhalb dieser Subgruppenanalyse nur den Interaktionsterm über beide Studien betrachtet und mangels Hinweis auf oder Beleg für eine Interaktion die Effekte in den Subgruppen nicht auf Einzelstudienebene betrachtet.

Abbruch wegen UE

Die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE waren zu Monat 36 in der gemeinsamen Auswertung der beiden Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT heterogen. Bei der Untersuchung von Effektmodifikatoren ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal geografische Region. Innerhalb der Subgruppe der Patienten in Europa waren die Ergebnisse der beiden Studien homogen und wurden deshalb gemeinsam betrachtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A für die europäische Population der Patienten nach Nierentransplantation (unabhängig vom Spenderkriterium).

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der innerhalb dieser Subgruppenanalyse nur die Effekte auf Einzelstudienebene betrachtet.

2.4.4.2 Monat 84

Zu Monat 84 legte der pU Ergebnisse zu Subgruppenanalysen lediglich für die folgenden Endpunkte vor:

- Tod oder Transplantatverlust
- Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5
- kardioresnale Morbidität und Mortalität

Die Analysen für diese Endpunkte beziehen sich auf die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Region; für das Subgruppenmerkmal PRA liegen keine Daten zu Monat 84 vor. Die für das Subgruppenmerkmal Region zu Monat 84 vorgelegten Daten sind nicht verwertbar. Die Auswahl der Interaktionsterme zu Monat 84 ist in Abschnitt 2.7.2.2, Subgruppen / Effektmodifikatoren kommentiert.

Für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht lagen für die kombinierten Endpunkte Tod oder Transplantatverlust und kardioresnale Morbidität und Mortalität sowie für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zu Monat 84 keine Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion vor. Für alle anderen eingeschlossenen Endpunkte ist unbekannt, ob zu Monat 84 Effektmodifikationen durch Subgruppenmerkmale vorliegen, da der pU keine entsprechenden Subgruppenanalysen vorlegt.

Das Spenderkriterium (SCD vs. ECD) wird als weiteres Subgruppenmerkmal behandelt (siehe Abschnitt 2.4.4). Da die beiden Studien sich bezüglich des Spenderkriteriums unterscheiden, entspricht die Betrachtung der Einzelstudien der Subgruppenanalyse nach Spenderkriterium. Tabelle 16 zeigt für das Subgruppenmerkmal Spenderkriterium Ergebnisse, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag. Die Ergebnisse dienen durch Angabe des Gesamtschätzers als Ergänzung der Ergebnisse in Abschnitt 2.4.3; der Gesamtschätzer wird bei vorliegender Heterogenität ausschließlich zur Unterstützung der Ableitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens verwendet.

In Abschnitt 2.4.3 wurden Effektmodifikationen durch das Spenderkriterium bereits durch Betrachtung der Einzelstudienresultate bei Hinweisen auf oder einem Beleg für Heterogenität zwischen den Studien berücksichtigt. Daher wird auf eine Kommentierung der in Tabelle 16 dargestellten Ergebnisse verzichtet.

Tabelle 16: Subgruppen nach Spenderkriterien (dichotome Endpunkte, 84 Monate) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Subgruppe) ^a	Belatacept		Ciclosporin A		Belatacept vs. Ciclosporin A	
	N	Ereignisrate [95 %-KI] ^b	N	Ereignisrate [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
Gesamtmortalität					0,85 [0,58; 1,24] ^c	0,399 ^c
BENEFIT (SCD)	226	8,2 [5,0; 13,1]	221	14,4 [9,8; 20,9]	0,55 [0,30; 1,04]	0,062
BENEFIT-EXT (ECD)	175	26,7 [20,0; 35,2]	184	22,4 [15,7; 31,4]	1,10 [0,68; 1,80]	0,692
					Interaktion:	0,085
Morbidität						
Tod oder Transplantatverlust					0,77 [0,57; 1,04] ^c	0,082 ^c
BENEFIT (SCD)	226	12,8 [8,8; 18,3]	221	21,7 [16,3; 28,7]	0,57 [0,35; 0,93]	0,023
BENEFIT-EXT (ECD)	175	34,7 [27,6; 42,9]	184	35,5 [27,9; 44,4]	0,92 [0,63; 1,35]	0,670
					Interaktion:	0,13
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5					0,54 [0,44; 0,66] ^c	< 0,001 ^c
BENEFIT (SCD)	226	25,3 [19,9; 31,9]	221	50,7 [43,6; 58,2]	0,44 [0,32; 0,62]	< 0,001
BENEFIT-EXT (ECD)	175	58,8 [51,3; 66,4]	184	75,3 [68,4; 81,7]	0,60 [0,46; 0,78]	< 0,001
					Interaktion:	0,151
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Nebenwirkungen						
SUE					0,98 [0,83; 1,16] ^c	0,829 ^c
BENEFIT (SCD)	226	155 (68,6)	221	168 (76,0)	0,90 [0,80; 1,01]	0,081
BENEFIT-EXT (ECD)	175	156 (89,1)	184	155 (84,2)	1,06 [0,98; 1,15]	0,225
					Interaktion:	0,018
a: Die Subgruppe SCD entspricht vollständig der Population der Studie BENEFIT; die Subgruppe ECD entspricht vollständig der Population der Studie BENEFIT-EXT.						
b: eigene Berechnung						
c: Gesamtschätzer bei vorliegender Heterogenität; wird ausschließlich zur Unterstützung der Ableitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens verwendet						
CKD: chronische Nierenerkrankung; ECD: Spender mit erweiterten Kriterien; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCD: Spender mit Standardkriterien; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Im Vergleich zwischen Belatacept und Ciclosporin A zeigt die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage zu Monat 84 für erwachsene Nierentransplantatempfänger bei De-novo-Behandlung für den kombinierten Endpunkt Tod oder Transplantatverlust einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (nur bei Patienten mit SCD-Transplantat). Für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 zeigt sie einen Hinweis auf einen Zusatznutzen (sowohl bei Patienten mit SCD- als auch bei Patienten mit ECD-Transplantat).

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belatacept vs. Ciclosporin A

Endpunktkategorie Endpunkt	Belatacept vs. Ciclosporin A Ereignisrate zu Monat 84^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamt mortalität		
SCD ^d	8,2 % vs. 14,4 % HR: 0,55 [0,30; 1,04] p = 0,062	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ECD ^d	26,7 % vs. 22,4 % HR: 1,10 [0,68; 1,80] p = 0,692	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Transplantatverlust	5,4–13,6 % vs. 10,2–19,7 % ^e HR: 0,67 [0,43; 1,04] p = 0,076	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Tod oder Transplantatverlust	HR: 0,77 [0,57; 1,04] p = 0,082	
SCD ^d	12,8 % vs. 21,7 % HR: 0,57 [0,35; 0,93] p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität / schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
ECD ^d	34,7 % vs. 35,5 % HR: 0,92 [0,63; 1,35] p = 0,670	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kardiorenale Morbidität und Mortalität	15,4–36,5 % vs. 22,1–37,4 % ^e HR: 0,83 [0,62; 1,11] p = 0,215	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	6,3–14,6 % vs. 8,9–12,0 % ^e HR: 0,86 [0,52; 1,41] p = 0,555	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5		
SCD ^d	25,3 % vs. 50,7 % HR: 0,44 [0,32; 0,62] p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome ^f KI _o < 0,80
ECD ^d	58,8 % vs. 75,3 % HR: 0,60 [0,46; 0,78] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit (unter Berücksichtigung beider Studien): Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Belatacept vs. Ciclosporin A Ereignisrate zu Monat 84^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
PTDM	Patienten mit Ereignis: 10,7–13,2 % vs. 12,3–13,6 % ^e RR: 0,92 [0,60; 1,42] p = 0,698	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36	Endpunkt zu Monat 84 nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE		
SCD ^d	Patienten mit Ereignis: 68,6 % vs. 76,0 % RR: 0,90 [0,80; 1,01] p = 0,081	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
ECD ^d	Patienten mit Ereignis: 89,1 % vs. 84,2 % RR: 1,06 [0,98; 1,15] p = 0,225	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen	Patienten mit Ereignis: 86,3–89,4 % vs. 84,2–85,9 % ^e RR: 1,04 [0,98; 1,10] p = 0,195	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Malignitäten	Patienten mit Ereignis: 8,4–14,9 % vs. 11,3–14,1 % ^e RR: 0,90 [0,62; 1,31] p = 0,593	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PTLD	Patienten mit Ereignis: 0,9–2,9 ^g % vs. 0,5 % RR: 3,39 [0,69; 16,69] p = 0,133	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

<p>a: geschätzt aus Kaplan-Meier-Kurve (sofern keine abweichende Angabe)</p> <p>b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>d: Aufspaltung der Population nach Spenderkriterien aufgrund von Heterogenität in der Meta-Analyse beider Studien BENEFIT (nur Patienten mit SCD-Transplantat) und BENEFIT-EXT (nur Patienten mit ECD-Transplantat); die dargestellten Effektschätzer entsprechen den Einzelstudienresultaten zum jeweiligen Endpunkt.</p> <p>e: minimaler und maximaler Wert zu Monat 84 pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>f: zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3</p> <p>g: beinhaltet mindestens 2 Patient/-innen, die wegen negativen EBV-Serostatus nicht zulassungskonform behandelt wurden</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECD: Spender mit erweiterten Kriterien; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; PTLD: Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; RR: relatives Risiko; SCD: Spender mit Standardkriterien; SF-36: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Belatacept im Vergleich zu Ciclosporin A

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome: Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5)	–
Patienten mit SCD-Transplantat <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Mortalität / schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen: Tod oder Transplantatverlust) 	–
CKD: chronische Nierenerkrankung; SCD: Spender mit Standardkriterien	

In der Gesamtschau verbleiben positive Ergebnisse zugunsten von Belatacept. Für erwachsene Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung (unabhängig vom Spendertyp) gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5. Zusätzlich liegt für die Teilpopulation mit SCD-Transplantat ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den kombinierten Endpunkt Tod oder Transplantatverlust vor. Dieses Ergebnis führt nicht zu einer Änderung der Einschätzung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und Erhaltung der Nierenfunktion einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Belatacept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben ^b .	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Kortikosteroiden und Mykophenolatmofetil für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese Angaben gelten nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (de novo), nicht jedoch für Patienten nach Umstellung auf Belatacept, da das Anwendungsgebiet von Belatacept auf Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung beschränkt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Belatacept bei Nierentransplantatempfängern mit De-novo-Behandlung ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

BENEFIT

Bristol Myers Squibb. Belatacept evaluation of nephroprotection and efficacy as first-line immunosuppression trial (BENEFIT): revised protocol 05 incorporating protocol amendments 13 (dated 10-Feb-2011) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003635-31.

Bristol-Myers Squibb. Belatacept evaluation of nephroprotection and efficacy as first-line immunosuppression (BENEFIT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.03.2015 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00256750>.

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial (BENEFIT): study IM103008; revised protocol number 05; incorporates amendment(s) 13 [unveröffentlicht]. 2011.

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. *Am J Transplant* 2013; 13(11): 2875-2883.

Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3): 535-546.

Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12(1): 210-217.

BENEFIT-EXT

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial - EXTended Criteria Donors (BENEFIT-EXT): study IM103027; revised protocol number 08; incorporates amendment(s) 11 [unveröffentlicht]. 2011.

Bristol-Myers Squibb. Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial: EXTended criteria donors (BENEFIT-EXT); revised protocol number 03 incorporating administrative letters # 2, 4 & 5 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002974-48.

Bristol-Myers Squibb. Study of belatacept in subjects who are undergoing a renal transplant (BENEFIT-EXT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.02.2015 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114777>.

Charpentier B, Medina Pestana JO, Del C. Rial M, Rostaing L, Grinyo J, Vanrenterghem Y et al. Long-term exposure to belatacept in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 2013; 13(11): 2884-2891.

Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010; 10(3): 547-557.

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): 630-639.

IM103100

Bristol-Myers Squibb. Study comparing the safety and efficacy of belatacept with that of cyclosporine in patients with a transplanted kidney: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.11.2013 [Zugriff: 16.07.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035555>.

Bristol-Myers Squibb. Study comparing the safety and efficacy of belatacept with that of cyclosporine in patients with a transplanted kidney: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.11.2013 [Zugriff: 16.07.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00035555>.

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; 21(9): 1587-1596.

Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanco G et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. N Engl J Med 2005; 353(8): 770-781.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie Ciclosporin in Kombination mit Kortikosteroiden und MMF für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, benannt. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie die gleichen Wirkstoffe, sodass dem pU hierbei prinzipiell gefolgt wird. Im Rahmen der Bewertung war jedoch zu prüfen, ob die Wirkstoffe in den eingeschlossenen Studien entsprechend der Festlegung des G-BA in den zugelassenen Dosierungen und patientenindividuell optimiert eingesetzt wurden (für weitere Informationen siehe Abschnitt 2.7.2.1).

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der vom pU gewählten Fragestellung sowie den von ihm gewählten Einschlusskriterien wird weitgehend gefolgt.

Die Fragestellung und das Einschlusskriterium E1 des pU beziehen sich auf die Population erwachsener Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung. Da der Fachinformation die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf eine De-novo-Behandlung nicht zu entnehmen ist, hat das IQWiG im Rahmen der Erstbewertung von Belatacept das BfArM zur Klärung des Zulassungsstatus kontaktiert. Das BfArM hat bestätigt, dass die Zulassungsunterlagen eine Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum auf Belatacept bei nierentransplantierten Patienten nicht begründen [3]. Somit erfolgte – übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU – die Nutzenbewertung nur für Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung.

Die Gabe von Belatacept ist bei Patienten mit negativem oder unbekanntem EBV-Serostatus kontraindiziert [4]. Dies adressiert der pU durch Einschlusskriterium E1 beziehungsweise Ausschlusskriterium A1, in denen überwiegend Patienten mit positivem EBV-Serostatus eingeschlossen beziehungsweise mit negativem oder unbekanntem EBV-Serostatus ausgeschlossen werden. Diesem Vorgehen wird mit folgender Einschränkung gefolgt: Studien, deren Sponsor der pU ist, sind auch dann einzuschließen, wenn ihre Population nicht überwiegend aus Patienten mit positivem EBV-Serostatus besteht, da der pU Auswertungen

für diese Teilpopulation vorlegen könnte. Die Konsequenzen dieser Abweichung vom Vorgehen des pU sind in Abschnitt 2.7.2.3.2 beschrieben.

In den Einschlusskriterien E2 und E3 führt der pU für die Prüf- und Vergleichsintervention nur die Wirkstoffe Belatacept und Ciclosporin A auf. Es bleibt unklar, weshalb der pU nicht für beide Interventionen zusätzlich Kortikosteroide und MMF aufführt. Beide Wirkstoffe sind Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie gemäß Fachinformation mit Belatacept zu kombinieren. Es war somit zu prüfen, ob in den vom pU als relevant eingeschätzten Studien für beide Interventionen die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden und MMF erfolgte (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Da der pU bereits in der Fragestellung – der Studienbewertung vorgreifend – das Schema der Vergleichstherapie als zulassungskonform interpretiert, wird diese Einschätzung an dieser Stelle kommentiert, auch um die Fragestellung des pU in diesem Punkt zu untersuchen.

Dem pU zufolge sei die Gabe von Ciclosporin A in den Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT mit initial 7 ± 3 mg/kg/Tag gemäß der Fachinformation erfolgt. Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass bei gemeinsamer Anwendung mit anderen Immunsuppressiva (zum Beispiel mit Kortikosteroiden oder als Teil einer Dreifach- oder Vierfachkombination), wie sie auf die Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT zutrifft, initiale Tagesdosen niedriger als 10 bis 15 mg/kg (zum Beispiel 3 bis 6 mg/kg) verabreicht werden können [5]. Die in beiden Studien eingesetzten initialen Tagesdosen von 4 bis 10 mg/kg liegen somit im zulassungskonformen Bereich. Nachfolgende Dosen wurden anhand der Serumkonzentrationen von Ciclosporin A adjustiert; die erste Serumspiegelbestimmung erfolgte an Tag 5 nach Transplantation. Die angestrebten Spiegel lagen bei 150 bis 300 ng/ml (bis Ende Monat 1) und 100 bis 250 ng/ml (ab Monat 2). Diese Spiegel lagen in einem Bereich, der den Angaben der Fachinformationen in den zur Erstbewertung von Belatacept [3] aktuellen Fassungen (05/2010 und 06/2011) entspricht. Die aktuelle Fassung der Fachinformation enthält keine Angaben zu Serumspiegeln [5]. Da sich die Tagesdosen für die Erhaltungsphase (etwa 2 bis 6 mg/kg) jedoch nicht zwischen den Fassungen der Fachinformation unterscheiden, wird die Dosierung von Ciclosporin A in der Erhaltungsphase beider Studien auch als zulassungskonform gemäß der aktuellen Fassung der Fachinformation bewertet.

Weitere Abweichungen zwischen den Vorgaben der Fachinformation und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT sind in der Erstbewertung von Belatacept beschrieben [3]. Sie werden jedoch weiterhin nicht als relevante Einschränkung eingeschätzt.

Unter Einschlusskriterium E4 sind alle Endpunkte aufgeführt, die aus Sicht des pU patientenrelevant sind. Hierzu zählt auch der Endpunkt Nierenfunktion anhand gemessener/berechneter glomerulärer Filtrationsrate (GFR), dessen Patientenrelevanz als nicht belegt gilt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Studien, deren Sponsor der pU ist, sind auch dann einzuschließen, wenn ihre Population nicht überwiegend aus Patienten mit positivem EBV-Serostatus besteht.
- Die Patientenrelevanz des Endpunkts Nierenfunktion anhand gemessener/berechneter GFR ist detailliert zu überprüfen, siehe Abschnitt 2.7.2.2.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials-Statements) (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramme) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt, die Charakterisierung der Transplantatempfänger anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, Anzahl vorangegangener Transplantationen, prozentualer Anteil an PRA und durch die Zahl der Studienabbrecher im Zeitverlauf vorzunehmen. Für die Transplantatspender sollte eine Charakterisierung anhand von Alter, Geschlecht, Spendertyp, primärer Todesursache, kalter Ischämiezeit und Serum-Kreatinin erfolgen. Entgegen der Angabe des pU beziehen sich Daten zu Studienabbrüchen in Modul 4 A auf Therapieabbrüche, welche – wie Studienabbrüche – als relevante Charakteristika angesehen werden. Zusätzlich wird der EBV-Serostatus als relevantes Charakteristikum angesehen; es ist unklar, warum der pU dieses Merkmal unberücksichtigt lässt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die zusätzlich relevanten Charakteristika EBV-Serostatus, Therapieabbrüche zu Monat 36 und Monat 84 sowie Studienabbrüche zu Monat 36 ergänzt. Zu Monat 84 resultierten Therapieabbrüche in Studienabbrüchen.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte führt der pU Mortalität (Gesamtmortalität), Morbidität (Transplantatverlust, kombinierter Endpunkt Tod oder Transplantatverlust, Nierenfunktion gemessen anhand der GFR, Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, kombinierter Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität, kombinierter Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, PTDM), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) und Nebenwirkungen (Todesfälle wegen UE, Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Abbruch wegen UE, PTL, Malignitäten, Infektionen) auf. Er beschreibt, warum diese aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden werden nur die für die Nutzenbewertung relevanten Aspekte kommentiert.

Für die vorliegende Dossierbewertung erfolgten für einige Effektschätzer eigene Berechnungen. Hierbei war für das RR und das zugehörige Konfidenzintervall (KI) in Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, eine Stetigkeitskorrektur nötig. Diese verwendete Stetigkeitskorrektur betrug 0,5. Alternativ zu diesem Vorgehen war die Berechnung des Peto Odds Ratio (POR) möglich, welche keine Stetigkeitskorrektur erfordert und unter gewissen Voraussetzungen eine gute Approximation des RR bieten kann. Daher wurde innerhalb einer Sensitivitätsanalyse das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) und basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus 2014 [6] als Schätzer für das RR verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag. Hierbei ergaben sich keine qualitativen Unterschiede, sodass einheitlich das RR herangezogen wurde.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität (Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers). Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt.

Der pU gibt an, für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität (Daten bis Monat 84) eine Cox-Regression durchzuführen und das Hazard Ratio (HR) als Effektmaß zu verwenden. Diesem a priori geplanten Vorgehen wird gefolgt. Für die Endpunkte PTDM, SUE, Malignitäten, PTLD und Infektionen berichtet er jedoch in Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4 A Inzidenzdichteverhältnisse, ohne diese Abweichung vom a-priori geplanten Vorgehen zu begründen. Dieser Abweichung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Sensitivitätsanalysen (Adjustierung der Ergebnisse gemäß der Altersverteilung der Patientenpopulation in Deutschland)

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 beschreibt der pU die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse, um zu prüfen, ob die Ergebnisse der Studien aufrechterhalten werden, wenn die Altersverteilung der Patientenpopulation in Deutschland berücksichtigt wird. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Innerhalb der Sensitivitätsanalyse erfolgt eine direkte Standardisierung der Studiendaten in Abhängigkeit vom Patientenalter. Die Standardisierung basiert auf der vom pU beim Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA-Institut) angeforderten Altersverteilung der Patienten mit Nierentransplantation in Deutschland [9]. Hierbei wird zu Monat 36 ein anhand der Altersverteilung gemäß AQUA-Daten gewichtetes Mittel der RR für Altersklassen von jeweils 10 Jahren berechnet: Die Population aus beiden Studien wird jeweils in Altersklassen (jeweils 10 Jahre umfassend) aufgeteilt. Für jede Altersklasse wird dann das RR berechnet. Anschließend wird je Altersklasse das zugehörige RR gewichtet, indem es mit dem Anteil der Patienten in dieser Altersklasse gemäß AQUA-Daten multipliziert wird. Das altersstandardisierte RR wird als arithmetisches Mittel der gewichteten RR berechnet. Somit gehen die Effekte in den einzelnen Altersklassen der beiden eingeschlossenen Studien mit unterschiedlichen Gewichten (entsprechend dem Anteil der Patienten in der jeweiligen Altersklasse gemäß AQUA-Daten) in den Gesamtschätzer ein.

Der pU weist nicht darauf hin, dass für eine adäquate Schätzung der gewichteten RR in der Zulassungspopulation die Anteile an EBV-negativen Transplantatempfängern aus den Daten des AQUA-Instituts [9] von den einzelnen Altersgruppen abgezogen werden müssten. Berechnungen nur für EBV-positive Transplantatempfänger waren auf Basis der vorgelegten AQUA-Daten nicht möglich, da sie nicht für den EBV-Serostatus differenzieren. Der vom pU zitierten Studie von Opelz 2009 [10] ist jedoch zu entnehmen, dass der Anteil der EBV-positiven Transplantatempfänger mit dem Lebensalter zunimmt. Im Gegensatz zum Vorgehen in Modul 3 A nutzt der pU die Daten aus Opelz 2009 [10] in Modul 4 A nicht, um die Anteile an EBV-negativen Transplantatempfängern in den einzelnen Altersgruppen abzuschätzen. Dadurch werden die Gewichte der RR in den Altersgruppen 18 bis 19 und 20 bis 29 Jahre, in denen ein größerer Anteil der Transplantatempfänger einen negativen EBV-Serostatus aufweist, vom pU geringfügig überschätzt, während sie in den höheren Altersgruppen geringfügig unterschätzt werden. Da sich jedoch bei Berücksichtigung des EBV-Serostatus die Gewichte nur geringfügig ändern, ist davon auszugehen, dass sich auch die Gesamtschätzer nicht maßgeblich ändern.

Zu 13,7 % der im Jahr 2013 in Deutschland transplantierten Nieren lagen keine ausreichenden Daten des AQUA-Instituts vor, um diese Nieren als SCD- oder ECD-Transplantat klassifizieren zu können. Es ist unbekannt, ob sich die Auswertung der Altersverteilung von SCD- und ECD-Transplantatempfängern ändern würde, wenn alle Nieren klassifizierbar wären. Der pU weist nicht auf diese Unsicherheit hin. Dadurch, dass er nur Daten zu Empfängern von klassifizierten Transplantaten berücksichtigt, impliziert der pU die Annahme, dass sich die Altersverteilung zwischen Empfängern von klassifizierten und nicht klassifizierten Transplantaten nicht unterscheidet. Da keine Daten vorliegen, die gegen diese Annahme sprechen, wird dem Vorgehen des pU, sie implizit anzuwenden, gefolgt.

Der pU gibt an, dass diese Sensitivitätsanalyse für Endpunkte mit sehr niedrigen Ereignisraten nicht sinnvoll ist und daher für solche Endpunkte nicht angewendet wird. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Für Endpunkte mit sehr niedrigen Ereignisraten kann der Einfluss der Altersverteilung somit nicht überprüft werden. Die altersstandardisierte Auswertung liegt für folgende eingeschlossene Endpunkte vor: Gesamtmortalität, Transplantatverlust, kombinierter Endpunkt Tod oder Transplantatverlust, Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, kombinierter Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität, Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Abbruch wegen UE.

Zu Monat 84 wurden keine Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Somit ist unbekannt, ob die Effektschätzer zu Monat 84 nach direkter Standardisierung maßgeblich abweichen würden.

Gründe für die Beschränkung auf die vom pU gewählte Sensitivitätsanalyse für die eingeschlossenen Studien liefert der pU nicht. Studienübergreifende Sensitivitätsanalysen werden nicht beschrieben. Diesen Beschränkungen wird nicht gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 keine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, also zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Bei den Ergebnissen in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2 wird angegeben, dass es sich bei den Interaktionstests zu Monat 36 um Cochran's Q-Test handelt und bei den Interaktionstests zu Monat 84 um den Wald-Test für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Der durchgeführten Methodik wird gefolgt. Bei den durchgeführten Interaktionstests der stetigen Endpunkte handelt es sich um den Wald-Test für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe aus einem ANOVA-Modell, jedoch führte der pU diesen Interaktionstest für jede Studie separat durch. Diesem Vorgehen wird im Allgemeinen nicht gefolgt. Es erfolgt stattdessen zunächst für jedes interessierende Subgruppenmerkmal ein Interaktionstest über beide Studien gemeinsam. Bei einem Hinweis auf oder einem Beleg für eine Interaktion zwischen den Subgruppen wird für jede Subgruppe im Fall von Homogenität innerhalb der Subgruppen eine gemeinsame Aussage für die Subgruppe getroffen; im Fall von Heterogenität in der Subgruppe ist ein aggregierter Effektschätzer in der Subgruppe nicht aussagekräftig.

Da die Subgruppe SCD vollständig der Population der Studie BENEFIT und die Subgruppe ECD vollständig der Population der Studie BENEFIT-EXT entspricht, sind bei einer vorliegenden Heterogenität zwischen den Studien separate Aussagen für diese beiden Subgruppen möglich. Lag für Endpunkte mit Heterogenität bei keinem Subgruppenmerkmal ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Interaktion vor, so wird daher zusätzlich geprüft, ob eine Effektmodifikation auf Einzelstudienebene vorliegt.

Der pU nennt Alter, Geschlecht, Anzahl vorangegangener Transplantationen, PRA, geografische Region sowie Spenderkriterium als relevante Subgruppenmerkmale. Dieser Einschätzung wird prinzipiell gefolgt. Für das Merkmal PRA war jedoch zu prüfen, ob der zuletzt erhobene Wert, anhand dessen die Subgruppen gebildet wurden, bereits – wie erforderlich – zu Studienbeginn vorlag. Der pU liefert keine Informationen zum Zeitpunkt der letzten PRA-Erhebung. Übereinstimmungen zwischen den Patientencharakteristika zu Studienbeginn und den Patientenzahlen in den einzelnen PRA-Subgruppen zu Monat 36 entsprechen zwar der Annahme, dass der PRA-Wert zuletzt vor Studienbeginn erhoben wurde. Die Übereinstimmungen könnten jedoch auch dann entstehen, wenn nach Studienbeginn erhobene PRA-Werte dazu führen, dass beispielsweise die Anzahl an Patienten, deren PRA-Wert von $< 20\%$ auf $\geq 20\%$ gestiegen ist, gleich derjenigen ist, deren PRA-Wert von $\geq 20\%$ auf $< 20\%$ gesunken ist. Somit werden Subgruppenanalysen nach PRA zwar betrachtet; es besteht jedoch eine erhöhte Ergebnisunsicherheit.

Die oben genannten Subgruppenmerkmale sowie deren Trennwerte waren präspezifiziert. Für das Merkmal Alter lag der Trennwert bei 50 Jahren. Der pU gibt an, dieser Trennwert sei in der Nierentransplantation etabliert und werde als sinnvoll erachtet, da er sehr nahe am Median (52 Jahre gemäß AQUA-Basisauswertung zum Erfassungsjahr 2013 [11]) des Alters der Patientenpopulation in Deutschland läge. Dieser Argumentation wird gefolgt. Für das Merkmal PRA sei der Trennwert von 20 % etabliert, da er auch vom amerikanischen Organ Procurement and Transplantation Network und Scientific Registry of Transplant Recipients verwendet werde. Dieser Argumentation wird gefolgt.

Der pU berichtet Interaktionstests zu Monat 84 lediglich für die kombinierten Endpunkte Tod oder Transplantatverlust und kardioresnale Morbidität und Mortalität sowie für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5. Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.5) an, es würden, „sofern methodisch durchführbar, auch Subgruppenanalysen zu Monat [...] 84 präsentiert.“ Dass der pU nur zu den oben genannten Endpunkten und nur für die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Region Analysen zu Monat 84 liefert, impliziert somit, dass der pU Subgruppenanalysen für die übrigen Endpunkte sowie das Subgruppenmerkmal PRA zu Monat 84 als methodisch nicht durchführbar ansieht. Der pU liefert jedoch keine Begründung für diese Einschätzung. Mangels weiterer Angaben ist es daher nicht möglich, zu prüfen, ob diese Einschätzung zutreffend ist.

Für das Subgruppenmerkmal Region liefert der pU zu Monat 84 ausschließlich p-Werte aus dem Interaktionstest für die Vergleiche von Nordamerika, Südamerika und Asien/Pazifik

jeweils vs. Europa. Er liefert jedoch keine der für jede Studie und jede Subgruppe erforderlichen Effektschätzer. Somit sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen durch das Subgruppenmerkmal Region möglich.

Den Zusatzanalysen zur Untersuchung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind Subgruppenanalysen nach Alter (10-Jahres-Zeiträume) zu entnehmen, welche jedoch zu Monat 84 nicht verwertbar sind, da sie sich nur auf die Population der Extensionsphase beziehen.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Strategie im ICTRP Search Portal durch die Suche in der Advanced Search eingeschränkt. Die Erfahrungen zeigen, dass die Suche in der Advanced Search häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [12]. Durch die Einschränkung wird daher beispielsweise die vom pU als eingeschlossen dargestellte Studie BENEFIT (EU-CTR 2004-003635-31) nicht mit der Suche im ICTRP Search Portal gefunden.

Das gleiche Problem betrifft die Suche PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen (Suchstrategie 1). Durch die Suche im Feld „Medical Condition“ werden die vom pU als eingeschlossen dargestellten Studien BENEFIT (EU-CTR 2004-003635-31) und BENEFIT-EXT (EU-CTR 2004-002974-48) nicht in dem Register gefunden.

Des Weiteren gibt der pU in der Suchstrategie 2 an, die Wirkstoffbezeichnungen im Feld „Intervention“ in Kombination mit dem Suchbegriff „Renal“ im Active Substance-Feld gesucht zu haben. Das Suchfeld „Intervention“ existiert zum einen jedoch in dem Studienregister nicht, zum anderen ist eine Suche nach der Indikation („renal“) in dem Feld „Active substance“ nicht geeignet.

Studienselektion

Der pU führt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.1.3 des Dossiers diejenigen 2 RCTs auf, die er für die Nutzenbewertung heranzieht. In Abschnitt 4.3.1.1.1 begründet er die Nichtberücksichtigung einer weiteren Studie (IM103100) damit, dass die Dosierungsschemata in den Belatacept-Armen nicht dem zugelassenen Schema entsprächen und für 43 % der Studienpatienten ein negativer oder unbekannter EBV-Serostatus vorläge. Aus dem Studienbericht geht jedoch hervor, dass für eine Teilpopulation des Belatacept-LI-Arms das Dosierungsschema zulassungskonform ist (siehe Tabelle 23 in Anhang A). Der pU hätte für die EBV-positiven Patienten dieser Teilpopulation sowie des Ciclosporin-Arms Analysen vorlegen können. Dies wurde bereits in der Erstbewertung von Belatacept [3] bemängelt. Es ist unklar, weshalb der pU diesen Mangel im aktuellen Dossier nicht adressiert.

Dem Vorgehen des pU, die Studie IM103100 nicht zu berücksichtigen, wird nicht gefolgt. Die Anzahl der somit unberücksichtigten und für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Patienten stellt jedoch nur etwa 12 % der zu berücksichtigenden Patienten dar. Eine Nutzenbewertung lediglich auf Basis der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT erschien daher akzeptabel und wurde durchgeführt. Insbesondere für Ergebnisse nahe der Signifikanzschwellen ist jedoch von einer erhöhten Ergebnisunsicherheit auszugehen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern

des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Auf Basis des Suchergebnisses wurde eine weitere Studie (IM103100) als relevant eingeschätzt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der diese Studie ausschließt.

Da der pU zu Studie IM103100 keine geeigneten Analysen vorgelegt hat, konnte sie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden, sodass von einer erhöhten Ergebnisunsicherheit auszugehen ist. Da die zu berücksichtigenden Patienten dieser Studie jedoch nur etwa 12 % der zu berücksichtigenden Patienten ausmachen, erscheint die Nutzenbewertung auf Basis der beiden vorliegenden Studien dennoch akzeptabel.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool enthält insgesamt 2 Studien (BENEFIT und BENEFIT-EXT). Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 ausgeführt, basiert dieser Studienpool jedoch auf einem inadäquaten Ausschlusskriterium zur Population (Ausschluss von Studien mit überwiegend Patienten, deren EBV-Serostatus negativ oder unbekannt ist). Da der pU für die Studie IM103100, die er auf Basis dieses Kriteriums ausgeschlossen hatte, Analysen zu Teilpopulationen hätte vorlegen können, die für die Nutzenbewertung relevant sind, wird diese Studie – abweichend vom Vorgehen des pU – in den Studienpool eingeschlossen.

Für die Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT war zu prüfen, ob sowohl für die Prüf- als auch die Vergleichsintervention die Gabe von Kortikosteroiden und MMF erfolgte (vergleiche Abschnitt 2.7.2.1). Bis Monat 36 war dies den Studienprotokollen zufolge der Fall. In der anschließenden Extensionsphase durften Kortikosteroide nach Beurteilung des Untersuchers abgesetzt werden, wenn die dafür nötigen Kriterien erfüllt wurden. In der Extensionsphase durfte außerdem MMF durch andere Wirkstoffe ersetzt werden, wenn Patienten therapeutische MMF-Dosen nicht vertrugen. Der pU liefert keine Daten zu den Anteilen an Patienten, die Kortikosteroide und MMF in der Extensionsphase abgesetzt haben. Somit ist unbekannt, wie hoch die Anteile an Patienten sind, die in der Extensionsphase nicht mehr der zVT beziehungsweise der Belatacept-Zulassung entsprechend behandelt wurden, und ob sich diese Anteile zwischen den Behandlungsarmen bedeutsam unterscheiden. Somit wurde für die Extensionsphase das Verzerrungspotenzial beider Studien als hoch bewertet.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wurden die Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT herangezogen. Die Angaben des pU zum Design beider Studien sind nachvollziehbar.

Auswertungszeitpunkte

Der pU liefert im Dossier für beide Studien Daten zu Monat 12, 24, 36, 60 und 84. Für die Nutzenbewertung zieht der pU für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten – sofern verfügbar – zu Monat 36 und 84 heran. Die Auswahl dieser Datenschnitte für die Nutzenbewertung begründet der pU nicht.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zieht der pU Daten zu Monat 60 heran, da dieser Endpunkt zu Monat 84 nicht erhoben wurde. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE legt der pU Daten zu Monat 60 und 84 nur für die Patientenpopulation vor, die den Übergang in die Extensionsphase vollzog. Dieses Vorgehen begründet der pU nicht.

Dem Vorgehen des pU wird nur teilweise gefolgt. Zu Monat 36 wurden die Subgruppenanalysen betrachtet, um die Erstbewertung von Belatacept [3] zu ergänzen. Gleichzeitig sollte geprüft werden, ob diese Subgruppenanalysen relevante Effektmodifikationen zeigen, die die Ergebnisse zu Monat 84, für die der pU nur sehr begrenzte Subgruppenanalysen vorgelegt hat, infrage stellen. Im Zusammenhang mit den Subgruppenanalysen wurden auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation zu Monat 36 erneut dargestellt. Im Vergleich zur Erstbewertung von Belatacept [3] hat der pU die Auswertung zu Monat 36 um den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 ergänzt. Die Daten zu Monat 36 gingen jedoch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens ein. Dies liegt darin begründet, dass es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation um eine Langzeittherapie handelt, sodass prinzipiell der letztverfügbare Datenschnitt, für den verwertbare Auswertungen vorliegen, für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Abbruch wegen UE lagen nach Monat 36 nur Daten für die Patientenpopulation vor, die den Übergang in die Extensionsphase vollzog. Da diese Daten nicht verwertbar sind, weil sie nicht der ITT entsprechen, und für diese Endpunkte somit seit der Erstbewertung von Belatacept [3] keine neue Evidenz vorliegt, sind für diese Endpunkte keine Daten in die Nutzenbewertung eingegangen.

Zusammenfassend wurden nur Daten zu Monat 84 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Population

Die Population der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT erfüllen weitestgehend die Anforderungen der Fachinformationen zu Ciclosporin A und Belatacept.

Eine Ausnahme bilden in der Studie BENEFIT 3,1 % der Patienten, die Belatacept als Umstellung von einer abweichenden vorherigen immunsuppressiven Therapie erhielten: Eine solche Umstellung sei gemäß BfArM nicht durch die Zulassungsunterlagen begründet.

Eine weitere Ausnahme bilden in der Studie BENEFIT 14,3 % und in der Studie BENEFIT-EXT 17 % der Patienten mit negativem oder unbekanntem EBV-Serostatus, bei denen Belatacept gemäß Fachinformation kontraindiziert ist.

Da in beiden Studien mehr als 80 % der Patienten zulassungskonform behandelt wurden, wurden Auswertungen des pU über die Gesamtpopulation je Studie akzeptiert. Für UE, SUE, Infektionen und PTLD lagen zu Monat 36 Auswertungen für die Teilpopulationen der Patienten mit positivem EBV-Serostatus vor. In diesen Fällen wurden diese Auswertungen statt derjenigen über die Gesamtpopulationen herangezogen. Diesen Auswertungen zufolge liegt für den Endpunkt SUE zu Monat 36 für Patienten mit SCD-Transplantat im Gegensatz zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation kein Zusatznutzen von Belatacept vor. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf den in der vorliegenden Dossierbewertung abgeleiteten Zusatznutzen, da hierfür nur Daten zu Monat 84 relevant sind. Die Ergebnisse der anderen Endpunkte unterscheiden sich nicht maßgeblich zwischen den beiden Auswertungen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Als sekundäre Fragestellung untersucht der pU die Übertragbarkeit der Ergebnisse der beiden Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT auf den deutschen Versorgungskontext. Der pU verweist dabei auf den befristeten Beschluss des G-BA zu Belatacept. Darin hatte der G-BA die Population der Studie BENEFIT in Bezug auf die Patientencharakteristika (insbesondere das ungewöhnlich junge Alter) und auf die Spenderkriterien als nur bedingt repräsentativ für die entsprechende europäische Patientenpopulation eingeschätzt. Für die Studienpopulation der Studie BENEFIT-EXT nahm der G-BA hingegen an, eher die europäische Patientenpopulation abzubilden [13,14].

Aus Sicht des pU (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1) bildet jedoch weder die Population der Studie BENEFIT noch der Studie BENEFIT-EXT für sich allein gesehen die deutsche Versorgungsrealität ab: Die Population der Studie BENEFIT setzt sich ausschließlich aus Patienten mit SCD-Transplantaten zusammen, während sich die Population der Studie BENEFIT-EXT ausschließlich aus Patienten mit ECD-Transplantaten zusammensetzt. In der deutschen Zielpopulation werden jedoch weder ausschließlich SCD- noch ausschließlich ECD-Nieren transplantiert (ECD-Anteil gemäß Modul 4 A, Tabelle 4-15: 32 % im Jahr 2012, 28,4 % im Jahr 2013).

Die unterschiedlichen Anteile an SCD- und ECD-Transplantatempfängern können auch zum zwischen den Populationen unterschiedlichen Alter beitragen: Empfänger von SCD-Nieren sind im Mittel deutlich jünger als Empfänger von ECD-Nieren. Dies könnte das – im Vergleich zur deutschen Zielpopulation (Mittelwerte gemäß AQUA-Auswertung [9]: 52,8 Jahre im Jahr 2012, 51,9 Jahre im Jahr 2013) – ungewöhnlich junge Alter der Population der Studie BENEFIT (Mittelwert 43,0 Jahre) und das höhere Alter der Population der Studie BENEFIT-EXT (Mittelwert 55,9 Jahre) zumindest teilweise erklären. Bei der Überprüfung der Subgruppenanalysen zeigte sich jedoch, dass für keinen Endpunkt zu Monat 36 und zu keinem der drei untersuchten Endpunkte zu Monat 84 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorlag.

Da die Klassifizierung der Transplantate nach SCD und ECD nach Angaben des pU im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant keine Anwendung findet, untersuchte der pU, ob die Spenderkriterien und Charakteristika der aus beiden Studien zusammengesetzten Population der deutschen Versorgungsrealität nahekommt. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die gemeinsame Betrachtung beider Studienpopulation ergibt einen Lebendspenderanteil von 31,4 %. Dieser Anteil spiegelt aus Sicht des pU die Versorgungsrealität in Deutschland wieder. Der pU verweist hierzu auf die AQUA-Auswertung [9], die den Anteil der Lebendspender in Deutschland im 2013 mit 33,7 % angibt.

Auf Grundlage der AQUA-Auswertung [9] leitet der pU ab, dass im Jahr 2013 die Altersverteilung der deutschen Patientenpopulation, deren Transplantat der SCD-Kategorie zuzuordnen ist, weitgehend mit der Altersverteilung der Population der Studie BENEFIT übereinstimmt. Außerdem weist der pU darauf hin, dass die Altersverteilung der aus beiden Studien zusammengefassten Population derjenigen der deutschen Patientenpopulation im Jahr 2013 weitgehend entspreche.

Der pU stellt in Modul 4 A (Tabelle 4-15) auch die Ergebnisse der AQUA-Auswertung zum Merkmal Geschlecht dar, trifft jedoch keine Aussage zur Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag in Deutschland. Ebenso fehlen Angaben dazu, weshalb keine weiteren Kriterien betrachtet wurden, beispielsweise die kalte Ischämiezeit, da sie sich zwischen beiden Studienpopulationen unterscheidet. Auch berücksichtigt der pU beim Vergleich der Charakteristika der Populationen nicht, dass sich die Anteile an Patienten mit negativem oder unbekanntem EBV-Serostatus zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation potenziell unterscheiden. Eine Schätzung dieser potenziellen Unterschiede ist jedoch auf Basis der AQUA-Auswertung nicht möglich, da sie nicht nach EBV-Serostatus differenziert [9].

Während sich die aus beiden Studien zusammengesetzte Population von der deutschen Zielpopulation weder im Anteil der Lebendspenden noch im mittleren Alter unterscheidet, liegt für das Merkmal Spenderkriterium selbst ein Unterschied vor, der vom pU nicht erwähnt wird: Der Anteil an ECD-Nieren war mit 44,5 % über beide Studien höher als in der

deutschen Zielpopulation in den Jahren 2012 (32 %) und 2013 (28,4 %; berechnet aus Modul 4 A, Tabelle 4-15). In diesen Zahlen sind jedoch die nicht klassifizierbaren Patienten (2012: 15,2 %; 2013: 13,6 %; berechnet aus Modul 4 A, Tabelle 4-15) nicht berücksichtigt. Somit kann auf dieser Datengrundlage nicht beurteilt werden, ob sich die Verteilung des Spenderkriteriums in der aus beiden Studien zusammengesetzten Population maßgeblich von derjenigen in der deutschen Zielpopulation unterscheidet.

Den Ausführungen des pU wird – von den oben genannten Einschränkungen abgesehen – gefolgt. Zusammenfassend wird von einer Ähnlichkeit der Studienpopulation und der Patientenpopulation in Deutschland hinsichtlich der untersuchten Faktoren ausgegangen.

Zusätzlich zum Vergleich der Charakteristika der Populationen führt der pU Sensitivitätsanalysen durch, anhand derer gezeigt werden soll, ob die in den Studien vorliegenden Effekte auch unter Annahme der Altersverteilung der deutschen Zielpopulation bestehen bleiben. Diese Methodik des pU wird in Abschnitt 2.7.2.2 kommentiert. Die Ergebnisse werden nachfolgend beschrieben.

Für die Endpunkte Mortalität, Transplantatverlust und deren kombinierten Endpunkt Tod oder Transplantatverlust zeigten sich sowohl in den Studiendaten (siehe Tabelle 12) als auch in den altersstandardisierten Daten (siehe Modul 4 A, Tabellen 4-24, 4-30 und 4-36) für beide Studien keine statistisch signifikanten Effekte. Dies war auch für den kombinierten Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität der Fall (siehe Tabelle 12 sowie Modul 4 A, Tabelle 4-51), wobei eine Beurteilung für die Einzelkomponenten nicht möglich war, da hierzu keine Daten vorlagen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung Subgruppen betrachtet, sodass ein Vergleich mit den altersstandardisierten Daten, die nicht für Subgruppen vorlagen, nicht möglich war.

Für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 lagen für die Einzelstudien in den Studiendaten (siehe Tabelle 12) und den altersstandardisierten Daten (siehe Modul 4 A, Tabelle 4-45) signifikante Effekte gleichen Ausmaßes vor. Dies war auch für den Gesamtschätzer der Fall (eigene Berechnung zu altersstandardisierten Daten: RR: 0,58; 95 %-KI: [0,43; 0,78]; $p < 0,001$).

Für den Endpunkt SUE zeigte sich für Patienten mit SCD-Transplantat sowohl in den altersstandardisierten Daten zur Gesamtpopulationen (siehe Modul 4 A, Tabelle 4-65) als auch in den Studiendaten für Patienten mit positivem EBV-Serostatus (siehe Tabelle 12) kein statistisch signifikanter Effekt. Werden die altersstandardisierten Daten mit den zugehörigen Studiendaten der Gesamtpopulation (also unabhängig vom EBV-Serostatus) verglichen, so liegen auch hier die Effektschätzer und KI nahe beieinander (eigene Berechnung zu Studiendaten aus [3]: RR: 0,85; 95 %-KI: [0,74; 0,99]; eigene Berechnung zu altersstandardisierten Daten: RR: 0,87; 95 %-KI: [0,76; 1,004]). Für Patienten mit ECD-Transplantat wurden in der

vorliegenden Nutzenbewertung Subgruppen betrachtet, sodass für diese Patientenpopulation ein Vergleich mit den altersstandardisierten Daten, die nicht für Subgruppen vorlagen, nicht möglich war.

Insgesamt werden die Studiendaten und die altersstandardisierten Daten als ausreichend ähnlich bewertet. Da zusätzlich für keinen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter vorlag, wird zusammenfassend davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Patientenpopulation nicht wegen des jungen Alters der Transplantatempfänger in der Studie BENEFIT infrage gestellt wird.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials unterscheidet der pU nicht zwischen den einzelnen Erhebungszeitpunkten. Dies ist nicht adäquat, weil für verschiedene Auswertungszeitpunkte grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können. Separat für beide Zeitpunkte wird im Folgenden das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die in Abschnitt 2.7.2.4.3 als relevant angesehenen Endpunkte bewertet.

Verzerrungspotenzial zu Monat 36

Der Bewertung des niedrigen Verzerrungspotenzials der beiden Studien wird zu Monat 36 gefolgt.

Auf Endpunktebene bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) als hoch, da es sich hierbei um einen subjektiven Endpunkt handelt und keine Verblindung zwischen den relevanten Behandlungsarmen vorliegt. Dieser Bewertung wird gefolgt. Darüber hinaus gehen in die Auswertung dieses Endpunkts Daten von relevanten Patientenanteilen (> 10 %) nicht ein, was unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht vom pU berücksichtigt wurde.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle anderen Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird zu Monat 36 nicht für alle Endpunkte gefolgt:

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 ist unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht berücksichtigt, dass in die Auswertungen für diesen Endpunkt Daten von relevanten Patientenanteilen (> 10 %) nicht eingegangen sind. Vor diesem Hintergrund ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch einzustufen.

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Infektionen ist nicht berücksichtigt, dass die zugehörigen Ereignisse zu Monat 36 mehrheitlich als nicht schwerwiegende UE dokumentiert wurden; die Dokumentation von mehrheitlich UE hat subjektive Komponenten, was bei offenem Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotenzial des zugehörigen Endpunkts führt. Somit liegt auch für den Endpunkt Infektionen zu Monat 36 ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Verzerrungspotenzial zu Monat 84

Der Bewertung des niedrigen Verzerrungspotenzials der beiden Studien wird zu Monat 84 nicht gefolgt. Dies liegt darin begründet, dass in der Extensionsphase (nach Monat 36) eine unbekannte Anzahl an Patienten im Belatacept-Arm nicht zulassungskonform und im Ciclosporin-Arm nicht gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie behandelt wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2 für weitere Details).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte, für die verwertbare Daten zu Monat 84 vorliegen, als niedrig. Dieser Bewertung wird sowohl wegen des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als auch zusätzlich mit den folgenden Begründungen auf Endpunktebene nicht gefolgt:

Beobachtungsdauer in den eingeschlossenen Studien

Für beide eingeschlossenen Studien war ursprünglich eine Dauer von jeweils 36 Monaten geplant. Anschließend bestand die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Extensionsphase für alle Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt noch unter Therapie waren, die Kriterien für die Teilnahme an der Extensionsphase erfüllten und ihr Einverständnis gaben. Der Anteil der Patienten, die nicht den Übergang in die Extensionsphase vollzogen, war – im Vergleich zum Anteil an Patienten, die bis Monat 36 unter Therapie waren – klein. Er unterschied sich jedoch zwischen den beiden Behandlungsgruppen (11 von 284 Patienten [ca. 4 %] im Belatacept-Arm und 32 von 243 Patienten [ca. 13 %] im Ciclosporin-Arm der gepoolten Studien).

In der Extensionsphase endete die Beobachtungszeit der Patienten für alle Endpunkte bei Therapieabbruch (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) oder 8 Wochen nach Therapieabbruch (UE). Da sich die Anteile an Therapieabbrüchen zwischen den beiden Behandlungsarmen zu Monat 84 unterscheiden (44,9 % im Belatacept-Arm und 63,5 % im Ciclosporin-Arm), kann man von unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen ausgehen. Wie stark sich diese Beobachtungsdauern unterscheiden, ist nicht angegeben. Anhand der bekannten Anzahl an Therapieabbrüchen zu den Monaten 36, 60 und 84 lässt sich die Beobachtungsdauer jedoch abschätzen. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Beobachtungszeit im Ciclosporin-Arm kürzer ist: Sie beträgt zwischen 77 % und 89 % der Beobachtungszeit im Belatacept-Arm. Somit sind die Ergebnisse für alle untersuchten Endpunkte durch die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern beeinflusst.

Auswertung von Endpunkten mit Cox-Proportional-Hazards-Modell

Die Entscheidung für einen Therapieabbruch wird individuell aufgrund des jeweiligen Zustands eines Patienten getroffen und ist damit nicht zufällig. Aus diesem Grund sowie aufgrund der hieraus resultierenden zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, potenziell nicht gegeben. Alle Ergebnisse zu Monat 84, die auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell basieren, werden somit als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Dies betrifft die Endpunkte Gesamtmortalität, Transplantatverlust, Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 sowie die kombinierten Endpunkte Tod oder Transplantatverlust, kardioresnale Morbidität und Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Auswertung von Endpunkten mit Inzidenzdichtequotient

Der pU legt für alle anderen Endpunkte Auswertungen auf Basis des Inzidenzdichtequotienten vor. Die Verwendung von Inzidenzdichten (also die Anzahl von Patienten mit Ereignis dividiert durch die Summe der Beobachtungszeiten) kommt theoretisch nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage. In der Praxis kann dies jedoch bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten häufig als geeignete Approximation für die Auswertung der Zeit bis zu einem Ereignis angesehen werden. Für die Endpunkte PTDM, SUE, Malignitäten und Infektionen ist diese Voraussetzung jedoch aufgrund der häufigen Ereignisse nicht gegeben. Da auch keine Auswertungen mittels Überlebenszeiten für diese Endpunkte vorliegen, erfolgten eigene Berechnungen des über naive Proportionen (also ohne adäquate Berücksichtigung zensierter Daten) geschätzten RR. Für die Berechnung des RR gehen Patienten mit ihrem letzten bekannten Status vor Studienabbruch in die Analyse ein. Für Patienten, bei denen am Ende ihrer Beobachtungszeit noch kein Ereignis aufgetreten ist, wird also angenommen, dass auch kein Ereignis bis zum Ende der geplanten Studiendauer eingetreten wäre. Ein grundsätzliches Problem dieses Ersetzungsverfahrens ist, dass durch die Vergrößerung des Stichprobenumfangs die Präzision der resultierenden Effektschätzer tendenziell erhöht wird, obwohl durch die Ersetzung der fehlenden Werte die Unsicherheit eher zunimmt. Diese erhöhte Unsicherheit kann durch die Schätzung der fehlenden Werte mittels modifizierter Varianzschätzung von Higgins 2008 [15] berücksichtigt werden. Dies war jedoch für die vom pU vorgelegten Daten nicht möglich, da keine Informationen zum Anteil der Patienten mit fehlenden Werten, die mittels LOCF ersetzt wurden, vorlagen. Die Robustheit der Effektschätzer war aufgrund des unbekanntem Anteils an fehlenden Werten somit nicht durch Sensitivitätsanalysen zu überprüfen. Die Ergebnisse basierend auf dem RR werden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten sowie dem unbekanntem Anteil an Patienten mit fehlenden Werten als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller vom pU eingeschlossenen Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.1) wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in die vorliegende Nutzenbewertung ein- oder ausgeschlossen wurden.

Entgegen der Angabe des pU liegen Analysen zur Anzahl der Ereignisse im Zeitraum zwischen Randomisierung und Monat 84 für folgende Endpunkte nur für die Population der Extensionsphase (nicht jedoch für die ITT-Population) vor: Gesamtmortalität, Transplantatverlust, Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, kombinierter Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität, kombinierter Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Für diese Endpunkte legte der pU jedoch darüber hinaus Analysen zur Zeit bis zum jeweiligen Ereignis in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell vor. Diese Analysen bezogen sich auf die ITT-Population und wurden daher – mit dem Vorgehen des pU übereinstimmend – für die Nutzenbewertung herangezogen.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- Transplantatverlust: eingeschlossen

Der pU definiert den Verlust des Transplantats als funktionalen oder physikalischen Verlust (Nephrektomie). Funktionsverlust wurde definiert als anhaltender SCr-Wert von $\geq 6,0$ mg/dl ($530 \mu\text{mol/l}$) gemäß Bestimmung durch das Zentrallabor für ≥ 4 Wochen oder Dialyse an ≥ 56 aufeinanderfolgenden Tagen oder Verschlechterung der Nierenfunktion in einem solchen Ausmaß, dass der Patient sich erneut einer Transplantation unterziehen muss. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

- kombinierter Endpunkt Tod oder Transplantatverlust: eingeschlossen

Der pU bezeichnet diesen Endpunkt als Patienten- und Transplantatüberleben (kombiniert). Der Endpunkt bildet den Anteil der Patienten mit Tod oder Transplantatverlust gemäß Operationalisierung der Einzelkomponenten ab.

Obwohl die Einzelkomponenten Gesamtmortalität und Transplantatverlust bereits separat eingeschlossen wurden, wird auch der kombinierte Endpunkt eingeschlossen, um durch eine höhere Gesamtrate von Ereignissen eine höhere statistische Power zu erreichen.

- Nierenfunktion gemessen anhand der GFR: nicht eingeschlossen

Der pU benennt diesen Endpunkt inkonsistent als validen Surrogatparameter, ohne ihn in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) aufzuführen, oder als patientenrelevanten Endpunkt an sich. Der letztgenannten Einschätzung wird nicht gefolgt; die GFR wird als Surrogatparameter eingeschätzt, da sie nicht die Kriterien der Patientenrelevanz erfüllt: Für die Patientenrelevanz

ist – in Übereinstimmung mit den Angaben des pU – entscheidend, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann, und ob er überlebt [8]. Dies bildet die GFR als Laborparameter nicht zwingend ab. Der pU nennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) mehrere wissenschaftliche Arbeiten, die belegen sollen, dass die GFR ein validierter Surrogatparameter oder patientenrelevanter Endpunkt ist. Der pU führt hierbei keine Studien an, die nicht bereits in der Erstbewertung von Belatacept kommentiert wurden [3]. Somit besteht weiterhin die Einschätzung, dass die vom pU genannten Argumente nicht ausreichend sind, um den Einschluss der GFR als patientenrelevanten Endpunkt oder validierten Surrogatparameter zu begründen.

- Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5: eingeschlossen

Der pU definiert die Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 über die cGFR(calculated GFR)-Werte ab Tag 57. Für die Auswertung zu Monat 84 lag ein Ereignis vor, sobald das CKD-Stadium 4 oder 5 gemäß Bewertung der Nierenfunktion (cGFR < 30) erreicht wurde. 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.

Dieser Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da sowohl Stadium 4 als auch 5 mit Symptomen verbunden sind [16]. Die Symptome werden in Stadium 4 als nicht schwerwiegend und in Stadium 5 als schwerwiegend eingeschätzt. Da in der Auswertung dieses Endpunkts zu Monat 84 somit sowohl Ereignisse zu nicht schwerwiegenden als auch zu schwerwiegenden Symptomen eingehen und zu Monat 84 keine Analysen separat für beide Stadien vorliegen, ist unbekannt, ob dieser Endpunkt in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome“ oder in die Kategorie „schwerwiegende / schwere Symptome“ einzuordnen ist. Hierzu erfolgte eine Abschätzung anhand der Operationalisierung zu Monat 84: Sie wurde so interpretiert, dass in diesen Endpunkt im Cox-Proportional-Hazards-Modell für jeden Patienten nur der erste Zeitpunkt, zu dem Stadium 4 oder 5 erreicht wird, eingeht. Es wird angenommen, dass der Anteil an Patienten, die sich vor Stadium 5 zu einer beliebigen cGFR-Erhebung in Stadium 4 befinden, deutlich höher ist als derjenige Anteil an Patienten, die zwischen zwei cGFR-Erhebungen von Stadium ≤ 3 ausgehend Stadium 5 erreichen (oder für die Stadium 5 imputiert wird), ohne sich bei einer früheren cGFR-Erhebung in Stadium 4 befunden zu haben. Dieser Annahme folgend gingen in diesen Endpunkt zu Monat 84 deutlich mehr Zeitpunkte bis Stadium 4 als Zeitpunkte bis Stadium 5 ein. Somit wird dieser Endpunkt in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome“ eingeordnet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab.

Eine Nutzenbewertung getrennt für die Zeit bis Eintritt nicht schwerwiegender und schwerwiegender Symptome infolge Niereninsuffizienz wird bevorzugt. Die hierzu erforderliche getrennte Auswertung für die CKD-Stadien 4 und 5 lag jedoch zu Monat 84 für die ITT-Population nicht vor.

- kombinierter Endpunkt kardiorenale Morbidität und Mortalität: eingeschlossen

Der pU bezeichnet diesen Endpunkt als kardiorenale Erkrankungen. Der Endpunkt bildet den Anteil der Patienten mit mindestens einem der folgenden Ereignisse ab: Transplantatverlust, nicht tödlich verlaufender Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod.

Dieser Endpunkt wurde herangezogen, da die Zusammenfassung der einzelnen patientenrelevanten Ereignisse in diesem kombinierten Endpunkt in der vorliegenden Indikation gerechtfertigt erscheint und zudem aufgrund einer höheren Gesamtrate von Ereignissen eine höhere statistische Power erreicht wird.

Zu Monat 84 liegen keine Auswertungen zu den Einzelkomponenten dieses Endpunkts vor. Diese Auswertungen wären für die Ergebnisinterpretation insbesondere im Fall statistisch signifikanter Effekte sinnvoll gewesen. Da solche Effekte für den kombinierten Endpunkt jedoch weder zu Monat 36 noch zu Monat 84 und auch nicht für die Einzelkomponenten zu Monat 36 vorliegen, wird das Heranziehen der Ergebnisse des kombinierten Endpunkts (ohne Darstellung der Einzelkomponenten zu Monat 84) als ausreichend für die Ergebnisinterpretation angesehen.

- kombinierter Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität: eingeschlossen

Dieser Endpunkt bildet den Anteil an Patienten mit mindestens einem der folgenden Ereignisse ab: adjudizierter kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Revaskularisierung (chirurgisch oder perkutan).

Dieser Endpunkt wurde herangezogen, da die Zusammenfassung der einzelnen patientenrelevanten Ereignisse in diesem kombinierten Endpunkt in der vorliegenden Indikation gerechtfertigt erscheint und zudem aufgrund einer höheren Gesamtrate von Ereignissen eine höhere statistische Power erreicht wird.

Zu Monat 84 liegen keine Auswertungen zu den Einzelkomponenten dieses Endpunkts vor. Diese Auswertungen wären für die Ergebnisinterpretation insbesondere im Fall statistisch signifikanter Effekte sinnvoll gewesen. Da solche Effekte für den kombinierten Endpunkt jedoch weder zu Monat 36 noch zu Monat 84 und auch nicht für die Einzelkomponenten zu Monat 36 vorliegen, wird das Heranziehen der Ergebnisse des kombinierten Endpunkts (ohne Darstellung der Einzelkomponenten zu Monat 84) als ausreichend für die Ergebnisinterpretation angesehen.

- Post-Transplant Diabetes mellitus (PTDM): eingeschlossen

Der pU führt diesen Endpunkt in der Kategorie Nebenwirkungen auf. PTDM wurde diagnostiziert, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden: 1) kein Diabetestyp 2 zu Studienbeginn, 2) unter antidiabetischer Medikation für ≥ 30 Tage oder mindestens 2 Nüchtern-Blutzucker(NBZ)-Tests mit einem NBZ-Wert von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) nach Woche 4.

Zu Monat 84 liefert der pU Analysen zur Anzahl der Patienten mit PTDM sowie die Inzidenzrate für PTDM pro 100 Patientenjahre. Für die Nutzenbewertung wurde – abweichend vom Vorgehen des pU – das selbst berechnete RR herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form 36 Health Survey (SF-36): eingeschlossen, aber mangels verwertbarer Daten zu den Monaten 60 und 84 nicht herangezogen

Da für diesen Endpunkt zu Monat 60 nur Daten für die Population der Extensionsphase (weniger als 70 % der Patienten in der Analyse, sodass die Daten nicht verwertbar sind) vorliegen und dieser Endpunkt zu Monat 84 nicht erhoben wurde, lag seit der Erstbewertung von Belatacept [3] keine neue Evidenz vor. Somit wurden Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

- Todesfälle wegen UE: nicht eingeschlossen

Todesfälle wegen UE sind bereits in der Gesamtmortalität abgebildet und werden daher nicht separat berücksichtigt.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

In Anhang C sind UE mit einer relativen Häufigkeit ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm zu Monat 36 dargestellt, um Informationen darüber bereitzustellen, welche einzelnen maßgeblichen UE dieser Endpunkt beinhaltet. Diese Angaben beziehen sich auf die Patientenpopulationen mit positivem EBV-Serostatus. Zu Monat 84 liefert der pU keine Informationen zur Häufigkeit von UE.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen

Zu Monat 84 liefert der pU Analysen zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE sowie die Inzidenzrate für SUE pro 100 Patientenjahre. Für die Nutzenbewertung wurde – abweichend vom Vorgehen des pU – das selbst berechnete RR herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

In Anhang C sind SUE mit einer relativen Häufigkeit ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm zu Monat 36 dargestellt, um Informationen darüber bereitzustellen, welche einzelnen maßgeblichen SUE dieser Endpunkt beinhaltet. Diese Angaben beziehen sich auf die Patientenpopulationen mit positivem EBV-Serostatus. Zu Monat 84 liefert der pU keine Informationen zur Häufigkeit von SUE.

- Abbruch wegen UE: eingeschlossen, aber mangels verwertbarer Daten zu den Monaten 60 und 84 nicht herangezogen

Da für diesen Endpunkt zu den Monaten 60 und – entgegen der Angabe des pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1.9) – 84 nur Daten für die Population der Extensionsphase vorliegen, lag seit der Erstbewertung von Belatacept [3] keine neue Evidenz vor. Somit wurden Daten zu diesem Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zu Monat 36 sind in Anhang C die Abbrüche wegen UE mit einer relativen Häufigkeit $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm dargestellt, um Informationen darüber bereitzustellen, welche einzelnen maßgeblichen UE dieser Endpunkt beinhaltet. Diese Angaben beziehen sich auf die Patientenpopulation mit positivem EBV-Serostatus.

- Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD): eingeschlossen

In diesen Endpunkt geht der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das einem der folgenden Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) - Version 13 - PTs zugeordnet werden kann, ein: Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom, B-Zell-Lymphom, Epstein-Barr-Virus assoziiertes lymphoproliferatives Syndrom, hämatologische bösartige Erkrankung, hepatosplenisches T-Zell-Lymphom, Lymphom, Lymphom des Zentralnervensystems und lymphoproliferative Erkrankung. Diese PTs stammen aus den Studienberichten und weichen teilweise von den vom pU in Modul 4 A genannten PTs ab.

Zu Monat 84 liefert der pU Analysen zur Anzahl der Patienten mit PTLD sowie die Inzidenzrate für PTLD pro 100 Patientenjahre. Für die Nutzenbewertung wurde – abweichend vom Vorgehen des pU – das selbst berechnete RR herangezogen. Wegen der geringen Anzahl der PTLD-Fälle wäre für diesen Endpunkt die Betrachtung der Inzidenzrate möglich gewesen. Zur Erhöhung der Konsistenz der Ergebnisdarstellung wurde trotzdem das selbst berechnete RR herangezogen, da sich dadurch keine Änderungen im Verzerrungspotenzial und in den Ergebnissen zeigten.

- Malignitäten: eingeschlossen

In diesen Endpunkt geht der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das dem Standardisierten MedDRA Query (SMQ) für maligne oder unspezifische Tumoren zugeordnet werden kann, ein.

Zu Monat 84 liefert der pU Analysen zur Anzahl der Patienten mit Malignitäten sowie die Inzidenzrate für Malignitäten pro 100 Patientenjahre. Für die Nutzenbewertung wurde – abweichend vom Vorgehen des pU – das selbst berechnete RR herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

- Infektionen: eingeschlossen

In diesen Endpunkt geht der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das der MedDRA Systemorganklasse (SOC) für Infektionen und parasitäre Erkrankungen zugeordnet werden kann, ein.

Zu Monat 84 liefert der pU Analysen zur Anzahl der Patienten mit Infektionen sowie die Inzidenzrate für Infektionen pro 100 Patientenjahre. Für die Nutzenbewertung wurde – abweichend vom Vorgehen des pU – das selbst berechnete RR herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Dieser Endpunkt wird zu Monat 36 in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ eingeordnet, da der Anteil an Infektionen, die UE zugeordnet sind, größer ist als derjenige, der SUE zugeordnet ist. Zu Monat 84 kann auf Basis der vom pU vorgelegten Daten der Schweregrad nicht beurteilt werden, da sie keine Angaben zu Anteilen an Infektionen, die UE und SUE zuzuordnen wären, enthalten.

Kommentare zu Ergebnissen

Es bestanden in mehreren Fällen Abweichungen zwischen Angaben in Modul 4 A, den Studienberichten und den separaten Subgruppenanalysen in Modul 5. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse aus den Studienberichten herangezogen.

Teilweise lagen Ergebnisse sowohl zu Monat 36 als auch zu einem späteren Datenschnitt, der jedoch vor dem Datenschnitt zu Monat 60 lag, vor. In diesen Fällen wurden aus folgenden Gründen die Daten der Studienberichte zu Monat 36 herangezogen:

- Zum späteren Datenschnitt war unbekannt, ob ihm für alle Patienten unter Therapie die gleiche Beobachtungsdauer zugrunde liegt.
- Ereignisraten für den Endpunkt Malignitäten im Datenschnitt mit nachgetragenen Informationen in Modul 4 A waren niedriger als in den Studienberichten zu Monat 36. Diese Diskrepanz ist nicht nachvollziehbar; der pU liefert keine Begründung.

Insgesamt liegt somit für die Daten zu Monat 36, die von denen der zugehörigen Studienberichte abweichen, eine erhöhte Unsicherheit vor, sodass sie nicht herangezogen wurden.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet in seiner Bewertung die folgenden Subgruppenmerkmale:

- Alter (< 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Anzahl vorangegangener Transplantationen (0 vs. ≥ 1)
- PRA (< 20 % vs. ≥ 20 % vs. keine Angabe)

- geografische Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Afrika vs. Asien/Pazifik)
- Spenderkriterium (SCD vs. ECD)

Eine Besonderheit trifft auf das letztgenannte Subgruppenmerkmal (Spenderkriterium) zu: Da es sich bei BENEFIT und BENEFIT-EXT um Zwillingstudien handelt, die sich primär in Bezug auf die Studienpopulationen relevant voneinander unterscheiden, ist es gerechtfertigt, die Einzelpopulationen (BENEFIT: SCD-Transplantatempfänger; BENEFIT-EXT: ECD-Transplantatempfänger) wie Subgruppen einer gemeinsamen Studie zu behandeln. Die meta-analytische Betrachtung beider Studien erscheint auch dadurch sinnvoll, dass die Spenderkriterien SCD und ECD im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant laut pU keine Anwendung fänden.

Da beide Subgruppen jeweils einer Studienpopulation entsprechen, wurden Effektmodifikationen durch das Spenderkriterium einerseits durch Betrachtung der Einzelstudienresultate bei Hinweisen auf oder einem Beleg für Heterogenität zwischen den Studien (die nicht anderweitig erklärt werden konnte) in Abschnitt 2.4.3 berücksichtigt. Andererseits werden Subgruppenanalysen zum Spenderkriterium zu Monat 84 auch in Abschnitt 2.4.4.2 berichtet, da dort zusätzlich die Gesamtschätzer auch bei Hinweis auf oder Beleg für eine Interaktion dargestellt werden; sie unterstützen die Ableitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Zu beachten ist, dass die unterschiedlichen Spenderkriterien auch zu weiteren Unterschieden zwischen beiden Studienpopulationen führen. So ist das Alter der in BENEFIT-EXT eingeschlossenen Patienten höher als in BENEFIT. Das Alter war jedoch kein statistisch signifikanter Effektmodifikator (Subgruppenanalysen zum Alter mangels Hinweis auf Interaktion in Abschnitten 2.4.4.1 und 2.4.4.2 nicht aufgeführt).

Die unterschiedlichen Spenderkriterien führten außerdem zu Unterschieden in den Anteilen an Todspenden sowie in den kalten Ischämiezeiten, welche beide in der Studie BENEFIT geringer waren (Tabelle 7). Es kann nicht beurteilt werden, ob bereits potenzielle Effektmodifikationen durch diese Merkmale Effektmodifikationen durch das Spenderkriterium statistisch signifikant erklären würden, da keine Analysen zu diesen Merkmalen vorliegen.

Die übrigen der oben aufgeführten Subgruppenmerkmale sowie deren Ausprägung und Trennwerte wurden vorab in den Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT definiert.

Für das Subgruppenmerkmal Anzahl vorangegangener Transplantationen liefert der pU keine Subgruppenanalysen. Die Begründung des pU lautet, dass in der Studie BENEFIT 95,3 % und in der Studie BENEFIT-EXT 100 % der Patienten keine vorangegangene Transplantation gehabt hätten. Für die Studie BENEFIT fehlt für weitere 1,6 % der Studienpopulation die Angabe zur Anzahl vorangegangener Transplantationen. Somit liegt in der Studie BENEFIT der Anteil an Patienten ohne vorangegangene Transplantation – abweichend von der

Darstellung des pU – zwischen 95,3 % und 96,9 %. Trotz des somit sehr niedrigen Anteils an Patienten mit vorangegangenen Transplantationen sind entsprechende Subgruppenanalysen möglich und zu berücksichtigen. Daher wird dem Vorgehen des pU, diese Subgruppenanalysen nicht durchzuführen, nicht gefolgt.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Laut pU sei das Fehlen der Verblindung für den Vergleich Belatacept gegen Ciclosporin A medizinisch und durch die unterschiedlichen Darreichungsformen begründet. Dieser Einschätzung wird nur teilweise gefolgt. Das Problem unterschiedlicher Darreichungsformen hätte durch die Anwendung der Double-Dummy-Technik adressiert werden können.

Dem pU zufolge seien alle Analysen auf Basis der ITT-Population erfolgt. Diese Aussage ist unzutreffend: Zu Monat 60 und für den Endpunkt Abbruch wegen UE zu Monat 84 liegen nur Auswertungen zur Population der Extensionsphase vor.

Gemäß pU seien die erbrachten Nachweise geeignet, im Fall gleichgerichteter Effekte Belege für einen Zusatznutzen abzuleiten. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da die für die Nutzenbewertung relevanten Daten zu Monat 84 infolge eines hohen Verzerrungspotenzials nur von mäßiger Ergebnissicherheit sind und daher bei gleichgerichteten Effekten maximal Hinweise auf zum Beispiel einen Zusatznutzen abzuleiten sind (siehe Abschnitt 2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung sowie Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [8]).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht in der Zusammenschau einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulation. Diese Bewertung basiert aus Sicht des pU maßgeblich auf der Auswertung für die vom pU als patientenrelevant eingeschlossenen Endpunkte:

- Tod oder Transplantatverlust (kombiniert; vom pU als Patienten- und Transplantatüberleben benannt); die Auswertung zu Monat 84 zeige für Patienten mit SCD-Transplantat einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen,
- Nierenfunktion (cGFR); die Auswertung zu Monat 36 und 84 zeige einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen,
- Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5; die Auswertung zu Monat 36 und 84 zeige einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen,
- SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit; die Auswertung zu Monat 36 und 60 zeige einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen,
- Gesamtrate SUE und Abbruch (vom pU unzutreffend als Studienabbrüche bezeichnet; es handelt sich um Therapieabbrüche) wegen UE; die Auswertung zu Monat 36 zeige für Patienten mit SCD-Transplantat je Endpunkt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Laut pU ergaben sich aus Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die eine nach Subgruppen getrennte Nutzenbewertung erforderlich machen würde. Der pU legt jedoch zu Monat 84 lediglich Analysen zu den Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht und Region und lediglich für die Endpunkte Tod oder Transplantatverlust (kombiniert), Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 und kardiorenale Morbidität und Mortalität vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Für das Subgruppenmerkmal Region sind die zu Monat 84 vorgelegten Daten nicht verwertbar (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.2, Subgruppen / Effektmodifikatoren). Somit können für die Merkmale Region und PRA sowie für die verbleibenden Endpunkte Effektmodifikationen zu Monat 84 nicht ausgeschlossen werden.

Die Aussagen des pU zum Zusatznutzen basieren auf den vom pU getroffenen Entscheidungen zum Einschluss von Endpunkten sowie der Bewertung der Daten, welche bereits in den vorangegangenen Abschnitten der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert wurden. Zusammenfassend werden für die aktuelle Nutzenbewertung nur Daten zu Monat 84 herangezogen, deren Ergebniswahrscheinlichkeit wegen der mäßigen Ergebnissicherheit abweichend vom pU herabgestuft wird.

Seine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens begründet der pU nicht.

Zusätzlich stellt der pU qualitative Überlegungen zum Zusatznutzen von Belatacept hinsichtlich pharmakokinetischer Interaktionen und von Compliance an. Diese Aspekte führt der pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2 zum ersten Mal auf und hat sie nicht vorab, beispielsweise als patientenrelevante Endpunkte, definiert. Die entsprechenden Quellen stellt der pU nicht im Sinne einer Nutzenbewertung dar und bewertet sie auch nicht entsprechend. Daher sind diese Aspekte nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Die anhand dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belatacept ist Abschnitt 2.5 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gibt der pU an, die Auswertungen des AQUA-Instituts [9] berücksichtigten speziell diejenigen Patienten, die der Zulassung für Belatacept entsprechen. Dies ist insofern nicht zutreffend, als dass die Auswertungen des AQUA-Instituts auch Daten zu Patienten mit negativem oder unbekanntem EBV-Serostatus enthalten. Diese Diskrepanz wird jedoch nicht als maßgeblich für die Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belatacept herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Niereninsuffizienz und die Nierentransplantation als therapeutische Maßnahme stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Belatacept als Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben [4].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU in einer Therapie ohne Einsatz von Calcineurininhibitoren und einem langfristigen Transplantatüberleben.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt für das Jahr 2015 eine Anzahl von 2128 Patienten in Deutschland an, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Diese Angabe entnimmt er den Daten von Eurotransplant für das Jahr 2014 und geht von keiner relevanten Änderung für das Jahr 2015 aus [17]. Zur Herleitung der Zielpopulation gemäß Fachinformation grenzt der pU die Zahl der Transplantatempfänger weiter ein. Dazu beauftragte der pU das AQUA-Institut mit einer Auswertung zur deutschen Behandlungsrealität der Nierentransplantation [9,18]. Diese Analyse beinhaltet Daten von Patienten, die in den Jahren 2012 oder 2013 eine Nierentransplantation erhalten haben. Der pU geht in folgenden Schritten vor:

1) Anteil der Patienten, die erwachsen sind und eine isolierte Nierentransplantation erhalten

Der Analyse des AQUA-Instituts entnimmt der pU, dass 90,4 % der Patienten erwachsen sind und eine isolierte Nierentransplantation erhalten [9].

2) Anteil der Patienten, mit positivem EBV-Serostatus

Der pU grenzt die Zielpopulation auf Patienten mit positivem EBV-Serostatus ein, da ein unbekannter oder negativer Serostatus gemäß Fachinformation eine Kontraindikation darstellt [4]. Dazu zieht er eine Publikation von Opelz 2009 heran, welche den Zusammenhang des EBV-Serostatus vor einer Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation mit einer anschließenden Entstehung eines Non-Hodgkin-Lymphoms untersucht. Analysiert werden Transplantationen, die in Europa, Nordamerika und Australien im Zeitraum von 1995 bis 2007 durchgeführt wurden. Dabei gibt Opelz 2009 die Verteilung des Serostatus der Nierentransplantatempfänger (n = 18 682) unterteilt nach Altersklassen an [10]. Den angegebenen Anteil innerhalb der jeweiligen Altersklasse überträgt der pU auf die Fallzahlen der entsprechenden

Altersklasse, die er der Analyse des AQUA-Instituts entnimmt [9]. Anschließend berechnet er einen altersgewichteten Anteil für alle erwachsenen Patienten von 90,2 %.

3) Anteil der Patienten, die gesetzlich versichert sind

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,5 % weist der pU 1501 GKV-Patienten in der Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU berücksichtigt bei der Ermittlung der GKV-Zielpopulation ausschließlich Patienten, die im Jahr 2015 Belatacept de novo, also ohne Umstellung von einer anderen immunsuppressiven Therapie, erhalten. Diesem Vorgehen wird wie bereits im Rahmen der Erstbewertung von Belatacept nach Rücksprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugestimmt [3]. Da Belatacept seit Juni 2011 in Deutschland für erwachsene Patienten nach einer Nierentransplantation zugelassen ist, müssten jedoch zusätzlich Patienten berücksichtigt werden, die sich im Jahr 2015 in einer Erhaltungstherapie mit Belatacept befinden. Hierzu finden sich keine Angaben im Dossier. Unter der Voraussetzung, dass sich im Jahr 2015 Patienten in einer Folgetherapie mit Belatacept befinden, ist die vom pU ausgewiesene GKV-Zielpopulation somit unterschätzt.

Des Weiteren sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

Zu 1) Der pU ermittelt ausschließlich Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation erhalten haben. Eine Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten mit isolierter Nierentransplantation geht aus der Fachinformation nicht hervor [4]. In veröffentlichten Berichten des AQUA-Instituts werden isolierte Nierentransplantation in der Regel über einen gemeinsamen Dokumentationsbogen mit Pankreas- und Pankreas-Nierentransplantationen erfasst und deswegen auch zusammen in der Datengrundlage dargestellt. Im Qualitätsreport 2013 wird der Anteil der Patienten, die eine isolierte Nierentransplantation erhalten haben, mit 97,7 % beziffert [19]. Die entstehende Abweichung ist somit als geringfügig zu bewerten.

Zu 2) Bei der vom pU herangezogenen Studie von Opelz 2009 zur Bestimmung des EBV-Serostatus handelt es sich um Daten einer Mischpopulation aus Europa, Nordamerika und Australien. Die Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland ist damit unsicher. Dies wird vom pU diskutiert.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von keiner relevanten Änderung der Transplantationszahlen für die nächsten Jahre im Vergleich zum Jahr 2014 aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA bestimmt als zweckmäßige Vergleichstherapie Ciclosporin in Kombination mit Kortikosteroiden und MMF. Der pU ermittelt außerdem Kosten für weitere Wirkstoffe, welche im Rahmen dieser Dossierbewertung keine Berücksichtigung finden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4,5,20,21].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Belatacept und MMF entsprechen den Fachinformationen [4,21].

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Ciclosporin sind nicht nachvollziehbar. Die Fachinformation von Ciclosporin empfiehlt eine Tagesdosis von etwa 2 bis 6 mg/kg in zwei getrennten Einzeldosen [5]. Auf Grundlage eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß Mikrozensus ist ein Verbrauch von 2-mal täglich 75 mg bis 2-mal täglich 225 mg anzusetzen [22].

Für Prednisolon nimmt der pU einen Verbrauch von 5 mg pro Tag an. Gemäß Fachinformation liegt die Dosis von Prednisolon im Allgemeinen zwischen 5 und 15 mg täglich [20].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Belatacept, Ciclosporin, MMF und Prednisolon geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2015 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Belatacept berücksichtigt der pU nicht, dass Kosten laut Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) in Höhe von 76,05 € für die Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100) anfallen [4].

Für Ciclosporin gibt der pU Kosten für die routinemäßige Kontrolle des Blutspiegels an [5]. Diese beziffert er mit 29,60 € (EBM-Ziffer 32374) bis 51,90 € (EBM-Ziffer 32314) pro Leistung. Der pU führt aus, dass ihm eine Quantifizierung der Häufigkeit dieser Leistung nicht möglich sei. Im Rahmen der Neuberechnungen wird angenommen, dass die Kontrolle der Blutspiegel von Ciclosporin ab Jahr 1 nach der Transplantation 4- bis 12-mal pro Jahr erfolgt [23]. Gemäß Fachinformation wird dazu bevorzugt ein spezifischer monoklonaler Antikörper eingesetzt (EBM-Ziffer 32374). Des Weiteren berücksichtigt der pU nicht, dass gemäß Fachinformation Kosten für eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (EBM-Ziffer 32066) sowie für eine engmaschige Überwachung der Leberfunktion (EBM-

Ziffern 32058, 32068, 32069, 32070, 32071) anfallen. Im Rahmen der Neuberechnungen wird angenommen, dass die Kontrolle der Nieren- und Leberfunktion monatlich erfolgt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ciclosporin können somit mit 136,40 € bis 373,20 € beziffert werden.

Der pU gibt korrekt an, dass für MMF gemäß Fachinformation keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen anfallen [4,21].

Für Prednisolon berücksichtigt der pU nicht, dass Kosten in Höhe von 52,20 € für augenärztliche Kontrollen (EBM-Ziffer 06211) in 3-monatigen Abständen anfallen [20].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 13 602,94 € für Belatacept. Diese Angabe ist in der Größenordnung plausibel.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 3349,82 € für Ciclosporin. Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 2200,80 € bis 6185,10 €. Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen, weil der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt und keine Dosis-Spanne angibt.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 2229,52 € für das Kombinationspräparat MMF. Diese Angabe ist plausibel.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 47,45 € für das Kombinationspräparat Prednisolon. Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 99,70 € bis 207,33 €. Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen, weil der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt und keine Dosis-Spanne angibt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Auf Grundlage des Arzneiverordnungsreports für das Jahr 2013 gibt der pU einen Versorgungsanteil von Belatacept von 4 % an [24]. Des Weiteren nimmt er an, dass rund 75 % der auf Belatacept eingestellten Patienten im Jahr nach der Transplantation eine Erhaltungstherapie mit Belatacept beibehalten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU berücksichtigt bei der Ermittlung der GKV-Zielpopulation ausschließlich Patienten, die im Jahr 2015 Belatacept de novo, also ohne Umstellung von einer anderen immunsuppressiven Therapie, erhalten. Diesem Vorgehen wird wie bereits im Rahmen der Erstbewertung von Belatacept nach Rücksprache mit dem BfArM zugestimmt [3]. Da Belatacept seit Juni 2011 in Deutschland für erwachsene Patienten nach einer Nierentransplantation zugelassen ist, müssten jedoch zusätzlich Patienten berücksichtigt werden, die sich im Jahr 2015 in einer Erhaltungstherapie mit Belatacept befinden. Hierzu

finden sich keine Angaben im Dossier. Unter der Voraussetzung, dass sich im Jahr 2015 Patienten in einer Erhaltungstherapie mit Belatacept befinden, ist die vom pU ausgewiesene GKV-Zielpopulation somit unterschätzt.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Belatacept und das Kombinationspräparat MMF sind in der Größenordnung plausibel. Bei den vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient für Ciclosporin und für das Kombinationspräparat Prednisolon ist von einer Unterschätzung auszugehen, da der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt. Des Weiteren übernimmt er für Ciclosporin und Prednisolon nicht die in den Fachinformationen angegebenen Dosis-Spannen [5,20].

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU stellt den Wirkmechanismus des Arzneimittels sowie weitere Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nachvollziehbar dar.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Das im Dossier dargestellte Anwendungsgebiet entspricht den Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation. Für Belatacept gibt es in Deutschland kein weiteres Anwendungsgebiet.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Modul 3 A, Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Annex IIb des European Public Assessment Reports) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind jedoch insbesondere im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen nicht umfassend:

Dem EPAR lässt sich im Abschnitt zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels entnehmen, dass eine Patienteninformationskarte (alert card) vorgesehen ist, um wichtige Risiken zu referenzieren und darauf hinzuweisen, dass ein Patient mit Belatacept behandelt wird. In Abschnitt 3.4.4 erwähnt der pU diese Patienteninformationskarte, geht jedoch nicht auf deren Inhalt ein.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Belatacept ist in Kombination mit Kortikosteroiden und einer Mycophenolsäure indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin(IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen [4].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Belatacept – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben ^b .	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Kortikosteroiden und Mykophenolatmofetil für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese Angaben gelten nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (de novo), nicht jedoch für Patienten nach Umstellung auf Belatacept, da das Anwendungsgebiet von Belatacept auf Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung beschränkt ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Belatacept	Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben ^a	1501 ^b	Unter der Voraussetzung, dass sich im Jahr 2015 Patienten in einer Erhaltungstherapie mit Belatacept befinden, ist die vom pU ausgewiesene GKV-Zielpopulation unterschätzt.
<p>a: Diese Angaben gelten nur für Patienten, welche eine Initialtherapie mit Belatacept erhalten haben (de novo), nicht jedoch für Patienten nach Umstellung auf Belatacept, da das Anwendungsgebiet von Belatacept auf Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung beschränkt ist.</p> <p>b: Angaben des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Belatacept	Erwachsene, die eine Nierentransplantation erhalten haben	13 602,94	Die Angabe des pU ist in der Größenordnung plausibel.
Ciclosporin		3349,82	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 2200,80 € bis 6185,10 €. Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen, weil der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt und keine Dosis-Spanne angibt.
Mykophenolatmofetil		2229,52	Die Angabe des pU ist plausibel.
Prednisolon		47,45	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 99,70 € bis 207,33 €. Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen, weil der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht berücksichtigt und keine Dosis-Spanne angibt.
<p>a: Angaben des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Behandlung mit Belatacept sollte von einem erfahrenen Facharzt eingeleitet und engmaschig überwacht werden.

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

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

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

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

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

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

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belatacept: Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-03 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 18.09.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/A12-03_Belatacept_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
4. Bristol-Myers Squibb. Nulojix 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 23.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Novartis Pharma. Sandimmun Weichkapseln: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 18.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
9. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Zusatzanalysen zu "Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013; NTX: Nierentransplantation; Qualitätsindikatoren; Basisauswertung" [unveröffentlicht]. 2015.
10. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Dohler B. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. Transplantation 2009; 88: 962-967.
11. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013; NTX: Nierentransplantation; Qualitätsindikatoren; Basisauswertung [online]. 07.05.2014 [Zugriff: 15.07.2014]. URL: https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_NTX_2013.pdf.
12. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 05.07.2012 [Zugriff: 18.05.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1524/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_BAnz.pdf.
14. 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 [online]. 05.07.2012 [Zugriff: 06.03.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1978/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_TrG.pdf.
15. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.
16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl 1): S1-S266.
17. Eurotransplant International Foundation. Kidney transplants in 2014, by country, by donor type, by organ combination [online]. In: Eurotransplant Statistics Report Library. 05.03.2015 [Zugriff: 18.09.2015]. URL: <http://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=55923-6085-6146&format=pdf>.
18. Bristol-Myers Squibb. Anträge auf sekundäre Datennutzung [online]. [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <https://www.sqg.de/datenservice/sekundaere-datennutzung/antraege/index.html>.
19. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Qualitätsreport 2013. Göttingen: AQUA; 2014. URL: <https://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2013/AQUA-Qualitaetsreport-2013.pdf>.
20. Ratiopharm. Prednisolon-ratiopharm Tabletten: Fachinformation [online]. 08.2010 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Roche. CellCept 500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 12.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
23. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, Shaw L, Holt DW, Yatscoff R et al. Lake-Louise Consensus-Conference on Cyclosporine Onitoring in Organ-Transplantation: report of the consensus panel. Ther Drug Monit 1995; 17(6): 642-654.

24. Schwabe U. Drei Jahre Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln gemäß AMNOG. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungsreport 2014. Heidelberg: Springer; 2014. S. 147-196.

Anhang A – Merkmale der zusätzlich eingeschlossenen Studie IM103100

Tabelle 23: Charakterisierung der zusätzlich eingeschlossenen Studie IM103100 – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
IM103100	RCT, partiell verblindet ^c , parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) Nierentransplantatempfänger, De-novo-Behandlung	Belatacept-MI (N = 74) ^d Belatacept-LI (N = 71) Ciclosporin A (N = 73) Davon relevante Teilpopulation: Belatacept-LI (n _{max} = 46) ^{e, f} Ciclosporin A (n = 47) ^e	Screening: unbestimmter Zeitpunkt vor Transplantation Behandlungsphase: ein Jahr, bei Patienteneinwilligung anschließend Extensionsphase Nachbeobachtung bei Abbruch: für sicherheitsrelevante Endpunkte an Tagen 29, 85, 169, 253 und 365	41 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Italien, Österreich, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 03/2002–07/2012 (beinhaltet Extensionsphase)	primär: Prophylaxe einer CSBPAR zu 6 Monaten sekundär: Gesamtmortalität, Transplantatverlust, unerwünschte Ereignisse, PTDM
<p>a: Patienten, bei denen eine Transplantation durchgeführt wurde</p> <p>b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c: Studie für den Vergleich Belatacept vs. Ciclosporin A unverblindet</p> <p>d: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt (MI-Regime nicht zulassungskonform).</p> <p>e: Anzahl an Patienten mit positivem EBV-Serostatus</p> <p>f: Der pU liefert keine Angaben darüber, wie viele Patienten mit positivem EBV-Serostatus in diesem Behandlungsarm nach Tag 85 entgegen der Zulassung nur alle 8 Wochen Belatacept erhalten haben.</p> <p>CSBPAR: nach klinischem Verdacht durch Biopsie bestätigte akute Abstoßungsreaktion; EBV: Epstein-Barr-Virus; LI: geringere Dosis von Belatacept; MI: intensivere Dosis von Belatacept; max: maximal; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; PTDM: Post-Transplant Diabetes mellitus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Tabelle 24: Charakterisierung der Interventionen der zusätzlich eingeschlossenen Studie IM103100 – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Belatacept	Ciclosporin A	Vor- und Begleitmedikation
IM103100	Monat 0–3: Belatacept 10 mg/kg i. v. an Tag 1, 15, 29, 57, 85 ab Monat 4: Belatacept 5 mg/kg i. v. alle 4 oder 8 Wochen ^a	Anfangstagesdosis: Ciclosporin A oral 7 ± 3 mg/kg (4 bis 10 mg/kg) Monat 1: Dosiseinstellung auf 150 bis 400 ng/ml ab Monat 2: Dosiseinstellung auf 150 bis 300 ng/ml	alle Patienten erhielten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Induktionstherapie mit Basiliximab: 20 mg i. v. am Tag der Transplantation und 4 Tage postoperativ ▪ MMF: 2 g/Tag oral in geteilten Dosen ▪ Kortikosteroide (Startdosis 500 mg i. v. präoperativ; dann abnehmend bis zu einer Dosis von mindestens 5 mg/Tag oral bis Tag 15) nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva und Kortikosteroide, die von den im Protokoll spezifizierten abweichen ▪ Lebendvakzine
a: Patienten wurden nach Tag 85 zufällig einer der beiden Gruppen (Behandlung mit Belatacept alle 4 oder 8 Wochen) zugeteilt i. v.: intravenös; MMF: Mykophenolatmofetil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Tabelle 25: Charakterisierung der Populationen der zusätzlich eingeschlossenen Studie IM103100 – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie Gruppe	N	Patienteneigenschaften						Spendereigenschaften	
		Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	Anzahl Prätransplantationen 1 / > 1	EBV-Status positiv	Ethnie [weiß / schwarz / Asiaten / Hispanier]	Abbruch innerhalb von 12 Monaten nach Transplantation	Lebend- / Todspende	Kalte Ischämiezeit [Stunden]
		MW (SD)	%	n (%)	n (%)	%	n (%)	%	MW (SD)
IM103100									
Belatacept	71	42 (12)	32 / 68	3 (4,2) / 1 (1,4)	46 (64,8 ^a)	80 / 9 / 6 / 6 ^b	16 (22,5)	26,8 ^a / 73,2	20,1 (8,0)
Ciclosporin A	73	46 (11)	33 / 67	1 (1,4) / 1 (1,4)	47 (64,4 ^a)	81 / 8 / 7 / 4	20 (27,4)	21,9 ^a / 78,1	17,9 (7,3)
a: eigene Berechnung b: > 100 % wegen Rundung EBV: Epstein-Barr-Virus; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich									

Anhang B – Abbildungen der Meta-Analysen der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT

Belatacept vs. CsA

SUE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

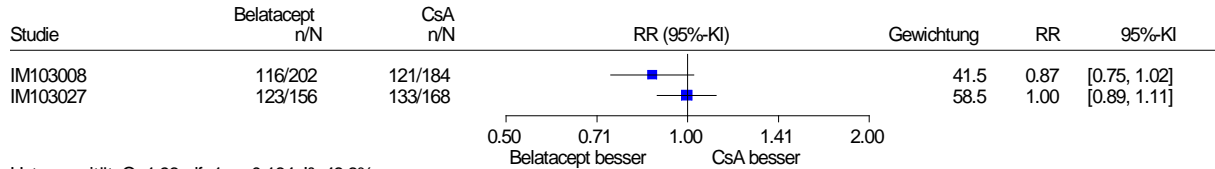


Abbildung 1: Meta-Analyse, Monat 36, SUE, Belatacept vs. Ciclosporin A

Belatacept vs. CsA

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

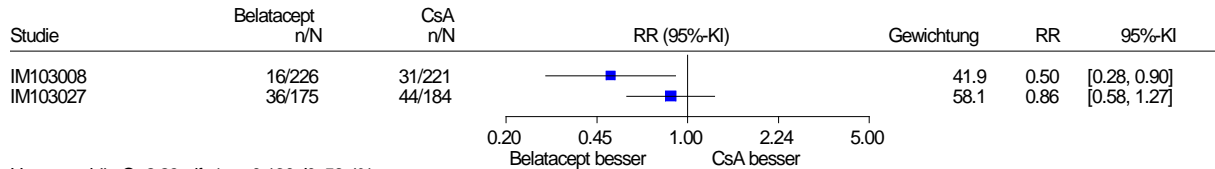


Abbildung 2: Meta-Analyse, Monat 36, Abbruch wegen UE, Belatacept vs. Ciclosporin A

CsA vs. Belatacept

SF-36-MCS

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

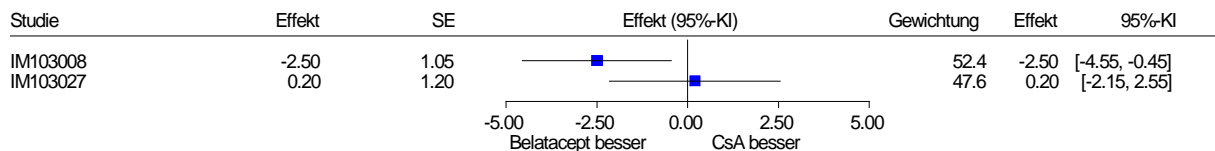


Abbildung 3: Meta-Analyse, Monat 36, SF-36 psychischer Summenscore, Belatacept vs. Ciclosporin A

Belatacept vs. CsA

M84_SUE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

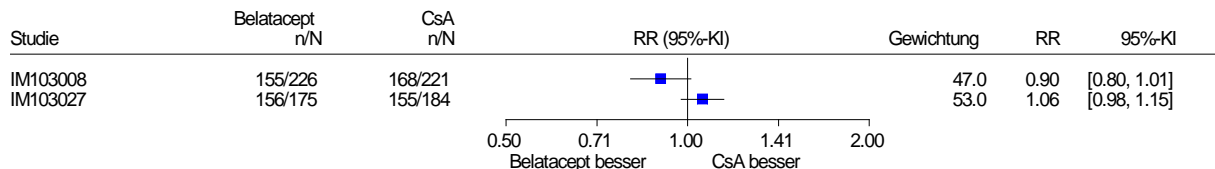


Abbildung 4: Meta-Analyse, Monat 84, SUE, Belatacept vs. Ciclosporin A

Anhang C – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 26: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 202	Ciclosporin A N = 184
BENEFIT		
Gesamtrate UE	202 (100)	182 (98,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	172 (85,1)	148 (80,4)
Harnwegsinfektion	77 (38,1)	57 (31,0)
Infektion der oberen Atemwege	33 (16,3)	38 (20,7)
Nasopharyngitis	22 (10,9)	33 (17,9)
Grippe	32 (15,8)	21 (11,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	164 (81,2)	149 (81,0)
Dyslipidämie	50 (24,8)	53 (28,8)
Hypophosphatämie	44 (21,8)	28 (15,2)
Hypokaliämie	44 (21,8)	21 (11,4)
Hyperkaliämie	37 (18,3)	36 (19,6)
Hyperglykämie	35 (17,3)	35 (19,0)
Hyperurikämie	8 (4,0)	22 (12,0)
Hypercholesterinämie	24 (11,9)	15 (8,2)
Hypokalzämie	23 (11,4)	21 (11,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	160 (79,2)	147 (79,9)
Diarrhoe	76 (37,6)	67 (36,4)
Obstipation	73 (36,1)	56 (30,4)
Übelkeit	55 (27,2)	55 (29,9)
Erbrechen	43 (21,3)	35 (19,0)
Abdominalschmerz	35 (17,3)	31 (16,8)
Dyspepsie	18 (8,9)	19 (10,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	117 (57,9)	125 (67,9)
Dysfunktion des Transplantats	34 (16,8)	39 (21,2)
Schmerzen an der Inzisionsstelle	27 (13,4)	35 (19,0)
Schmerzen während eines Eingriffes	37 (18,3)	34 (18,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	127 (62,9)	92 (50,0)
Anämie	82 (40,6)	62 (33,7)
Leukopenie	41 (20,3)	34 (18,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 202	Ciclosporin A N = 184
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	125 (61,9)	113 (61,4)
Ödem peripher	57 (28,2)	66 (35,9)
Fieber	53 (26,2)	41 (22,3)
Ermüdung	20 (9,9)	19 (10,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	118 (58,4)	109 (59,2)
Hämaturie	27 (13,4)	28 (15,2)
Proteinurie	29 (14,4)	17 (9,2)
Dysurie	21 (10,4)	24 (13,0)
Nierentubulusnekrose	16 (7,9)	21 (11,4)
Gefäßerkrankungen	102 (50,5)	97 (52,7)
Hypertonie	69 (34,2)	60 (32,6)
Hypotonie	25 (12,4)	22 (12,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	106 (52,5)	80 (43,5)
Husten	56 (27,7)	40 (21,7)
Dyspnoe	15 (7,4)	24 (13,0)
Untersuchungen	95 (47,0)	92 (50,0)
Kreatinin im Blut erhöht	27 (13,4)	37 (20,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	93 (46,0)	91 (49,5)
Akne	22 (10,9)	28 (15,2)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	95 (47,0)	71 (38,6)
Arthralgie	39 (19,3)	22 (12,0)
Rückenschmerzen	25 (12,4)	24 (13,0)
Schmerz in einer Extremität	25 (12,4)	20 (10,9)
Erkrankungen des Nervensystems	92 (45,5)	83 (45,1)
Kopfschmerz	48 (23,8)	27 (14,7)
Tremor	15 (7,4)	40 (21,7)
Schwindelgefühl	20 (9,9)	23 (12,5)
Psychiatrische Erkrankungen	51 (25,2)	54 (29,3)
Schlaflosigkeit	31 (15,3)	34 (18,5)
Angst	21 (10,4)	16 (8,7)
Herzerkrankungen	55 (27,2)	52 (28,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	36 (17,8)	37 (20,1)
Augenerkrankungen	31 (15,3)	29 (15,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 202	Ciclosporin A N = 184
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (9,9)	23 (12,5)
kodiert mit der MedDRA-Version 13.0 EBV: Epstein-Barr-Virus; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 226	Ciclosporin A N = 221
BENEFIT		
Gesamtrate Abbruch wegen UE^a	16 (7,1)	31 (14,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,3)	12 (5,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (2,7)	3 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,8)	5 (2,3)
Toxizität eines therapeutischen Mittels	0 (0)	5 (2,3)
chronisches Nierentransplantatversagen	1 (0,4)	3 (1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	4 (1,8)
Hirsutismus	0 (0)	3 (1,4)
Untersuchungen	1 (0,4)	3 (1,4)
kodiert mit der MedDRA-Version 13.0 a: Therapieabbruch wegen UE N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige SUE ($\geq 3\%$ in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 202	Ciclosporin A N = 184
BENEFIT		
Gesamtrate SUE	116 (57,4)	121 (65,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66 (32,7)	59 (32,1)
Harnwegsinfektion	15 (7,4)	22 (12,0)
Zytomegalievirus-Infektion	12 (5,9)	6 (3,3)
Pneumonie	7 (3,5)	8 (4,3)
Pyelonephritis	7 (3,5)	4 (2,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (10,9)	35 (19,0)
Nierenversagen akut	3 (1,5)	8 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (10,4)	30 (16,3)
Dysfunktion des Transplantats	7 (3,5)	9 (4,9)
Toxizität eines therapeutischen Mittels	0 (0)	6 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (7,9)	20 (10,9)
Diarrhoe	7 (3,5)	6 (3,3)
Gefäßerkrankungen	11 (5,4)	18 (9,8)
Lymphozele	1 (0,5)	6 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (6,4)	14 (7,6)
Fieber	9 (4,5)	9 (4,9)
Untersuchungen	13 (6,4)	13 (7,1)
Kreatinin im Blut erhöht	9 (4,5)	10 (5,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (3,0)	13 (7,1)
Herzerkrankungen	9 (4,5)	12 (6,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (4,5)	11 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (5,9)	6 (3,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (4,0)	6 (3,3)
kodiert mit der MedDRA-Version 13.0		
EBV: Epstein-Barr-Virus; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 156	Ciclosporin A N = 168
BENEFIT-EXT		
Gesamtrate UE	155 (99,4)	168 (100)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	123 (78,8)	143 (85,1)
Dysfunktion des Transplantats	61 (39,1)	81 (48,2)
Schmerzen während eines Eingriffes	34 (21,8)	32 (19,0)
Schmerzen an der Inzisionsstelle	18 (11,5)	33 (19,6)
Komplikation eines Nierentransplantats	21 (13,5)	21 (12,5)
chronisches Nierentransplantatversagen	7 (4,5)	18 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	131 (84,0)	138 (82,1)
Harnwegsinfektion	64 (41,0)	74 (44,0)
Zytomegalievirus-Infektion	24 (15,4)	26 (15,5)
Nasopharyngitis	26 (16,7)	24 (14,3)
Infektion der oberen Atemwege	20 (12,8)	22 (13,1)
Bronchitis	23 (14,7)	19 (11,3)
Sinusitis	12 (7,7)	17 (10,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	129 (82,7)	131 (78,0)
Diarrhoe	72 (46,2)	58 (34,5)
Obstipation	52 (33,3)	68 (40,5)
Übelkeit	31 (19,9)	38 (22,6)
Erbrechen	37 (23,7)	32 (19,0)
Abdominalschmerz	33 (21,2)	25 (14,9)
Schmerzen Oberbauch	16 (10,3)	19 (11,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	118 (75,6)	128 (76,2)
Hyperkaliämie	38 (24,4)	36 (21,4)
Hypokaliämie	32 (20,5)	30 (17,9)
Hyperglykämie	25 (16,0)	28 (16,7)
Hypophosphatämie	25 (16,0)	16 (9,5)
Hypokalzämie	26 (16,7)	20 (11,9)
Dyslipidämie	20 (12,8)	31 (18,5)
Hypomagnesiämie	11 (7,1)	20 (11,9)
Hypercholesterinämie	16 (10,3)	20 (11,9)
Hyperurikämie	10 (6,4)	21 (12,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 156	Ciclosporin A N = 168
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	117 (75,0)	124 (73,8)
Ödem peripher	68 (43,6)	85 (50,6)
Fieber	50 (32,1)	42 (25,0)
Ödem	21 (13,5)	21 (12,5)
Brustkorbschmerz	13 (8,3)	17 (10,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	97 (62,2)	121 (72,0)
Hämaturie	33 (21,2)	36 (21,4)
Proteinurie	28 (17,9)	24 (14,3)
Dysurie	18 (11,5)	10 (6,0)
Nierentubulusnekrose	19 (12,2)	30 (17,9)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	10 (6,4)	19 (11,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	102 (65,4)	117 (69,6)
Anämie	80 (51,3)	90 (53,6)
Leukopenie	29 (18,6)	46 (27,4)
Gefäßerkrankungen	91 (58,3)	112 (66,7)
Hypertonie	47 (30,1)	74 (44,0)
Hypotonie	40 (25,6)	23 (13,7)
Lymphozele	9 (5,8)	19 (11,3)
Untersuchungen	86 (55,1)	81 (48,2)
Kreatinin im Blut erhöht	25 (16,0)	34 (20,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81 (51,9)	76 (45,2)
Husten	31 (19,9)	29 (17,3)
Dyspnoe	28 (17,9)	30 (17,9)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	77 (49,4)	84 (50,0)
Rückenschmerzen	26 (16,7)	25 (14,9)
Schmerz in einer Extremität	18 (11,5)	27 (16,1)
Arthralgie	20 (12,8)	23 (13,7)
Erkrankungen des Nervensystems	65 (41,7)	75 (44,6)
Kopfschmerz	27 (17,3)	33 (19,6)
Tremor	14 (9,0)	24 (14,3)
Herzerkrankungen	54 (34,6)	64 (38,1)
Tachykardie	19 (12,2)	12 (7,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	48 (30,8)	60 (35,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 156	Ciclosporin A N = 168
Psychiatrische Erkrankungen	52 (33,3)	56 (33,3)
Schlaflosigkeit	26 (16,7)	32 (19,0)
Angst	20 (12,8)	22 (13,1)
Augenerkrankungen	33 (21,2)	36 (21,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	32 (20,5)	26 (15,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	21 (13,5)	23 (13,7)
Endokrine Erkrankungen	7 (4,5)	19 (11,3)

kodiert mit der MedDRA-Version 13.0
 EBV: Epstein-Barr-Virus; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm, Monat 36) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 175	Ciclosporin A N = 184
BENEFIT-EXT		
Gesamtrate Abbruch wegen UE^a	36 (20,6)	44 (23,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (8,0)	5 (2,7)
Zytomegalievirus-Infektion	4 (2,3)	0 (0)
Septischer Schock	0 (0)	3 (1,6)
Kryptokokkose	2 (1,1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (6,9)	11 (6,0)
Komplikation eines Nierentransplantats	5 (2,9)	0 (0)
Transplantatverlust	3 (1,7)	3 (1,6)
Transplantatthrombose	3 (1,7)	0 (0)
chronisches Nierentransplantatversagen	1 (0,6)	2 (1,1)
Arzneimitteltoxizität	0 (0)	2 (1,1)
Toxizität eines therapeutischen Mittels	0 (0)	2 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,1)	10 (5,4)
Nephropathie toxisch	0 (0)	2 (1,1)
Nierenvenenthrombose	2 (1,1)	0 (0)
Nierenversagen akut	0 (0)	2 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,6)	9 (4,9)
Zahnfleischhyperplasie	0 (0)	2 (1,1)
Zahnfleischhypertrophie	0 (0)	2 (1,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (2,9)	3 (1,6)
Kaposi-Sarkom	1 (0,6)	2 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	4 (2,2)
Hirsutismus	0 (0)	4 (2,2)
Untersuchungen	3 (1,7)	2 (1,1)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,6)	2 (1,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,6)	3 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6)	2 (1,1)
Gefäßerkrankungen	1 (0,6)	2 (1,1)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,6)	2 (1,1)
kodiert mit der MedDRA-Version 13.0		
a: Therapieabbruch wegen UE		
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 31: Häufige SUE ($\geq 3\%$ in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 156	Ciclosporin A N = 168
BENEFIT-EXT		
Gesamtrate SUE	123 (78,8)	133 (79,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (42,9)	74 (44,0)
Harnwegsinfektion	21 (13,5)	15 (8,9)
Zytomegalievirus-Infektion	16 (10,3)	12 (7,1)
Pyelonephritis	1 (0,6)	8 (4,8)
Pneumonie	3 (1,9)	6 (3,6)
Urosepsis	5 (3,2)	5 (3,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	35 (22,4)	49 (29,2)
Dysfunktion des Transplantats	5 (3,2)	11 (6,5)
Komplikation eines Nierentransplantats	7 (4,5)	6 (3,6)
Transplantatverlust	4 (2,6)	6 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	34 (21,8)	44 (26,2)
Nierenversagen akut	4 (2,6)	8 (4,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2 (1,3)	7 (4,2)
Nierenarterienstenose	5 (3,2)	6 (3,6)
Urinfistel	0 (0)	6 (3,6)
Gefäßerkrankungen	24 (15,4)	25 (14,9)
Lymphozele	4 (2,6)	9 (5,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (11,5)	24 (14,3)
Diarrhoe	5 (3,2)	4 (2,4)
Herzerkrankungen	14 (9,0)	20 (11,9)
Untersuchungen	14 (9,0)	19 (11,3)
Kreatinin im Blut erhöht	9 (5,8)	15 (8,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (8,3)	18 (10,7)
Fieber	8 (5,1)	8 (4,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (9,0)	11 (6,5)
Anämie	6 (3,8)	3 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (9,0)	10 (6,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (7,7)	15 (8,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (7,1)	10 (6,0)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,9)	9 (5,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Häufige SUE ($\geq 3\%$ in mindestens einem Studienarm, Monat 36, EBV-positiv) – RCT, direkter Vergleich: Belatacept vs. Ciclosporin A (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Belatacept N = 156	Ciclosporin A N = 168
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	7 (4,5)	3 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,9)	6 (3,6)

kodiert mit der MedDRA-Version 13.0
 EBV: Epstein-Barr-Virus; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang D – Abbildungen der Subgruppenanalysen der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT

Belatacept vs. CsA - 027

Interaktion_SUE_Region_027

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

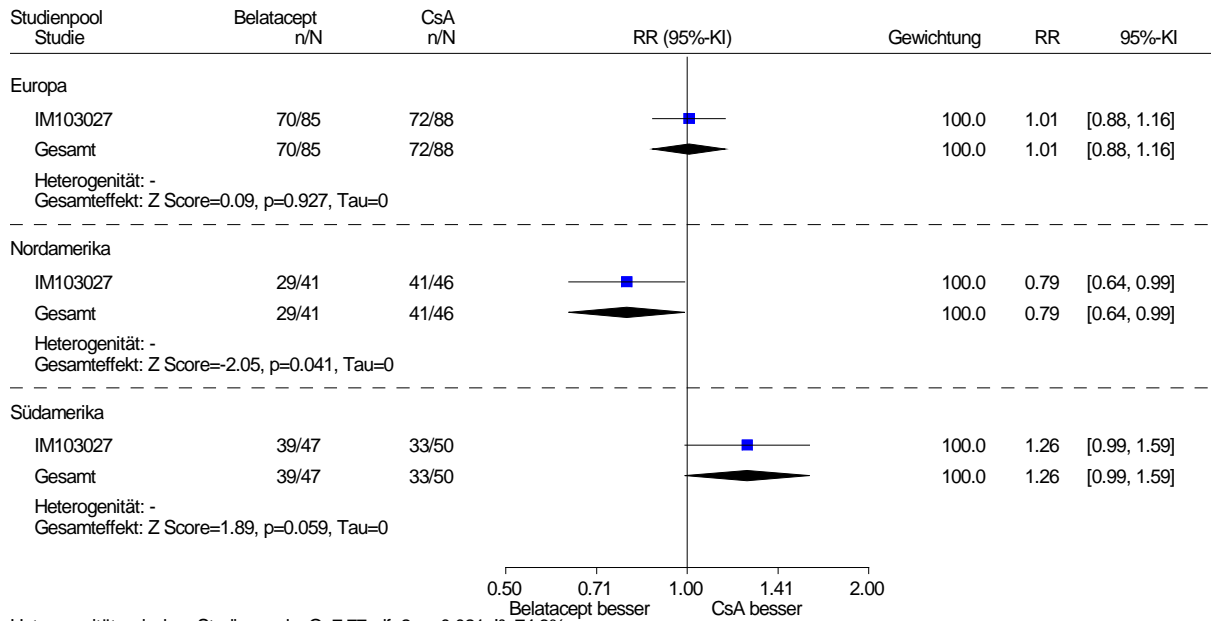
Heterogenität zwischen Studienpools: Q=7.77, df=2, p=0.021, I²=74.3%

Abbildung 5: Subgruppenanalyse, Monat 36, Studie BENEFIT-EXT, SUE, Subgruppenmerkmal Region

Belatacept vs. CsA

Interaktion_AbbruchUE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

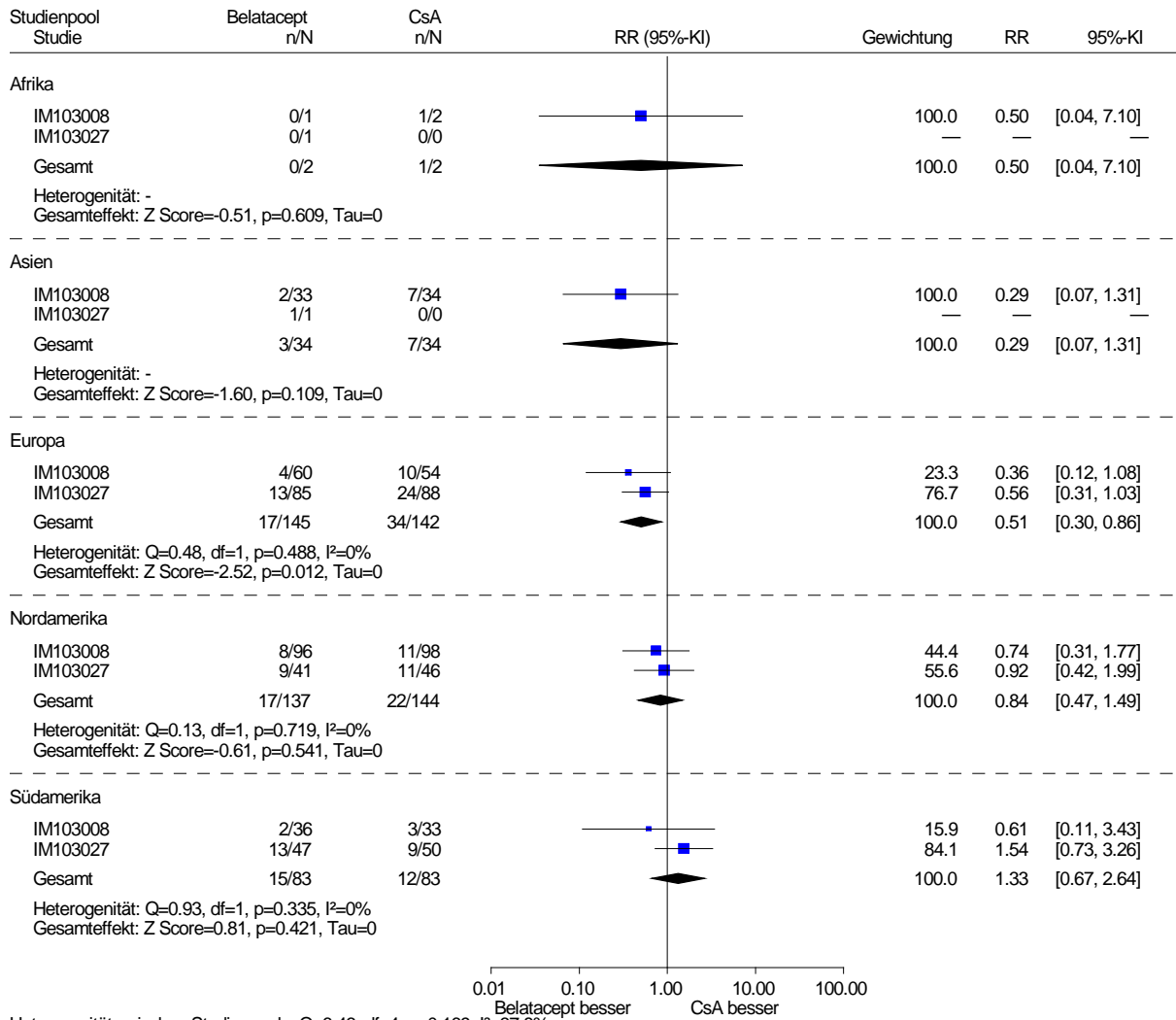


Abbildung 6: Subgruppenanalyse, Monat 36, Abbruch wegen UE, Subgruppenmerkmal Region

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Grundmann, Reinhart T.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?