

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Belatacept

Vom 5. Juli 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Verfahrensablauf.....	9
4.	Beschluss.....	12
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen	20
2.	Bewertungsentscheidung	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
2.2	Nutzenbewertung.....	21
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	24
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	24
2.2.4	Therapiekosten	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	31
5.2	Stellungnahme Deutsche Transplantationsgesellschaft.....	55
5.3	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	61
5.4	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nephrologie.....	72

5.5	Stellungnahme Novartis GmbH.....	86
5.6	Stellungnahme Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde	95
D.	Anlagen	117
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	137

Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 16. Januar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. April 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene

Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Belatacept nicht abgestellt.

In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Zulassungsstudie BENEFIT-EXT zur Nierenfunktion dargelegt. Hierzu werden Auswertungen nach 36 Monaten Behandlungsdauer anhand der berechneten glomerulären Filtrationsrate (cGFR) präsentiert. Ein Teil dieser Auswertungen wurde bereits im Dossier dargelegt (Differenz der cGFR nach 36 Monaten), ein anderer Teil der Auswertungen geht über die Angaben im Dossier hinaus. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme, in Ergänzung zu den entsprechenden Angaben im Dossier, eine systematische Literaturrecherche zur Validität der GFR als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte vorgelegt.

Vom IQWiG wurde der Endpunkt „Transplantatfunktion“, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR), nicht in die Nutzenbewertung des Instituts eingeschlossen. Nach Einschätzung des IQWiG handelt es sich bei der GFR nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt, sondern um einen Surrogatparameter. Voraussetzung für den Einschluss von Surrogatparametern in die Nutzenbewertung ist der im Dossier zu erbringende Nachweis zur Validität des Surrogats. Dabei ist mittels einer geeigneten Methodik hinreichend zu belegen, dass der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt ersetzt werden kann.

Die Ausführungen hierzu im Dossier, und die zu diesem Punkt angeführten Studien, beschreiben eine Assoziation der GFR mit verschiedenen Endpunkten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Gesamtmortalität und Transplantatüberleben. Die angeführten Studien waren jedoch nicht auf die Validierung des Surrogats ausgerichtet. Sowohl den Ausführungen im Dossier, als auch der mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten systematischen Literaturrecherche, liegt keine geeignete Methodik zur Validierung eines Surrogatparameters zugrunde. Insbesondere fehlen Auswertungen und Studienergebnisse zu der Fragestellung, ob ein Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf patientenrelevante Endpunkte ersetzen kann.

Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, inwieweit dem IQWiG bezüglich der Einschätzung zur Validität der GFR als Surrogat gefolgt werden soll. Zudem war zu klären, ob die Nierenfunktion, gemessenen anhand der GFR, einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als solcher in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen wäre. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Angaben enthalten, zudem wurde dieser Punkt in den Stellungnahmen adressiert. Die Organisationen des G-BA vertreten hierzu die folgenden unterschiedlichen Positionen:

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) sind der Ansicht, dass die vorgelegten Daten mit ausreichender Sicherheit zeigen, dass die GFR ein starker Prädiktor für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist, allerdings erkennen die beiden Organisationen an, dass Unklarheiten darüber bestehen, wie man die beobachteten Unterschiede in den Mittelwertdifferenzen der cGFR für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Mortalität quantifizieren soll und wie relevant die beobachteten Unterschiede für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind. Da im Beobachtungszeitraum kein Unterschied bezüglich der Endpunkte Transplantatüberleben, und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gezeigt werden konnte, schätzen DKG und KBV das Ausmaß des beobachteten Unterschieds maximal als gering ein. KBV und DKG sind ebenso der Auffassung, dass die GFR als das Maß für die Nierenfunktion, in der konkreten Therapiesituation, die der Anwendung von Belatacept zugrunde liegt, direkt patientenrelevant ist und als Endpunkt in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen ist. Da sich allerdings in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein relevanter Unterschied zeigt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Aspekt ebenfalls als maximal gering bewertet.

Dem gegenüber stehend ist der GKV-Spitzenverband der Ansicht, dass die GFR keine zusätzlichen Informationen liefert, die nicht schon in den patientenrelevanten Endpunkten Transplantatüberleben und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität abgebildet sind. Der GKV-Spitzenverband sowie die Patientenvertretung sind der Auffassung, dass die Nierenfunktion, gemessenen anhand der GFR, nicht als ein per se patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten ist. Die GFR wird für die Nutzenbewertung als Surrogat gewertet, das verwendet werden kann, sofern die Validität des Surrogats nachgewiesen worden ist.

Als Konsequenz für den Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Endpunkt „Nierenfunktion (cGFR)“ zwar dargestellt, jedoch wird angemerkt, dass dieser Endpunkt kein entscheidungsrelevanter Faktor für das Bewertungsergebnis darstellt, weil die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auch bei Einschluss dieses Endpunktes unverändert bliebe. Darüber hinaus finden die Studienergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) - als Determinante der Nierenfunktionsstörung - durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ Einzug in die Nutzenbewertung.

Ausgehend hiervon ist der G-BA zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil 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.

Begründung:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:

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

Dementsprechend wurden diese Kriterien bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Belatacept angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

1. Als Vergleichstherapie kommen Arzneimittelanwendungen in Betracht, die für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach erfolgter Nierentransplantation in Erwachsenen

zugelassen sind. Dies ist zutreffend für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Basiliximab, Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus, Azathioprin und Mycophenolsäure.

2. Kommt nicht in Betracht.
3. Es liegen keine Beschlüsse zum patientenrelevanten Nutzen vor.
4. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gehören Ciclosporin und Tacrolimus zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Von der Evidenzlage ausgehend sind beide Wirkstoffe vergleichbar.
5. Ciclosporin ist von der Festbetragsregelung umfasst und ist somit als die wirtschaftlichere Therapieoption zu wählen.

2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Nutzenbewertung liegen 2 Studien mit hoher Aussagekraft zugrunde. Bei der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien zeigte sich eine starke Heterogenität auf Endpunktebene. Da sich die beiden Studien insbesondere hinsichtlich der Spenderkriterien unterscheiden, wurde in der Nutzenbewertung des IQWiG eine Aufspaltung in Patientengruppen nach Spenderkriterium vorgenommen, d.h. für die betreffenden Endpunkte mit Heterogenität in der Meta-Analyse, werden getrennte Aussagen für die Gruppe der Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien und die Gruppe der Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien gemacht.

Abweichend hiervon hält es der G-BA für sinnvoll, beide Patientengruppen im Zuge der Nutzenbewertung separat zu betrachten, da sich die Studienpopulation der BENEFIT-Studie und die der BENEFIT-EXT-Studie erheblich voneinander unterscheiden. Dabei findet insbesondere Berücksichtigung, dass die Studienpopulation der BENEFIT-Studie, hinsichtlich der Patientencharakteristika und Spenderkriterien, als nur bedingt repräsentativ für die entsprechende europäische Patientenpopulation eingeschätzt wird. Im Gegensatz dazu wird von der Studienpopulation der BENEFIT-EXT-Studie angenommen, eher die europäische Patientenpopulation abzubilden (s. auch *European public assessment report (EPAR) zu Nulojix*; Seite 61).

Somit werden den Aussagen zum Zusatznutzen die Ergebnisse einer Einzelstudie zugrunde gelegt, weshalb bezüglich der Ergebnissicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen auf z.B. einen Zusatznutzen möglich ist.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belatacept wie folgt bewertet:

- a) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten.

Für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Auf der Ebene der Endpunkte ergibt sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie „Morbidity“ für den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ sowie in der Kategorie „Nebenwirkungen“ für die Endpunkte „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ und „Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“.

Die Auswertung der Ergebnisse der BENEFIT-Studie zur Nierenfunktion (cGFR) zeigt, unter Verwendung der *Chronic Kidney Disease (CKD)*-Stadieneinteilung, nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten einen geringeren Anteil von Patienten mit einer Niereninsuffizi-

enz im CKD-Stadium 4 oder 5 unter der Behandlung mit Belatacept, als unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird mit „gering“ quantifiziert, da eine moderate Verbesserung erreicht wird.

Nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten traten im Belatacept-Arm der Studie weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zum Studienarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf. Zudem kam es seltener zu einem Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird für beide Endpunkte jeweils mit „gering“ quantifiziert, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht wird. Bei einer relevanten Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen kommt grundsätzlich auch ein höheres Ausmaß des Zusatznutzens in Betracht. In diesem Fall wird jedoch die Effektstärke als nicht hinreichend hoch erachtet, als dass von einer relevanten Vermeidung ausgegangen werden kann.

Hinsichtlich der weiteren Endpunkte, die dieser Nutzenbewertung aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugrunde liegen, ergeben sich keine weiteren Unterschiede im Nutzen zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenscore psychische Gesundheit zugunsten von Belatacept vor, aufgrund der Größe des Effekts kann jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95%-Konfidenzintervall für diesen Score liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges'g), so dass ein Zusatznutzen von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung zusammenfassend mit „gering“ quantifiziert. Ausschlaggebend für diese Bewertung sind die Ergebnisse auf Endpunktebene zur „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“, „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ und „Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“, die eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens nach § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufzeigen. Eine Abwägungsentscheidung war nicht erforderlich.

b) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten.

Für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Auf Endpunktebene ergibt sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie „Morbidität“ für den Endpunkt „Niereninsuffizienz mit CKD-Stadium 4/5“.

In der BENEFIT-EXT Studie war der Anteil an Patienten mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten unter Belatacept geringer als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird mit „gering“ quantifiziert, da eine moderate Verbesserung erreicht wird.

Hinsichtlich der weiteren Endpunkte, die dieser Nutzenbewertung aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugrunde liegen, ergeben sich keine weiteren Unterschiede im Nutzen zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Le-

bensqualität liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenscore körperliche Gesundheit zugunsten von Belatacept vor, aufgrund der Größe des Effekts kann jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95%-Konfidenzintervall für diesen Score liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges'g), so dass ein Zusatznutzen von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung zusammenfassend mit „gering“ quantifiziert. Ausschlaggebend für diese Bewertung ist das Ergebnis auf Endpunktebene zur „Niereninsuffizienz mit CKD-Stadium 4/5“, welches eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens nach § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufzeigt. Eine Abwägungsentscheidung war nicht erforderlich.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Belatacept findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Belatacept einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da die Studienpopulationen der beiden zugrunde liegenden Studien - BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studie -, als nur bedingt repräsentativ für die deutsche Patientenpopulation eingeschätzt werden. Dabei findet insbesondere das ungewöhnlich junge Alter der Transplantatempfänger in der BENEFIT-Studie Berücksichtigung. Es wird daher von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland ausgegangen.

Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzenden allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von 3 Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Belatacept erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer 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). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Belatacept aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.3 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die offene Formulierung zum Anwendungsgebiet von Belatacept erlaubt ggf. auch eine Behandlung mit Belatacept nach Therapieumstellung von einer anderen immunsuppressiven Therapie. Das in der Fachinformation angegebene Therapieschema beschreibt jedoch lediglich die Initiierung der Belatacepttherapie mit bzw. nach der Transplantation. Zur Klärung des Zulassungsstatus hat das IQWiG das BfArM kontaktiert, welches bestätigte, dass die Zulassungsunterlagen eine Therapieumstellung nicht begründen.

Daher wird im Beschluss des G-BA der Passus aufgenommen, dass die Anwendung von Belatacept beschränkt ist auf die Initialtherapie bei Patienten mit De-novo-Nierentransplantation und nicht auf Patienten nach Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum auf Belatacept.

Darüber hinaus sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

2.5 Therapiekosten

Auf eine gesonderte Darstellung der Dosierung in der Einleitungsphase wurde verzichtet und zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten die Dosierung in der Erhaltungsphase zugrunde gelegt.

Bei körpergewichtsadaptierter Dosierung wurde für die Berechnung ein Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009) verwendet.

Bei der Kostenermittlung für die Wirkstoffe Ciclosporin A und Prednisolon wurde der Festbetrag zugrunde gelegt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Belatacept hat mit Schreiben vom 7. März 2011, eingegangen am 9. März 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. April 2011 statt.

Der Wirkstoff Belatacept wurde am 15. Juli 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit ge-

prüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Schreiben vom 14. Juli 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 20. Januar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit fand am 6. Oktober 2011 statt. Das abschließende Dossier wurde am 16. Januar 2012 vom pharmazeutischen Unternehmer fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Belatacept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. April 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. April 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Mai 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juni 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	4. April 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. Mai 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Juni 2012 19. Juni 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juli 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Beschluss

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 – über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Vom 5. Juli 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittelrichtlinie) in der Fassung 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 [BAnz-Nr. 49a vom 31. März 2009], zuletzt geändert am T. Monat JJJJ [BAnz-Nr. XX (S. XX XXX)], wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Belatacept wie folgt ergänzt:

Belatacept

Beschluss vom: 5. Juli 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

b) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten.

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Risikoreduktion (ARR) ¹	p-Wert
	Belatacept vs. Ciclosporin A		
Mortalität			
Gesamtmortalität	RR 0,65 [0,30; 1,42]	4,4 % vs. 6,8 %	0,289
Morbidität			
Transplantatverlust	RR 0,88 [0,37; 2,12]	4,0 % vs. 4,5 %	0,826
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	RR 0,70 [0,40; 1,25]	8,0 % vs. 11,3 %	0,245
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	RR 0,90 [0,40; 1,99]	4,9 % vs. 5,4 %	0,826
Kombinierter Endpunkt: kardioresnale Erkrankungen	RR 0,90 [0,54; 1,52]	10,6 % vs. 11,8 %	0,769
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5	RR 0,49 [0,29; 0,82] ²	10,0 % vs. 20,5 % ARR = 10,5 % ²	0,005 ²
Nierenfunktion (cGFR)	Mittelwertdifferenz 21,40 ml/min/1,73m ² [16,18; 26,62] ³		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Summenscore körperliche Gesundheit (SF-36)	Hedges'g 0,18 [-0,01; 0,38] ⁴		0,070 ²
Summenscore psychische Gesundheit (SF-36)	Hedges'g 0,22 [0,03; 0,42] ⁴		0,027 ²
Nebenwirkungen			
Gesamtraten UE	RR 1,00 [0,99; 1,02]	99,6 % vs. 99,1 %	0,577

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Risikoreduktion (ARR) ¹	p-Wert
	Belatacept vs. Ciclosporin A		
Gesamtrate SUE	RR 0,85 [0,74; 0,99]	58,0 % vs. 67,9 % ARR = 9,9 %	0,031
Abbrüche wegen UE	RR 0,51 [0,28; 0,90]	7,1 % vs. 14,0 % ARR = 6,9 %	0,018
Posttransplantations- lymphoproliferative Erkrank- ung	RR 1,91 [0,20; 18,46]	0,9 % vs. 0,5 %	0,639
Post-Transplant Diabetes Mellitus	RR 0,59 [0,29; 1,21]	6,5 % vs. 11,1 %	0,154
Malignitäten	RR 0,81 [0,36; 1,85]	4,4 % vs. 5,4 %	0,647
Infektionen	RR 1,03 [0,94; 1,13]	81,9 % vs. 79,6 %	0,583

¹ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

² eigene Berechnung

³ Daten aus dem Dossier

⁴ Standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes.

Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, ARR= Absolute Risikoreduktion, UE = Unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, CKD = *Chronic Kidney Disease*

b) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten.

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Risikoreduktion (ARR) ¹	p-Wert
	Belatacept vs. Ciclosporin A		
Mortalität			
Gesamtmortalität	RR 0,93 [0,48; 1,80]	8,6 % vs. 9,2 %	0,839
Morbidität			
Transplantatverlust	RR 0,96 [0,55; 1,67]	12,0 % vs. 12,5 %	0,916

Endpunkt	Effektschätzer / [95 %-KI]	Ereignisanteil / Absolute Risikoreduktion (ARR) ¹	p-Wert
	Belatacept vs. Ciclosporin A		
Kombinierter Endpunkt: Patienten- und Transplantatüberleben	RR 0,88 [0,57; 1,35]	17,7 % vs. 20,1 %	0,583
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	RR 0,67 [0,27; 1,69]	4,0 % vs. 6,0 %	0,476
Kombinierter Endpunkt: kar- diorenale Erkrankungen	RR 0,91 [0,60; 1,39]	18,9 % vs. 20,7 %	0,720
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5	RR 0,62 [0,45; 0,84] ²	27,1 % vs. 44,1 % ARR = 17,0 % ³	0,0022 ³
Nierenfunktion (cGFR)	Mittelwertdifferenz 10,70 ml/min/1,73m ² [5,32; 16,08] ⁴		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Summenscore körperliche Gesundheit (SF-36)	Hedges'g 0,25 [0,02; 0,48] ⁵		0,034 ²
Summenscore psychische Gesundheit (SF-36)	Hedges'g 0,04 [-0,19; 0,27] ⁵		0,716 ²
Nebenwirkungen			
Gesamtraten UE	RR 0,99 [0,98; 1,01]	99,4 % vs. 100 %	0,356
Gesamtrate SUE	RR 1,00 [0,90; 1,11]	79,4 % vs. 79,3 %	1,000
Abbrüche wegen UE	RR 0,86 [0,58; 1,27]	20,6 % vs. 23,9 %	0,500
Posttransplantations- lymphoproliferative Erkrankung	RR 4,78 [0,67; 34,21]	1,7 % vs. 0,0 %	0,079
Post-Transplant Diabetes Mellitus	RR 1,03 [0,48; 2,20]	9,6 % vs. 9,3 %	0,994
Malignitäten	RR 0,83 [0,44; 1,58]	8,6 % vs. 10,3 %	0,588
Infektionen	RR 1,00 [0,91; 1,10]	82,3 % vs. 82,1 %	1,000

¹ Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

² eigene Berechnung

³ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

⁴ Daten aus dem Dossier

⁵ Standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes.

Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, ARR= Absolute Risikoreduktion, UE = Unerwünschtes Ereignis, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, CKD = *Chronic Kidney Disease*

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten.

Anzahl: 1847 - 2123 Patienten

b) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten.

Anzahl: 1098 - 1262 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Anwendung von Belatacept ist beschränkt auf Patienten mit De-novo-Nierentransplantation. Von der Anwendung nicht umfasst ist eine Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum bei nieren-transplantierten Patienten

4. Therapiekosten

Zur Ermittlung der Therapiekosten wird die Dosierung der Erhaltungsphase zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Belatacept	alle 4 Wochen	kontinuierlich	13	13
Mycophenolatmofetil	kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ciclosporin A	kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Mycophenolatmofetil	kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Flaschen/Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Flaschen/Tabletten) ²
zu bewertendes Arzneimittel			
Belatacept	250 mg	2	26
Mycophenolatmofetil	500 mg	250	1460
Prednisolon	5 mg	100	365
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ciclosporin A	50 mg	100	365
	100 mg	100	730
Mycophenolatmofetil	500 mg	250	1460
Prednisolon	5 mg	100	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel			
Belatacept	250 mg	1598,77 €	1395,44 € [2,05 € ⁴ ; 201,28 € ⁵]
Mycophenolatmofetil	500 mg	527,99 €	460,45 € [2,05 € ⁴ ; 65,49€ ⁵]
Prednisolon	5 mg	14,61 € ³	12,23 € [2,05 € ⁴ ; 0,33 € ⁵]
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ciclosporin A	50 mg	236,89 € ³	216,93 € [2,05 € ⁴ ; 17,91 € ⁵]
	100 mg	471,99 € ³	433,44 € [2,05 € ⁴ ; 36,50 € ⁵]
Mycophenolatmofetil	500 mg	527,99 €	460,45 € [2,05 € ⁴ ; 65,49€ ⁵]
Prednisolon	5 mg	14,61 € ³	12,23 € [2,05 € ⁴ ; 0,33 € ⁵]

¹ jeweils größte Packung

³ Festbetrag

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 01.06.2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Belatacept	18140,72 €
Mycophenolatmofetil	2689,03 €
Prednisolon	44,64 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ciclosporin A	3955,91 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Mycophenolatmofetil	2689,03 €
Prednisolon	44,64 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Juli 2012 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 5. Juli 2015 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Januar 2012 ein Dossier zum Wirkstoff Belatacept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2011 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil 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.

Begründung:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:

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

Dementsprechend wurden diese Kriterien bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Belatacept angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

1. Als Vergleichstherapie kommen Arzneimittelanwendungen in Betracht, die für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach erfolgter Nierentransplantation in Erwachsenen zugelassen sind. Dies ist zutreffend für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Basiliximab, Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus, Azathioprin und Mycophenolsäure.
2. Kommt nicht in Betracht.

3. Es liegen keine Beschlüsse zum patientenrelevanten Nutzen vor.
4. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gehören Ciclosporin und Tacrolimus zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Von der Evidenzlage ausgehend sind beide Wirkstoffe vergleichbar.
5. Ciclosporin ist von der Festbetragsregelung umfasst und ist somit als die wirtschaftlichere Therapieoption zu wählen.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Nutzenbewertung liegen 2 Studien mit hoher Aussagekraft zugrunde. Bei der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien zeigte sich eine starke Heterogenität auf Endpunktebene. Da sich die beiden Studien insbesondere hinsichtlich der Spenderkriterien unterscheiden, wurde in der Nutzenbewertung des IQWiG eine Aufspaltung in Patientengruppen nach Spenderkriterium vorgenommen, d.h. für die betreffenden Endpunkte mit Heterogenität in der Meta-Analyse, werden getrennte Aussagen für die Gruppe der Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien und die Gruppe der Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien gemacht.

Abweichend hiervon hält es der G-BA für sinnvoll, beide Patientengruppen im Zuge der Nutzenbewertung separat zu betrachten, da sich die Studienpopulation der BENEFIT-Studie und die der BENEFIT-EXT-Studie erheblich voneinander unterscheiden. Dabei findet insbesondere Berücksichtigung, dass die Studienpopulation der BENEFIT-Studie, hinsichtlich der Patientencharakteristika und Spenderkriterien, als nur bedingt repräsentativ für die entsprechende europäische Patientenpopulation eingeschätzt wird. Im Gegensatz dazu wird von der Studienpopulation der BENEFIT-EXT-Studie angenommen, eher die europäische Patientenpopulation abzubilden (s. auch *European public assessment report (EPAR) zu Nulojix*; Seite 61).

Somit werden den Aussagen zum Zusatznutzen die Ergebnisse einer Einzelstudie zugrunde gelegt, weshalb bezüglich der Ergebnissicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen auf z.B. einen Zusatznutzen möglich ist.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belatacept wie folgt bewertet:

- a) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten.

Für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Auf der Ebene der Endpunkte ergibt sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie „Morbidity“ für den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ sowie in der Kategorie „Nebenwirkungen“ für die Endpunkte „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ und „Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“.

Die Auswertung der Ergebnisse der BENEFIT-Studie zur Nierenfunktion (cGFR) zeigt, unter Verwendung der *Chronic Kidney Disease (CKD)*-Stadieneinteilung, nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten einen geringeren Anteil von Patienten mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 unter der Behandlung mit Belatacept, als unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird mit „gering“ quantifiziert, da eine moderate Verbesserung erreicht wird.

Nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten traten im Belatacept-Arm der Studie weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zum Studienarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf. Zudem kam es seltener zu einem Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird für beide Endpunkte jeweils mit „gering“ quantifiziert, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht wird. Bei einer relevanten Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen kommt grundsätzlich auch ein höheres Ausmaß des Zusatznutzens in Betracht. In diesem Fall wird jedoch die Effektstärke als nicht hinreichend hoch erachtet, als dass von einer relevanten Vermeidung ausgegangen werden kann.

Hinsichtlich der weiteren Endpunkte, die dieser Nutzenbewertung aus den Kategorien Mortalität, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugrunde liegen, ergeben sich keine weiteren Unterschiede im Nutzen zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenscore psychische Gesundheit zugunsten von Belatacept vor, aufgrund der Größe des Effekts kann jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95%-Konfidenzintervall für diesen Score liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges'g), so dass ein Zusatznutzen von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung zusammenfassend mit „gering“ quantifiziert. Ausschlaggebend für diese Bewertung sind die Ergebnisse auf Endpunktebene zur „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“, „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ und „Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“, die eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens nach § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufzeigen. Eine Abwägungsentscheidung war nicht erforderlich.

b) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten.

Für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Auf Endpunktebene ergibt sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie „Morbidity“ für den Endpunkt „Niereninsuffizienz mit CKD-Stadium 4/5“.

In der BENEFIT-EXT Studie war der Anteil an Patienten mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten unter Belatacept geringer als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird mit „gering“ quantifiziert, da eine moderate Verbesserung erreicht wird.

Hinsichtlich der weiteren Endpunkte, die dieser Nutzenbewertung aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugrunde liegen, ergeben sich keine weiteren Unterschiede im Nutzen zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenscore körperliche Gesundheit zugunsten von Belatacept vor, aufgrund der Größe des Effekts kann jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95%-Konfidenzintervall für diesen Score liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges'g), so dass ein Zusatznutzen von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung zusammenfassend mit „gering“ quantifiziert. Ausschlaggebend für diese Bewertung ist das Ergebnis auf Endpunktebene zur „Niereninsuffizienz mit CKD-Stadium 4/5“, welches eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens nach § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufzeigt. Eine Abwägungsentscheidung war nicht erforderlich.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Belatacept findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Belatacept einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da die Studienpopulationen der beiden zugrunde liegenden Studien - BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studie -, als nur bedingt repräsentativ für die deutsche Patientenpopulation eingeschätzt werden. Dabei findet insbesondere das ungewöhnlich junge Alter der Transplantatempfänger in der BENEFIT-Studie Berücksichtigung. Es wird daher von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland ausgegangen.

Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzenden allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von 3 Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Belatacept erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer 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). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Belatacept aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die offene Formulierung zum Anwendungsgebiet von Belatacept erlaubt ggf. auch eine Behandlung mit Belatacept nach Therapieumstellung von einer anderen immunsuppressiven Therapie. Das in der Fachinformation angegebene Therapieschema beschreibt jedoch lediglich die Initiierung der Belatacepttherapie mit bzw. nach der Transplantation. Zur Klärung des Zulassungsstatus hat das IQWiG das BfArM kontaktiert, welches bestätigte, dass die Zulassungsunterlagen eine Therapieumstellung nicht begründen.

Daher wird im Beschluss des G-BA der Passus aufgenommen, dass die Anwendung von Belatacept beschränkt ist auf die Initialtherapie bei Patienten mit De-novo-Nierentransplantation und nicht auf Patienten nach Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum auf Belatacept.

Darüber hinaus sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

2.2.4 Therapiekosten

Auf eine gesonderte Darstellung der Dosierung in der Einleitungsphase wurde verzichtet und zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten die Dosierung in der Erhaltungsphase zugrunde gelegt.

Bei körpergewichtsadaptierter Dosierung wurde für die Berechnung ein Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009) verwendet.

Bei der Kostenermittlung für die Wirkstoffe Ciclosporin A und Prednisolon wurde der Festbetrag zugrunde gelegt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belatacept - Gemeinsamer Bundesausschuss... Page 1 of 2



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belatacept

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Belatacept
- **Handelsname:** Nulojix®
- **Therapeutisches Gebiet:** Nierentransplantation
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.04.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.05.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

• Stellungnahme-Verfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.05.2012
- **Mündliche Anhörung:** 29.05.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Belatacept - 2011-07-15-D-011*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(135.0 kB, Word\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzen-organisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.05.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Belatacept - 2011-07-15-D-011*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 29.05.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 22.05.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 29.05.2012 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Belatacept**

Stand: 23.05.12

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.05.2012
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	06.05.2012
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	07.05.2012
Novartis Pharma GmbH	07.05.2012
Hr. Prof. Dr. Budde	07.05.2012
Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG)	07.05.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Frau Dr. Harler Frau Dr. Modell Herr Neugebauer Frau Plesnila-Frank	18.05.2012
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und für die Deutsche Transplantationsgesellschaft	Hr. Prof. Dr. Krämer	22.05.2012
Verband forschender Arzneimittelhersteller	Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios	22.05.2012
Novartis Pharma GmbH	Fr. Langsdorf Fr. Utzmann	18.05.2012
Charité Berlin	Hr. Prof. Dr. Budde	07.05.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	07.05.2012
Stellungnahme zu	Belatacept (Nulojix®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

	Hintergrund: Beschreibung der ECD-Population	Kurze Erläuterung, warum es einen speziellen medizinischen Bedarf bei Patienten mit Nieren von Spendern mit erweiterten Kriterien (ECD) bezüglich der Immunsuppression gibt.
1	Stellung der Nierenfunktion nach Transplantation	Darstellung, warum die Nierenfunktion (gemessen als berechnete glomeruläre Filtrationsrate [cGFR]) ein valider Surrogatendpunkt für das Langzeitüberleben der Niere und ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Der robuste Zusammenhang von Nierenfunktion und langfristigem Transplantatüberleben wird anhand neuer Daten belegt (strukturierte Literaturrecherche; weitere Belege)
2	Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin bei Empfängern von ECD-Nieren	Darstellung des Zusatznutzens von Belatacept in Vergleich zu Ciclosporin in der ECD-Population. Belatacept kann zeigen, dass es einen Zusatznutzen in dieser Patientenpopulation aufweist, basierend <ul style="list-style-type: none"> • auf den statistisch signifikanten besseren Erhalt der Nierenfunktion über 36 Monate gegenüber Ciclosporin sowie • auf der besseren Lebensqualität der ECD-Patienten unter Belatacept (gemessen anhand des SF-36).
	Vorgeschlagene Änderung:	Anerkennung eines Zusatznutzens von Belatacept gegenüber Ciclosporin für die ECD-Patientenpopulation

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3-5	<p><i>Analyse des IQWiG:</i></p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen von Belatacept beschränkt auf die Patientenpopulation mit Transplantaten von Spendern nach Standardkriterien (SCD-Population) basierend auf Verträglichkeits- bzw. Sicherheitsendpunkten. Im Ergebnis attestiert das IQWiG Belatacept einen <i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i> in der SCD-Population. Für die Patientenpopulation mit Transplantaten von Spendern sogenannter erweiterter Kriterien (ECD-Population) konnte das IQWiG keinen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin anhand der gewählten Endpunkte feststellen. Dies liegt vor allem an dem Ausschluss des Endpunktes Nierenfunktion aus der Nutzenbewertung.</p> <p><i>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</i></p> <p>In den folgenden Abschnitten wollen wir zu einigen Aussagen des IQWiG Stellung nehmen und liefern Nachweise, die</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. den Wert der Nierenfunktion als validen Surrogatparameter für das Langzeitüberleben der Niere und 2. den Vorteil von Belatacept gegenüber Ciclosporin auch in der ECD-Population basierend auf der Nierenfunktion <p>belegen. Kurz soll im folgenden die Besonderheit der sog. ECD-Population beschrieben werden.</p>	

Hintergrund zur ECD-Population

Ausgelöst durch die jahrelange Knappheit von Spenderorganen für die Nierentransplantation werden inzwischen vermehrt sogenannte Nieren mit erweiterten Kriterien (ECD) transplantiert, bei denen das Risiko suboptimaler Ergebnisse (vor allem eine schlechtere Transplantatfunktion und kürzere Transplantatüberlebenszeit) erhöht ist. Diese Ergebnisse sind zum einen zurückzuführen auf die ECD-Nieren (ältere oder vorerkrankte Spender), zum anderen auf die Patienten, die diese Nieren überwiegend erhalten, nämlich ältere Empfänger, die ebenfalls Komorbiditäten zur Zeit der Transplantation aufweisen. Für 2011 weist die Deutsche Stiftung Organtransplantation aus, dass beinahe der Hälfte aller Organspender über 55 Jahre alt waren, mit steigender Tendenz. [1] Langzeit-Organ- und Patientenüberleben sind bei den Empfängern dieser Transplantate unter den üblichen immunsuppressiven Therapien auffallend niedriger als bei den Empfängern von Standardnieren (SCD-Population): 5-Jahres Organ- und Patientenüberleben bei ECD-Empfängern sind 55% bzw. 69%, während diese Werte bei den SCD-Empfängern (ohne Lebendspender) 70% bzw. 83% sind (Daten aus USA [2]). Diese Patienten zeigen prinzipiell auch ein höheres kardiovaskuläres Risiko. [3]

Gemäß der Analyse des IQWiG lassen sich die Kriterien für Standard Criteria Donors und Extended Criteria Donors für Deutschland nicht genau quantifizieren (siehe S. 65 der Belatacept Nutzenbewertung), jedoch anhand des Alters der potentiellen Empfänger abschätzen. Demnach entsprechen ca. 37% der Zielpopulation den ECD-Kriterien, dies sind ca. 1.050 de-novo nieren-transplantierte Patienten pro Jahr in Deutschland. Es ist davon auszugehen, dass diese Population in den nächsten Jahren weiter steigen wird.

Die ECD-Population wird selten in klinischen Zulassungsstudien untersucht, da sie ein höheres Risiko für „schlechte“ Outcomes hat. Bristol-Myers Squibb folgte in seinem klinischen Studienprogramm für Belatacept den Forderungen der Transplantationsmediziner sowie der Zulassungs- und Erstattungsbehörden nach einem Studiendesign, welches die tatsächliche medizinische Praxis reflektiert. Neben der BENEFIT-Studie wurde demnach BENEFIT-EXT (n=543) durchgeführt, die erste globale randomisierte klinische Studie (RCT) speziell in dieser Hochrisikopopulation.

S. 15,
S. 41,
S. 57-
61

1. Der Erhalt der Nierenfunktion nach Transplantation

Die Funktion der transplantierten Niere wird üblicherweise mit unterschiedlichen Methoden gemessen, des Serumkreatinins, der Kreatinin-Clearance oder der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Transplant-Funktion etabliert sich in den ersten Wochen nach Transplantation und erreicht bei der Mehrzahl der Patienten ein frühes steady state (gewöhnlich bei ca. 60% der Spenderniere). Die Nierenfunktion wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst, vor allem von Spendercharakteristiken wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit oder Bluthochdruck bei ECD-Nieren; gemäß ihrer eingeschränkten Qualität im Vergleich zu SCD-Nieren, sind diese Nieren meist von Anfang an mit einer niedrigeren GFR verbunden. [4]

Definition der erweiterten Kriterien in der BENEFIT-EXT-Studie:

- Spenderalter ≥ 60 Jahre
- Spenderalter 50 bis 59 Jahre und zusätzliche Begleiterkrankungen (≥ 2 der folgenden: Schlaganfall als Todesursache, Hypertonie, Serumkreatinin $> 1,5$ mg/dl)
- Spende nach Herztod
- Erwartete kalte Ischämiezeit ≥ 24 Stunden

Der Erhalt der Nierenfunktion einer transplantierten Niere ist sehr wichtig, da das Versiegen der Nierenfunktion gleichbedeutend ist mit dem Transplantatverlust. Funktionaler Transplantatverlust wird definiert als berechnete glomeruläre Filtrationsrate (cGFR) < 15 ml/min/1,73m²; bei diesen Werten ist die Rückkehr an die Dialyse lebensnotwendig. Unter den derzeit gängigen immunsuppressiven Regimen entspricht der natürliche Verlauf einer transplantierten Niere einem progressiven Verlust der Nierenfunktion von ca. 2 ml/min/1,73m² pro Jahr. Je niedriger die Nierenfunktion am Anfang ist, desto schneller wird der Patient jenen Level der Nierenfunktion erreichen, der für das Transplantatüberleben mindestens notwendig ist. Dieser Zusammenhang ist von besonders hoher Relevanz für Patienten, die bereits ein weniger gut funktionierendes (ECD)-Organ erhalten haben.

Inzwischen gibt es robuste Daten zum Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und dem Langzeitergebnissen. Aus diesem Grund wird die Nierenfunktion üblicherweise als Surrogatendpunkt in klinischen Studien benutzt. Eine systematische Übersichtsarbeit zu 169 RCTs in der Nierentransplantation berichtet, dass in

knapp 80% der Studien die Nierenfunktion als Endpunkt benutzt wurde. [5]

a) Der Einfluss der Nierenfunktion gemessen anhand der GFR auf das Transplantatüberleben

Analyse des IQWiG:

Das IQWiG schließt den Endpunkt Nierenfunktion anhand der glomerulären Filtrationsrate (gemessene bzw. berechnete GFR) aus der Nutzenbewertung aus. Gemäß den Maßstäben des IQWiG ist die GFR kein patientenrelevanter Endpunkt sondern ein Surrogatparameter, der nicht ausreichend validiert sei. Die Nachweise, die von Bristol-Myers Squibb angeführt wurden, wurden seitens des IQWiG ausführlich bewertet (S. 57-61 der Belatacept-Nutzenbewertung) und wurden nicht als ausreichend angesehen, den Einschluss der GFR als patientenrelevanten Endpunkt oder validierten Surrogatendpunkt in die Nutzenbewertung zu begründen. Dabei wurden sowohl die fehlende systematische Vorgehensweise bei der Generierung der Evidenz als auch die unzureichenden Evidenzstufen der Nachweise kritisiert.

Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:

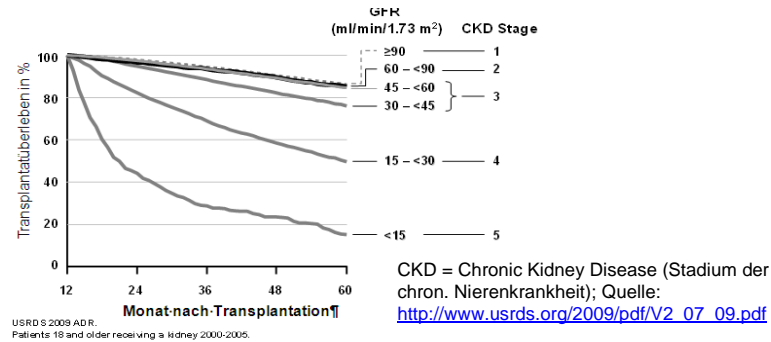
Der Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion 12 Monate nach Transplantation und den Langzeitergebnissen ist bereits vielfach anhand verschiedener Methoden nachgewiesen worden; dieser Zusammenhang ist besonders deutlich, wenn die Nierenfunktion auf unter 30 ml/min/1,73m² reduziert ist (Abb. 1). Bei einer GFR unter 30 spricht man auch von einem CKD Stadium von 4, welches bereits mit schweren Nierenfunktionseinschränkungen verbunden ist.

Validität der GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Nach Einschätzung des IQWiG handelt es sich bei der GFR nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt, sondern um einen Surrogatparameter. Voraussetzung für den Einschluss von Surrogatparametern in die Nutzenbewertung ist der im Dossier zu erbringende Nachweis zur Validität des Surrogats. Dabei ist mittels einer geeigneten Methodik hinreichend zu belegen, dass der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt ersetzt werden kann. Die Ausführungen hierzu im Dossier, und die zu diesem Punkt angeführten Studien, beschreiben eine Assoziation der GFR mit verschiedenen Endpunkten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Gesamtmortalität und Transplantatüberleben. Die angeführten Studien waren jedoch nicht auf die Validierung des Surrogats ausgerichtet. Sowohl den Ausführungen im Dossier, als auch der mit dieser Stellungnahme nachgereichten systematischen Literaturrecherche, liegt keine geeignete Methodik zur Validierung eines Surrogatparameters zugrunde. Insbesondere fehlen Auswertungen und Studienergebnisse zu der Fragestellung, ob ein Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf patientenrelevante Endpunkte ersetzen kann.

Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, inwieweit dem IQWiG bezüglich der Einschätzung zur Validität der GFR als Surrogat

Abb. 1: 5-Jahres Patienten- und Transplantatüberleben in Abhängigkeit der 1-Jahres Nierenfunktion gemessen als GFR



Um den ersten Kritikpunkt zu begegnen haben wir nun eine **systematische Literaturrecherche** durchgeführt, um so einer eventuellen Verzerrung bei der Literatursuche zu begegnen und evtl. neue Belege für die Validität der GFR als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte zu erhalten.

Die strukturierte Suche identifizierte 27 Studien, die bei erwachsenen Nierenempfängern den Zusammenhang zwischen der berechneten GFR (cGFR) nach Transplantation (bzw. ihre Veränderung) und den Langzeitergebnissen *Transplantatüberleben*, *Tod mit funktionierendem Organ* und *Patientenüberleben* untersuchten. Die Methodik der strukturierten Suche, die identifizierten Studien und die detaillierten Ergebnisse bitten wir aus dem noch vorläufigen Endbericht zur strukturierten Literatursuche zu entnehmen. [6]

An dieser Stelle sollen im Überblick die Ergebnisse der systematischen Recherche für den Zusammenhang zwischen cGFR und Transplantatüberleben (sog. *all-cause graft survival*) dargestellt werden; der Verlust des Transplantates ist ohne Zweifel als patientenrelevantes Ereignis anerkannt.

Von den identifizierten 27 Studien fokussieren 16 Studien auf diesen Zusammenhang (siehe Literaturverzeichnis [6a]-[6p]). Von diesen hatten 10 Studien mehr als 500 Patienten und 10 Studien beschrieben europäische Patientenpopulationen. 15 Studien zeigten ein retrospektives Studiendesign, eine Studie [6k] war pros-

gefolgt werden soll:

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) sind der Ansicht, dass die vorgelegten Daten mit ausreichender Sicherheit zeigen, dass die GFR ein starker Prädiktor für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist, allerdings erkennen die beiden Organisationen an, dass Unklarheiten darüber bestehen, wie man die beobachteten Unterschiede in den Mittelwertdifferenzen der cGFR für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Mortalität quantifizieren soll und wie relevant die beobachteten Unterschiede für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind. Da im Beobachtungszeitraum kein Unterschied bezüglich der Endpunkte Transplantatüberleben, und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gezeigt werden konnte, schätzen DKG und KBV das Ausmaß des beobachteten Unterschieds maximal als gering ein.

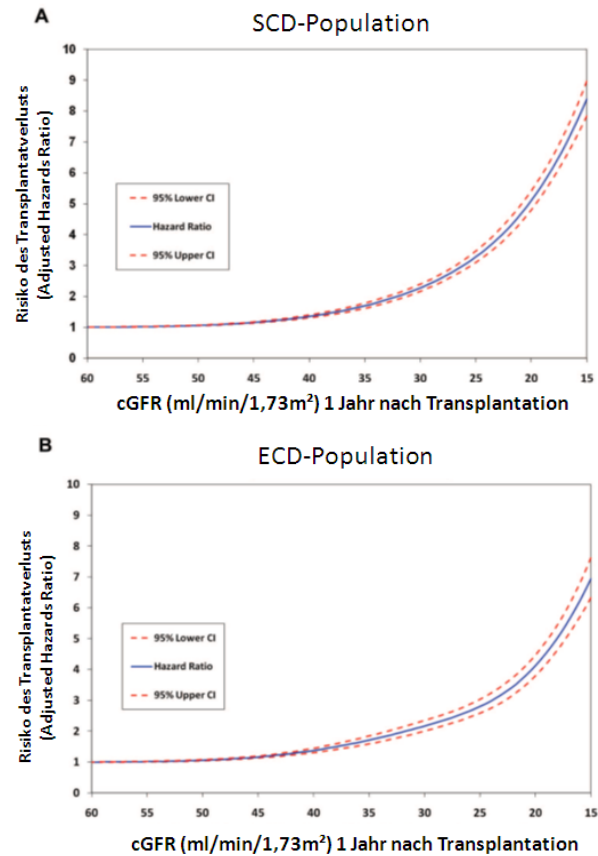
Dem gegenüber stehend ist der GKV-Spitzenverband der Ansicht, dass die GFR keine zusätzlichen Informationen liefert, die nicht schon in den patientenrelevanten Endpunkten Transplantatüberleben und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität abgebildet sind. Vom GKV-Spitzenverband sowie von der Patientenvertretung wird die GFR für die Nutzenbewertung als Surrogat gewertet, das verwendet werden kann, sofern die Validität des Surrogats nachgewiesen worden ist.

Als Konsequenz der unterschiedlichen Positionen für den Beschluss über die Nutzenbewertung von Belatacept wird der Endpunkt „Nierenfunktion (cGFR)“ zwar dargestellt, jedoch wird angemerkt, dass dieser

<p>pektiv angelegt. Die Studien untersuchten die cGFR und die Veränderung der cGFR zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation, von ca. 1-3 Monate bis zu 12 Monate nach Transplantation mit dem klaren Ergebnis, dass eine reduzierte cGFR nach 12 Monaten mit einem erhöhten Risiko für Transplantatverlust assoziiert ist (n=9 [6a, 6f, 6g, 6i, 6k, 6l, 6n, 6o, 6p]). Dieser Zusammenhang war umso deutlicher ausgeprägt, wenn die cGFR Werte unter 30 ml/min/1,73m² fielen.</p> <p>Darüberhinaus zeigte sich in allen multivariaten Analysen (n=8 [6a, 6e, 6g, 6j, 6k, 6l, 6m, 6n]), dass eine reduzierte cGFR ein signifikanter Risikofaktor für Transplantatverlust blieb, auch nachdem man andere Risikofaktoren berücksichtigt hatte. Die Korrelation zwischen cGFR und Transplantatverlust blieb ebenfalls nachweisbar in unterschiedlichen Patientengruppen, wie Empfängern von SCD oder ECD-Nieren, von Erwachsenen oder Kindern, in den USA oder Europa und war unabhängig von der immunsuppressiven Therapie.</p> <p>Bei dieser Recherche konnten keine Studien identifiziert werden, die die cGFR 3 Jahre nach Transplantation berücksichtigten. Jedoch legen die Ergebnisse nahe, dass der Effekt der 3-Jahres-cGFR konsistent oder sogar größer ist als die 12-Monats-cGFR bzgl. des Transplantatüberlebens.</p> <p>Auch diese Literaturrecherche erbrachte überwiegend retrospektive Datenbank- oder Patientenaktenanalysen. Jedoch basierte die Mehrzahl von Studien auf sehr großen Populationen und langen Beobachtungszeiten (bis zu 10 Jahren). Trotz der Kritik an retrospektiven Auswertungen scheint uns diese Analyse robust genug, um die cGFR als starken und unabhängigen Risikofaktor für den Transplantatverlust anzusehen.</p> <p>Validierung der Nierenfunktion als Prädiktor für das Transplantatüberleben in klinischen Studien</p> <p>Eine der in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien untersuchte die Aussagekraft der Nierenfunktion innerhalb einer RCT. [6n] In dieser Studie schätzten die Autoren den Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem Risiko des Transplantatverlusts ab, und zwar getrennt für die SCD und die ECD Population. Transplantatverlust wurde definiert als Rückkehr an die Dialyse oder Tod des Patienten. Die Untersuchung zeigte, dass sich das Risiko eines Transplantatverlustes exponentiell erhöht, wenn die cGFR Werte unter 30 ml/min/1,73m² fallen. Abb. 2 zeigt das Risiko („Harzards Ratio“) für den Trans-</p>	<p>Endpunkt kein entscheidungsrelevanter Faktor für das Bewertungsergebniss darstellt, weil die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auch bei Einschluss dieses Endpunktes unverändert bliebe.</p>
--	--

plantatverlust (Dialyse oder Tod) für die Jahre 1 bis 9 nach Transplantation einer SCD (A) oder ECD (B) Niere in Abhängigkeit von der cGFR 12 Monate nach Transplantation.

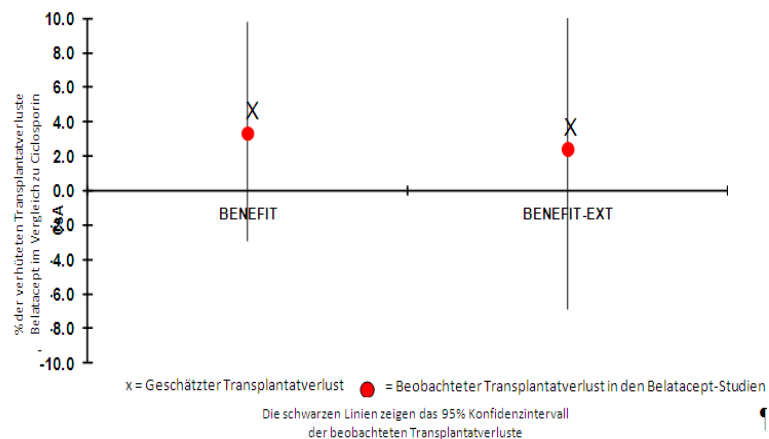
Abb. 2: Zusammenhang der cGFR 12 Monate nach Transplantation und dem Risiko des Transplantatverlusts



Quelle: [6n]

Basierend auf dieser Feststellung, schätzten die Autoren die Anzahl der erwarteten Transplantatverluste unter Belatacept drei Jahre nach der Transplantation und verglichen diese dann mit den tatsächlichen Werten aus der BENEFIT und BENEFIT-EXT Studie. Die vorhergesagten Werte waren sehr gut vergleichbar mit den tatsächlichen Werten aus den Studien nach drei Jahren (Abb. 3).

Abb. 3: Der verhütete geschätzte Transplantatverlust nach 3 Jahren ist nah an den beobachteten Werten aus BENEFIT und BENEFIT-EXT



Quelle: Daten aus [6n]; eigene Darstellung

Dieses Ergebnis (gute Übereinstimmung der vorhergesagten mit den tatsächlichen Transplantatverlusten basierend auf den 1-Jahres cGFR Werten), welches mit Daten aus RCTs generiert wurde, kann somit zur Validierung der Nierenfunktion als Surrogat für das Langzeittransplantatüberleben herangezogen werden.

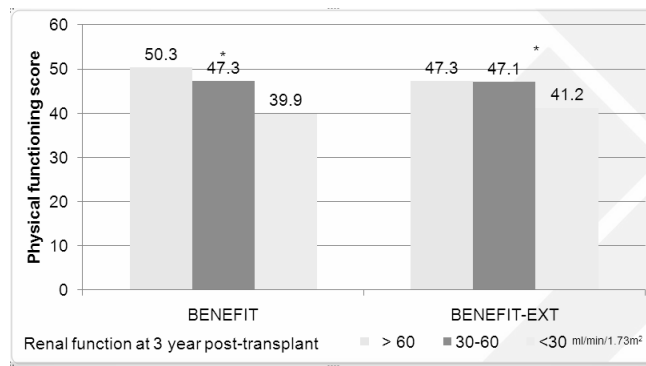
Zusätzlich zu dieser Validierung innerhalb einer klinischen Studie verglichen die Autoren die beobachteten und geschätzten Transplantatverluste anhand einer großen Datenbank (23.575 Transplantatempfänger). Die *Patient Outcomes in Renal Transplantation* (PORT) Studie zeigte ebenfalls eine gute prognostische Genauigkeit für diesen Zusammenhang. [7]

	<p>Die hier nochmals aufbereiteten Daten zusammen mit der Evidenz aus der systematischen Literaturrecherche bestätigen unserer Ansicht nach, dass ausreichend Belege existieren, die die Nierenfunktion als validen Surrogatendpunkt für das Langzeitüberleben des Transplantats bestätigen.</p> <p>b) Der Zusammenhang von Nierenfunktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL)</p> <p><i>Analyse des IQWiG:</i></p> <p>Das IQWiG sieht in der GFR einen Laborparameter, der nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden kann, da er nicht den in den Allgemeinen Methoden des IQWiG angegebenen Kriterien („wie ein Patient fühlt, seine Funktionen wahrnimmt oder überlebt“) entspricht.</p> <p><i>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</i></p> <p>Ein Sinnesorgan für das Funktionsvermögen der Nieren hat der Patient in der Tat nicht. Der Patient fühlt – in den meisten Fällen – nicht direkt, wie seine Niere arbeitet; auch ein schleichender Abfall in der GFR ist für den Patienten lange Zeit nicht spürbar. Jedoch können erste Symptome bei Unterschreitung einer GFR von 60ml/min/1,73m² auftreten (z.B. Bluthochdruck); bei Unterschreiten einer GFR von 30 treten obligat Symptome auf, auch wenn der Patient noch nicht vital bedroht ist und eine Nierenersatztherapie noch nicht indiziert ist.</p> <p>Die Nierenfunktion hat somit direkte Auswirkungen auf den Gesundheitszustand bzw. die Lebensqualität des betroffenen Patienten. Dass Patienten mit verminderter Nierenfunktion und Patienten, die dialysepflichtig sind, eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung geringere Lebensqualität haben, ist in der Literatur gut beschrieben (z.B. [8]). Ebenso, dass der Verlust der Nierenfunktion über die Zeit mit einer Verschlechterung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bei nierentransplantierten Patienten assoziiert ist. [9][10] Unterschreitet die Funktionsleistung der Niere (gemessen anhand der GFR) Werte von 30ml/min/1,73m², so kommt es zur Störung der Hämatopoese, zur Ansammlung von harnpflichtigen Substanzen, die durch die verringerte Nierenfunktion nicht ausgeschieden werden können, zu chronischen Störungen von Organfunktionen,</p>	<p>Einschätzung der Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Zu der Frage, ob die Nierenfunktion, gemessenen anhand der GFR, einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als solcher in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen wäre, vertreten die Organisationen des G-BA unterschiedliche Positionen:</p> <p>KBV und DKG sind der Auffassung, dass die GFR als das Maß für die Nierenfunktion, in der konkreten Therapiesituation, die der Anwendung von Belatacept zugrunde liegt, direkt patientenrelevant ist und als Endpunkt in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen ist. Da sich allerdings in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein relevanter Unterschied zeigt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Aspekt als maximal gering bewertet.</p> <p>Dem gegenüber stehend sind der GKV-Spitzenverband sowie die Patientenvertretung der Auffassung, dass die Nierenfunktion, gemessenen anhand der GFR, nicht als ein per se patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten ist. Die GFR wird für die Nutzenbewertung als Surrogat gewertet, das verwendet werden kann, sofern die Validität des Surrogats nachgewiesen worden ist.</p> <p>Als Konsequenz für den Beschluss über die Nutzen-</p>
--	---	--

und zu chronischen Entzündungen, die vom Patienten subjektiv als Symptome der Kraftlosigkeit (z.B. Mangel an Energie, Kurzatmigkeit, Schmerzen/Krämpfe) empfunden werden und einen geringen körperlichen Funktionsstatus widerspiegeln.

In einer post-hoc durchgeführten Analyse der Zulassungsstudien wurde der Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion (gemessen anhand der cGFR) und der körperlichen Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des *physical component summary [PCS] scores* des SF-36) jeweils 3 Jahre nach Transplantation untersucht. Eine GFR unterhalb von 30 ml/min/1.73m² war assoziiert mit PCS Scores, die um 6 – 8 Punkte niedriger waren als bei Patienten mit einer GFR >30. Dieser Unterschied ist vergleichbar mit dem Unterschied zwischen dialysepflichtigen und transplantierten Patienten und ist daher sowohl aus klinischer als auch aus Patientensicht in hohem Maße relevant. [11] Abb. 4 zeigt den Zusammenhang zwischen der cGFR und dem PCS Scores des SF-36 drei Jahre nach Transplantation.

Abb 4: Effekt der Nierenfunktion auf die körperliche Dimension der Lebensqualität (*Physical Functioning Scores*)



* Globaler F-Test, p 0.05

bewertung wird der Endpunkt „Nierenfunktion (cGFR)“ zwar dargestellt, jedoch wird angemerkt, dass dieser Endpunkt kein entscheidungsrelevanter Faktor für das Bewertungsergebnis darstellt, weil die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auch bei Einschluss dieses Endpunktes unverändert bliebe.

Darüber hinaus finden die Studienergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) - als Determinante der Nierenfunktionsstörung - durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ Einzug in die Nutzenbewertung.

	<p>Zusammenfassung und vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die derzeit niedrigen Raten von Transplantatverlust und Tod des Patienten in den ersten Jahren nach Transplantation machen es unmöglich, signifikante Unterschiede von Therapien bei diesen Endpunkten in RCTs innerhalb einer angemessenen Zeitspanne nachzuweisen. Aus diesem Grund werden in der Immunsuppression nach Nierentransplantation immer Surrogatendpunkte benötigt, die zuverlässig die zu erwartenden Langzeitergebnisse abbilden. Die Nierenfunktion ist genau so ein valider Surrogatendpunkt für das Langzeitüberleben der Niere, was innerhalb von RCTs prospektiv und durch andere Daten (Registerdaten) retrospektiv belegt wurde. Zusätzlich ist der Rückgang in der GFR auch korreliert mit der körperlichen Selbstwahrnehmung des Patienten, was in den Messungen zur Lebensqualität belegt werden konnte und was für die direkte Patientenrelevanz der GFR spricht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Nierenfunktion, gemessen als GFR, wird als patientenrelevanter Endpunkt bzw. als valider Surrogatendpunkt für das Langzeitüberleben des Organs in der Immunsuppression nach Nierentransplantation anerkannt.</p>	
S. 4/5	<p>2. Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin bei Empfängern von ECD-Nieren</p> <p><i>Analyse des IQWiG</i></p> <p>Für die Patientenpopulation mit Transplantaten von Spendern mit erweiterten Kriterien (ECD-Population) stellte das IQWiG keinen Zusatznutzen anhand der gewählten Endpunkte fest.</p> <p><i>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</i></p> <p>Das Ergebnis bzgl. der ECD-Population liegt u.E. vor allem daran, dass die Nierenfunktion als Endpunkt aus der Bewertung ausgeschlossen wurde (s.o.).</p> <p>Obwohl viele Fragen bezüglich der optimalen Behandlung von Empfängern von ECD-Spendernieren noch offen sind, wurde diese Patientenpopulation bislang</p>	

nicht ausführlich in klinischen Studien untersucht. BENEFIT-EXT ist die erste Phase-3-Zulassungsstudie, die in Empfängern von ECD Nieren durchgeführt wurde. Von den 543 randomisierten und transplantierten Patienten wurden 323 Patienten für 36 Monate mit Belatacept in einem *more intensive regimen* (MI), einem *low intensive regimen* (LI) oder mit Ciclosporin (CsA) behandelt. Über alle Vergleichsgruppen war das Transplantatüberleben ausgezeichnet (80% MI, 82% LI, 80% CsA). [12]

In den folgenden Abschnitten wollen wir gerne nochmals Daten von Belatacept in der zugelassenen LI-Dosierung im Vergleich zu CsA präsentieren, und zwar bezüglich der Nierenfunktion (teilweise in neuer Darstellung) und der Lebensqualität.

a) Ergebnisse aus BENEFIT-EXT bezüglich der Nierenfunktion

Um die Wirkung von Belatacept im Vergleich zu CsA auf die Nierenfunktion in der Zulassungsstudie BENEFIT-EXT so robust wie möglich zu charakterisieren, sollen folgende Daten präsentiert werden:

- i. berechnete GFR (cGFR) nach 36 Monaten
- ii. Änderung des cGFR von Monat 3 bis Monat 36 (Verlauf der Nierenfunktion; Bewertung anhand der Steigung (*slope*))
- iii. Anteil der Patienten mit einer berechneten GFR <30 ml/min/1,73m² nach 3 Monaten und 36 Monaten
- iv. Zeit bis zum Erreichen einer berechneten GFR <30 ml/min/1,73m², zum Verlust des Transplantats oder zum Tod.

In Übereinstimmung mit der Einschätzung des IQWiG werden alle Ausführungen auf die 36 Monats-Endpunkte begrenzt, da diese für die Fragestellung nach den Langzeiteffekten am relevantesten sind.

i. Nierenfunktion (cGFR) nach 36 Monaten

Wie bereits im Dossier zu Belatacept (Modul 4, 4.3.1.3.1.4) ausgeführt, wurde zwischen den Belatacept und den CsA-Gruppen im Verlauf der Studie bis Monat 36 eine stetig wachsende Differenz in der Nierenfunktion beobachtet (Abb. 5). Zum Monat 36 wurde eine klinisch relevante Verbesserung der GFR-Werte unter

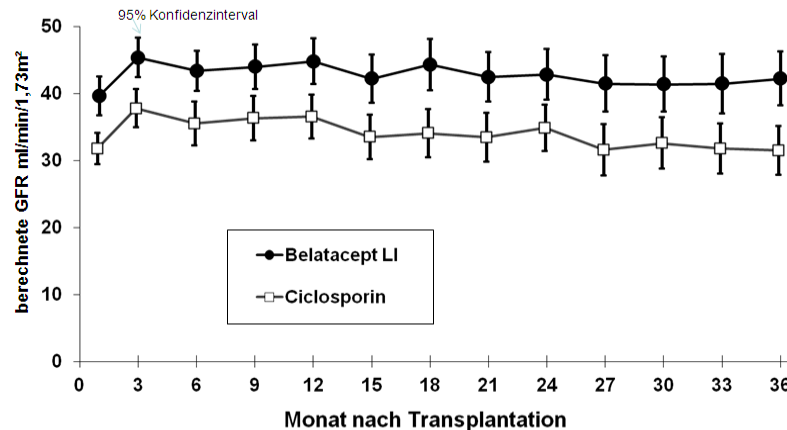
Von den im Folgenden präsentierten Daten zur Nierenfunktion, die zum Teil auch im Dossier enthalten sind, wurde die Auswertung zum Anteil der Patienten mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, die im Dossier nicht enthalten ist, zusätzlich in die Bewertung mit einbezogen.

Aufgrund der unmittelbar klinisch relevanten als auch subjektiv vom Patienten wahrnehmbaren Auswirkungen einer schweren Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 auf den Gesundheitszustand, wurde der Anteil der Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt in die Nutzenbewertung aufgenommen.

Zu den weiteren Auswertungen zur GFR wird auf die oben stehenden Ausführungen dem Thema „**Einschätzung der Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt**“ verwiesen.

der Belatacept Therapie verglichen mit CsA beobachtet. Die Differenz in der berechneten GFR betrug 10,7 ml/min/1.73 m² und war statistisch signifikant (p <0,0001). [12] Durchschnittlich war die GFR in den Belatacept Gruppen etwa 35% höher als in der CsA-Gruppe. Damit sind die Ergebnisse vergleichbar mit den Studienergebnissen, die mit Belatacept bei Empfängern von SCD Nieren beobachtet worden waren.

Abb. 5: Entwicklung der berechneten GFR über die Zeit (mit Ersetzung fehlender Werte; alle randomisierten und transplantierten Patienten in BENEFIT-EXT (ITT-Population*))



Patienten mit Messwerten

Belatacept	173	168	152	149	157	140	142	144	158	139	140	132	154
CsA	184	172	153	147	159	139	140	137	154	126	132	133	143

*Intent-to-treat Population, fehlende Daten wurden eingesetzt; cGFR nach Transplantatverlust oder Tod wurde mit 0 ersetzt.; LI=zugelassene Dosierung von Belatacept

Quelle: [13]; eigene Darstellung

ii. Änderung der cGFR von Monat 3 bis Monat 36 („Neigung der Nierenfunktion“)

Die Entwicklung der Nierenfunktion im Verlauf der Studie wurde auch durch eine sog. „Slope-Analyse“ beurteilt. Die Neigung (*slope*) der mittleren cGFR von Monat

3 bis 36 wurde für jede Behandlungsgruppe berechnet. Beide Vergleichstherapien zeigten – wie erwartet - einen etwas geringeren cGFR-Wert nach 36 Monaten im Vergleich zu dem 3-Monatswert (-0,6 ml/min/1,73m² bei Belatacept vs -1,9 ml/min/1,73m² unter Ciclosporin); demnach reduzierte sich unter Belatacept die cGFR um bis zu 33% weniger verglichen mit der cGFR in der CsA-Gruppe. Dies ist ein wichtiges Ergebnis für eine Patientenpopulation mit einem hohen Risiko für Transplantatverlust (Tabelle 1).

Tab. 1: Zusammenfassung des Verlaufs der cGFR (mit Ersetzung fehlender Werte*) Monat 3 und 36 nach Transplantation: (alle randomisierten und transplantierten Patienten in BENEFIT-EXT (ITT-Population))

```

.....Belatacept---LI.....Cyclosporine
.....N=175.....N=184.....
-----
..INTERCEPT.....
...POINT ESTIMATE (SD).....43.9 (.1.514).....37.1 (.1.489).....
...95% CI.....40.9--46.9.....34.1--40.0.....
-----
..SLOPE (ML/MIN/1.73M2/YEAR).....
...POINT ESTIMATE (SD).....-0.602 (.0.5502).....-1.851 (.0.5527).....
-----
.
Linear mixed model is used with treatment group as a fixed effect and month as a random
effect.
For subjects who died or had graft loss, impute missing cGFR values due to
death or graft loss with value of 0.
Program Source: /gbs/prod/clin/programs/im/103/027/csr04/rpt/rt-adcg-cgfrtrenditt-
v01.sas
08JUL2010:11:47:19

```

* cGFR von Patienten, die einen Transplantat-Verlust oder Tod erlitten, wurde mit 0 ersetzt.

iii. Anteil der Patienten mit einer berechneten GFR <30 ml/min/1,73m² nach 3 und 36 Monaten

Um die oben genannten Ergebnisse zur Nierenfunktion auf klinische Relevanz bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu überprüfen, wurde das *Chronic Kidney Disease (CKD) Staging*-System auf Basis der berechneten GFR verwendet. Eine berechnete GFR <30 bzw. ein CKD-Stadium 4/5 stellt eine klinisch bedeutsame Schwelle bei Nierenfunktionsstörungen dar, da es gemäß der klinischen Praxis die Vorbereitungen für die Rückkehr zur Dialyse oder die präventive

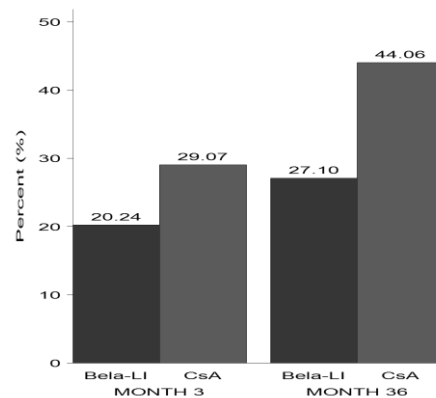
Re-Transplantation auslöst. Diese Eingriffe haben einen sehr großen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten.

Sowohl nach 3 als auch nach 36 Monaten war der Anteil von Patienten mit einer cGFR <30 ml/min/1,73m² unter der Behandlung mit Belatacept geringer als unter der Behandlung mit CsA (siehe Tabelle 2/Abbildung 6). Während nach 3 Monaten der Anteil der CsA behandelten Patienten mit CKD-Stadium 4 oder 5 nur leicht erhöht war (27% versus 20% (p = 0,0591)), war dieser Anteil nach Monat 36 signifikant höher in der CsA-Gruppe (44% versus 27% (p = 0,0022)). [12]

Tab. 2: Anteil an CKD 4/5 zu Monat 3 und Monat 36 (alle randomisierten und transplantierten Patienten in BENEFIT-EXT (ITT-Population))

	Belatacept N=175	CsA N=184	p-Wert
Monat 3	34/168 (20.2)	50/172 (29.1)	0.591
Monat 36	42/155 (27.1)	63/143 (44.1)	0.0022

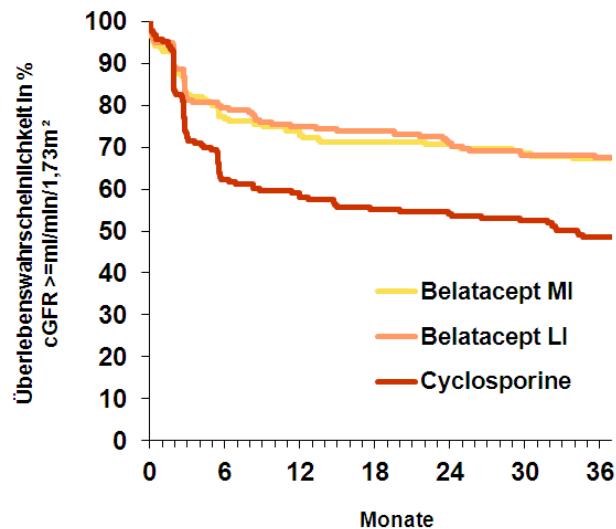
Abb. 6: Anteil an CKD 4/5 zu Monat 3 und Monat 36: (alle randomisierten und transplantierten Patienten in BENEFIT-EXT (ITT-Population))



iv. Zeit bis zum Erreichen einer berechneten GFR <30 ml/min/1,73m², Verlust des Transplantats oder Tod

Um den Erhalt der Nierenfunktion unter Belatacept bzgl. seiner Patientenrelevanz besser beurteilen zu können, wurde eine Post-hoc Analyse „Zeit bis zu einer GFR <30 ml/min/1,73m², bis zum Verlust des Transplantats oder bis zum Tod des Patienten“ durchgeführt. Die Einbeziehung der GFR <30 in diesen zusammengesetzten Endpunkt erscheint angemessen, da das Risiko von Tod und Transplantatverlust wesentlich erhöht ist, wenn erstmals dieser GFR-Wert erreicht wird. Zu Monat 36 erreichten deutlich mehr CsA behandelte Patienten diesen Endpunkt im Vergleich zu den Belatacept behandelten Patienten (~ 50% vs. ~ 30%, p = 0,0003). Wie die Überlebenskurve veranschaulicht, konnte ein deutlicher Vorteil für Patienten unter Belataceptbehandlung im Beobachtungszeitraum gezeigt werden (bitte beachten, dass nur die abgebildete Belatacept LI Dosierung zugelassen ist (Abbildung 7). [12]

Abb. 7: Zeit bis zu einer GFR < 30 ml/min/1,73m², Transplantatverlust oder Tod



p= 0.0003, log-rank test

Zusammenfassung und Implikationen für das Langzeit-Transplantatüberleben

In der Phase III-Studie BENEFIT-EXT konnte gezeigt werden, dass Belatacept in der Nierenfunktion bei Empfängern von ECD-Nieren der Vergleichsmedikation Ciclosporin überlegen war. Die cGFR war nach Monat 36 bei Belatacept statistisch signifikant höher als im CsA Behandlungsarm (~ 11 ml/min/1,73m² p=0.0001). Die klinische Bedeutung dieses Unterschiedes ist umso besser verständlich, wenn man die schlechtere Nierenfunktion direkt nach der Transplantation einer ECD-Niere berücksichtigt.

Da die Nierenfunktion in Nierentransplantationsempfängern mit einer relativ konstanten Rate über die Zeit sinkt, ist die Verlangsamung dieses Rückgangs um 2/3 in der Belatacept Gruppe ein klinisch relevantes Ergebnis (-0,6 in der Belatacept bzw. -1,9 ml/min/1,73 m²/Jahr in der CsA-Gruppe nach 36 Monaten). Obwohl der Unterschied in der berechneten GFR in der BENEFIT-EXT geringer war als in der BENEFIT-Studie (mit Standard-Spendern), war jedoch die relative Differenz zwischen Belatacept und CsA behandelten Patienten ähnlich (35% in BENEFIT-EXT vs ~ 40-45% in BENEFIT). Besonders beachtenswert ist, dass das durchschnittliche CKD-Stadium bei CsA behandelten Patienten nach 36 Monaten das CKD-Stadium 4 war, was bedeutet, dass die Mehrheit aller CsA Patienten unter einer fortgeschrittenen Nierenfunktionsstörung leidet.

Da wir, wie weiter oben dargestellt, von einem validen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem Transplantatüberleben ausgehen, halten wir es für gerechtfertigt die Nierenfunktion als prädiktiven Wert für das Langzeitüberleben des Transplantats heranzuziehen. Demnach wird bei ECD-Patienten ausgehend von vorsichtigen Annahmen zur medianen Überlebenszeit des Transplantats in der BENEFIT-EXT-Studie das durchschnittliche Transplantatüberleben um ca. 22 Monate unter Belatacept verlängert (von 7 Jahren 11 Monate unter Ciclosporinbehandlung auf 9 Jahre 9 Monate unter Belataceptbehandlung). Dies entspricht gemäß diesem Vorhersagemodell einer Verlängerung um 23%.

Zu dem Thema „**Einschätzung der Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt**“ wird auf oben stehende Ausführungen verwiesen.

Zur Einschätzung der Nierenfunktion als Prädiktor für das Transplantatüberleben wird auf die Ausführungen zu dem Thema „**Validität der GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.**“ verwiesen (s. oben).

<p>S. 25, 26</p>	<p>b) Ergebnisse aus BENEFIT-EXT bezüglich der Lebensqualität</p> <p><i>Analyse des IQWiG:</i></p> <p>Das IQWiG stellt sowohl die Beweissicherheit der Ergebnisse zur Lebensqualität (aufgrund der fehlenden Verblindung) als auch die klinische Relevanz des gezeigten Unterschiedes zwischen Belatacept und Ciclosporin bei ECD-Empfängern in Frage. Basis dieser Position ist die Betrachtung von standardisierten Mittelwertdifferenzen.</p> <p><i>Stellungnahme von Bristol-Myers Squibb:</i></p> <p>Die Lebensqualität wurde in den Zulassungsstudien anhand des krankheitsübergreifenden (generischen), validierten Fragebogens SF-36 bewertet. In der Studie BENEFIT-EXT zeigte sich nach 3 Jahren eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Komponente der Lebensqualität (PCS) um 2,8 Punkte (p=0,013). Der G-BA und das IQWiG heben die Bedeutung der Lebensqualität im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hervor. Auch bei der Bewertung immun-suppressiver Therapie nimmt die Lebensqualität an Bedeutung zu. [13] Dabei ist insbesondere der Nachweis eines Behandlungseffektes bei de-novo transplantierten Patienten schwierig, da die Transplantation und das Wegfallen der Dialysepflicht an sich eine signifikante Veränderung der Lebensqualität für transplantierte Patienten darstellt. Die Differenzierung von Behandlungsunterschieden, die darüber hinaus (on-top) auftreten, ist schwierig. Bislang konnte keine andere RCT an de-novo transplantierten Patienten einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied für die Lebensqualität zeigen.</p> <p>Zur Beweissicherheit: Bristol-Myers Squibb sieht die Möglichkeit einer Verzerrung durch die Kenntnis der Behandlung auch bei diesem subjektiven Endpunkt als sehr unwahrscheinlich und somit als nicht ergebnisrelevant an. Bei beiden Arzneimitteln handelt es sich um Immunsuppressiva. In beiden Behandlungsarmen wurden komplexe immunsuppressive Regimen gegeben. Symptome, die mit Immunsuppressiva assoziiert sind und sich auf die Lebensqualität auswirken, sind somit in beiden Gruppen zu erwarten gewesen und machen die Verzerrung in die</p>	<p>Relevanz des Unterschiedes in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Sowohl in der Bewertung des IQWiG als auch in der Bewertung des G-BA wird der statistisch signifikante Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewürdigt. Der G-BA teilt die Auffassung des IQWiG, dass es bei der Betrachtung der mittels des SF-36-Fragebogens erhobenen Daten notwendig ist, neben der statistischen Signifikanz, die Relevanz des Effektes zu bewerten, um mit einer hinreichenden Sicherheit Aussagen zu einem Zusatznutzen auf Basis dieses Endpunktes ableiten zu können.</p> <p>Dabei folgt der G-BA dem Vorgehen des IQWiG zur Bewertung der Relevanz (s. Dossierbewertung A12-03; Belatacept; S.25) und dem auf dieser Grundlage erzielten Ergebnis, dass in Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwar ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenscore psychische (SCD) bzw. körperliche Gesundheit (ECD), aufgrund der Größe des Effekts jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden kann, da das 95%-Konfidenzintervall für diesen Score nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges'g)</p>
----------------------	---	--

eine oder andere Richtung unwahrscheinlich.

Zur Interpretation der klinischen Relevanz des beobachteten Unterschieds von 2,8 Punkten sei auf die von den Entwicklern des SF-36 angegebene Orientierung verwiesen. Hier wird ein Unterschied von 2-3 Punkten im PCS als klinisch bedeutsamer Unterschied angegeben. Dieser Unterschied bezieht sich auf einen patientenindividuellen Unterschied, d.h. auf den Unterschied, den man bei jedem einzelnen Patienten im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs als relevant ansehen würde. Der beobachtete Gruppenunterschied liegt somit sogar im Bereich der Relevanzgrenze auf individueller Patientenebene, Relevanzgrenzen auf Gruppenebene sind in der Regel niedriger. Wie vom IQWiG angeregt, wurde zusätzlich eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Response-Kriterium (= 3 Punkte) wurde der obere Wert der Autorempfehlung - 2-3 Punkte - verwendet.

Das Ergebnis dieser Responder-Analyse zeigte einen höheren Anteil an Patienten unter Belatacept, deren Lebensqualität sich im Bereich der körperlichen Dimension relevant verbessert hatte (59,1% gegenüber 45,7% in der CsA-Gruppe). Aufgrund der geringen Power des statistischen Tests erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (p=0,065) (Tab. 3)

Tab. 3: SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit (PCS) 3 Jahre nach Transplantation – BENEFIT-EXT (Responder-Analyse)

	Belatacept LI N= 105	Ciclosporin N=94	Belatacept versus Ciclosporin RR [95%-KI] p-value
Anstieg um ≥ 3 Punkte im PCS relativ zum Ausgangswert, n (%)	62 (59,1%)	3 (45,7%)	0,77 [0,59; 1,02] p=0,065
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Response, RR: Relatives Risiko			

Dennoch wird in der Zusammenschau der Ergebnisse:

- dem beobachteten Unterschied von 13,4% Punkten in den Anteilen der Patienten, die eine relevante Verbesserung der persönlichen

liegt. Somit ist ein Zusatznutzen von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt.

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung für die Bewertung von Belatacept.

	<ul style="list-style-type: none"> Lebensqualität berichteten, dem statistischen signifikanten Ergebnis auf der Originalskala (2,8 Punkte besser als die Vergleichsgruppe) – keine andere RCT an de novo transplantierten Patienten konnte bislang einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zeigen, dem Punktschätzer von Hedges' g (0,21), der einen geringen Effekt ausweist, <p>ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen von Belatacept (Ausmaß: gering) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für erwachsene Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, gesehen.</p> <p>Zusammenfassung und vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Belatacept kann wichtige Anforderungen an ein (modernes) Immunsuppressivum nach Nierentransplantation erfüllen, und zwar auch und speziell für die Patienten, die der ECD-Population angehören. Besonders hervorzuheben ist hierbei der Erhalt der Nierenfunktion über die Zeit – diese Daten sind von klinischer Relevanz, weil gerade die Patienten mit ECD-Nieren meist auf einem niedrigeren Level der Nierenfunktion „starten“ und die progressive Abnahme der Nierenfunktion bei diesen Patienten schneller zu einem Transplantatverlust führt. Berechnungen, die mit Studiendaten validiert wurden, legen den Schluss nahe, dass sich der Vorteil der guten GFR unter Belatacept in Vergleich zu Ciclosporin in einer Verlängerung des Transplantatüberlebens übersetzen lässt. Weitere Vorteile finden sich durch die guten Werte unter Belatacept bei der körperlichen Gesundheit, die durch den SF-36 direkt beim Patienten gemessen wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Belatacept wird für die ECD-Patientenpopulation ein Zusatznutzen gegenüber Ciclosporin anerkannt, begründet mit den im Vergleich zu Ciclosporin besseren, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Daten zur Nierenfunktion (Unterschiede in der cGFR 36 Monate nach Transplantation).</p>	<p>Für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung: Auf Endpunktebene ergibt sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie „Morbidität“ für den Endpunkt „Niereninsuffizienz mit CKD-Stadium 4/5“.</p>
--	---	---

Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche Stiftung Organtransplantation. Organspende und Transplantation in Deutschland 2011. 2012. Ref Type: Report
- [2] US Department of Health and Human Services. The US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients. 2007 Annual Report. 2007. Ref Type: Report
- [3] Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int* 2010; 23(12):1191-1204.
- [4] Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Farney AC, Hartmann EL, Moore PS et al. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality? *Ann Surg* 2006; 243(5):594-601.
- [5] White CA, Siegal D, Akbari A, Knoll GA. Use of kidney function end points in kidney transplant trials: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(6):1140-1157.
- [6] Bristol-Myers Squibb. Systematic literature review on renal function and graft/patient survival in renal transplant recipients. 2012. Ref Type: Unpublished Work
- [7] Snyder, JJ. Prediction Equations for Graft Failure Based on 12-Month EGFR in the US Kidney Transplant Population: A Validation Study Using the International PORT Database. *Am J Transplant* [10 suppl 4], 332-33. 2010. Ref Type: Abstract
- [8] Liem YS, Bosch JL, Arends LR, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG. Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health* 2007; 10(5):390-397
- [9] Gorodetskaya, I. et al. "Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease." *Kidney Int.* 68 (2005): 2801-08.
- [10] Neri L, Dukes J, Brennan DC, Salvalaggio PR, Seelam S, Desiraju S et al. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. *Qual Life Res* 2011.
- [11] Dobbels F, Wong S, Joo S, Kalsekar A. Health-Related Quality of Life after Kidney Transplantation: Results from Belatacept Clinical Trials. *Am.J.Transplant.* [suppl 2], 352-353. 2011. Ref Type: Abstract
- [12] 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.
- [13] Wiederhold, D. "Lebensqualität und subjektives Erleben nach Nierentransplantation." *Dialyse aktuell* 12 (2) (2008): 82-92.

•

• **Literatur aus der strukturierten Literaturrecherche [6]:**

•

- [6a] Chung BH, Kang SH, Hwang HS, Choi BS, Park CW, Kim YS et al. Clinical significance of early-onset hyperuricemia in renal transplant recipients. *Nephron Clin Pract* 2011; 117(3):c276-c283.
- [6b] Fernandez-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, Martin de Francisco AL, Cotorruelo JG, Zubimendi JA et al. Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 1:105-109.
- [6c] Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E, Escallada R, de Francisco AL, Zubimendi JA, Ruiz JC et al. Effect of early graft function on patient survival in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35(5):1653-1654.

- [6d] He X, Moore J, Shabir S, Little MA, Cockwell P, Ball S et al. Comparison of the predictive performance of eGFR formulae for mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 87(3):384-392.
- [6e] Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Poor predictive value of serum creatinine for renal allograft loss. *Am J Transplant* 2003; 3(12):1560-1565.
- [6f] Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The Relationship Between Kidney Function and Long-term Graft Survival After Kidney Transplant. *American Journal of Kidney Diseases* 2011; 57(3):466-475.
- [6g] Lenihan CR, O'Kelly P, Mohan P, Little D, Walshe JJ, Kieran NE et al. MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function. *Ren Fail* 2008; 30(4):345-352.
- [6h] Magott-Procelewska M, Boratynska M, Janczak D, Chudoba P, Patrzalek D, Biecek P et al. Estimated glomerular filtration rate evolution between 6 and 24 months predicts long-term kidney transplant survival among patients with inferior graft function. *Transplant Proc* 2009; 41(8):3028-3032.
- [6i] Marcen R, Pascual J, Tenorio M, Ocana EJ, Teruel JL, Villafruela JJ et al. Chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37(9):3718-3720.
- [6j] Pita-Fernandez S, Valdes-Canedo F, Seoane-Pillado T, Lorenzo-Aguar D, Oliver-Garcia J, Blanco-Castro N et al. Influence of early graft function after renal transplantation and its impact on long-term graft and patient survival. *Transplant Proc* 2010; 42(8):2856-2858.
- [6k] Rempert A, Molnar MZ, Ambrus C, Keszei A, Torok S, Vamos EP et al. Impaired renal function is associated with mortality in kidney-transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(3):799-809.
- [6l] Resende L, Guerra J, Santana A, Mil-Homens C, Abreu F, da Costa AG. First year renal function as a predictor of kidney allograft outcome. *Transplant Proc* 2009; 41(3):846-848.
- [6m] Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation* 2011; 91(12):1347-1356.
- [6n] Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A et al. Use of 12-Month Renal Function and Baseline Clinical Factors to Predict Long-Term Graft Survival: Application to BENEFIT and BENEFIT-EXT Trials. *Transplantation* 2012; 93(2):172-181.
- [6o] Schnitzler MA, Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Trivedi D, L'Italien G. Renal function following living, standard criteria deceased and expanded criteria deceased donor kidney transplantation: impact on graft failure and death. *Transpl Int* 2012; 25(2):179-191.
- [6p] Wu J, Li H, Huang H, Wang R, Wang Y, He Q et al. Slope of changes in renal function in the first year post-transplantation and one-yr estimated glomerular filtration rate together predict long-term renal allograft survival. *Clin Transplant* 2010; 24(6):862-868.

5.2 Stellungnahme Deutsche Transplantationsgesellschaft

Datum	06.05.2012
Stellungnahme zu	Belatacept - 2011-07-15-D-011
Stellungnahme von	Deutsche Transplantationsgesellschaft

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Transplantationsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 16.4.2012 im Auftrag des GBA eine Dossierbewertung zum Wirkstoff Belatacept vorgenommen. (IQWiG-Bericht – Nr. 126: Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V).</p> <p>Zusammenfassend wurde mit dieser Analyse des IQWiG Belatacept mit einem geringen Zusatznutzen für eine Standard-Nierentransplantation bewertet, und ohne Zusatznutzen für eine Transplantation unter Verwendung eines Organs mit erweiterten Spenderkriterien.</p> <p>Die Schlussfolgerungen aus der umfangreichen Datenanalyse kann die Deutsche Transplantationsgesellschaft zwar in vielen, aber nicht in allen Aspekten unterstützen.</p> <p>Zum Hintergrund des Kommentars der Deutschen Transplantationsgesellschaft:</p> <p>Aufgrund schlechterer Rahmenbedingungen als in anderen Ländern besteht in Deutschland ein besonderes Missverhältnis zwischen den für eine Nierentransplantation benötigten Organen einerseits (aktuell knapp 8.000 Patienten aktiv zur Nierentransplantation gelistet, siehe www.eurotransplant.org) und den realisierten Organspenden andererseits (in 2012 1.200 postmortale Organspender und 795 Lebend-Nierenspenden, siehe www.dso.de).</p> <p>Dies bedingt, dass a) in Deutschland besonders viele Organe mit erweiterten Spenderkriterien (u.a. hohes Spenderalter, eingeschränkte Nierenfunktion des Spenders) transplantiert werden (müssen), dass b) die Organüberlebensraten nach Nierentransplantation in Deutschland signi-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Transplantationsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fikant schlechter sind als in europäischen Nachbarländern und c) nephrotoxische bzw. kardiovaskuläre Nebenwirkungen der bisherigen Standardimmunsuppression mit Calcineurininhibitoren besonders relevant sind.</p> <p>Aus wissenschaftlicher Sicht, im Sinne einer besseren Patientenversorgung und zur optimalen Verwendung der zur Verfügung stehenden Spenderorgane ist es deshalb unabdingbar, dass neue immunsuppressive Therapieregime entwickelt und angewandt werden, um eine bessere Organfunktion und ein besseres Organüberleben zu erreichen.</p> <p>Aus Sicht der deutschen Transplantationsgesellschaft muss kritisiert werden, dass aus formellen Gründen bei der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belatacept der Endpunkt Nierenfunktion (gemessen als glomeruläre Funktionsrate GFR) als nicht patientenrelevant bzw. valide eingeschätzt wurde.</p> <p>Des Weiteren ist zu kritisieren, dass aus formellen Gründen bei allen Analysen eine Bewertung rein gegenüber der „zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Ciclosporin A“ erfolgte. Dies entspricht nicht dem aktuellen Stand der Medizin und der Realität der eingesetzten Immunsuppression nach Nierentransplantation in Deutschland (siehe auch Daten des vom G-BA beauftragten AQUA-Instituts, publiziert via die homepage der sektorenübergreifenden Qualitätssicherung www.sgg.de).</p> <p>Anzumerken ist darüber hinaus, dass der in der Dossierbewertung genannte Experte in wissenschaftlichen Fachkreisen der Transplantationsmedizin leider unbekannt ist.</p> <p>Insgesamt schließt sich die Deutsche Transplantationsgesellschaft des-</p>	<p>Zu den Themen „Einschätzung der Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt“ und „Validität der GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.“ wird auf die entsprechenden Ausführungen unter C 5.1; Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb, in diesem Dokument verwiesen.</p> <p>Darüber hinaus wird angemerkt, dass es sich bei der Frage der Patientenrelevanz von Endpunkten sowie der Validität von Surrogatparametern um zentrale Aspekte der frühen Nutzenbewertung handelt, die in den jeweiligen Verfahren eingehend diskutiert und bewertet werden. Die Kritik, entsprechende Wertungen würden allein aus formellen Gründen erfolgen, ist daher nicht zutreffend.</p> <p>In Bezug auf die Kritik an der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die Begründung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt B. 2.1 in diesem Dokument verwiesen.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Bearbeitung des Auftrages zur</p>

Stellungnehmer: Deutsche Transplantationsgesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
halb auch der detaillierten und umfangreichen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie vollumfänglich an, auf ein doppeltes Einsenden der dort genannten Quellen wird zur Arbeitserleichterung des G-BA verzichtet.	Nutzenbewertung externe Sachverständige hinzuzuziehen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Jahresbericht der DSO 2011

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	07.05.2012
Stellungnahme zu	Belatacept (Nulojix®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16. April 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Belatacept (Nulojix®) von Bristol-Myers Squibb im Vergleich zu Ciclosporin A als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation zur Prophylaxe einer Transplantat-abstoßung veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass für die Patienten, die ein Nierentransplantat eines Spenders nach Standardkriterien erhielten, ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit einem geringen Ausmaß von Belatacept gegenüber Ciclosporin A vorliegt. Die Bewertung des IQWiG beruht auf zwei relevanten, aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen für den Therapievergleich unverblindeten, randomisiert-kontrollierten Studien. Der IQWiG-Bewertung folgend, lag auf Basis der Auswertung einer Population (Studie IM103008), nämlich Patienten, für die das Nierentransplantat eines nach Standardkriterien klassifizierten Spenders (Standard Criteria Donors, SCD) erhielten, ein Zusatznutzen vor. Bei dieser Population stammte circa die Hälfte der Organe von Lebendspendern, die andere Hälfte von verstorbenen Spendern. Für die zweite Population (Studie IM103027), also Patienten, die das Nierentransplantat eines nach erweiterten Kriterien ausgewählten Spenders (Extended Criteria Donors, ECD) erhielten, wobei hier nur Organe verstorbener Spender transplantiert wurden, sah das IQWiG keinen Beleg für einen Zu-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>satznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin A. Die Studiendauer betrug in beiden Studien 36 Monate. Die Bewertung des IQWiG erfolgte über den gesamten Studienzeitraum, da es sich um eine Langzeittherapie handelt. Der Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhalten haben, ergibt sich aufgrund des geringeren Schadens von Belatacept für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. In der ECD Population zeigt sich diesbezüglich kein Unterschied zwischen Belatacept und Ciclosporin A. Bei allen anderen untersuchten Endpunkten (Gesamtmortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) zeigte sich laut IQWiG bei beiden Populationen kein statistisch signifikanter Unterschied. Allerdings war das Ergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, für den Summenscore körperliche Gesundheit statistisch signifikant zugunsten von Belatacept, ein Ergebnis, das laut Aussage des IQWiG aufgrund der gezeigten Effektgröße als klinisch nicht relevant eingestuft wurde .</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Gerd Schwietzer, Berlin) und Patienten bzw. Patientenvertreter eingebunden (Frenzel, Christian; Bundesverband Niere e. V.). Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Bearbeitung des Auftrages zur Nutzenbewertung externe Sachverständige hinzuzuziehen. Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte für eine unsachgerechte Einflussnahme der beteiligten externen Sachverständigen auf die Nutzenbewertung des IQWiG vor.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen in Kombination mit 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>Das IQWiG gibt in seiner Bewertung an, dass das Ergebnis der Meta-Analyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – erhoben mittels SF-36 – für den Summenscore psychische Gesundheit nicht statistisch signifikant sei. Das Ergebnis für den Summenscore körperliche Gesundheit ist allerdings statistisch signifikant zugunsten von Belatacept. Aufgrund der Größe des Effekts konnte laut IQWiG jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Ein Zusatznutzen von Belatacept sei nach IQWiG für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität daher nicht belegt.</p> <p>Der vfa kann sich dieser Bewertung des IQWiG nicht anschlie-</p>	<p>Zu dem Thema „Relevanz des Unterschiedes in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ wird auf die entsprechenden Ausführungen unter C 5.1; Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb, in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ßen. Für den SF-36 Summenscore körperliche Gesundheit ergibt sich nach der meta-analytischen Auswertung der beiden eingeschlossenen Studien (IM103008 & IM103027) ein Wert für Hedges' g von 0,21 [KI_{95%} 0,06; 0,36] mit einem p-Wert = 0,006. Das IQWiG führt an, dass aufgrund fehlender skalenspezifisch validierter bzw. etablierter Relevanzkriterien für Gruppenunterschiede sowie Responderanalysen auf Basis validierter bzw. etablierter Responseschwellen, auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden musste. In diesem Fall wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet. Als Irrelevanzschwelle wurde gemäß den Methoden des Instituts ein Wert von 0,2 verwendet, wobei bei vollständiger Überschreitung des bei dem beobachteten Effekt korrespondierenden Konfidenzintervalls oberhalb der definierten Irrelevanzschwelle davon ausgegangen wurde, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann. Die Effektgröße bei den gepoolten Studien ergab mit den oben angegebenen Werten ein Ergebnis laut IQWiG, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag, sodass hierbei nicht hinreichend sicher von einem klinisch relevanten Effekt auszugehen sei und ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt sei. Dies entspricht auch der Einschätzung des pU. Das IQWiG hat in seinen Allgemeinen Methoden 4.0 allerdings als weitere Kategorie zur Ergebnissicherheit den sogenannten Anhaltspunkt eingeführt. Dies ist u. a. auch der Tatsache geschuldet, dass im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen die</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegende Evidenz aufgrund der geringen Studienzahl auch bei positiven Ergebnissen mit einer erhöhten Unsicherheit oft verbunden sein wird. Nach Auffassung des vfa ist bei einem Hedges' $g > 0,20$ und einem p-Wert $< 0,05$ der positive Effekt auf die gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den körperlichen Summenscore auch bei Unterschreitung des Schwellenwertes von 0,2 durch das untere Konfidenzintervall dem Konzept der SMD folgend nicht alleine numerisch sondern auch qualitativ zu bewerten. D. h. dass dieser für sowohl nach SCD als auch nach ECD Kriterien transplantierten Patienten, die mit Belatacept behandelt wurden, positive Effekt nicht ignoriert werden sollte und qualitativ in Form eines Anhaltspunktes für einen endpunktbezogenen Zusatznutzen bei der gesundheits-bezogenen Lebensqualität gewürdigt werden sollte. Selbst wenn dieser Zusatznutzen mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist, liegt er für beide Patientengruppen vor und seine Relevanz sollte nicht ausschließlich anhand eines statistischen Maßes (hier SMD) bewertet werden, da die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischer Einnahme von Arzneimitteln definitiv als patienten-relevant angesehen werden kann.</p>	
<p>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen in Kombination mit 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse</p> <p>Das IQWiG weicht mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte von der Auswahl des Herstellers ab. Der Hersteller verwendet in seinem Dossier weitere Endpunkte als das IQWiG, wie beispielweise Transplantatfunktion anhand der GFR, chronische</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allograftnephropathie und akute Abstoßungsreaktionen. Spezifisch handelt es sich bei der GFR nach Auffassung des IQWiG nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt, sondern um einen Surrogatparameter. Als patientenrelevant in diesem Zusammenhang versteht das IQWiG, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt. Diese Kriterien erfüllt die GFR als Laborparameter aus Sicht des IQWiG nicht. Der Hersteller nennt allerdings in seinem Dossier mehrere wissenschaftliche Arbeiten, die belegen, dass die GFR ein validierter Surrogatparameter bzw. ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Nach Einschätzung des IQWiG sind die vom Hersteller genannten Argumente nicht ausreichend, um den Einschluss der GFR als patientenrelevanten Endpunkt oder validierten Surrogatparameter zu begründen. Dieser Auffassung kann sich der vfa nicht anschließen. Das IQWiG erwartet für eine Validierung des Surrogats nach seinen eigenen Kommentaren in der Bewertung von Belatacept in der Regel Ergebnisse von Meta-Analysen von mehreren randomisierten klinischen Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia). Die Studien, auf denen die Validierung basiert, müssen laut IQWiG an Patientenkollektiven und mit Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen über das der Nutzenbewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet und die zu bewertende Intervention sowie die Vergleichsintervention erlauben. Zur Beurteilung der Übertragbarkeit sollten bei Validierungsstudien, die verschiedene Krankheitsentitäten oder Interventionen einschließen, mindestens geeignete Untersuchungen zur Heterogenität vorliegen. Das IQWiG verkennt nach Auffassung des vfa die Studienlage im Rahmen der frühen Nut-</p>	<p>Zu dem Themen „Einschätzung der Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt“ sowie „Validität der GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.“ wird auf die entsprechenden Ausführungen unter C 5.1; Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb, in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zenbewertung erneut. In den meisten Fällen liegen zwei Phase III Zulassungsstudien vor, eine interventionsspezifische Validierung anhand mehrerer RCTs von nach Auffassung des IQWiG nicht validierten Surrogaten ist bei solchen Voraussetzungen zu solch einem frühen Zeitpunkt nicht umsetzbar. Würden diese Studien in der geforderten Anzahl vorliegen, wäre die Verwendung der Surrogatendpunkte unnötig, da die Bewertungen anhand anderer Endpunkte, für die der Surrogatendpunkt als Aussageparameter gilt, erfolgen. Das IQWiG moniert u. a., dass in den vom Hersteller zitierten Publikationen keine medikamentösen Interventionen (auch nicht mit den in diesem Bericht untersuchten Medikamenten Belatacept und Ciclosporin A) untersucht werden. Damit lassen sich nach Auffassung des IQWiG die Ergebnisse der Studien nicht auf die diesem Bericht zugrunde liegende Fragestellung übertragen. Nach Auffassung des vfa sind Assoziationen von GFR mit kardiovaskuläre Erkrankungen, der Gesamtmortalität, Langzeit-überleben des Transplantats, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Rückkehr zur Dialyse durchaus patientenrelevant und für die Bewertung von Belatacept von Bedeutung. Die vom IQWiG geforderte interventionsassoziierte Validierung von Surrogaten geht weit über die Anforderung einer indikationsbezogenen Validierung hinaus. Damit wird auch jegliche Verwendung von Surrogaten in praxi vom IQWiG negiert. Der vfa ist der Auffassung, dass vorhandene, auf Surrogatendpunkten basierende Evidenz in der Bewertung unter Berücksichtigung entsprechender Unsicherheiten mit berücksichtigt werden sollte und nicht einfach ignoriert werden kann, zumal es sich hier um eine chronische Einnahme der untersuchten Medikamente zur Vermeidung der</p>	<p>Zu dem Thema „Validität der GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.“ wird auf die entsprechenden Ausführungen unter C 5.1; Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb, in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Transplantatabstoßung handelt und somit die Betrachtung von Surrogatendpunkten die Nutzenbewertung ergänzend unterstützt.	
<p>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Das IQWiG moniert, dass in Abschnitt 3.2 des Moduls 3 auch allgemeine Aspekte zur Anzahl von Spenderorganen und zu Wartelisten vom Hersteller dargestellt werden, die in der Dossievorlage nicht vorgesehen sind und daher vom Institut nicht berücksichtigt und auf Richtigkeit geprüft werden.</p> <p>Der vfa kann dieser Argumentation des IQWiG nicht folgen. Da es sich bei der betrachteten Intervention, um eine Behandlung handelt, die der Vermeidung der Abstoßung von Nierentransplantaten gilt, sind bei der Ermittlung des (ungedeckten) Bedarfes für solche Interventionen auch die Anzahl von Spenderorganen und Aspekte zu entsprechenden Wartelisten von Relevanz, so dass diese unabhängig davon, ob im Template vorgesehen oder nicht, berücksichtigt werden sollten. Letztlich ist das Template zur Strukturierung der Inhalte von Bedeutung, aber es kann nicht alle Aspekte, die für die Bewertung relevant sein könnten, antizipativ abdecken. Somit sind auch weitere Informationen, die nicht in der Templatestruktur vorgesehen sind, fallbezogen hinsichtlich ihrer Relevanz zu überprüfen. Eine Nichtberücksichtigung aus rein formaltechnischen Gründen läuft jeglicher wissenschaftstheoretisch sowie ethisch fundierten Vorgehensweise zuwider. Vorhandene Informationen, die evtl. für die Bewertung von innovativen Arzneimitteln von Bedeutung sein könnten, können nicht von einem wis-</p>	<p>Es ist nicht ersichtlich, inwiefern die monierte Nicht-Berücksichtigung der allgemeinen Aspekte zur Anzahl von Spenderorganen und zu Wartelisten für die Beantwortung der Fragestellung relevant sein sollte. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass das IQWiG auch ohne Berücksichtigung dieser Aspekte den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier weitestgehend folgen konnte und für die geringfügigen Unterschieden zwischen den Berechnungen des IQWiG und denen des pharmazeutischen Unternehmers andere Gründe genannt werden.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
senschaftlichen Institut einfach mit Verweis auf eine Textvorlage ignoriert werden, auch wenn das Institut im Auftrag des G-BA handelt. Letztendlich könnten diese Informationen für den Entscheidungsträger von Relevanz sein und würden dann ungeprüft – wenn überhaupt – in seine Beschlussfassung einfließen.	
3.1.3 Prävalenz und Inzidenz Laut IQWiG weichen die vom Hersteller angegebenen jährlichen Wachstumsraten für die Dialyseprävalenz von den Werten ab, die das IQWiG auf Basis dieser Daten ermittelt hat. Für den gesamten Zeitraum liegt der vom Hersteller mit 4,0 % errechnete geometrische Mittelwert dennoch nahe bei dem des IQWiG von 4,1 %. Nach Auffassung des vfa kann in diesem Zusammenhang nicht von Abweichung die Rede sein, es handelt sich um eine Hochrechnung bei der sich der Unterschied um eine Dezimalstelle bewegt (4,0 & vs 4,1%), was eher auf einer Rundung zurückzuführen ist und nicht auf etwaige Abweichungen.	Aus dem Einwand ergeben sich keine Konsequenzen für das Ergebnis.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Datum	6. Mai 2012
Stellungnahme zu	Belatacept (Nulojix®)
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Deutschland werden ca. 70.000-80.000 Patienten mit terminaler/dialysepflichtiger Niereninsuffizienz behandelt und pro Jahr 2.500 bis 3.000 Nierentransplantationen durchgeführt. Das Eintreten einer Dialysepflichtigkeit vermindert die Lebenserwartung des betroffenen Patienten auf etwa ein Viertel der gesunden Normalbevölkerung, wohingegen eine Nierentransplantation eine Verdopplung der Lebenserwartung im Vergleich zum Dialysepatienten erreicht, u.a. durch eine verminderte kardiovaskuläre Mortalität. Zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion muß eine immunsuppressive Therapie erfolgen, die heute in der Regel aus einem Kalzineurininhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus), einem Mycophenolsäurepräparat (Mycophenolatmofetil MMF [CellCept] oder Mycophenolsäurenatrium [Myfortic]) und einem Kortikosteroid besteht. Die zur Verfügung stehenden immunsuppressiven Medikamente haben neben „unspezifischen“ Nebenwirkungen der Immunsuppression wie die Begünstigung von Infektionen und Malignomen, substanzspezifische Nebenwirkungen, die einerseits das Nierentransplantatüberleben durch ihre spezifische Nephrotoxizität beeinträchtigen und andererseits kardiovaskuläre Risikofaktoren negativ beeinflussen wie Hypertonie, Hyperlipidämie, NODAT [New Onset Diabetes After Transplantation]. Durch die Verschlechterung der kardiovaskulären Risikofaktoren erklärt sich die hohe kardiovaskuläre Mortalität der Patienten und eine kontinuierliche Funktionsabnahme des Transplantates. Seit 2011 steht in Deutschland nun auch der Kostimulationsblocker Belatacept als Immunsuppressivum zur Behandlung von Patienten nach <i>de novo</i> Nieren-</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>transplantation zur Verfügung.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 16.4.2012, als IQWiG-Berichte – Nr. 126: Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, eine Dossierbewertung im Auftrag des GBA vorgenommen. Der sorgfältigen Zusammenstellung und gründlichen Analyse auf 83 Seiten kann die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN in weiten Teilen zustimmen.</p> <p>Allerdings können wir die Einschätzung des IQWiG, die in einer Nichtberücksichtigung der Wirkungen von Belatacept auf die Nierenfunktion mündet, in keinsten Weise teilen.</p> <p>Die Nierenfunktion, angegeben als glomeruläre Filtrationsrate/Serum-Kreatininwert nach einem Jahr nach Transplantation, stellt aus unserer Sicht einen patientenrelevanten Surrogatparameter dar, da das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung sehr eng mit der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und dem Nierentransplantatverlust/Rückkehr zur Dialyse korreliert. Besonders wichtig erscheint, dass dieser prädiktive Effekt der Nierenfunktion unabhängig von der verwendeten Immunsuppression ist. Ein erheblicher Teil der Daten, die der Untersuchung dieser Zusammenhänge zu Grunde liegen, wurde durch Analysen des Organ Procurement and Transplantation Network OPTN/des United Network for Organ Sharing UNOS und des United States Renal Data System in den USA erhalten, die auf Grund der verpflichtenden Natur der Datenlieferung über vergleichsweise sehr vollständige Datensätze aller Transplantierten verfügt. Die Analysen der CTS-Datenbank [http://www.ctstransplant.org/] liefern zudem schwer-</p>	<p>Zu dem Thema „Validität der GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.“ wird auf die entsprechenden Ausführungen unter C 5.1; Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb, in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
punktmäßig europäische Daten aus ebenfalls sehr großen Patientenkollektiven. Diese Teilaspekte werden im Folgenden dargestellt.	
<p>1. Beeinflussung der Gesamtmortalität. Aus der CTS [Collaborative Transplant Study]-Datenbank (teilweise unpubliziert; die zitierten Abbildungen liegen als PDFs bei, überwiegend zum einen als Gesamtdatei und zum anderen als Subgruppe europäische Patienten) liegen umfangreiche Daten vor, die eindeutig zeigen, dass der 1-Jahres-Serumkreatinwert einen prädiktiven Wert auf das Patientenüberleben hat unabhängig vom erfassten Zeitraum (1985-2010 vs 1998-2010), einer Erst- oder Retransplantation und für die aktuelle Diskussion besonders wichtig unabhängig von der verwendeten Immunsuppression (Tac-behandelt vs CyA-behandelt). Beispielsweise war die Gesamtmortalität nach 6 Jahren nach Nierentransplantation (Zeitraum 1998-2010; n= 57,980) bei Serum-Kreatininwerten > 400 µmol/L (=4,52 mg/dL) um (absolut!) 24%, bei Serum-Kreatininwerten von 260-400 µmol/L (=2,94-4,52 mg/dL) um 16%, bei Serum-Kreatininwerten von 130-260 µmol/L (=1,47-2,94 mg/dL) um 4,5% höher als bei Serum-Kreatininwerten < 130 µmol/L (=1,47 mg/dL). In einer weiteren Studie an 38.015 Nierentransplantierten, die zwischen 1995 und 2003 transplantiert wurden (United States Renal Data System/Medicare) konnte durch Schnitzler et al. [1] gezeigt werden, dass das Risiko des Patiententodes</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>höchstsignifikant mit der 1-Jahres-GFR (MDRD-Formel) korreliert: Im Vergleich zu einer GFR ≥ 60 mL/min versterben bei GFR-Werten von 45-60 mL/min, 30-44 mL/min und 15-29 mL/min nach 10 Jahren absolut 1,1%, 8,2% und 23,8% mehr der nierentransplantierten Patienten. Sehr wichtige Daten konnten auch aus der randomisierten, doppelblinden ALERT-Studie an 2102 nierentransplantierten Patienten mit einem Follow-up von 5-6 Jahren (1052 Patienten erhielten Placebo, 1050 Patienten erhielten 40-80 mg Fluvastatin) gewonnen werden [2,3]. Die Gesamtmortalität stieg nahezu linear ab einem Baseline-Serum-Kreatininwert von ca 175 $\mu\text{mol/L}$ (=1,98 mg/dL) an und betrug bei Serum-Kreatininwerten > 200 $\mu\text{mol/L}$ (= 2,26 mg/dL) 34,9% im Vergleich zu 10,1% bei Serum-Kreatininwerten < 200 $\mu\text{mol/L}$ (2). Ein Anstieg des Serum-Kreatinwertes um 100 $\mu\text{mol/L}$ (1,13 mg/dL) führte zu einem Anstieg des RR für Gesamtmortalität auf 2,12 (1,66-2,70) bei univariater und auf 2,50 (1,90-3,29) bei multivariater Analyse (2). Eine Verdopplung des Risikos für Gesamtmortalität war bei einem Anstieg des Serum-Kreatininwertes um 92 $\mu\text{mol/L}$ (= 1,04 mg/dL) zu verzeichnen (3). Bemerkenswert war dieser deutliche Effekt der unterschiedlichen Baseline-Serum-Kreatininwerte auf die Gesamtmortalität auch im Vergleich zum Effekt der Gabe des CSE-Hemmers Fluvastatin der keinerlei Reduktion der Gesamtmortalität [RR 1,02 (0,81-1,30)](Holdaas et al. Lancet 361, 2024-2031, 2003) in der ALERT-Studie bewirkte. Die Gesamtmortalität stellt ganz offensichtlich einen sehr wichtigen und sehr patientenrelevanten</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt dar.</p> <p>2. Kardiovaskuläre Mortalität: Hier konnte an 58.900 Nierentransplantierten, die zwischen 1988 und 1998 transplantiert wurden (United States Renal Data System) durch Meyer-Kriesche et al. [4] gezeigt werden, dass das Risiko kardiovaskulär zu versterben mit ansteigenden 1-Jahres-Serum-Kreatininwerten signifikant ansteigt: Im Vergleich zu Serumkreatininwerten $\leq 1,2$ mg/dL lag das relative Risiko bei Serumkreatininwerten von 1,3-1,4 bei 1,03 (n.s.), von 1,5-1,6 bei 1,19 ($p=0,025$), von 1,7-1,8 mg/dL bei 1,37 ($p<0.001$), von 1,9-2,1 bei 1,49 ($p<0,001$), von 2,2-2,5 mg/dL bei 1,67 ($p<0,001$) und von 2,6-4,0 mg/dL bei 2,26 ($p<0,001$). Interessanterweise fand sich auch eine Zunahme des Risikos an einer Infektion nicht jedoch an einem Malignom zu versterben mit ansteigenden 1-Jahres-Serum-Kreatininwerten. Wichtige Daten konnten auch für den Endpunkt kardiale Mortalität aus der ALERT-Studie erhalten werden [2,3]. Die kardiale Mortalität stieg nahezu linear ab einem Baseline-Serum-Kreatininwert von ca 250 $\mu\text{mol/L}$ (=2,83 mg/dL) an und betrug bei Serum-Kreatininwerten > 200 $\mu\text{mol/L}$ (= 2,26 mg/dL) 13,2% im Vergleich zu 4,0% bei Serum-Kreatininwerten < 200 $\mu\text{mol/L}$ (2). Ein Anstieg des Serum-Kreatinwertes um 100 $\mu\text{mol/L}$ (1,13 mg/dL) führte zu einem Anstieg des RR für kardialen Tod auf 2,29 (1,58-3,32) bei univariater und auf 2,94 (2,01-4,31) bei multivariater Analyse (2). Eine Verdopplung des Risikos für kardialen Tod war bei einem Anstieg des Serum-Kreatininwertes</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um 84 µmol/L (= 0,95 mg/dL) zu verzeichnen (3). Bemerkenswerterweise war dieser Effekt der unterschiedlichen Baseline-Serum-Kreatininwerte auf die kardiale Mortalität wesentlich ausgeprägter als der Effekt der Gabe des CSE-Hemmers Fluvastain (Reduktion des kardialen Todes um 38% [RR 0,62 (=0,40-0,96)])(Holdaas et al. Lancet 361, 2004-2005, 2003) in der ALERT-Studie. Kardiovaskulär zu versterben stellt offensichtlich einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>3. Transplantatverlust – Rückkehr zur Dialysebehandlung: An 105.742 Nierentransplantierten, die zwischen 1988 und 1998 transplantiert wurden (Organ Procurement and Transplantation Network OPTN/United Network for Organ Sharing UNOS in den USA) konnte durch Hariharan et al. [5] gezeigt werden, dass das Risiko des Transplantatverlustes höchstsignifikant mit dem 1-Jahres-Serum-Kreatininwerten korreliert: Im Vergleich zu einem Serumkreatininwert von 1,0-1,5 mg/dL gehen bei Serumkreatininwerten von 1,6-2,0 mg/dL, 2,1-2,5 mg/dL, 2,6-3,0 mg/dL und >3,0 mg/dL nach 5 Jahren absolut 8%, 18%, 32% und 54% der Nierentransplantate mehr verloren. Serum-Kreatininwerte von 1,0-1,5 mg/dL, 1,6-2,0 mg/dL, 2,1-2,5 mg/dL, 2,6-3,0 mg/dL, und > 3,0 mg/dL entsprechen einer abgeschätzten GFR nach MDRD (bei einem 50-jährigen Nierentransplantierten) von 49,5-79 mL/min, von 35,5-46 mL/min, von 27,5-33,6 mL/min, von 22,3-26,3 mL/min, und <22,3 mL/min. Wenn man die Daten in anderer Weise analysiert und zwar als Transplantatthalbwertszeit</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(d.h. Jahre bis 50% der Organe verloren gehen), dann nimmt diese Transplantathalbwertszeit mit abnehmenden Kreatininwerten von 1,0-1,5 mg/dL, 1,6-2,0 mg/dL, 2,1-2,5 mg/dL, 2,6-3,0 mg/dL, und > 3,0 mg/dL, von 13,2 Jahren auf 9,4 Jahre, 6,4 Jahre, 4,5 Jahre und 2,8 Jahre ab. In einer weiteren Studie an 38.015 Nierentransplantierten, die zwischen 1995 und 2003 transplantiert wurden (United States Renal Data System/Medicare) konnte durch Schnitzler et al. [1] gezeigt werden, dass das Risiko des Transplantatverlustes höchstsignifikant mit der 1-Jahres-GFR (MDRD-Formel) korreliert: Im Vergleich zu einer GFR \geq 60 mL/min gehen bei GFR-Werten von 45-60 mL/min, 30-44 mL/min und 15-29 mL/min nach 10 Jahren absolut 7,1%, 20,1% und 46,6% der Nierentransplantate mehr verloren. In einer aktuellen Arbeit konnten Schnitzler et al. an 87.575 Nierentransplantierten (USRDS) zeigen, daß der prädiktive Wert der 1-Jahres Nierenfunktion auf den Transplantatverlust (und die Mortalität) erwartungsgemäß auch für verschiedene Spenderkategorien (Standard-Spender SCD, Lebendspender, Spender nach erweiterten Spenderkriterien ECD) erhalten bleibt [6]. Das 9-Jahres Nierentransplantatüberleben beträgt bei einer 1-Jahres eGFR > 60 mL/min 57,7% (SCD) bzw. 46,3% (ECD), von 50 mL/min 52,6% (SCD) bzw. 46,4% (ECD), von 40 mL/min 42,0% (SCD) bzw. 39,3% (ECD), von 30 mL/min 26,0% (SCD) bzw. 25,5% (ECD) und von 20 mL/min 6,4% (SCD) bzw. 7,6% (ECD). Darüberhinaus liegen eine Vielzahl von Informationen aus der CTS [Collaborative Transplant Study]-Datenbank (teilweise un-</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>publiziert; siehe oben) vor, die eindeutig zeigen, dass der 1-Jahres-Serumkreatinwert seinen prädiktiven Wert behält unabhängig vom erfassten Zeitraum (1985-2010 vs 1998-2010), dem Spendertyp (Postmortal vs HLA-identische Geschwister-Spende vs HLA-1-Haplotyp-identische Verwandtenspende) und für die aktuelle Diskussion besonders wichtig unabhängig von der verwendeten Immunsuppression (Tac-behandelt vs CyA-behandelt vs Tac+MPA-behandelt vs CyA+MPA-behandelt). Beispielsweise war der Nierentransplantatverlust nach 6 Jahren nach Nierentransplantation (Zeitraum 1998-2010; n= 57,980) bei Serum-Kreatininwerten > 400 µmol/L (=4,52 mg/dL) um (absolut!) 73%, bei Serum-Kreatininwerten von 260-400 µmmol/L (=2,94-4,52 mg/dL) um 46%, bei Serum-Kreatininwerten von 130-260 µmol/L (=1,47-2,94 mg/dL) um 10% höher als bei Serum-Kreatininwerten < 130 µmol/L (=1,47 mg/dL). Die Rückkehr an die Dialyse stellt einen sehr wichtigen und sehr patientenrelevanten Endpunkt dar (und geht darüberhinaus auch mit einer deutlichen Zunahme der Mortalität einher).</p> <p>4. Diese Effekte des patientenrelevanten Surrogatparameters Nierenfunktion sollte man vor dem Hintergrund der Punkte 1-3 und der Entwicklung der Nierenfunktion in der BENEFIT und BENEFIT-EXT-Studie abschätzen. Nachdem zum Zeitpunkt 1 Jahr posttransplant zwischen dem Belatacept- und dem Cyclosporin-A-Studienarm bereits ein Unterschied in der eGFR von 8 (BENEFIT-EXT) bzw. 15 mL/min (BENEFIT) bestand, hat sich die-</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ser Unterschied in den Folgejahren sogar nochmals deutlich verstärkt und beträgt nach 3 Jahren 10 (BENEFIT-EXT) und 22 mL/min (BENEFIT) [7,8]. Dies könnte dafür sprechen, dass der Vorteil für den Patienten sogar noch höher ist als auf dem Boden des 1-Jahres-Serumkreatinwertes abzuschätzen. In der Tabelle angegeben die errechnete GFR nach MDRD (da unter Punkt 1-3 ebenfalls nur die eGFR bzw. Serum-Kreatininwerte berücksichtigt wurden). Zur Veranschaulichung: Einer eGFR von 65 bzw. 66 mL/min im Belatacept-Arm der BENEFIT-Studie entspricht etwa (Annahme 43-jähriger Mann) ein Serum-Kreatininwert von 1,2 mg/dL wohingegen der eGFR von 50 bzw. 44 mL/min im Cyclosporin-Arm ein Serum-Kreatininwert von etwa 1,5 bzw. 1,7 mg/dL entspricht. Einer eGFR von 45 bzw. 42 mL/min im Belatacept-Arm der BENEFIT-EXT-Studie entspricht etwa (Annahme 56-jähriger Mann) ein Serum-Kreatininwert von 1,6 bzw. 1,7 mg/dL wohingegen der eGFR von 37 bzw. 32 mL/min im Cyclosporin-Arm ein Serum-Kreatininwert von etwa 1,9 bzw. 2,15 mg/dL entspricht. Legt man nur die 1-Jahres Unterschiede in der Nierenfunktion zugrunde, dann kann man einen Mortalitätsunterschied der Patienten in der BENEFIT-Studie von 1,1 % (absolut; USRDS) bis 4,5% (absolut; CTS) bzw. 28,8% (relative Risikoreduktion; ALERT-Studie) und in der BENEFIT-EXT-Studie von ca. 7% (absolut; USRDS) bzw. 28,8% (relative Risikoreduktion; ALERT-Studie), einen Unterschied in der kardiovaskulären Mortalität (absolut; USRDS) von 19% (BENEFIT) bzw. 30% (BENEFIT-EXT) und (relative Risikoreduk-</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>tion; ALERT-Studie) von 31,6% (BENEFIT und BENEFIT-EXT) und beim Nierentransplantatverlust/Rückkehr zur Dialyse von 7% (USRDS) bis 10% (CTS) (BENEFIT) bzw. 13% (BENEFIT-EXT) jeweils zugunsten des jeweiligen Belatacept-Armes abschätzen. Diese letzten Überlegungen können nur eine grobe Abschätzung der Effektgröße darstellen, da die eGFR-Gruppen unter 1-3 teilweise einen großen GFR-Bereich in einer Gruppe inkludiert haben (und damit die Trennschärfe fehlt) und gleichzeitig bei Verwendung des Mittelwertes für die Gruppenzuordnung Patienten die davon deutlich abweichen (Outlier) der falschen Gruppe zugeordnet werden. Die angenommenen günstigen Effekte von Belatacept auf Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität könnten durch günstige Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (niedrigere Blutdruckwerte, trotz weniger Antihypertensiva; niedrigere Non-HDL-Cholesterinwerte, Cholesterinwerte, Triglyceridwerte; weniger NODAT im Belatacept-Arm) verstärkt werden [9].</p>											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="259 1139 450 1190"></th> <th data-bbox="450 1139 757 1190">BENEFIT</th> <th data-bbox="757 1139 1099 1190">BENEFIT-EXT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="259 1190 450 1347">1 Jahres-FU</td> <td data-bbox="450 1190 757 1347">Belatacept 65 mL/min CyA 50 mL/min Δ 15 mL/min</td> <td data-bbox="757 1190 1099 1347">Belatacept 45 mL/min CyA 37 mL/min Δ 8 mL/min</td> </tr> <tr> <td data-bbox="259 1347 450 1394">3-Jahres-FU</td> <td data-bbox="450 1347 757 1394">Belatacept 66 mL/min</td> <td data-bbox="757 1347 1099 1394">Belatacept 42 mL/min</td> </tr> </tbody> </table>			BENEFIT	BENEFIT-EXT	1 Jahres-FU	Belatacept 65 mL/min CyA 50 mL/min Δ 15 mL/min	Belatacept 45 mL/min CyA 37 mL/min Δ 8 mL/min	3-Jahres-FU	Belatacept 66 mL/min	Belatacept 42 mL/min
	BENEFIT	BENEFIT-EXT									
1 Jahres-FU	Belatacept 65 mL/min CyA 50 mL/min Δ 15 mL/min	Belatacept 45 mL/min CyA 37 mL/min Δ 8 mL/min									
3-Jahres-FU	Belatacept 66 mL/min	Belatacept 42 mL/min									

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN*

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	CyA 44 mL/min Δ 22 mL/min	CyA 32 mL/min Δ 10 mL/min		
<p>Zusammenfassend sieht die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN auf Basis der erläuterten Argumente unter Punkt 1-4 einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept sowohl für nierentransplantierte Patienten mit Standardnierenspendern (BENEFIT) als auch mit erweiterten Spenderkriterien (BENEFIT-EXT) als gegeben.</p> <p>Darüberhinaus muß festgehalten werden, dass für Subgruppen nierentransplantierte Patienten aus anderen Gründen mit dem Einsatz von Belatacept offensichtlich ein erheblicher Zusatznutzen verbunden ist. Das sind beispielsweise Patienten mit Kalzineurininhibitor-induziertem HUS, Nierenversagen aufgrund von genetisch bedingtem HUS, Patienten mit Störungen der gastro-intestinalen Resorption, Patienten mit bi-optisch nachgewiesenem Calcineurin-Inhibitor-Schaden und Patienten mit Non-Compliance.</p>			<p>In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung zusammenfassend mit „gering“ quantifiziert, sowohl für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten, als auch für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten. Zur Begründung wird auf Abschnitt B. 2.2.1. in diesem Dokument verwiesen.</p> <p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung für die Bewertung von Belatacept.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN sieht auf der Basis der obigen Ausführungen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept sowohl für nierentransplantierte Patienten mit Standardnierenspendern (BENEFIT) als auch mit erweiterten Spenderkriterien (BENEFIT-EXT) als gegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zuerkennung des bedeutsamen Zusatznutzens für Belatacept</p>	
	<p>Anmerkung: Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN sieht auf der Basis der obigen Ausführungen relevante Änderungen der Transplantatnierenfunktion als einen im höchsten Maße patientenrelevanten Surrogat-Endpunkt an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz von Änderungen/Unterschieden der Transplantatnierenfunktion als patientenrelevanten Surrogat-Endpunkt.</p>	<p>Siehe oben stehende Anmerkungen zu den entsprechenden Ausführungen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, et al. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation* 91, 1347-1356, 2011.
2. Fellström B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant* 5, 1986-1991, 2005.
3. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, et al. Renal transplant dysfunction – importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 21, 2282-2289, 2006.
4. Meyer-Kriesche H-U, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 75, 1291-1295, 2003.
5. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, et al. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 62, 311-318, 2002.
6. Schnitzler MA, Lentine KL, Gheorghian A, et al. Renal function following living, standard criteria deceased and expanded criteria deceased donor kidney transplantation: Impact on graft failure and death. *Transplant Int* 25, 179-191, 2012.
7. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 12, 201-217, 2012.
8. Medina Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, 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* 12, 630-639, 2012.
9. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 91, 976-983, 2011.

5.5 Stellungnahme Novartis GmbH

Datum	07.05.2012
Stellungnahme zu	Belatacept/Nulojix®
Stellungnahme von	Norvatis Pharma GmbH

Präambel:

Am 16.04.2012 hat der G-BA den IQWiG Bericht (Jahr 2012 A12-03) zur Dossierbewertung von Belatacept – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer - Hersteller der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ciclosporin A) und der zulassungskonformen Kombinationstherapie (Mycophenolsäure) des bewerteten Arzneimittels sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach §35a SGBV, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung nehmen:

- 1) Relevanz des Endpunkts Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- 2) Relevanz des Endpunkts Akute Organabstoßung
- 3) Jahrestherapiekostenberechnung

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu 1) Relevanz des Endpunkts GFR</p> <p>Das IQWiG bezieht in seinem Abschlussbericht A12-03 die Ergebnisse des Endpunkts „Transplantatfunktion gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate“ nicht in seine Nutzenbewertung der immunsuppressiven Therapie bei Nierentransplantation mit ein, mit dem Verweis auf eine nicht ausreichende Begründung der „GFR als patientenrelevanter oder validierter Surrogatparameter.“(1)</p> <p>Nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH ist, wie nachfolgend begründet ausgeführt, die GFR gleichwohl ein valider Surrogatparameter, der in der frühen Nutzenbewertung einer immunsuppressiven Therapie bei Nierentransplantation berücksichtigt werden muss.</p> <p>Die GFR ist dahingehend ein relevanter Parameter, da sie ein essentieller und valider klinischer Indikator für den Grad der Nierenfunktion bzw. für deren chronisches Versagen. Das weitestmögliche Vermeiden der Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist patientenrelevant und stellt so einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt im Sinne von §2 Abs. 3 der Arzneimittelnutzenverordnung dar.(2)</p> <p>Die GFR findet als entsprechender Schlüsselindikator für Nierenfunktion bzw. Niereninsuffizienz sowohl in der klinischen Behandlungsroutine sowie im Versorgungsmanagement des deutschen Gesundheitswesens breiteste Anerkennung mit maßgeblicher Bedeutung in der alltägliche Anwendung.</p> <p>Die Bedeutung der GFR wird bereits aus der für Deutschland gültigen</p>	<p>Zu den Themen „Einschätzung der Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt“ und „Validität der GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.“ wird auf die entsprechenden Ausführungen unter C 5.1; Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb, in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>offiziellen Klassifizierung der Erkrankungen ersichtlich (ICD-10-GM Version 2012), in der die chronische Niereninsuffizienz nach Krankheitsprogredienz basierend auf der GFR in die Stadien 1 bis 5 eingeteilt wird (ICD-10-GM Code N18.1 bis N18.5).(3)</p> <p>Für die Praxis der Behandlung von Nierentransplantatempfängern zeigt sich die Bedeutung der GFR auch in der internationalen KDIGO-Leitlinie. Hier wird die regelmäßige Messung der GFR empfohlen um bei Überschreitung bestimmter Schwellenwerte frühzeitig eine Anpassung oder Änderung der Therapie vornehmen zu können.(4)</p> <p>Bei Disease Management Programmen (DMP) stellt die GFR ebenfalls einen entscheidenden klinischen Parameter dar. Im Rahmen des DMP zu Diabetes Typ 2 wird bei Absinken der GFR auf unter 40 ml/min oder der jährlichen Abnahme der GFR um mehr als 5 ml/min von einer deutlichen Progression einer Nierenfunktionsstörung ausgegangen, die eine fachärztlichen Weiterbehandlung erforderlich werden lässt.(5)</p> <p>Die Relevanz der Einteilung der Niereninsuffizienz für die klinische Praxis lässt sich auch am Beispiel der Deutschen Diagnosis Related Groups (G-DRG) und der Berechnung der Höhe der Zahlungen aus dem Morbiditätsorientiertem Risikostrukturausgleich erkennen. Im G-DRG-System kann die Kodierung eines höheren Stadiums der Niereninsuffizienz als Nebendiagnose zu höheren Entgelten führen, wodurch der Schweregrad an Komplikationen oder Komorbiditäten von Patienten bei vorgeschrittenem Stadium der Niereninsuffizienz abgebildet wird.(6) Beim morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich 2012 ist die GFR ein entscheidender Faktor, da sich die Höhe der risikoadjustierten Zuschläge über die Hierarchisierten Morbiditätsgruppen nach Schweregrad der Niereninsuffizienz differenzieren.(7;8)</p> <p>In seiner Nicht-Betrachtung der GFR im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung widerspricht das IQWiG sogar seiner eigenen, in einem</p>	<p>Das IQWiG kommt in der Zusammenfassung des angesprochenen Berichts auf S. 127 (siehe https://www.iqwig.de/download/A05-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorherigen Bericht vorgebrachten Vorgehensweise. In der Nutzenbewertung von verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie hat das IQWiG die GFR als relevantes Surrogat der Niereninsuffizienz betrachtet und in seine Bewertungen mit einbezogen.(9)</p> <p>Nach Ansicht von Novartis Pharma ist festzuhalten, dass die GFR einen unbestritten anerkannten validen Surrogatparameter für den individuellen Grad der chronischen Niereninsuffizienz darstellt, die per se patientenrelevant ist. Die GFR ist aus diesen Gründen zwingend auch in der frühen Nutzenbewertung von immunsuppressiven Therapien als ein bewertungsrelevanter Endpunkt bei Patienten nach Nierentransplantation zu berücksichtigen.</p>	<p>09_Abschlussbericht_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf) zu der Aussage: „Die gegenläufigen Ergebnisse für die terminale Niereninsuffizienz und die GFR in den Wirkstoffgruppenvergleichen der ALLHAT-Studie stellen einen Hinweis darauf dar, dass die GFR als Surrogatparameter nicht valide ist.“</p>
<p>Zu 2) Relevanz des Endpunkts akute Abstoßungsreaktion</p> <p>Das IQWiG bezieht in seinem Abschlussbericht A12-03 die Ergebnisse des Endpunkts „akute Abstoßungsreaktion“ nicht in seine Nutzenbewertung der immunsuppressiven Therapie bei Nierentransplantation mit ein mit dem Verweis, dass der Endpunkt vom Institut nicht als patientenrelevant anerkannt wird.(1)</p> <p>Dieses Vorgehen ist aus Sicht von Novartis Pharma nicht nachvollziehbar, da eine Abstoßungsreaktion ein für den Patienten relevantes Ereignis darstellt.</p> <p>Die psychische Belastung der Patienten, die unter einer akuten Abstoßung leiden oder Angst vor einer Abstoßung haben, ist in jedem Fall</p>	<p>Nicht-Berücksichtigung des Endpunktes „Akute Abstoßungsreaktion“</p> <p>In der Dossierbewertung (S. 42) begründet das IQWiG die Nicht-Berücksichtigung des Endpunktes „Akute Abstoßungsreaktion“ damit, dass in der Regel dem entsprechenden Befund eine adäquate Therapie zum Erhalt des Transplantates folgt und die Vermeidung einer solchen Rejektions-Therapie nicht per se als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird. Für den Fall, dass es trotz dieser Therapie zu einer Abstoßung mit Transplantatverlust kommt, so wird dies durch den Endpunkt „Transplantatverlust“ erfasst. Darüber hinaus kann aufgrund der Operationalisierung dieses Endpunktes in den Studien nicht zwingend</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevant und kann nicht in der Nutzenbewertung eines Präparates zur Immunsuppression nach Transplantation außer Acht gelassen werden. So zeigt sich, dass die Angst vor einer Abstoßung der am häufigsten genannte Stressfaktor bei transplantierten Patienten ist.(10)</p> <p>Darüber hinaus ist in Deutschland die Durchführung einer Biopsie zur Absicherung der Verdachtsdiagnose einer Abstoßungsreaktionen in der Regel mit einem stationären Krankenhausaufenthalt verbunden.(11;12) Ein weiteres Indiz für die regelhaft notwendige stationäre Versorgung derartiger Fälle ist die bestehende DRG A60D „Versagen und Abstoßung eines Organtransplantates, mit einem Belegungstag“, in der für einen Großteil der Patienten eine Nierenbiopsie als Prozedur kodiert wurde.(13) Stationäre Krankenhausaufenthalte sind, wie auch vom IQWiG in verschiedenen Abschlussberichten zur Nutzenbewertung bereits konstatiert, als ein patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.(14-16)</p> <p>Die Relevanz der biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktion lässt sich zudem daran erkennen, dass die EMA in der „Guideline on clinical investigation of immunosuppressants for solid organ transplantations“ diesen Endpunkt als einen Bestandteil des kombinierten primären Endpunktes klinischer Studien empfiehlt.(17)</p>	<p>von einer Patientenrelevanz dieses Endpunktes in dieser Nutzenbewertung ausgegangen werden.</p> <p>Der G-BA folgt der Auffassung des IQWiG.</p>
<p>Zu 3) Jahrestherapiekostenberechnung</p> <p>Das IQWiG bewertet im Abschlussbericht A12-03 ausschließlich die Therapiekosten der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>Die im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich gemachten Angaben sind für den Beschluss über die Nutzenbewertung nicht relevant.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU präsentiert diesbezüglich in Modul 3 des eingereichten Dossiers Jahrestherapiekosten zusätzlich verfügbarer Therapieoptionen nach Nierentransplantation. Unter anderem werden auch dabei die Kosten für eine Therapiekombination für Certican® (Everolimus) berechnet.</p> <p>Novartis Pharma weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die vom pU in seinem Dossier beschriebene Kombination von Everolimus plus Mycophenolsäure plus Kortikosteroide nicht die in der Fachinformation (FI) von Certican® (Everolimus) vorgegebene Behandlungskombination darstellt. Certican® (Everolimus) soll nach Nierentransplantation in einer Kombination mit dem Calcineurin-Inhibitor Ciclosporin plus Kortikosteroide verabreicht werden.(18) Bei der vorgegebenen Kombination von Certican® (Everolimus) ist zudem zu beachten, dass nach Nierentransplantation gemäß FI die Gabe von Ciclosporin dosisreduziert erfolgt und somit mit reduzierten Jahrestherapiekosten in eine Berechnung eingehen müsste.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Belatacept - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 12.4.2012. Auftrag: A12-03.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18.12.2008. 1.2.2012.
- (3) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2012, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German modification, Version 2012. 23.9.2011 [aufgerufen am 3.5.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2012/index.htm>
- (4) Türk TR, Witzke O, Zeier M. KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. Der Nephrologe 21.2.2010;2010(2):94-107.
- (5) Bundesgesetzblatt online. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20.RSA-ÄndV). Bundesgesetzblatt Teil I Nr.35. 1.7.2009 [aufgerufen am 3.5.2012]. URL: http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI
- (6) Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). G-DRG German Diagnosis Related Groups, Version 2012, Definitionshandbuch. 3 ed. Siegburg: Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft mbH; 2011.
- (7) Bundesversicherungsamt (BVA). Berichtigte Anlage 1 zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 30.09.2011 idFv 30.11.2011, ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes des Berichtsjahres 2011 in Dx-(DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG). 30.11.2011 [aufgerufen am 3.5.2012]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_115/nn_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung_Klassifikationsmodell_2012_Berichtigung.templateId=raw,property=publicationFile.zip/Festlegung_Klassifikationsmodell_2012_Berichtigung.zip
- (8) Bundesversicherungsamt (BVA). Anlage zur Bekanntmachung Nr. 1/2012 bezüglich der Berechnungswerte gem. § 36 Abs. 3 Satz 2, § 37 Abs. 5 und § 40 Abs. 2 RSAV, die für die Berechnung der Zuweisungen ab Januar 2012 gelten. 15.11.2011 [aufgerufen am 7.5.2012]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_108/nn_1046746/DE/Risikostrukturausgleich/Bekanntmachungen_Gesundheitsfonds/Bekanntmachung_33_01-2012_Anlage.templateId=raw,property=publicationFile.xls/Bekanntmachung_33_01-2012_Anlage.xls
- (9) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. 15.7.2009. Auftrag: A05-09.
- (10) Nilsson M, Forsberg A, Backman L, Lennerling A, Persson LO. The perceived threat of the risk for graft rejection and health-related quality of life among organ transplant recipients. J Clin Nurs 1.2011;20(1-2):274-82.

- (11) Universitätsklinikum Erlangen. Nieren-Biopsien. 2012 [aufgerufen am 3.5.2012]. URL: http://www.medizin4.uk-erlangen.de/e953/e974/index_ger.html
- (12) Nierenzentrum Heidelberg. Leistungen, Nierenbiopsie. 2012 [aufgerufen am 3.5.2012]. URL: <http://www.nierenzentrum-heidelberg.com/index.php?id=193>
- (13) Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). G-DRG V2010/2012 HA-Report-Browser. 2011 [aufgerufen am 3.5.2012]. URL: <http://www.g-drg.de/cms/content/view/full/3297>
- (14) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 26.11.2008. Auftrag: A05-05A.
- (15) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion. 31.8.2006. Auftrag: A05-21A.
- (16) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie: Kochsalzreduktion. 18.6.2009. Auftrag: A05-21B.
- (17) European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of immunosuppressants for solid organ transplantation. 24.7.2008.
- (18) Novartis Pharma. Fachinformation Certican® Tabletten. 5.2011

5.6 Stellungnahme Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Datum	07.05.2012
Stellungnahme zu	Belatacept
Stellungnahme von	Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde, Medizinische Klinik m.S. Nephrologie Campus Charité Mitte Charité Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Prüfungsarzt, der an der BENEFIT-EXT Studie in Deutschland teilnimmt und daher seit mehr als 6 Jahren die Entwicklung von Belatacept in der Nierentransplantation mit großem Interesse verfolgt hat, möchte ich zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 16.4.2012 (IQWiG-Bericht Nr. 126: Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) aus der Sicht eines Transplantationsnephrologen mit Erfahrung in der Behandlung von nierentransplantierten Patienten mit Belatacept Stellung nehmen.</p> <p>In vielen Punkten stimme ich mit der sorgfältigen Nutzen-Risiko Abwägung des IQWiG und der ausführlichen Analyse der Studienergebnisse überein. Aus Sicht eines Nephrologen mit Interesse in evidenzbasierter Medizin war ich jedoch überrascht, dass weder der von den Zulassungsbehörden weltweit akzeptierte primäre Endpunkt (gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <60ml/min oder Abfall der GFR ≥10ml/min von Monat 3 bis 12) noch andere prospektiv vordefinierte renale Endpunkte in die Nutzenbewertung eingegangen sind. Aufgrund der Tatsache, dass unsere Patienten in der Regel multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen und leider häufig an kardiovaskulären Todesursachen versterben (1,2), halte ich die Beurteilung dieser etablierten Risikofaktoren (wie Blutdruck, Blutfette, Diabetes) bei der Nutzenbewertung eines neuen Immunsuppressivums nach Nierentrans-</p>	<p>Zu den Themen „Einschätzung der Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt“ und „Validität der GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.“ unter C 5.1; Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb, in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>plantation ebenfalls für außerordentlich wichtig. Als Transplantationsmediziner hätte ich zudem erwartet, dass Rejektionen als patientenrelevanter Endpunkt beurteilt werden und in die Nutzenbewertung eines Immunsuppressivums einfließen. In den folgenden Punkten möchte ich diese Einschätzung mit fachlichen Argumenten weiter begründen.</p>	<p>Zu dem Thema „Nicht-Berücksichtigung des Endpunktes „Akute Abstoßungsreaktion““ wird auf die entsprechenden Ausführungen unter C 5.1; Stellungnahme der Firma Novartis, in diesem Dokument verwiesen.</p>
<p>1.) Für jeden Arzt und Patienten stellt die Wiederherstellung einer guten Nierenfunktion nach Nierentransplantation naturgemäß das Hauptziel der Behandlung dar. Daher ist die Nierenfunktion für Arzt und Patienten gleichermaßen, ein offensichtlicher und patientenrelevanter Hauptparameter für den Erfolg einer Nierentransplantation.</p>	
<p>2.) Gerade in der evidenzbasierten Medizin spielen vordefinierte Endpunkte, die auch eine entsprechende statistische Aussagekraft („power“) haben, eine überaus entscheidende Rolle. Daher verwundert die Nichtberücksichtigung des primären Endpunktes bei der Nutzenbewertung, auch vor dem Hintergrund, dass die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden diesen Endpunkt akzeptiert haben und Mitglieder der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA die bessere Nierenfunktion als Vorteil einer Therapie mit Belatacept öffentlich diskutieren (3). In Ihrer Richtlinie für die Durchführung von klinischen Studien in der Organtransplantation weist die europäische Zulassungsbehörde EMA (4) ausdrücklich auf die Notwendigkeit der Untersuchung der</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Transplantatdysfunktion nach Nierentransplantation als Teil des primären Endpunktes hin. Die regelmäßige Bestimmung der Transplantatfunktion wird zudem als sekundärer Endpunkt ausdrücklich gefordert. Da ich davon ausgehe, dass die Zulassungsbehörden Nutzen und Risiken für die Patienten bei der Bewertung und Zulassung eines Arzneimittels berücksichtigen, müsste die bessere Nierenfunktion ein signifikanter Nutzen für Belatacept-behandelte Patienten sein.</p>	
<p>3.) In dem Gesetz zur Bundesqualitätssicherung gemäß § 137a SGB V gehört die Nierenfunktion (>20ml/min) nach 1, 2 und 3 Jahren neben dem Patientenüberleben und dem Transplantatüberleben zu den drei anerkannten Qualitätsindikatoren im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation. Zumindest nach dem Bundesqualitätssicherungsgesetz wäre ein höherer Anteil von Patienten mit besserer Nierenfunktion ein Nutzen.</p>	
<p>4.) Als Nephrologe ist man mehr als erstaunt, wenn man die Begründung des IQWiG für die Nichtberücksichtigung der Nierenfunktion liest. Dabei wird ausgeführt, dass die Nierenfunktion kein „patientenrelevanter Endpunkt“, sondern aus Sicht des Institutes „nur“ ein Laborparameter sei, der nicht ausreichend in Hinblick auf harte Endpunkte validiert sei. Sollte diese Interpretation zutreffen, wäre die Nephrologie in Ihren Grundfesten erschüttert und renale Endpunktstudien bei dieser Betrachtung</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tungsweise überflüssig. Therapiestudien bei langsam progredienten Nierenerkrankungen hätten nach dieser Definition von vorneherein keinen Zusatznutzen. Der patientenrelevante Nutzen von Blockern des Renin-Angiotensin Systems bei der diabetischen Nephropathie müsste beispielsweise hinterfragt werden, da derartige Studien regelmäßig den Surrogatparameter Nierenfunktion (z.B. „Verdopplung des Serumkreatinins“) mit einbezogen (5-8).</p>	
<p>5.) Die Nierenfunktion ist nach Ansicht aller Nephrologen weltweit (formuliert in der weltweiten KDIGO (kidney disease: improving global outcomes) Initiative; z.B. (9) unzweifelhaft und eindeutig mit der Mortalität und insbesondere mit der kardiovaskulären Mortalität in der Gesamtbevölkerung assoziiert (9-11). Generell kann man dabei die GFR als unabhängige und kontinuierliche Variable betrachten, die eindeutig mit Mortalität assoziiert ist und einen sehr wichtigen, vielleicht sogar den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. Die Stadien der chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease (CKD)) sind mit Morbidität und den vielfachen Begleiterkrankungen der Niereninsuffizienz eindeutig assoziiert. Diese Expertenansicht der weltweiten Nephrologie, die aus einer Vielzahl von prospektiven Beobachtungsstudien und sorgfältigen großen Kohortenstudien herrührt, wird generell bei den Zulassungsbehörden anerkannt (3,4). Eine prospektive Interventionsstudie mit höherem Evidenzgrad, wie sie letztlich vom IQWiG gefordert wird, erscheint vor dem Hintergrund praktisch kaum durchführbar und ethisch</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht vertretbar.</p> <p>Ausdrücklich wird die Bestimmung der Nierenfunktion von der EMA nach Nierentransplantation gefordert, die Nichtberücksichtigung der Organfunktion muss explizit begründet werden. Daher war ich verwundert, dass diese Fakten, die weltweit von der KDIGO Initiative in Zusammenarbeit mit Gesundheitsbehörden bei Ärzten und Studenten propagiert und von der EMA gefordert werden, als unzureichende patientenrelevante Evidenz bezeichnet wird.</p>	
<p>6.) Natürlich ist es wichtig nachzuweisen, dass die Evidenz aus der Allgemeinbevölkerung auch auf nierentransplantierte Patienten übertragbar ist. Auch die überarbeiteten KDIGO-Leitlinien klassifizieren eine niedrige Transplantatfunktion von 15-29ml/min als schwere Niereninsuffizienz (9). Die Stadieneinteilung beruht ja auf der ausgeprägten Assoziation mit einer höheren Morbidität und Mortalität bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30ml/min). Wie in der Nutzenbewertung des IQWiG ausgeführt, liegt eine große Zahl retrospektiver Studien vor, die übereinstimmend die Transplantatfunktion als einen sehr wichtigen Risikofaktor für Tod, Transplantatverlust und kardiovaskuläre Ereignisse beschreiben (12-15). Die Wichtigkeit der Nierenfunktion für den Transplantationserfolg wurde in weiteren Publikationen kürzlich zusammengefasst (1,2,16). Letztlich beruht die geringere Mortalität nach Nierentransplantation (1,2,17,18) vor allem auf die Wiederherstellung der Nierenfunktion mit drastischer Reduktion der massiv erhöhten kardiovasku-</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lären Mortalität unter Nierenersatztherapie (14). Mit schlechter Transplantatfunktion (15) oder gar nach Transplantatversagen (19) steigt die Mortalität und insbesondere die kardiovaskuläre Mortalität wieder exponentiell an.</p> <p>Wichtig erscheint mir darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse aus den sorgfältigen retrospektiven Kohortenstudien eindrucksvoll in einer sehr großen prospektiven Transplantationsstudie bestätigt wurden (20,21). Bei 1052 Placebo-behandelten Patienten, die an der prospektiv-randomisierten ALERT-Studie teilnahmen, wurde der Einfluß der Nierenfunktion und traditioneller kardiovaskulären Risikofaktoren über eine Studiendauer von 5-6 Jahren verglichen. Ein Unterschied von 84 µmol/l Kreatinin zu Beginn der Studie verdoppelte das Risiko für den cardialen Tod, war das Serumkreatinin um 92 µmol/l höher, so war im Verlauf der Studie die Gesamtmortalität verdoppelt. Das Vorhandensein von Diabetes entsprach 128 µmol/l Kreatinin oder 16 Lebensjahren in der Risikoerhöhung für die Gesamtmortalität. In weiteren Analysen konnte anhand von 6- bzw. 7 Variablen ein Risikomodell für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse berechnet werden, dass zur Publikation angenommen wurde und in Kürze erscheinen wird (22). Im Internet ist der Risikokalkulator unter http://www.anst.uu.se/insov254/calculator/ verfügbar. Auch hierbei spielt die Nierenfunktion eine extrem wichtige Rolle bei der Berechnung des Risikos für Tod und kardiovaskuläre Mortalität.</p> <p>Zusammenfassend belegen alle Daten aus retrospektiven Untersuchungen und aus dieser großen prospektiven Studie eindrucksvoll die</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevanz der Transplantatfunktion für den Erfolg einer Nierentransplantation. Ein bessere Nierenfunktion müsste damit zu einer Reduktion kardioresnaler Ereignisse führen, allerdings zeigen die Daten der ALERT-Studie, dass hierfür mehr als 1000 Nierentransplantierte über mehr als 5 Jahre nachverfolgt werden müssten, um diesen Effekt statistisch zu belegen. Damit reichen im Belatacept Studienprogramm weder Fallzahl noch Nachbeobachtungszeit aus, derartige Endpunkte zu validieren.</p> <p>Die Nierenfunktion ist somit aus der Sicht des Transplantationsnephrologen ein patientenrelevanter Endpunkt, da er mit dem Transplantationserfolg und der Mortalität eindeutig assoziiert ist. Ein erhöhtes Kreatinin ist nicht nur ein pathologischer Laborparameter, sondern reflektiert unmittelbar eine eingeschränkte Nierenfunktion und damit eine wichtige Körperfunktion. Weiterhin führt eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion zu multiplen Begleiterkrankungen (Anämie, Hypertonie, Dyslipidämie, Herzhypertrophie, Störungen des Calcium, Phosphat und Knochenstoffwechsels), die die Leistungsfähigkeit des Patienten direkt und indirekt beeinträchtigen, und/oder behandelt werden müssen und somit seine Lebensqualität (23) beeinträchtigen.</p>	
<p>7.) Daher ist nicht die Frage, ob Veränderungen in der Nierenfunktion patientenrelevant sind, sondern wie stark solche Veränderungen ausgeprägt sein müssen, um patientenrelevant zu sein. Generell besteht in allen Untersuchungen ein direkter Zusammenhang zwischen Nieren-</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>funktion und Mortalität bzw. Morbidität und die Nierenfunktion kann, wie oben ausgeführt, als kontinuierliche Variable betrachtet werden. Es ist auch bekannt, dass die Morbidität, Mortalität und die krankheitsassoziierten Nebenwirkungen wie Anämie (die ja eine unmittelbare Patientenrelevanz hat) ab dem Stadium 4 (GFR <30ml/min) dramatisch zunehmen.</p> <p>Da die Veränderung der Nierenfunktion zunächst aber subjektiv asymptomatisch bleibt, ist die Frage nach einem, für den einzelnen Patienten klinisch bedeutsamen Unterschied in der Nierenfunktion wichtig. Diese schwierige Frage wird auch von den Zulassungsbehörden (3), der KDIGO Initiative (9), Intensivmedizinern (24), in einer aktuellen Übersichtsarbeit zur Transplantatdysfunktion (16) und in den Richtlinien für Transplantatempfänger (25, insbesondere Kapitel 8 und 9) diskutiert. Generell bestehen leichte Schwankungen des Kreatininwertes und kleine Veränderungen der Nierenfunktion haben wahrscheinlich keine oder nur geringe Auswirkungen auf das Überleben oder die Lebensqualität. Daher besteht Konsens kleine Veränderungen nach Nierentransplantation nicht als patientenrelevant einzustufen (25, Kapitel 8 und 9).</p> <p>Bei kritisch kranken hospitalisierten Patienten ist schon ein Kreatininanstieg um 0,3mg/dl (auch wenn dies weniger als 50% vom Ausgangswert ist) mit einem Anstieg der Mortalität assoziiert (24). In einer Übersichtsarbeit (16) und den KDIGO Richtlinien für Nierentransplantatempfänger (25, Kapitel 9) wird ein Anstieg um mehr als 25% vom Basalwert als klinisch relevant eingestuft, der weitere Diagnostik und ggf. eine Nie-</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>renbiopsie nach sich ziehen sollte. In einer sehr gründlichen Studie (26) war ein persistierender Anstieg um mehr als 30% ein hervorragender Prädiktor für ein Transplantatversagen. In einer anderen großen Analyse (27) war ein absoluter Anstieg um 0,5mg/dL im ersten Jahr mit einem Transplantatversagen assoziiert. Dieser absolute Anstieg entspricht einem relativen Anstieg von ca. 25-33% bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 1,5-2.0mg/dl. In der großen deutschen ZEUS-Studie (28) hatten die Cyclosporin-behandelten Patienten nach 12 Monaten ein mittleres Kreatinin von 1.62 mg/dl. In dieser Studie zur Optimierung der Nierenfunktion haben die deutschen Transplantationsmediziner bei der Studienplanung einen Unterschied in der GFR von 8 ml/min als klinisch relevant erachtet und diesen Wert für die Fallzahlberechnung des primären Endpunktes verwendet (28). Regulatorische Behörden haben eine Verdopplung des Serumkreatinins, signifikante Unterschiede in den CKD-Stadien, Anteil der Patienten mit nicht optimaler GFR (z.B. GFR <60ml/min), Anteil von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (z.B. CKD Stadium 4), oder die Progression des CKD-Stadiums als Maß für die klinische Relevanz herangezogen.</p> <p>In den Belatacept Studien war der primäre Endpunkt eine gemessene GFR <60ml/min oder ein Abfall der GFR ≥ 10ml/min von Monat 3 bis 12. Daneben gab es eine Reihe von vordefinierten sekundären renalen Endpunkten. Aufgrund des hohen Evidenzgrades des primären Endpunktes und der Tatsache, dass sowohl die europäischen als auch die amerikanischen Behörden diesen Endpunkt als klinisch relevant erachtet und akzeptiert hatten, sollte dieser Endpunkt bei der Nutzenbewer-</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tung Berücksichtigung finden. Im Langzeitverlauf favorisiert die FDA die berechnete GFR als wichtigen vordefinierten Sicherheitsparameter (3).	
<p>8.) Aufgrund der Komplexität bei der Definition eines klinisch relevanten Unterschiedes in der Nierenfunktion halte ich neben den vordefinierten Endpunkten eine mehrdimensionale Sensitivitätsanalyse unter Einbeziehung mehrerer unterschiedlicher Parameter zur Bestätigung eines potentiellen Nutzens für sinnvoll. Hierzu gehören natürlich zunächst die vordefinierten primären und sekundären Endpunkte der Studien, die absoluten und relativen Unterschiede in der GFR, der Analyse der CKD-Stadien, des Prozentsatzes schwer niereninsuffizienter Patienten (Transplantatverlust, CKD Stadium 4) bzw. einer Kombination aus schwer nierenkranken Patienten und Tod, der Entwicklung der Nierenfunktion über die Zeit (GFR-slope), und die Nierenhistologie. Diese Faktoren sollten meiner Meinung nach bei einer umfassenden Nutzenbewertung zur Bestätigung der primären Analyse herangezogen werden.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie nach 1 Jahr wurde in der BENEFIT Studie klar erreicht, in der BENEFIT-EXT wurde die Signifikanz für die zugelassene Dosierung knapp verfehlt. Ein Unterschied in der Nierenfunktion von $>20\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ nach 3 Jahren in der BENEFIT-Studie (mehr als 30% Unterschied zwischen den Gruppen) ist aus meiner Sicht klinisch bedeutsam und die klinische Relevanz (siehe oben) wird durch die Literatur (16,25,26,27) unterstützt. Der Unterschied von $>10\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ in der BENEFIT-EXT Studie nach 3 Jahren liegt in</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Belatacept Gruppe ebenfalls ca. 25% höher als in der Vergleichsgruppe und erscheint mir daher wie oben ausgeführt ebenfalls als klinisch relevant. Nach den Richtlinien für Nierentransplantatempfänger würde ein individueller Anstieg des Serumkreatinins um 25% weitere Diagnostik und eine Nierenbiopsie mit Hospitalisation nach sich ziehen und kann daher auch aus den Empfehlungen für die klinische Praxis sicherlich als patientenrelevant bezeichnet werden.</p> <p>Die auf Veranlassung der Zulassungsbehörden vorher festgelegte Auswertung nach Unterschieden in den CKD-Stadien zeigte ebenfalls eine eindeutig höhere Zahl von Patienten mit guter Nierenfunktion und klar weniger Patienten mit schlechter Nierenfunktion in den Belatacept Gruppen. Analysierte man posthoc die Zahl der Patienten mit Tod, Transplantatverlust oder Niereninsuffizienz Stadium 4 so ist ebenfalls ein klarer Vorteil der Beletaccept-behandelten Patienten nachweisbar.</p> <p>Zudem zeigt sich schon nach einem Jahr eine signifikant bessere Nierenhistologie im CNI-freien Behandlungsarm in der BENEFIT Studie, was gegen eine rein funktionelle Cyclosporintoxizität (z.B. durch Vaskonstriktion) spricht (29). Dies ist vor dem Hintergrund der häufigeren Rejektionen sehr bemerkenswert. Offensichtlich haben weniger die Rejektionen als die Behandlung mit Cyclosporin bei den Patienten in der BENEFIT Studie einen strukturellen Nierenschaden hinterlassen. In der BENEFIT-EXT Studie zeigt die Histologie keine signifikanten Unterschiede, insgesamt waren die Nierenschäden in der BENEFIT-EXT stärker ausgeprägt, parallel zur niedrigeren Nierenfunktion im Vergleich</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur BENEFIT-Studie.</p> <p>Für die Prognoseabschätzung ist aus meiner Sicht die Analyse des Verlaufs der Nierenfunktion (GFR-slope) über 3 Jahre ebenfalls sehr gut geeignet, da diese Analyse nicht auf einer singulären Messung beruht und multiple Messwerte über den gesamten Studienverlauf mit einbezieht. Die prädiktive Wertigkeit steigt mit Zahl der Messungen an, und schon ein GFR-slope über das erste 1 Jahr hatte signifikante prädiktive Aussagekraft (26). Diese Methode wird schon seit Jahrzehnten im klinischen Alltag von Nephrologen als zuverlässige Methode zur Prognoseabschätzung verwendet. Auch hier hatten die Belatacept-behandelten Patienten in der BENEFIT-Studie einen klar besseren GFR-slope im Vergleich zur Kontrollgruppe. Erstmals in der Transplantationsmedizin konnte über einen so langen Zeitraum nach Nierentransplantation ein positiver GFR-slope nachgewiesen werden, eine normale physiologische Reaktion, die wir auch bei Patienten nach Nephrektomie (z.B. Lebendspender) beobachten. Wie erwartet hatte die Kontrollgruppe einen konstant negativen GFR-slope von $-2\text{ml/min}/1.73\text{m}^2/\text{Jahr}$. Dieser negative GFR-slope steht in guter Übereinstimmung mit vielen vorangegangenen Untersuchungen (1,2,16) und zeigt einen konstanten Verlust funktionsfähiger Nephrone unter der konventionellen Cyclosporin-Therapie an. In der BENEFIT-EXT Studie wiesen beide Gruppen einen negativen GFR-slope auf, allerdings war der Abfall in den Belatacept-behandelten Patienten mit $0.6\text{ml/min}/1.73\text{m}^2/\text{Jahr}$ deutlich geringer als in den Cyclosporin-behandelten Patienten ($1.9\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$).</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend kann man also auch in den oben ausgeführten Sensitivitätsanalysen eindeutige und klinisch relevante Unterschiede in der Nierenfunktion nachweisen. Dies trifft insbesondere für die ausgeprägten Unterschiede in der BENEFIT Studie zu und aus meiner Sicht einen eindeutigen patientenrelevanten Zusatznutzen für die Belatacept-behandelten Studienteilnehmer begründen. In der BENEFIT-EXT Studie waren ebenfalls deutliche Unterschiede in der Nierenfunktion erkennbar. Die ca. 25% höhere Nierenfunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Unterschiede im GFR-slope und der Unterschied in der kombinierten posthoc Analyse von Tod, Transplantatverlust oder CKD-Stadium 4 lassen auch hier für diese Population einen patientenrelevanten Zusatznutzen erkennen.</p>	
<p>9.) Bei der Nutzenbewertung durch das IQWiG haben klinisch wichtige Parameter, wie Blutdruck, Anzahl der Antihypertensiva, Blutfette und Notwendigkeit einer lipidsenkenden Therapie leider keine Rolle gespielt. Auch in dem Bericht der amerikanischen Gesundheitsbehörde (3) wird explizit auf den Nutzen der Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren hingewiesen ("Additional evidence of benefit consisted of lower mean blood pressure, serum triglycerides and incidence of NODAT"). Als Hypertensiologe war für mich der deutlich bessere arterielle Blutdruck bei einer geringeren Anzahl von Antihypertensiva beeindruckend. Dies hat aus meiner Erfahrung unmittelbare Relevanz für den Patienten und der Effekt von ca. 6mmHg systolisch und 2-3mmHg diastolisch entspricht der Wirkung eines Antihypertensivums und bedingt aus meiner</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung für die Bewertung von Belatacept.</p>

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicht einen wesentlichen patientenrelevanten Zusatznutzen, der durch die geringere Zahl an Medikamenten noch verstärkt wird.</p>	
<p>10.) Als Transplantationsmediziner war ich erstaunt zu lesen, dass eine akute Rejektion kein patientenrelevanter Endpunkt ist. Jede Rejektion bedingt neben der Hospitalisation eine zusätzliche medikamentöse Therapie, die Nebenwirkungen und eine vermehrte Morbidität nach sich zieht. Zudem stellt für jeden Patienten jede Rejektion eine Bedrohung des Transplantationserfolges dar, die meist mit ausgeprägten Angstgefühlen einhergeht und stellt somit eine offensichtliche starke psychische Belastung dar. Eine Rejektion wird natürlich auch von den Zulassungsbehörden als wichtiger klinischer Endpunkt angesehen (3,4). Daher halte auch ich eine Rejektion prinzipiell für einen wichtigen patientenrelevanten Parameter in der Transplantationsmedizin.</p> <p>In der BENEFIT-EXT hatten die Belatacept-behandelten Patienten eine nur geringfügig höhere Rejektionsrate, die weder statistisch noch klinisch bedeutsam ist. Die Patienten in der BENEFIT-Studie hatten jedoch eine deutlich erhöhte Rejektionsfrequenz. Aufgrund der Tatsache, dass die Belatacept-behandelten Patienten in der BENEFIT Studie eine signifikant bessere Histologie und Nierenfunktion aufwiesen, scheint die klinische Relevanz dieses Endpunktes im konkreten Fall weniger bedeutsam. Offensichtlich war eine Rejektionstherapie in den meisten Fällen erfolgreich und Patienten in der Belatacept Gruppe trugen nach</p>	<p>Zu dem Thema „Nicht-Berücksichtigung des Endpunktes „Akute Abstoßungsreaktion““ wird auf die entsprechenden Ausführungen unter C 5.1; Stellungnahme der Firma Novartis Pharma, in diesem Dokument verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erfolgreicher Rejektionsbehandlung keine langfristigen Nierenschäden davon. Sie wiesen trotz durchgemachter Rejektion eine gute Nierenfunktion auf, vergleichbar den Cyclosporin-behandelten Patienten ohne Rejektion. Dies belegt die Wichtigkeit einer nephrotoxizitätsfreien Immunsuppression und unterstreicht die geringe Relevanz von Rejektionen, die gut therapierbar sind (29). Derartige Rejektionen, die nach erfolgreicher Therapie eine gute Nierenfunktion aufweisen, sind mit keiner schlechteren Prognose im Langzeitverlauf assoziiert. Die geringere Frequenz von donor-spezifischen Antikörpern, die schwer therapierbare humorale Rejektionen verursachen können, ist ein klarer klinischer Vorteil des Belatacept Regimes. Das Auftreten von donor-spezifischen Antikörpern ist mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert (30), da die antikörpervermittelten Rejektionen nur ungenügend therapierbar sind und mit einem langsam progredienten Funktionsverlust einhergehen.</p> <p>Insgesamt belegen die Daten aus den Belatacept Zulassungsstudien eindrucksvoll die Bedeutung der Nierenfunktion, da sie als zuverlässiger Marker der Organfunktion alle schädigenden (z.B. durch Rejektion, Ischämie-Reperfusionsschaden, Infektion oder Medikamententoxizität) Ereignisse, die mit einem Verlust funktionstüchtiger Nephrone einhergehen, erfasst. Offensichtlich führen gut therapierbare Rejektionen nicht zu einem ausgeprägten Verlust funktionstüchtiger Nephrone und hinterlassen keinen oder nur einen geringen strukturellen Nierenschaden. Zusammenfassend halte ich daher die erhöhten Rejektionsraten in der BENEFIT Studie für wichtig und bemerkenswert, allerdings würde ich</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ihnen nur eine geringe Patientenrelevanz beimessen.</p> <p>Gerade aber in Hinblick auf zukünftige weitere Nutzenbewertungen von allen neuen Immunsuppressiva in der Transplantationsmedizin sollte generell geprüft werden, wie hoch die Patientenrelevanz unterschiedlicher Rejektionsraten ist. Die Bewertung der Relevanz sollte natürlich immer im Gesamtkontext erfolgen und beispielsweise den Funktionsverlust, die Behandelbarkeit oder das Auftreten von donor-spezifischen Antikörpern in Hinblick auf die langfristige Prognose berücksichtigen.</p>	
<p>Ich hoffe mit dieser ausführlichen und kritischen Analyse einen konstruktiven Beitrag zur besseren Nutzenbewertung von Belatacept aus der Sicht eines mit der Substanz vertrauten Transplantationsnephrologen geleistet zu haben.</p> <p>Wichtig ist es darauf hinzuweisen, dass ich in den vergangenen Jahren finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte, Reisen, Vorträge und Beratertätigkeit von den nachfolgenden Firmen (AiCuris, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Hexal, Novartis Pharma, Pfizer, Roche AG, Siemens AG, TCL Pharma und Veloxis Pharma) erhalten habe und ich diese potentiellen Interessenkonflikte anzeige.</p> <p>Natürlich stehe ich für Rückfragen jederzeit zur Verfügung und es würde mich freuen an der mündlichen Anhörung teilnehmen zu können.</p>	

Stellungnehmer: Univ. Prof. Dr. med. Klemens Budde

Medizinische Klinik m.S. Nephrologie; Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit freundlichen Grüßen Univ. Prof. Dr. med. K. Budde	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis:

- 1.) Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010 Dec;23(12):1191-204.
- 2.) Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet.* 2011 Oct 15;378(9800):1419-27.
- 3.) Archdeacon P, Dixon C, Belen O, Albrecht R, Meyer J. Summary of the US FDA approval of belatacept. *Am J Transplant.* 2012 Mar;12(3):554-62.
- 4.) European Medicines Agency, Committee for medicinal Products for Human Use. Guideline on Clinical investigation of immunosuppressants for solid organ transplantation. London, 24 July 2008
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003593.pdf
- 5.) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):861-9.
- 6.) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):851-60.
- 7.) Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008 Aug 16;372(9638):547-53.
- 8.) ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-72..
- 9.) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011 Jul;80(1):17-28.
- 10.) Matsushita K for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis *Lancet.* 2010 Jun 12;375(9731):2073-81.
- 11.) Soveri I, Arnlöv J, Berglund L, Lind L, Fellström B, Sundström J. Kidney function and discrimination of cardiovascular risk in middle-aged men. *J Intern Med.* 2009 Oct;266(4):406-13.

- 12.) Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation*. 2011 Jun 27;91(12):1347-56.
- 13.) Schnitzler MA, Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Trivedi D, L'Italien G. Renal function following living, standard criteria deceased and expanded criteria deceased donor kidney transplantation: impact on graft failure and death. *Transpl Int*. 2012 Feb;25(2):179-91.
- 14.) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*. 2004 Oct;4(10):1662-8.
- 15.) Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003 Apr 27;75(8):1291-5.
- 16.) Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet*. 2011 Oct 15;378(9800):1428-37.
- 17.) Glander P, Budde K, Schmidt D, Fuller TF, Giessing M, Neumayer HH, Liefeldt L. The 'blood group O problem' in kidney transplantation--time to change? *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):1998-2004. Epub 2010 Jan 25.
- 18.) Huber L, Naik M, Budde K. Desensitization of HLA-incompatible kidney recipients. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1643
- 19.) Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2002 Nov;2(10):970-4.
- 20.) Fellström B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Neumayer HH, Maes B, Gimpelewicz C, Holdaas H; ALERT Study Group. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Aug;5(8):1986-91.
- 21.) Soveri I, Holdaas H, Jardine A, Gimpelewicz C, Staffler B, Fellström B. Renal transplant dysfunction--importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Aug;21(8):2282-9.
- 22.) Soveri I, Holme I, Holdaas H, Budde K, Jardine A, Fellström B. A Cardiovascular Risk Calculator for Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2012 in press
- 23.) Neri L, Dukes J, Brennan DC, Salvalaggio PR, Seelam S, Desiraju S, Schnitzler M. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. *Qual Life Res*. 2011 Dec;20(10):1689-98.
- 24.) Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2008;109(4):c182-7.
- 25.) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl. 3): S1– S155

- 26.) Kasiske BL, Andany MA, Danielson B. A thirty percent chronic decline in inverse serum creatinine is an excellent predictor of late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 762–768.
- 27.) Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):311-8.
- 28.) Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, Kramer S, Fischer W, Gschaidmeier H, Pietruck F; ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):837-47.
- 29.) Vincenti F. Beyond belatacept: praise and progress for the FDA. *Am J Transplant.* 2012 Mar;12(3):513-4.
- 30.) Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, Pratschke J, Rudolph B, Schmidt D, Salama A, Schönemann C. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation.* 2009 May 27;87(10):1505-13.

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Belatacept

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 29. Mai 2012
von 10.13 Uhr bis 11.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Harler
Frau Dr. Modell
Herr Neugebauer
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Sauer
Frau Utzmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch
Herr Dr. Dintsios

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)**
und für die **Deutsche Transplantationsgesellschaft e. V. (DTG):**

Herr Prof. Dr. Krämer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Budde

Beginn der Anhörung: 10.13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserer ersten Anhörung heute Morgen – Belatacept zur Prophylaxe von Nierentransplantatabstoßungen – und will zunächst feststellen, wer an der Anhörung teilnimmt bzw. ob diejenigen, die sich angemeldet haben, hier auch anwesend sind. Da sind zunächst von der Firma Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Harler, Frau Dr. Modell, Herr Neugebauer und Frau Plesnila-Frank. Dann für die Firma Novartis Herr Dr. Sauer und Frau Utzmann und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Frau Dabisch und Herr Dr. Dintsios. Für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Krämer, für die Deutsche Transplantationsgesellschaft auch Herr Professor Krämer und für die Charité Berlin Herr Professor Budde. – Willkommen.

Sie haben ja schon zum großen Teil an Anhörungen teilgenommen und wissen, wie das hier abläuft. Wir bieten Ihnen eine gewisse Gliederung an – diese ist nicht als Vorgabe zu verstehen –, anhand der Sie die Streitpunkte bzw. die Punkte, bei denen unterschiedliche Auffassungen bestehen, jeweils getrennt aus Ihrer Sicht darstellen können. Anhand dessen können wir dann auch Fragen stellen bzw. die Erörterung durchführen.

Ich gebe Ihnen natürlich mit Punkt 1

Allgemeine Aspekte

Gelegenheit, zunächst einmal allgemeine Aspekte vorzutragen. Wer wünscht das Wort? – Frau Harler oder Herr Neugebauer?

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Ich möchte beginnen, Herr Dr. Hess. – Einen schönen guten Morgen, Herr Dr. Hess! Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank, dass wir die Gelegenheit haben, heute hier noch einmal mit Ihnen in den Dialog einzutreten. Wir sind ja, wie Sie schon richtig gesagt haben, das zweite Mal hier. Ein bisschen Erfahrungen haben wir schon. Wenn wir noch ein drittes Mal hier sind, bekommen wir vielleicht einen Ehrenplatz hier, so eine Art Ehrenmitgliedschaft.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das dauert noch ein bisschen.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Das dauert noch ein bisschen, gut. – Wir wollen heute über Belatacept sprechen, welches vor einem Jahr die Zulassung erhalten hat, und zwar in der Indikation Prävention der Abstoßung nach der Nierentransplantation bei Erwachsenen. Ich denke, Transplantation ist ein wichtiges Thema.

Bevor ich aber noch weiter in die Erläuterungen einsteige, würde ich gerne mein heutiges Team von BMS kurz vorstellen. Ich fange einmal ganz rechts außen von mir aus gesehen an: Da ist Frau Dr. Modell; sie leitet die Medizin in Deutschland für Bristol-Myers Squibb. Neben Frau Dr. Modell sitzt Frau Dr. Harler. Frau Dr. Harler kennt das Produkt sehr gut. Sie hat das Produkt mitentwickelt und letztendlich auch bei FDA und bei der EMA die Zulassungen eng begleitet. Frau Dr. Harler ist Amerikanerin. Wir haben heute aus diesem Grund einen Simultandolmetscher mit dabei, Herrn Jansen, der im Hintergrund simultan übersetzt – ich hoffe störungsfrei für Sie alle – und ihr einfach ein bisschen die Brücke schlägt. Ich bitte um Entschuldigung, wenn es aufgrund der Übersetzung ein wenig zu Verzögerungen kommt. Ich denke aber, es macht Sinn, um Ihren Fragen die entsprechende Wertschätzung entgegenzubringen, hier auch mit Frau Dr. Harler präsent zu sein, weil sie, wie gesagt, das Produkt sehr gut kennt. Rechts von mir sitzt Frau Plesnila-Frank. Sie hat die Erstellung des Dossiers sehr eng begleitet; sie ist Gesundheitsökonomin und arbeitet bei mir im Team. Mein Name ist Dirk Neugebauer. Ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Geschäftsbereich für Markt und Erstattung oder, wie es so schön neudeutsch heißt, Market Access und bin dem einen oder anderen bekannt.

Wir wollen heute aufgrund der Zeit gar nicht so weit ausholen, aber es ist mir wohl gestattet, ein paar allgemeine Worte zum Thema Transplantation zu sagen: Belatacept ist das erste Biologikum unter den Immunsuppressiva, die nach der Nierentransplantation eingesetzt werden. Ich denke, Bela-

tacept, von Bristol-Myers entwickelt, ist ein wirklich gutes Produkt, auf das wir auch sehr stolz sind, weil wir es selber entwickelt haben. Wie Sie vielleicht wissen, ist in den letzten zehn Jahren kein neues Immunsuppressivum in der Organtransplantation erfolgreich entwickelt worden und auf den Markt gekommen. Von daher sind wir sehr stolz darauf, dass wir dieses Produkt den Patienten zur Verfügung stellen können.

Darüber wollen wir heute mit Ihnen sprechen und auch den Dialog starten. Allerdings wollen wir das auch heute, wie beim letzten Mal, Herr Dr. Hess, ganz gerne auf einen Punkt fokussieren. Sie haben alle die schriftlichen Stellungnahmen und auch unsere so weit vor sich. Wir wollen gar nicht weiter über dieses Produkt ausholen. Wir wollen uns gerne heute in dieser Anhörung auf einen Punkt fokussieren. Dieser Punkt erscheint uns sehr wichtig, da wir in unserer Bewertung nicht ganz – ich sage bewusst: nicht ganz – mit der Sichtweise des IQWiG übereinstimmen. Während wir viele Aussagen im Bewertungsbericht des IQWiG nachvollziehen können, sind wir anderer Meinung, wenn es um den Zusatznutzen von Belatacept in der Population der Empfänger sogenannter marginaler Nieren geht. Genau diesen Punkt würden wir gerne heute mit Ihnen erörtern und besprechen. Das IQWiG konnte hier keinen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der Vergleichstherapie erkennen. Wir würden ganz gerne hier in die Diskussion einsteigen und darlegen, warum wir denken, dass die Daten aus unserer Studie und da vor allem aus der BENEFIT-EXT-Studie, die genau diese Patienten untersucht hat – Sie müsste Ihnen in den Unterlagen vorliegen –, sehr wohl belegen, dass Belatacept einen Zusatznutzen in dieser speziellen Patientenpopulation hat.

Im Rahmen dieser Ausführungen ist für uns ganz wichtig darzulegen, warum die Nierenfunktion, auf die wir auch gerne noch einmal eingehen würden, hier Bestandteil oder Endpunkt ist. Darüber würden wir den Dialog mit Ihnen suchen.

Zum guten Schluss von meiner Seite: Ich freue mich auf einen sehr konstruktiven Dialog mit Ihnen, auf die Fragen und Antworten. Wir werden einige Fragen stellen. Sie werden sicherlich viele Fragen haben. Ich hoffe, wir können diese heute beantworten und dieses Produkt doch noch einmal von den Studien her durchleuchten, bei dem einen Punkt, den wir gerade angesprochen haben. Zu dem Rest antworten wir von unserer Seite gerne. Wenn Sie keine weiteren Fragen haben, würden wir die anderen Punkte gerne ausblenden, weil es dabei aus unserer Sicht keinen Diskussionsbedarf gibt, und nur den einen Punkt fokussieren und diskutieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Neugebauer. Dann frage ich erst einmal die anderen. Firma Novartis, wollen Sie dazu Ergänzendes sagen? – Nein. Verband Forschender Arzneimittelhersteller? – Nein. Herr Professor Krämer, Herr Professor Budde, jetzt zu diesem allgemeinen Teil? – Wahrscheinlich nicht. Vielen Dank.

Dann würde ich Punkt 2 „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausklammern. Damit sind Sie einverstanden? – Ja. Dann rufe ich gleich Punkt 3 auf:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Hier geht es jetzt um Ihren spezifischen Vortrag zu der Frage „Einordnung der Nierenfunktion bei Empfängern marginaler Nieren“. – Bitte schön.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Ich würde das Wort an Frau Dr. Modell übergeben, damit sie kurz noch einmal dazu ausführt.

Frau Dr. Modell (Bristol-Myers Squibb):

Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Bevor ich auf die Daten zu Belatacept noch etwas detaillierter eingehe, möchte ich Ihnen kurz einen Überblick über den Stand und den medizinischen Bedarf bei der Immunsuppression bei der Nierentransplantation geben.

Obwohl es in den letzten Jahren einige Verbesserungen bezüglich der akuten Behandlung in der Nierentransplantation gegeben hat, also alles, was sich so im ersten Jahr der Behandlung abspielt, hat es keine deutliche Veränderung in der Langzeitprognose gegeben, insbesondere, wenn man die Langzeitprognose des Überleben, zum Beispiel des transplantierten Organs, also der transplantierten Niere, sieht. Vor circa 20 Jahren lag diese mittlere Überlebenszeit bei circa 10 bis 15 Jahren, und man muss sagen, dass sich diese Zahlen trotz der neuen Behandlungen auch nicht wesentlich verändert

haben. Einer der Hauptgründe dafür ist auch, dass die Medikation, die nun eingesetzt wird, um die Immunsuppression bei der Nierentransplantation durchzuführen, selbst Nebenwirkungen gerade auf die Niere hat, also nephrotoxisch ist und die Niere wiederum schädigen kann. Das heißt, es kann zu einer Situation im Verlauf der Behandlung kommen, dass die Funktion der, zum Beispiel auch von einem nahen Angehörigen, transplantierten Niere wieder absinkt und es erneut zu einer Dialysepflichtigkeit kommt oder auch eine erneute Transplantation notwendig wird. Wie Sie wissen, ist das gerade in Deutschland ein Problem. Derzeit herrscht bei uns Organknappheit, und es befinden sich circa 12.000 Patienten auf der Warteliste – mittlere Wartezeit circa fünf Jahre. Demgegenüber stehen nur circa 2.000 bis 2.500 Transplantationen in Deutschland.

Die überwiegende Zahl der transplantierten Nieren kommt von verstorbenen Spendern. Das ist auch der Grund, warum in der klinischen Praxis immer mehr dazu übergegangen wird, Nieren zu verwenden, die ein sogenanntes marginales Kriterium erfüllen oder erweiterte Spenderkriterien haben – das ist in einem negativen Sinn zu verstehen –, also Nieren, die nicht ganz optimal für die Transplantation sind. Das können zum Beispiel Nieren sein, die von Spendern kommen, die über 60 Jahre alt sind oder die vielleicht selbst eine Gefäßerkrankung hatten, zum Beispiel an einem Schlaganfall verstorben sind, oder auch Nieren, bei denen die Zeit von der Explantation bis zur Implantation in den Spender über 24 Stunden lag. Derzeit kann man davon ausgehen, dass circa 50 Prozent der Nieren inzwischen von solchen toten Spendern, sogenannten Extended Criteria Donors, stammen, also ECD-Nieren sind.

Studien in dieser Population, gerade Zulassungsstudien, wurden bisher nicht durchgeführt; denn natürlich ist das eine Hochrisikopopulation, die auch dazu führen kann, dass die Ergebnisse zunächst schlechter sein können. Es birgt ein höheres Risiko, sodass bisher pharmazeutische Unternehmer dieses Risiko nicht eingegangen sind. Wir bei Bristol-Myers Squibb haben uns aber dafür entschieden, weil wir hier einen hohen medizinischen Bedarf sehen, und wir haben deswegen eine spezielle Zulassungsstudie gerade für diese Patientenpopulation aufgelegt. Die Studie, die wir dazu durchgeführt haben, ist die BENEFIT-EXT-Studie. EXT steht hier für Extended Criteria Donor.

Damit wären wir dann an dem Punkt, den wir heute gerne mit Ihnen diskutieren möchten. Für diese spezielle Patientenpopulation hat das IQWiG keinen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin festgestellt. Die Bewertung basiert vor allem auf dem Endpunkt, den wir gewählt haben, nämlich der Nierenfunktion. Wir haben die Nierenfunktion anhand der glomerulären Filtrationsrate definiert – entweder gemessen oder berechnet. Die glomeruläre Filtrationsrate ist ein Maß für die Funktionsfähigkeit der Niere, quasi die Durchflussrate der Niere. Das war unser Endpunkt. Wenn ich also im Folgenden von Nierenfunktion spreche, bezieht sich das immer auf die GFR.

Das IQWiG sieht nun in der GFR einen reinen Laborparameter, der nicht patientenrelevant ist, und beurteilt die von uns vorgelegte Evidenz als nicht ausreichend. Das betraf sowohl die Patientenrelevanz als auch die Validität der GFR als Surrogatparameter für andere patientenrelevante Endpunkte. Wir können dieser Sichtweise nicht zustimmen. Wir sind der Meinung, dass die GFR sowohl patientenrelevant ist als auch durch vielfältige Studien ein validierter Surrogatparameter.

Zu Letzterem haben wir ja eine umfangreiche Stellungnahme abgegeben und haben die entsprechenden Studien in einer strukturierten Literaturrecherche zusammengefasst. Die identifizierten Studien – von diesen, ich denke, fast 170 Studien enthielten 80 Prozent die GFR als Parameter – zeigen eine starke Assoziation zwischen der Nierenfunktion einerseits und dem Langzeitüberleben des Organs und des Patienten andererseits.

Wir wissen, dass diese Literatur, die vorgelegt wurde, nicht dem Evidenzgrad entspricht, der vom IQWiG gefordert wird. Ein Großteil dieser Studien ist retrospektiv angelegt. Sie sind zwar zum Teil innerhalb der Indikation durchgeführt, aber sind nicht spezifisch auf die Intervention abgestellt – also hier den Vergleich zwischen Belatacept und Ciclosporin. Ich denke, es ist auch an anderer Stelle hier schon über die verlangten Anforderungen an Surrogatparameter im Allgemeinen diskutiert worden. Es ist natürlich sehr schwierig, für ein Arzneimittel zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung Daten mit diesem Evidenzgrad vorzulegen, wenn man die Anzahl an Patienten, die benötigt werden, oder auch die Länge des Verlaufs bedenkt.

Wir sind der Meinung, dass die bereits vorhandenen Studien, die sich ja teilweise auch auf große Patientenregister stützen, überzeugend zeigen, dass die Nierenfunktion ein starker Prädikt für das

Langzeitüberleben ist, sowohl des Transplantats wie auch des Patienten, und dass die Validität der GFR als Surrogatparameter anerkannt werden sollte.

Wir können dem IQWiG auch nicht zustimmen bei der Aussage, dass die Nierenfunktion nicht patientenrelevant ist. Es ist zwar so, dass die normale Nierenfunktion und auch, wenn sie leicht beeinträchtigt ist, nicht spürbar ist, aber es kann durchaus bei einem Absinken der Nierenfunktion zum Beispiel unter 30 ml GFR zu einem deutlichen Krankheitsempfinden kommen. Die Patienten fühlen sich abgeschlagen. Es kann zu Atemnot in Ruhe und bei Belastung kommen. Es kommt zu Knochen- und Gelenkschmerzen und zu Störungen der Sensibilität und der Motorik. Auch die Entscheidung, eine Dialyse zu beginnen, wird anhand der GFR als Parameter für die Nierenfunktion getroffen.

Warum sind wir also der Meinung, dass Belatacept einen Zusatznutzen in der ECD-Population erhalten sollte? Voraussetzung ist natürlich, dass die Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wird. In der BENEFIT-EXT-Studie, die diese Population spezifisch untersucht hat, haben wir zeigen können, dass nach 36 Monaten die Gruppe unter der Belatacept-Behandlung eine statistisch signifikant bessere Nierenfunktion verglichen mit Ciclosporin aufwies. Der Unterschied in der GFR betrug 10,7 ml/min und durchschnittlich war die GFR in der Belatacept-Gruppe ein Drittel höher als in der Ciclosporin-Gruppe.

Man muss hier auch noch einmal besonders berücksichtigen, dass dieser Unterschied besonders wichtig ist für diese Population, die ja schon von vornherein Nieren erhalten hat, die eine geringere Funktion haben oder aufweisen können, also von vornherein einen schlechteren Start durch die Transplantation hatte. Insofern ist die verbesserte Nierenfunktion hier noch einmal ein wesentlich relevanter Faktor.

Für uns besteht also kein Zweifel daran, dass die Verbesserung der GFR auch einen klinisch relevanten Zusatznutzen hat. Diese Verbesserung ist nicht nur ein Gewinn für die Patienten nach 36 Monaten, sondern kann auch einen längerfristigen Zusatznutzen haben, und zwar, wenn es um das Überleben des Transplantats geht oder den Zeitpunkt bis zum Eintritt der Dialyse. Hier konnten wir, basierend auf einer großen Registerstudie, auch berechnen, dass diese Verbesserung der Nierenfunktion die Dialyse bei den Patienten um knapp zwei Jahre hinauszögern kann.

Zusammenfassend kann ich also sagen, dass in der Phase-III-Studie BENEFIT-EXT gezeigt werden konnte, dass Belatacept in der Nierenfunktion bei Empfängern von Nieren mit erweiterten Kriterien der Vergleichsmedikation Ciclosporin überlegen war. Die Nierenfunktion war nach drei Jahren statistisch signifikant höher als im Ciclosporin-Behandlungsarm, und die klinische Bedeutung, wie ich vorher ausgeführt habe, ist natürlich umso relevanter, als es sich hier um Patienten mit marginalen Nieren handelt und es somit auch einen höheren Risikofaktor unter anderen Aspekten geben kann. Aus diesem Grund sehen wir eindeutig einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber Ciclosporin bei Patienten mit erweiterten Spenderkriterien gegeben.

Damit bin ich mit meinen Ausführungen am Ende und gebe wieder an Sie zurück. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wünscht jemand von den anderen das zu kommentieren? – Novartis nicht. – Herr Professor Krämer.

Herr Prof. Dr. Krämer (DGfN & DTG):

Ich vertrete die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und die Deutsche Transplantationsgesellschaft. Ich möchte als Einführung ganz kurz erwähnen, was es bedeutet, wenn Sie Dialysepatient werden. Wenn einer von Ihnen hier im Raum Dialysepatient wird, dann nimmt seine Lebenserwartung auf ein Viertel der normalen Zeit ab; also wenn Sie jetzt noch 40 Jahre Lebenserwartung haben, dann haben Sie als Dialysepatient nur noch zehn Jahre. Wenn Sie erfolgreich transplantiert werden, dann verdoppelt sich damit diese Lebenserwartung wieder. Von der Sache her ist es wirklich ein enormer Gewinn für einen Dialysepatienten, ein Transplantat zu haben und dass dieses Transplantat möglichst lange funktioniert.

Wir haben uns schriftlich ausführlich zum Dossier vom IQWiG geäußert; in weiten Teilen stimmen wir mit den Analysen überein. Aber ein Punkt, bei dem wir ganz klar anderer Meinung sind, ist eben auch die Nierenfunktion als patientenrelevanter Endpunkt. Es gibt in der Normalbevölkerung und bei Transplantierten Untersuchungen an Millionen von Menschen, wo ganz klar herausgearbeitet wird,

dass linear mit Verschlechterung der Nierenfunktion die Gesamtmortalität zunimmt, dass die kardiovaskuläre Mortalität zunimmt und beim Transplantierten eben auch der Verlust an Transplantaten deutlich ansteigt, je schlechter sich ihre Nierenfunktion beispielsweise nach einem Jahr darstellt.

Man muss sich vor Augen halten, dass das zum einen bevölkerungsweite Untersuchungen sind, die das an Hunderttausenden Transplantierten im Rahmen von Registerstudien – einmal CTS, die mehr europäische Daten hat, aber auch die amerikanischen Registerstudien – gezeigt haben, aber dass zum anderen auch eine randomisierte doppelblinde Studie wie die ALERT-Studie an über 2.000 Transplantierten die gleichen Befunde sehr analog zeigen konnte, nämlich dass die Gesamtmortalität mit schlechterer Nierenfunktion zunimmt, die Patientenmorbidity im Sinne von kardiovaskulären Ereignissen zunimmt und eben auch das Transplantatüberleben abnimmt. Wenn Sie sich beispielsweise den Kreatininwert in den unterschiedlichen Schweregraden zum Zeitpunkt „1 Jahr nach Transplantation“ anschauen und zum Beispiel die beste Funktion mit der schlechtesten Gruppe in der CTS- oder anderen Studien vergleichen, dann stellen Sie fest, dass es in der Gruppe mit der schlechten Nierenfunktion absolut 25 Prozent mehr Sterblichkeit in sechs Jahren und absolut 50 bis 70 Prozent mehr Transplantatverlust gibt. Das ist wirklich ein sehr wichtiger Faktor, und das wollen wir im Prinzip unterstreichen.

Halten wir uns demgegenüber vor Augen, was in diesen beiden Zulassungsstudien für Ergebnisse erzielt worden sind: Hier hat man nach einem Jahr zeigen können – die meisten Daten beziehen sich auf den 1-Jahres-Kreatininwert –, dass die glomeruläre Filtrationsrate um 7 bzw. 15 ml höher ist im jeweiligen Belatacept-Arm und das dann – das ist sehr ungewöhnlich – nach drei Jahren auf einen Unterschied von 22 ml/min glomeruläre Filtrationsrate, ausgehend von einem Wert von 65, zunimmt. Das ist schon ein großer Unterschied, ob Sie einen GFR von 65 oder vielleicht von 42, 43 haben.

Ähnliches gilt – das hat auch schon Frau Modell gesagt – auch für die Gruppe mit den erweiterten Spenderkriterien: Hier ist die Zunahme der glomerulären Filtrationsrate von 32 auf 42 ml/min aus meiner Sicht von hoher Relevanz.

Man kann das auch in anderer Weise analysieren. In den beiden Gruppen mit den schlechtesten Nierenfunktionen – das ist die CKD 5 „Dialysepatienten“ und die CKD 4 „GFR unter 30 ml/min“ – findet man nach drei Jahren im Belatacept-EXT-Arm einen Unterschied von absolut 17 Prozent mehr Patienten, die ohne Belatacept in dieser schlechten Gruppe sind, und in der normalen Belatacept-Studie, bei den Standard Donors, sind das immerhin noch 11 Prozent mehr Patienten, die entweder im Stadium 4 oder im Stadium 5 sind. Aus unserer Sicht sind das wirklich sehr patientenrelevante Unterschiede.

Vor diesem Hintergrund würden wir dafür plädieren, die Nierenfunktion als patientenrelevanten Surrogatendpunkt zu akzeptieren.

Aus persönlicher Sicht möchte ich ganz zum Schluss darstellen: Ich bin seit 28 Jahren in der Nephrologie und im Bereich Nierentransplantation tätig. Zu Beginn meiner Tätigkeit wurde das Ciclosporin eingeführt. Das war ein wirklicher Sprung, eine Innovation. Nach der Einführung von Ciclosporin A stellt Belatacept aus meiner Sicht für die Patientenrelevanz die nächste große Innovation dar. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Krämer. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Professor Budde.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):

Vielleicht noch kurz eine Anmerkung: Für mich ist nicht die Frage relevant, ob die Nierenfunktion patientenrelevant ist. Das ist für mich selbstverständlich. Das erschüttert sozusagen mein Selbstverständnis als Nephrologe, wenn ich sozusagen jeden Tag nicht patientenrelevante Sachen machen würde, indem ich auf die Nierenfunktion von meinen Patienten achte. Das ist logisch. Auch das Bundes-Qualitätssicherungsgesetz sagt ganz klar, Qualitätsziel in der Nierentransplantation ist, Patienten zu haben, die eine normale bzw. die keine pathologische Nierenfunktion haben, also weniger als 20 ml/min. Für mich ist die Frage, ob es relevant ist, keine Frage.

Die Frage ist natürlich, und da kommt das IQWiG durchaus auf den Punkt: Wie groß muss der Unterschied sein, damit es patientenrelevant ist? Das ist vielleicht die Frage. Hier würde ich es auch unterstützen, dass Patienten, die eine GFR, eine Nierenfunktion von weniger als 30 haben, ganz klar Krankheitssymptome haben, also eingeschränkt sind; Herr Krämer hat das gerade schon erläutert. Ob

20 oder 30 ml – das ist ja auch dieses Bundes-Qualitätssicherungsgesetz – ist jetzt nicht die große Frage.

Die andere Tatsache: Es ist, glaube ich, auch wichtig, dass wir uns vor Augen halten, dass es eben ein linearer Zusammenhang ist, dass wir also berechnet haben, dass mit Anstieg des Kreatinins die Gesamtmortalität in der Gesamtbevölkerung steigen wird. Von daher ist es nicht die Frage, inwiefern es wichtig ist, sondern es ist ganz klar, dass es wichtig ist.

Ich habe in meiner Stellungnahme auch noch angefügt, dass bei einem Unterschied von circa 25 Prozent – wir sollten hier in Prozenten denken, weil wir, da wir eine niedrigere Ausgangssituation haben, nicht so einen großen Gewinn erzielen können –, also einem Anstieg oder Abfall der Nierenfunktion um 25 Prozent von einem Tag auf den anderen, nach den KDIGO-Guidelines, also nach den Richtlinien für Transplantatempfänger, eine Biopsie gemacht werden müsste. Ich müsste demzufolge die Patienten einbestellen, Sie hospitalisieren und eine Biopsie machen, um nach der Ursache für diese 25 Prozent zu schauen. Ich glaube, das ist ein Zeichen, dass diese 10 oder 20 ml, die wir in den verschiedenen Gruppen hier sehen, eine klinische Relevanz haben und dass das für die Patienten absolut entscheidend ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Budde. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Vielen Dank für Ihre Erläuterungen zu dem Punkt. Ich denke in der Tat, dass die Frage, welchen Stellenwert die GFR in dieser Bewertung hat, von ganz großer Bedeutung ist. Wir haben ja die Unterlagen, die Sie mit dem Dossier vorgelegt haben, auch geprüft; wir sind da zu dem Schluss gekommen, dass wir in den vorgelegten Studien keine Validierung dieses Endpunkts als Surrogat für das Transplantatüberleben sehen. Ich denke, das ist in der Tat noch einmal die wichtige Frage.

Es geht, glaube ich, nicht darum, zu prüfen, ob es eine Korrelation zwischen der GFR und dem Transplantatüberleben gibt. Das ist nicht die Frage, die wir beantworten wollen. Vielmehr wollen wir die Frage beantworten, ob wir einen Interventionseffekt von Belatacept auf das Transplantatüberleben, auf den patientenrelevanten Endpunkt, mit einem Effekt auf die GFR abbilden können. Es geht nicht primär allein um den Zusammenhang zwischen GFR und Transplantatüberleben, sondern darum, ob wir den Effekt von Belatacept auf die GFR als Ersatz für einen Effekt von Belatacept auf das Transplantatüberleben ansehen können. Da ist sich, denke ich, die wissenschaftliche Literatur einig, dass wir, wenn wir ein Surrogat validieren wollen, eine Korrelation von Effekten sehen müssen.

Die Daten, die Sie in Ihrem Dossier und auch jetzt aus meiner Sicht in Ihrer Stellungnahme vorgelegt haben, adressieren diese Frage aber nicht, sondern Sie weisen erneut nach, dass es eine Korrelation zwischen GFR und Transplantatüberleben gibt, aber Sie weisen nicht nach, dass ein Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf das Transplantatüberleben ersetzen könnte. Das ist das Problem, das ich sehe.

Dass das keine triviale Fragestellung ist und auch nicht selbstverständlich, wird in einer der Studien, die Sie vorlegen, deutlich. Sie haben ja eben schon gesagt, dass auch die neuen Studien, die Sie identifiziert haben, im Wesentlichen retrospektive Studien sind, aber Sie haben ja auch zwei prospektive RCTs identifiziert und eingereicht. Eine dieser Studien – das ist die Arbeit von Joss – vergleicht ja ein Therapieregime mit und ohne Ciclosporin über 15 Jahre. In dieser Studie haben Sie einen statistisch signifikanten Unterschied in der GFR über 10 Jahre, und Sie sehen in der Studie keinen Unterschied im Transplantatüberleben über 15 Jahre. Das heißt, es ist keine Selbstverständlichkeit, dass dieser Unterschied in der GFR, der gegebenenfalls durch eine Intervention ausgelöst ist – und das können Sie nur in einer RCT zeigen –, auch dazu führt, dass die Patienten einen Vorteil haben, weil das Transplantat länger überlebt. Diese Studie dient einfach noch einmal zur Illustration, dass das keine überflüssige Fragestellung ist, die wir hier diskutieren.

Beantwortet werden kann die Frage, ob die GFR ein valides Surrogat für das Transplantatüberleben ist, eben nur dadurch, dass man eine Korrelation von Effekten zeigt, und nicht durch eine Assoziation von Baseline-Werten und Transplantatüberleben.

So viel zunächst dazu. Danach hätte ich noch eine Frage zur Relevanz der verschiedenen Ausprägungen der GFR.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Modell.

Frau Dr. Modell (Bristol-Myers Squibb):

Wie Sie gesagt haben: Wenn man den Evidenzgrad anlegt, der gefordert wird, dann ist es in der Tat so, dass die Literaturrecherche, die wir vorgelegt haben, diesem Evidenzgrad nicht entspricht. Es sind eben weitgehend retrospektive Daten, die dazu vorliegen. Wir haben diese Untersuchungen in einer großen randomisierten Studie mit einem Langzeitverlauf über 10, 15 Jahre nicht durchgeführt und können das auch nicht vorlegen. Wie ich vorher ausgeführt habe, sind wir dennoch der Meinung, dass es angesichts der Verbesserung der Nierenfunktion, gemessen an der GFR – diese konnten wir ja auch nach drei Jahren zeigen – und der Fülle an anderen Daten, die es gibt, gerechtfertigt ist, davon zu sprechen, dass es hier prädiktiv einen Einfluss der Nierenfunktion auf das Transplantatüberleben gibt und geben wird.

Man kann vielleicht auch noch einmal sehen: Wir haben verschiedene Aspekte, wie wir die Nierenfunktion beurteilt haben. Man kann sich vielleicht nur den einen Endpunkt zu einem bestimmten Zeitpunkt ansehen, man kann sich aber auch ansehen, wie der Verlauf der Nierenfunktion über die gesamte Zeit dieser drei Jahre ist, also nicht nur sozusagen ein Jahr nach der Transplantation und dann am nächsten Endpunkt nach 36 Monaten. Im kontinuierlichen Verlauf zeigt sich, dass der Unterschied in der Abnahme der Nierenfunktion besteht. Wir haben ja hier in beiden Gruppen eine Abnahme der Nierenfunktion, aber diese ist bei der Extended-Criteria-Population doch deutlich geringer ist als bei den Ciclosporin-Patienten. Das heißt, man sieht es kontinuierlich über diese Zeit, und dadurch kann man es auch extrapolieren in dem längeren Verlauf.

Natürlich ist die Frage: Kann man die geforderte Evidenz zeigen? – Wie gesagt, zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung ist es eigentlich nicht möglich, diese Studien durchzuführen, und zwar aufgrund der großen Patientenzahlen, die man benötigen würde, um diese Endpunkte, die im Verhältnis relativ klein sind, wirklich nachzuweisen und der langen Follow-up-Zeit, die wir sonst haben würden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Budde, zur Ergänzung zunächst. – Bitte schön.

Herr Prof. Budde (Charité Berlin):

Noch einmal: Wir haben mit dem Cardiovascular Risk Calculator von Frau Soveri berechnet aus der ALERT-Studie. Die ALERT-Studie war eine randomisierte prospektive Studie mit 1.000 Patienten Placebo, 1.000 Patienten Fluvastatin zur Frage der Lipidsenkung nach Transplantationen. Für die Frage der Lipidsenkung musste man sieben Jahre warten und 1.000 Patienten behandeln, um einen signifikanten Effekt auf die Mortalität oder auf die kardiovaskuläre Mortalität zu sehen. Das zeigt ganz klar, dass man lange warten muss und dass man eine gewisse Zahl von Patienten haben muss, um diese Endpunkte, die Sie natürlich zu Recht fordern, statistisch nachzuweisen. Von daher, glaube ich, ist es nicht die Aufgabe von Phase-III-Studien, dieses nachzuweisen, sondern in Phase III einigt man sich nach meinem Verständnis – das ist jedenfalls so, wenn man mit den europäischen Gesundheitsbehörden, mit der amerikanischen Gesundheitsbehörde spricht – auf Surrogatendpunkte, die dann den Zusatznutzen oder den Nutzen belegen. Die FDA sagt ganz klar, dass Belatacept einen renalen Nutzen, einen Benefit hat.

Ich glaube, es geht eben nicht an – das ist jetzt für mich ein bisschen überraschend –, dass dieser primäre Endpunkt, der in einer vorangegangenen Entscheidung gemeinsam mit einer Behörde, jetzt der europäischen Zulassungsbehörde, festgelegt wurde, im Nachhinein infrage gestellt wird bzw. als nicht relevant bezeichnet wird. Von der evidenzbasierten Medizin habe ich gelernt: Wir sollen hauptsächlich den primären Endpunkt anschauen; der primäre Endpunkt ist der entscheidende. Hier ist ein ganz klarer Nutzen für das Medikament nachweisbar. Deswegen finde ich es ein wenig überraschend, dass man im Nachhinein die Regeln infrage stellt, nachdem von Anfang an auf dem Fußballplatz gespielt wurde. Das ist nicht ganz fair oder adäquat in so einer Situation, sondern man muss die Regeln, die man vorher aufgestellt hat, dann auch am Ende akzeptieren. Und wenn dann dort ein Nutzen ist, muss man diesen Nutzen auch akzeptieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wollten Sie, Herr Professor Krämer, das noch ergänzen? – Ja, Herr Professor Krämer.

Herr Prof. Dr. Krämer (DGfN & DTG):

Ja, ich wollte das ganz kurz ergänzen – ich habe es in meiner schriftlichen Darlegung auch erläutert –: In der CTS-Studie, also dieser großen Registry-Studie, hat man die Effekte nachgewiesen, die die Nierenfunktion auf Patientenüberleben, Mortalität, Transplantatüberleben etc. hat. Man hat diese Patientengruppen aber auch unterteilt, je nachdem, was für eine Immunsuppression sie bekommen haben, also Ciclosporin, Tacrolimus oder zusätzlich Mycophenolsäure. Unabhängig davon, was für eine Immunsuppression eingesetzt wurde, war dieser prädiktive Effekt der Nierenfunktion in gleicher Weise nachweisbar. Es war nicht so, dass das nur bei den Tacrolimus-Behandelten oder bei den Ciclosporin-Behandelten war, sondern es war in allen, und zwar in wirklich allen nahezu identisch nachweisbar. Das habe ich Ihnen auch beigelegt. Darauf wollte ich noch einmal hinweisen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt bitte Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Vielleicht noch einmal zu dem Einwand, dass so eine Validierung, also die Korrelation von Effekten, auf Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt zu diesem frühen Stadium noch nicht nachweisbar ist.

Es ist richtig, dass es wahrscheinlich schwierig ist, das jetzt für den Wirkstoff Belatacept zu zeigen, weil wir auch aus verschiedenen Arbeiten wissen, dass die Frage, ob ein Surrogat valide ist, gegebenenfalls sogar von der Intervention abhängt. Das wissen wir aus anderen Therapiegebieten. Aber eine erste Stufe wäre natürlich dann, mit den lange verfügbaren Immunsuppressiva diese Validität des Surrogats erst einmal nachzuweisen, weil mir zumindest keine Arbeit bekannt ist, die diese Korrelation tatsächlich einmal untersucht und nachgewiesen hat. Es gibt ja diese Langzeitstudien zum Beispiel für Ciclosporin. Eine Studie haben Sie ja selbst beigelegt.

Sie haben Daten, die Sie identifiziert haben und die geeignet wären, diese Fragestellung zu bearbeiten, einfach nicht gemäß der Fragestellung aufgearbeitet, sondern Sie berichten weiter eine einfache Korrelation zwischen GFR und Transplantatüberleben, aber nicht eine Korrelation von Interventionseffekten. Und das ist einfach die Frage, die wir hier haben. Wir möchten verstehen, ob der Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf das Transplantatüberleben nachweisen kann.

Zu der Frage der Abweichung vom primären Endpunkt und der Zulassungsentscheidung. Wir bewerten gemäß der Vorgaben von SGB V, wo patientenrelevante Endpunkte als Kriterien festgelegt sind, und somit spielt es für uns primär keine Rolle, ob das primäre oder sekundäre Endpunkte sind, sondern wir wählen die patientenrelevanten Endpunkte aus und schauen sie uns an. Surrogate können wir heranziehen, wenn ihre Validität nachgewiesen ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Budde.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):

Ich habe lange überlegt, wie man eine Interventionsstudie zur Nierenfunktion machen könnte. Ich habe kein Ergebnis gefunden. Ich kann ja nicht Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion randomisieren, um dann zu sehen, ob die Patienten mit der guten Nierenfunktion länger leben. Ich kann nur Observational Studies machen und kann dann mit Hunderttausenden von Patienten nachweisen, dass, wenn bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion, bei transplantierten Patienten mit schlechter Nierenfunktion das Kreatinin um 114 µmol/l ansteigt, ich eine doppelt so hohe kardiovaskuläre Mortalität oder Gesamtmortalität habe, also genauso einen hohen Anstieg der Mortalität, als wenn ich Diabetes habe. Das haben wir nachgewiesen, und das kann man nicht in der prospektiven Interventionsstudie nachweisen, sondern nur in einer großen Studie mit einer großen Patientenzahl, die sauber nachverfolgt wurde, haben wir diesen Effekt gezeigt: 114 µmol/l entspricht Diabetes in der Hinsicht auf Verdopplung der Gesamtmortalität. Das kann man nicht einfach vom Tisch wischen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Harler.

Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsekutivübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Ich möchte ein paar Punkte dazu machen. Wir verstehen Ihre Bedenken bezüglich der direkten Verbindung zwischen der renalen Funktion und dem Transplantatüberleben.

Es ist dazu vielleicht hilfreich, die Behandlungshistorie für Patienten zu sehen, die auf Kalzineurin-Inhibitoren basierende Therapie erhalten.

Basierend auf großen Datenbankanalysen wissen wir, dass die Veränderung der Nierenfunktion über einen Zeitraum pro Jahr 2 ml/min beträgt.

Obwohl es gewisse Variabilität in diesen Ergebnissen gibt, konnte doch gezeigt werden, dass auch in den unterschiedlichen Studien eine erhebliche Konsistenz bezüglich dieses Ergebnisses besteht.

Ein Patient, der also ursprünglich bei der GFR eine Nierenfunktion von 45 ml/l hat, bräuchte dann nach diesen Berechnungen also 20 Jahre, bis er eine GFR von 20 aufweist, um dann sozusagen wieder dialysepflichtig zu werden.

Dieser Zeitraum ist für uns als Medikamentenentwickler zu lang, um die entsprechenden Vorhersagen, die gefordert werden, auch machen zu können. Wir verlassen uns deshalb auch auf die vorhandenen Studien und auch darauf, dass wir im Verlauf der Zeit weiterhin diese Effekte bei der Anwendung von Belatacept sehen können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Frau Harler. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Vielleicht zu diesem Wortbeitrag und auch zu Herrn Budde noch einmal: Es besteht dort, glaube ich, ein Missverständnis. Der Weg der Validierung des Surrogats ist jetzt nicht, eine große Zahl von Patienten mit Belatacept weiter zu beobachten, sondern die vorhandenen Daten zu nutzen, um beobachtete Effekte auf GFR mit beobachteten Effekten auf Transplantatüberleben in Beziehung zu setzen, zum Beispiel die Korrelation zu errechnen. Es wäre sinnvoll, das mit den vorhandenen Langzeitdaten auch für andere Interventionen schon zu machen. Es geht einfach ganz klar um den Zusammenhang zwischen Effekten, und nicht um eine reine Korrelation dieser Daten. Diese Surrogatvalidierung wäre, wie gesagt, auf Basis der bereits vorhandenen Studien zu machen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Krämer.

Herr Prof. Dr. Krämer (DGfN & DTG):

Ja, noch einmal ganz kurz dazu. Das Problem der Transplantationsmedizin ist natürlich, dass die prospektiven Studien, die früher mit Ciclosporin, Tacrolimus und anderen Substanzen gemacht worden sind, in der Regel zu klein sind, um dann wirklich prospektiv diesen Endpunkt Transplantatüberleben in Untersuchungen zeigen zu können. Ich habe es ja schon einmal angesprochen: In der ersten Studie, als Ciclosporin eingeführt wurde, war es, da man damals nur Azathioprin als Vergleichssubstanz hatte, innerhalb von ein bis zwei Jahren möglich, zu zeigen, dass das Transplantatüberleben von 50 bis 60 Prozent auf 80 Prozent angestiegen ist. Aber seither haben wir wirklich eine ganz andere Ausgangsbasis. Und die großen Studien, die mit den Substanzen gemacht wurden, waren in der Regel nicht für den Endpunkt Transplantatüberleben gepowert; wir haben deshalb auch, glaube ich, von anderen prospektiven Studien – außer der ALERT-Studie, die ja schon angesprochen wurde – relativ wenig Evidenz.

Gehen wir jetzt einmal weg von dieser Diskussion, ob wir mit den Kreatininwerten der Nierenfunktion vorhersagen können, was in Zukunft passiert, und konzentrieren wir uns einmal darauf, was wir nach drei Jahren de facto schon finden. Wir haben nach drei Jahren eine glomeruläre Filtrationsrate von unter 30 ml/min, wo wir uns, glaube ich, schon alle einig sind, dass das relevant ist. In der Belatacept-EXT-Studie: In 44 Prozent im Kontrollarm und in 27 Prozent im Belatacept-Arm, also diese 17 Prozent Unterschied, die ich Ihnen genannt habe, und in der BENEFIT-Studie 21 Prozent im Kontrollarm und 10 Prozent im Belatacept-Arm, also diese 11 Prozent, die ich Ihnen genannt habe. Ich denke, das ist aus meiner Sicht patientenrelevant. Das geht auch mit Symptomen einher. Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Krämer. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich habe noch eine Frage zu den Problemen GFR und Transplantatverlust. Ich bin jetzt kein Fachmann/keine Fachfrau dafür, aber ist diskutiert worden, eventuell einen Endpunkt zu nehmen, den Beginn der Dialyse zum Beispiel, oder ist das dann gleichzusetzen, wenn ein Organ abgestoßen wird? Muss dann ein neues Organ her? Ist das einmal diskutiert worden?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Budde.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):

In der Belatacept-Studie wurde ein kombinierter Endpunkt genommen aus Tod, Dialyse und Nierenfunktion unter 30. Nierenfunktion unter 30 – das ist das, was Herr Professor Krämer gerade gesagt hat – geht mit Symptomen einher: Die Patienten haben eine Leistungsminderung, haben eine Blutarmut, haben Knochen- und Stoffwechselstörungen, fühlen sich nicht gut usw. Eine Nierenfunktion mit einer GFR unter 30 – normal ist 90 bis 100 – bedeutet also eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion, und diese geht auch mit Symptomen einher. Genau das sprechen Sie, glaube ich an: Hier gab es in der Belatacept-Studie signifikant einen Nutzen für die Belatacept-Patienten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann:

Drei Fragen habe ich.

Zum einen: Kann man eine Zahl nennen, welche GFR eine marginale Niere in der Studie im Durchschnitt hatte, also eine ECD-Niere, um einfach den Ausgangswert zu haben.

Die zweite Frage: Sie haben ja hier einmal die sieben Jahre, elf Monate unter Ciclosporin; das Medikament gibt es ja lange genug. Haben Sie hier ein Ergebnis? Das andere ist ja ein Hochrechnungsmodell. Mich würde interessieren: Mit wie viel Prozent ist das Transplantatüberleben in diesen beiden Fällen dadurch bestimmt, dass es eine Abstoßung gibt? Oder die andere Wahrscheinlichkeit: Die Frage ist ja, dass die Niere nicht abgestoßen wird, aber die GFR sinkt, dass man wieder in die Dialyse und dann auch wieder in die Transplantationspflichtigkeit hineinkommt. Ist dort ein Unterschied zwischen Abstoßung? Wie viel Prozent werden abgestoßen und wie viele sind funktionslos geworden?

Dritte Frage: Es gibt ja nun zwei Möglichkeiten, einmal dass Ciclosporin nephrotoxisch wirkt oder, im Gegensatz dazu, dass Belatacept nephroproduktiv wirkt. Das weiß ich jetzt einfach nicht. Um sicher festzustellen, ob Ciclosporin nephrotoxisch wirkt, könnte man ja einen Vergleich machen, indem man keine medikamentöse Intervention vornimmt, was man ja meiner Meinung nach bei eineiigen Zwillingen machen könnte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Budde.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):

Die Frage, ob Ciclosporin nephrotoxisch ist, ist sehr offensichtlich. Wir kennen Psoriasis-Patienten, die das bekommen, bei denen die Nierenfunktion schlechter wird, oder auch andere Indikationen. Also ganz klar: Ciclosporin ist nephrotoxisch, das ist so weit klar. Das steht auch in jedem Beipackzettel.

Bei der Frage nach anderen Experimenten ist es ganz interessant, sich anzuschauen, wie es bei Leber- oder Herztransplantierten aussieht. Dort transplantieren wir ja das Herz oder die Leber, und die Patienten haben zwei gesunde Nieren. Von diesen Patienten landen nach zehn Jahren circa 10 Prozent an der Dialyse; diese Patienten werden hauptsächlich aufgrund der Nephrotoxizität dialysepflichtig. Das Medikament ist also nicht ganz ohne. Diese Patienten bekommen das Medikament in

ein bisschen höherer Dosierung, aber sie haben auch zwei Nieren, von denen beide hinterher versagen. Wir transplantieren aber nur eine kranke Niere von den Expanded Criteria Donors.

Zur Frage: Warum verlieren wir Transplantate? Es gibt Symposien darüber, wo das heftig diskutiert wird. Es ist ganz klar, dass die Toxizität von Ciclosporin als eine Hauptursache heftig diskutiert wird. Das andere, was auch diskutiert wird, sind chronische Abstoßungsprozesse, dass man sozusagen ganz langsam chronisch abstößt und dann sein Transplantat verliert. Dort werden heutzutage hauptsächlich Antikörper angeschuldigt. Belatacept-Patienten haben nach diesen drei Jahren weniger Antikörper, ungefähr nur die Hälfte von denen der Ciclosporin-Patienten. Ob das langfristig günstig ist, wissen wir nicht. Für mich als Transplantationsmediziner ist das alles allerdings doch sehr hoffnungsvoll, dass ich sowohl weniger Toxizität habe als auch weniger Antikörper, die dann nach 10 oder 15 Jahren die Niere kaputt machen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Budde. – Frau Teupen noch einmal.

Frau Teupen:

Ich hätte noch eine Frage zu dem, was Sie sagten, Herr Professor Budde. Sie haben ja quasi keine Verblindung in der Studie angelegt, also auf Double Dummy verzichtet. Leider ist dann ja die Auswertung der Lebensqualität – zumindest nach IQWiG – auch nicht möglich. Wieso haben Sie sich dafür entschieden? Es wären ja wichtige Aussagen über die Lebensqualität gewesen, die man auch bewerten könnte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Budde.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):

Ich war kein Studienarzt bei der Belatacept-Studie. Von daher kann ich nicht sagen, warum jetzt kein Double-Dummy-Konzept gemacht wurde. Dafür ist, glaube ich, Mary Beth Harler, die in der Studienplanung dabei war, eine bessere Ansprechpartnerin.

Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsekutivübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Das Studiendesign ist damals vor zehn Jahren mit den Zulassungsbehörden, also im Wesentlichen der FDA und der EMA, diskutiert worden. Es ist das Ergebnis der Diskussion mit den Zulassungsbehörden, dass ein Double-Dummy-Design abgelehnt und ein Double-Blind-Design gewählt wurde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Plesnila-Frank zur Ergänzung.

Frau Plesnila-Frank (Bristol-Myers Squibb):

Eine kurze Ergänzung: Hintergrund war, dass unter Ciclosporin ja regelmäßig Blood-Level-Tests gemacht werden müssen und unter Belatacept nicht. Das heißt, diese Gruppe wurde sozusagen schon alle sechs Wochen mit einem Bluttest versehen; aus diesen Gründen war eben eine doppelte Verblindung nicht möglich.

Zur Lebensqualität. Es ist eine Sichtweise, zu sagen, man könne es dann gar nicht auswerten. Wir glauben dies so nicht, sondern der Lebensqualitäts-Fragebogen wurde bei beiden Studien mitgeführt und zeigt zwar in kleinen Nuancen, aber durchaus Unterschiede. Insgesamt liegt natürlich der große Unterschied bei der Messung der Lebensqualität – das kann man auch sehen – zwischen Dialyse und Transplantation. Trotz alledem kann man auch über die immunsuppressiven Regime danach eine Lebensqualitätsmessung machen. Wir denken sehr wohl, dass man diese Unterschiede, die sich dort gezeigt haben, vor allem in der EXT-Studie, über die wir ja heute sprechen und die einen kleinen Vorteil oder eine kleine Verbesserung bei dieser Patientenpopulation unter Belatacept gezeigt hat, sehr wohl hier mit einbringen kann und eine Verbesserung dieser Patienten unter ihrer immunsuppressiven Therapie sehen kann. Also eine generelle Ablehnung nur aufgrund dieser fehlenden Verblindung sehen wir als nicht gerechtfertigt an.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Sie haben in Ihren einleitenden Worten beschrieben, welche Gründe Sie dafür sehen, dass sich die Langzeitprognose von Nierentransplantierten in den letzten 10 bis 15 Jahren nicht verbessern konnte und haben dabei sehr stark auf die Situation der Spenderorgane fokussiert. Ich denke, genauso muss man sich aber auch die Empfängersituation anschauen.

Hier eine Frage an BMS als Studienunternehmer – nicht nur Unternehmer im Sinne der Arzneimittelentwicklung –: Sie haben bestimmt geschaut, ob die Patientencharakteristika der Nierentransplantierten in Deutschland insgesamt übereinstimmen mit den Patientencharakteristika der Empfängerpopulation in Ihrer Studie sowohl insgesamt als auch bezogen auf die verschiedenen Organqualitäten, also reguläre Spenderorgane oder marginale Spenderorgane. Haben Sie hier Unterschiede festgestellt oder sind das vergleichbare Patientencharakteristika bezüglich Alter, Komorbidität und solche Dinge? Ich erinnere nur, dass Diabetiker natürlich in der Empfängerpopulation über die Zeit deutlich zunehmen und dass das auch eine Ursache für die Nichtverbesserungsfähigkeit der Transplantatüberlebenszeiten darstellt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Harler.

Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsekutivübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Vielen Dank für die Frage, die sehr relevant ist, weil das Gesamtergebnis natürlich abhängig sowohl von den Spenderkriterien als auch von den Empfängerkriterien ist.

Um genauer zu verstehen, ob es Unterschiede in einzelnen Subgruppierungen gab, haben wir umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, und zwar sowohl zum Zeitpunkt 12 Monate als auch zum Zeitpunkt 36 Monate.

Insgesamt kann man sagen, dass all die Subgruppenergebnisse die Ergebnisse aus der Intention-to-Treat-Analyse bestätigt haben. Es gab Hinweise darauf, dass sich bei den Kriterien, die vielleicht besonders riskant waren – also Nieren, die beispielsweise noch einen zusätzlichen Schaden erhalten hatten –, noch eine bessere Funktion gezeigt hat.

Bei diesen Subgruppen haben wir die Hauptendpunkte bezüglich der Wirksamkeit und der Sicherheit untersucht. Wir haben diese Subgruppenanalyse aber nicht für die Quality-of-Life-Endpunkte durchgeführt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Haas, eine weitere Frage?

Frau Dr. Haas:

Eine Ergänzung. Der erste Teil der Frage war vergleichsweise banal. Ich hatte gefragt, wie sich die Patientencharakteristika bei der Gruppe in der Studie insgesamt zu der Gruppe der Nierentransplantierten in Deutschland verhalten, ohne Subgruppenbetrachtung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Harler.

Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsekutivübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Entschuldigung. – Wir haben keine Daten, wo wir speziell die deutschen Patienten als Subgruppe analysiert haben.

Wir haben aber alle Subgruppen untersucht, jeweils auch auf die europäische Population, die sich ja – das darf ich ergänzen – von der amerikanischen Population unterscheidet, sodass wir hier für die europäische Population die Subgruppen haben.

Für diese Subgruppen haben wir gefunden, dass der Patientenpool auch repräsentativ war für die europäischen Bedingungen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Frau Harler. – Frau Haas noch einmal? – Die Frage ist beantwortet. Danke. – Frau Wieseler.

Frau Wieseler:

Ich habe eine Frage zu einer neuen Auswertung, die Sie mit Ihrer Stellungnahme vorgelegt haben. Das ist die Abbildung 7 in Ihrer Stellungnahme. Dort machen Sie eine neue Responderanalyse und betrachten Patienten, die eine GFR unter 30 ml haben. Sie hatten im Dossier eine Responderanalyse vorgelegt < 60 ml bzw. Änderung 10 ml und legen jetzt hier neu eine Responderanalyse vor < 30 ml GFR. Wenn ich das richtig sehe, dann haben Sie zu Monat 6 bereits einen großen Unterschied zwischen den Gruppen. Der kann eigentlich nur auf den Unterschied der Patienten < 30 ml GFR zurückzuführen sein. Obwohl Sie diesen Unterschied ab Monat 6 kontinuierlich durch die Studie hindurch sehen, haben wir am Ende der Studie beim Transplantatüberleben überhaupt keinen Unterschied. Dort haben Sie 12 und 12,5 Prozent der Patienten mit Transplantatverlust. Können Sie das vielleicht für mich einschätzen? Wieso bildet sich dieser Unterschied in der GFR ja dann doch über 30 Monate nicht in einem Unterschied des Transplantatüberlebens zu Monat 36 ab?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Harler.

Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsekutivübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Um das zu klären, ist zunächst hinzuzufügen, dass die Nierenfunktion Teil unseres primären Endpunktes war, während die hier vorgelegte Analyse eine Post-hoc-Analyse darstellt.

Zum Zeitpunkt „Jahr 1“ wurde die GFR gemessen – es ist eine invasive Sammlung –, während es zum späteren Zeitpunkt berechnet war.

Wir sehen den Punkt, dass der Unterschied bereits bei Monat 6 deutlich ist. Allerdings kann man aufgrund der Verlaufsdaten, die zeigen, dass sich eine Verschlechterung der Nierenfunktion über die Zeit von 2 ml/min ergibt, auch hier sehen, dass sich die Veränderung der Nierenfunktion dann bei unter 30 ml einstellen wird, wo es dann wiederum in der Folge zu einer Rückkehr zur Dialyse kommen wird.

Ich möchte noch einmal kurz auf die Gründe für das Entwicklungsprogramm für Belatacept zurückkommen. Man hat nach einem Molekül gesucht, das zum einen die akute Immunsuppression durchführt, zum anderen aber auch vor allem die Nephrotoxizität der Kalzineurin-Inhibitoren nicht aufweist.

Wir haben also in der klinischen Entwicklung versucht, eine Situation zu erzeugen, die der Niere erlaubt, länger zu funktionieren. Das Ziel der Entwicklung war nicht, die Nierenfunktion zu steigern.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Frau Harler. – Herr Professor Krämer hatte sich gemeldet. – Das hat sich erledigt. Als nächstes hat sich Frau Bickel gemeldet.

Frau Bickel:

Wenn ich das richtig verstanden habe, sehen Sie die akute Abstoßungsreaktion als patientenrelevant an, während das IQWiG das verneint hat. Da habe ich einfach noch eine Frage an die Kliniker, wie Sie das in Bezug auf die akute Abstoßungsreaktion einschätzen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Budde.

Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):

In meiner Stellungnahme habe ich darauf hingewiesen, dass ich als Transplantationsmediziner sehr überrascht war, dass das, womit ich täglich arbeite, nämlich Abstoßungen bei Nierentransplantationen zu verhindern, dass dies nicht patientenrelevant sei. Ganz klar: Eine Abstoßung ist patientenrelevant. Der Patient muss ins Krankenhaus, es muss eine Biopsie gemacht werden, es muss eine Therapie gemacht werden. Von daher kann ich diese IQWiG-Einschätzung absolut nicht nachvollziehen.

Bezüglich der Belatacept-Gruppe habe ich aber auch geschrieben, dass in der EXT-Studie keine Unterschiede in den Abstoßungen waren und in der anderen Studie waren mehr Abstoßungen. Allerdings war die Abstoßungsrate in der Ciclosporin-Studie erstaunlich gering. Normalerweise hätten wir dort ein paar Prozent mehr erwartet. Das war ein bisschen außergewöhnlich. Und die Abstoßungen waren einmalig und sehr gut behandelbar und hatten keine Antikörper zur Folge. Abstoßungen heutzutage kann man normalerweise gut mit einem Kortison-Stoß behandeln, also dreimal 250 Milligramm Kortison, und dann ist die Abstoßung behandelt. Ein Problem ist die Abstoßung mit Antikörpern. Die kann ich heutzutage nicht adäquat behandeln. Diese war ganz klein in der Belatacept-Gruppe, sodass ich hinterher zum dem Entschluss komme, es ist in diesem Falle irgendwie nicht die Einschätzung des IQWiG insgesamt, dass es okay ist, hier keine Patientenrelevanz anzuerkennen. Ich würde sozusagen d'accord gehen, dass es in diesem Falle nicht so eingeschätzt wird.

Allerdings ist für mich als Transplantationsmediziner auch klar: Wenn in zwei Jahren wieder ein Medikament auf den Markt kommt und das verursacht mehr oder mehr humorale Abstoßungen, dann ist das patientenrelevant. Deswegen ist es für mich absolut wichtig, auch dem IQWiG zu sagen: Bitte beim nächsten Mal berücksichtigen: Abstoßung ist relevant.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich habe eine Frage zu Ihrer Zulassung und zu Ihrem Fachinformationstext. Es wird dort empfohlen, einen Interleukin-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen. Heißt das, ich kann mir das aussuchen, oder was bedeutet das? Das sehe ich in den anderen Therapieregimen ja nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Harler.

Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsekutivübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Das ist eine sehr konventionelle Art, den Zulassungstext in einem Transplantationsbereich zu beschreiben.

Das übliche Vorgehen bei einer Transplantation ist, dass initial ein sehr stark wirksames Medikament gegeben wird – meist eine Antikörperzubereitung –, die das Immunsystem des Patienten sehr stark dämpft. Das ist zum Beispiel der Interleukin-2-Antagonist.

Diese Medikation wird üblicherweise nur in den ersten ein bis zwei Wochen angewandt; danach werden die Patienten vollkommen auf die Erhaltungstherapie umgestellt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann:

Ich habe eine Frage, die sich aus der Antwort von Professor Budde vorhin ergibt. Die Frage an den Hersteller: Gibt es denn schon Studien, Belatacept für andere Organtransplantationen einzusetzen? Oder gibt es Gründe, dies nicht zu machen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Harler.

Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsekutivübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Es gibt Überlegungen und Vorbereitungen für andere Organtransplantationsbereiche wie zum Beispiel Herztransplantationen und Lebertransplantationen.

Wir untersuchen derzeit die Möglichkeit, Belatacept auch in anderen Organsystemen einzusetzen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Fragen? Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt:

Ich komme noch einmal zurück auf die Frage, die auch Frau Wieseler eben gestellt hat. Vielleicht können da auch andere noch einmal helfen. Warum zeigt sich sozusagen dieser Unterschied in der GFR noch nicht in dem Transplantatüberleben, wenn doch die Korrelationen dahingehend vorhanden sind? Ist die Zeit von drei Jahren einfach noch zu kurz, um das zu übersetzen, oder was ist eine mögliche Erklärung dafür?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Krämer.

Herr Prof. Dr. Krämer (DGfN & DTG):

Ich glaube, Sie haben mir die Antwort in Teilen vorweggenommen. Die Zeit ist wirklich relativ kurz. Wir haben diskutiert, wie dieser typische Abfall der glomerulären Filtrationsrate ist. Das sind eben diese 2 ml/min pro Jahr. Gleichzeitig darf man aber auch nicht vergessen, dass sowohl der transplantierte Patient als auch der betreuende Arzt – beide – ziemlich reluctant sind, den Patienten wieder an die Dialyse zurückzunehmen. Der Patient will nicht und der Doktor will eigentlich auch nicht. Von der Seite ist das eine Sache, die sich über einen längeren Zeitraum ganz klar zeigen wird. Aber die drei Jahre überraschen mich jetzt nicht. Die Studie war wahrscheinlich auch nicht gepowert, in der kurzen Zeit eine unterschiedliche Transplantatüberlebenszeit zeigen zu können, auch wenn man es – ich weiß es jetzt nicht – sicherlich errechnen kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Budde.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):

Ein anderes Argument ist noch, dass natürlich die Ärzte auch nicht dumm sind und sozusagen warten, bis der Patient an die Dialyse geht, sondern dass dann Patienten möglicherweise umgestellt werden von nephrotoxischen Medikamenten auf andere, die dann wiederum off label sind. Aber auch das ist natürlich gang und gäbe. Wir haben damit dann vor Gerichten zu kämpfen, dass dann Off-Label-Use mit mTOR-Inhibitoren, also Sirolimus oder Everolimus, eingestellt wird, oder andere Medikamente, die dann off label sind, wo dann der Kalzineurin-Hemmer in der Dosis dramatisch reduziert oder abgesetzt wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Sie haben betont, dass es natürlich sehr wertvoll ist, wenn das Präparat keine nephrotoxischen Nebenwirkungen hat; im Vergleich zum CsA und anderen kann ich das sehr nachvollziehen. Jetzt gibt es ja oft Querbezüge, was die Infektabwehr, die notwendige Primärprophylaxe oder auch Sekundärprophylaxe betrifft, die notwendige Medikation gegenüber Viren – vor allem CMV – und der Nephrotoxizität, also Kreuztoxizitäten. Insofern ist also für uns interessant, inwiefern sich das Präparat präsentiert, was die Risiken für opportunistische Erreger betrifft. Da Sie CD80 und CD86 und antigenpräsentierende Zellen als Wirkmechanismus besitzen, kommen hier aber neben den Viren natürlich auch vor allem Pilzinfektionen infrage. Hier hätte ich gerne eine Auskunft, wie Sie das Präparat in der Reihe der anderen Immunsuppressiva bezüglich dieses Nebenwirkungspotenzials sehen, auch in Bezug auf den von Ihnen adressierten Vorteil fehlender Nephrotoxizität.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer kann dazu etwas sagen?

Frau Dr. Modell (Bristol-Myers Squibb):

Dazu kann man sagen, dass es bezüglich der Sicherheitsendpunkte – also Infektionen, allgemein schwere Infektionen, opportunistische Infektionen und auch Pilzinfektionen – keinen Unterschied zu Ciclosporin gab. Es war jetzt nicht so, dass man die womöglich bessere Nierenverträglichkeit durch andere Nebenwirkungen hier erkaufte. Es war vergleichbar in beiden Gruppen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Frau Modell. – Herr Professor Budde.

Herr Prof. Dr. Budde (Charité Berlin):

Um noch einmal kurz zurückzukommen auf Ihre Frage, ob die Population in den Studien repräsentativ ist. Aus meiner Sicht ein ganz klares Ja. Diese Studienpopulationen entsprechen dem, was wir in Deutschland sehen. Wir haben ja auch daran teilgenommen.

Zu Ihrer zweiten Frage, der Infektion. Wir haben für Belatacept ein wenig mehr Herpesinfektionen, die jetzt nicht schwerwiegend waren, und wir haben mehr Tuberkulose in endemischen Gebieten. Dazu gehört aber Deutschland nicht, sondern es handelte sich um Brasilien, Indien und andere Dritte-Welt-Länder. Das war also sozusagen nicht das Problem. Von daher haben wir von der Infektionsseite aus erst einmal eine gute Risiko-Nutzen-Abwägung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt habe ich noch Frau Bickel, und dann sollten wir langsam zusehen, zu einem gewissen Abschluss zu kommen. – Frau Bickel.

Frau Bickel:

Wenn ich das richtig verstanden habe, hat die EMA einen Risk-Management-Plan aufgelegt. Dort läuft eine Studie, in der es insbesondere auch um diese Langzeitsicherheit geht. Wenn ich das richtig verstanden habe, geht es um die PTLD-Erkrankung. Wann ist diese Studie abgeschlossen bzw. wann kann man dort mit Ergebnissen rechnen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Harler.

Frau Dr. Harler (Bristol-Myers Squibb) (Konsekutivübersetzung durch Frau Dr. Modell):

Um das Nutzen-Risiko-Profil von Belatacept auch in der Zukunft demonstrieren zu können, haben wir ein sehr umfangreiches Risk-Management-Programm aufgelegt.

Die wichtigste Komponente dazu ist ein Register, das in den USA mit dem Namen ENLiST gestartet wurde.

Wir planen den Einschluss von 3.500 Patienten in dieses Register in den nächsten fünf Jahren.

Wir haben gegenüber den Zulassungsbehörden ein Follow-up von zwei Jahren festgelegt, sodass Ergebnisse aus dieser Studie erst in acht oder neun Jahren verfügbar sind.

Wir werden aber, während die Patienten in dieses Register eingeschlossen werden, alle sechs Monate die Ergebnisse und die spezifischen Punkte, die von Interesse sind, überprüfen, sodass wir auch vor dem Ende des Ablaufs dieser acht, neun Jahre bereits einen Überblick haben, wie sich die Situation mit Belatacept entwickelt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wenn es jetzt keine weiteren Fragen gibt, dann würde ich jetzt noch einmal zum Abschluss fragen – Herr Neugebauer, Sie hatten ja gesagt, wir sollten uns auf diesen Punkt konzentrieren; das haben wir ja jetzt in der Tat getan –: Haben Sie jetzt noch Ausführungen zu Punkt 4 „Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen“ oder Punkt 5 „Therapiekosten“, oder ist das unstrittig? – Unstrittig. Dann würde ich Ihnen noch die Möglichkeit zu einer Schlussbemerkung geben.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Aus unserer Sicht, Herr Dr. Hess, meine Damen und Herren, gibt es hier zu diesem Punkt nichts mehr zu ergänzen. Es war, wie im Eingangsstatement erwähnt, für uns wichtig, dass wir den Punkt erläutern. Wir haben ja auch gesehen, dass es dazu viele Frage gab, und ich hoffe, wir konnten sie so weit hier beantworten.

Weil Sie mich gerade gefragt haben, würde ich zum Abschluss noch gerne zwei Bemerkungen machen. Das ist die Auffassung von unserer Seite. Wir denken, dass Belatacept die Anforderungen

eines modernen Immunsuppressivas nach Nierentransplantationen speziell für Patienten der ECD erfüllt.

Zum zweiten denken wir, dass die GFR ein relevanter Endpunkt ist. Ich würde gerne noch einmal plädieren, dass Sie das bei Ihnen intern dementsprechend noch einmal diskutieren.

Ansonsten bleibt mir von unserer Seite nur zu sagen: Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Dann bedanken wir uns für Ihre Teilnahme an dieser Anhörung. Wir werden jetzt intern weiter beraten. Es wurde alles stenografiert. Sie können Ihre Worte auch noch einmal nachlesen. Wir werden dann nach Auswertung aller Gesichtspunkte natürlich eine Entscheidung zu treffen haben, die Sie dann auch mitgeteilt bekommen.

Herr Neugebauer (Bristol-Myers Squibb):

Vielen Dank. – Und wir arbeiten an der Ehrenmitgliedschaft.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dann ist diese Anhörung geschlossen.

(Schluss der Anhörung: 11.42 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2011-B-007 (Belatacept)

Datum: 24.03.2011

Template der Synoptischen Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	138
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	138
Systematische Recherche:	138
Literatur:	144

Indikation für die Recherche:

Prophylaxe der Transplantatabstoßung in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Basiliximab, Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am **17.03.2011** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **95** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **8** Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Cochrane Reviews

Webster AC, Taylor Rod RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary im-	<p><i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 10/2003</p> <p><i>Fragestellung:</i></p>
--	---

<p>munosuppression for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (4): CD003961.pub2.</p>	<p>Vergleich von Tacrolimus und Cyclosporin als primäre immunsuppressive Therapie bei Nierentransplantation.</p> <p><i>Schlussfolgerung:</i> „Tacrolimus is superior to cyclosporin in improving graft survival and preventing acute rejection after kidney transplantation, but increases post-transplant diabetes, neurological and gastrointestinal side effects. Treating 100 recipients with tacrolimus instead of cyclosporin would avoid 12 suffering acute rejection, two losing their graft but cause an extra five to become insulin-requiring diabetics.“</p>
<p>Webster AC, Lee Vincent WS, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD004290.pub2.</p>	<p><i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 06/2005</p> <p><i>Fragestellung:</i> Wirksamkeit von Sirolimus und Everolimus als immunsuppressive Therapie bei Nierentransplantation</p> <p><i>Schlussfolgerung:</i> „Generally, surrogate endpoints for graft survival favour TOR-I (lower risk of acute rejection and higher GFR) and surrogate endpoints for patient outcomes are worsened by TOR-I (bone marrow suppression, lipid disturbance). Long-term hard-endpoint data from methodologically robust RCTs are still needed.“</p>

Systematische Reviews

<p>National Institute for Clinical Excellence (NICE). Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. Technology Appraisal 85. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2004.</p> <p>Basierend auf: Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, Taylor R. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. Health Technol Assess 2005; 9 (21).</p>	<p><i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 07/2002</p> <p><i>Fragestellung:</i> Vergleich von Medikamenten für die initiale erhaltende Immunsuppression bei Nierentransplantation</p> <p><i>Schlussfolgerung:</i> „Tacrolimus is an alternative to ciclosporin when a calcineurin inhibitor is indicated as part of an initial or a maintenance immunosuppressive regimen in renal transplantation for adults. The initial choice of tacrolimus or ciclosporin should be based on the relative importance of their side-effect profiles for individual people.“</p> <p>„Sirolimus is recommended for adults as an option as part of an immunosuppressive regimen only in cases of proven intolerance to calcineurin inhibitors (including nephrotoxicity) necessitating complete withdrawal of these treatments.“</p>
<p>Jose M. Calcineurin inhibitors in renal</p>	<p><i>Typ:</i> Systematischer Review</p>

<p>transplantation: Adverse effects. Nephrology 2007; 12 S66-S74.</p>	<p>Einschlusskriterien unklar Suchzeitraum 1966 bis 07/2004 <i>Fragestellung:</i> Nebenwirkungen von Calcineurin Inhibitoren bei Nierentransplantationen <i>Schlussfolgerung:</i> „To date, this literature reports that recipients treated with tacrolimus have an increased risk of developing post-transplant DM, but fewer hyperlipidemia and cosmetic side-effects than recipients treated with cyclosporin.“</p>
<p>Pilmore H. Choice of calcineurin inhibitors in adult renal transplantation: Effects on transplant outcomes. Nephrology 2007; 12 S88-S97.</p>	<p><i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien unklar Suchzeitraum 2000-06/2004 <i>Fragestellung:</i> Vergleich von Calcineurin Inhibitoren bei Nierentransplantationen <i>Schlussfolgerung:</i> „There are excellent results in terms of patient and graft survival in renal transplant recipients treated with both tacrolimus and cyclosporin. Currently, these agents are commonly used as primary immunosuppression in renal transplantation. While these guidelines indicate that tacrolimus is superior to cyclosporin in terms of prevention of acute rejection and death-censored graft loss, the side-effect profile of these agents is important and should be considered in patients when making a decision about primary therapy.“</p>
<p>Toby P, Coates H. Nephrotoxicity and calcineurin inhibitors. Nephrology 2007; 12 S85-S87.</p>	<p><i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien unklar Suchzeitraum bis 1966- 10/2004 <i>Fragestellung:</i> Nierentoxizität von Calcineurin Inhibitoren bei Nierentransplantationen <i>Schlussfolgerung:</i> „Based on Level II evidence, there is comparable prevalence of biopsy-proven nephrotoxicity in both cyclosporin- and tacrolimus-treated patients.“ [FBMED: Der Cochrane Review von Webster et al. findet Hinweise auf weniger Neuropathien unter Tacrolimus basierend auf anderen Primärstudien.]</p>
<p>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3 S1-155.</p>	<p><i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1985 bis 02/2008 <i>Fragestellung:</i> Vergleich von Medikamenten für die initiale erhaltende Immunsuppression bei Nierentransplantation <i>Schlussfolgerung:</i> „Overall, there is moderate-quality evidence for a net benefit of tacrolimus vs. CsA. There is no clear evidence of differences in terms of patient mortality, incidence of malignancy, infection, delayed onset of graft function or blood pressure. There is evi-</p>

	<p>dence that cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, acute rejection and graft loss are higher with CsA vs. tacrolimus. However, there is also evidence that NODAT is more common with tacrolimus than CsA, so that there is clear trade-off in the different patient-relevant outcomes with these two CNIs.”</p> <p>„Moderate-quality evidence for sirolimus finds net harm without improved graft or patient survival; CNI toxicity is potentiated when used in combination with sirolimus“</p>
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 17.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Kidney Transplantation explode all trees	3016
#2	(renal NEXT transplant*) or (kidney NEXT transplant*) or (renal NEXT graft*) or (kidney NEXT graft*)	5299
#3	(#1 OR #2)	5299
#4	(#3) , from 2005 to 2011	1383

Cochrane Reviews [106] | Other Reviews [65] | Clinical Trials [1094] | Methods Studies [2] | Technology Assessments [21] | Economic Evaluations [93] | Cochrane Groups [2]

18 Cochrane Reviews, 12 Other Reviews, 9 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 17.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search " Kidney Transplantation "[Mesh]	69832
#2	Search (kidney transplant*) OR (renal transplant*) OR (kidney graft*) OR (renal graft*)	78525
#3	Search (calcineurin inhibitor*) OR tacrolimus OR cyclosporin* OR ciclosporin*	57814
#4	Search (#1) OR #2	78525
#5	Search (#4) AND #3	13954
#6	Search (#4) AND #3 Limits: Meta-Analysis	40
#7	Search (#4) AND #3 Limits: Systematic Reviews	136
#8	Search (#6) OR #7	136
#9	Search (#6) OR #7 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	66

#9 30 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 17.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search " Kidney Transplantation "[Mesh]	69811
#4	Search (kidney OR renal) AND (transplant* OR graft*)	106565
#5	Search (#3) OR #4	106565
#6	Search (#3) OR #4 Limits: Practice Guideline, Guideline	148
#7	Search (#3) OR #4 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	70

#7 5 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf der Internetseite des NICE per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Nierentransplantation; kidney transplantation; renal transplantation; renal graft; kidney graft in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **95** Quellen.

Literatur:

Jose M. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: Adverse effects. *Nephrology* 2007; 12 S66-S74.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3 S1-155.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. Technology Appraisal 85. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2004.

Pilmore H. Choice of calcineurin inhibitors in adult renal transplantation: Effects on transplant outcomes. *Nephrology* 2007; 12 S88-S97.

Toby P, Coates H. Nephrotoxicity and calcineurin inhibitors. *Nephrology* 2007; 12 S85-S87.

Webster AC, Taylor Rod RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (4): CD003961.pub2.

Webster AC, Lee Vincent WS, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (2): CD004290.pub2.

Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, Taylor R. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005; 9 (21).