

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-07-15-D-137 Belatacept

Datum: September 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Belatacept zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Belatacept: Beschluss nach §35a SGB V vom 5. Juli 2012

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belatacept L04AA28 Nulojix™	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Nulojix™ ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 mit Daten zur Nierenfunktion). Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept basierten Regime einen Interleukin-(IL)-2 Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.
Basiliximab L04AC02 Simulect®	Simulect wird eingesetzt zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener De-novo -Nierentransplantation bei Erwachsenen und Kindern (1 bis 17 Jahre) (siehe Abschnitt 4.2) in Kombination mit einer auf Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion) und Corticosteroiden basierenden Immunsuppression bei Patienten mit weniger als 80%lymphozytotoxischen Antikörpern oder im Rahmen einer immunsuppressiven Dauerbehandlung mittels einer Tripeltherapie, bestehend aus Ciclosporin (in Form der Mikroemulsion), Corticosteroiden und entweder Azathioprin oder Mycophenolatmofetil.
Ciclosporin L04AD01 z.B. Sandimmun® Optoral	Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach allogenen Transplantationen von Niere, Leber, Herz, Herz-Lunge, Lunge und Pankreas sowie Behandlung der Transplantat-Abstoßung bei Patienten, die zuvor andere Immunsuppressiva erhalten haben.[...]
Everolimus	Nieren- und Herztransplantation Certican ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder

<p>L04AA18 Certican®</p>	<p>Herztransplantation bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko. Certican soll bei der Nieren- und Herztransplantation in Kombination mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden eingesetzt werden.</p>
<p>Sirolimus L04AA10 Rapamune®</p>	<p>Rapamune ist angezeigt für die Prophylaxe der Organabstoßung bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko, die ein Nierentransplantat erhalten. Rapamune sollte initial in Kombination mit Ciclosporin Mikroemulsion und Kortikosteroiden für die Dauer von 2 bis 3 Monaten angewendet werden.</p> <p>Rapamune kann nur dann zusammen mit Kortikosteroiden als Erhaltungstherapie fortgeführt werden, wenn es möglich ist, Ciclosporin Mikroemulsion stufenweise abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p>
<p>Tacrolimus L04AD02 Prograf®</p>	<p>Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Leber-, Nieren- oder Herztransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist.</p>

Inhalt

Indikation für die Recherche:	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	5
Systematische Recherche:	5
Literatur:	13

Indikation für die Recherche:

Prophylaxe der Transplantatabstoßung und Erhaltung der Nierenfunktion 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 Indikation „**Nierentransplantation**“ durchgeführt (Recherche am **02.04.2013** abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Belatacept (Stand März 2011, Suchzeitraum 2005-2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Update Recherche ergab **363** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **3** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **11** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA/ IQWiG

G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der	<i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der</i>
--	--

<p>Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Belatacept. Vom 5. Juli 2012.</p>	<p><i>Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.</i></p>
<p>IQWiG. Belatacept - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A12-03. Version 1.0. Stand 12.04.2012.</p>	<p><i>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten einen Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß gering) von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</i></p> <p><i>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten nach Nierentransplantation, die ein Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.</i></p>

Cochrane Reviews

<p>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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 10/2003 • <i>Fragestellung:</i> Vergleich von Tacrolimus und Cyclosporin als primäre immunosuppressive Therapie bei Nierentransplantation. • <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>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):</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 06/2005 • <i>Fragestellung:</i> Wirksamkeit von Sirolimus und Everolimus als immunosuppressive Therapie bei Nierentransplantation • <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.“

Systematische Reviews

<p>Sharif et al. Meta-Analysis of Calcineurin- Inhibitor-Sparing Regimens in Kidney Transplantation. J Am Soc Nephrol 22: 2107–2118, 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Typ: Systematischer Review/ Metaanalyse von RCT Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 2010 • Fragestellung: Vergleich von Calcineurin-Inhibitor-reduzierenden/vermeidenden Behandlungen bei Patienten mit Nierentransplantation. • Ergebnisse: No difference in overall graft failure (OR 1.51 [95% CI 0.91–2.50], P=0.11, I²=80%) or death-censored graft failure (OR 1.59 [95% CI 0.94 –2.68], P=0.08, I²=78%) was apparent when azathiopriner or mycophenolate monotherapy was compared with CNi based regimens (11 studies, n=1896). However, death-censored graft failure due to acute rejection was more common in the azathioprine or mycophenolate monotherapy arms (OR 2.79 [95% CI 1.39 –5.61], P=0.004, I²=65%). The combination of mTORi and mycophenolate (16 studies, n=2688) was associated with increased overall graft failure (OR 1.43 [95% CI 1.08 –1.90], P=0.01, I²=19%) and death-censored graft failure (OR 1.59 [95% CI 1.12–2.25], P=0.009, I²= 5%) compared with CNi-based regimens. The combination of mycophenolate with newer immunosuppressive agents (belatacept or tofacitinib) (five studies, n =1207) was associated with reduced overall graft failure (OR 0.61 [95% CI 0.39–0.96], P = 0.03, I²= 0%). No difference in death-censored graft failure rates were observed (OR 0.77 [95% CI 0.46 –1.31], P=0.34, I²=0%). No difference in death-censored graft failure secondary to acute rejection between these protocols and CNi containing protocols was evident (OR 0.68 [95% CI 0.31–1.48], P=0.33, I²=0%).
<p>National Institute for Clinical Excellence (NICE). Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults. Technology Appraisal 85. London: National Institute for</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Typ: Systematischer Review Einschlusskriterien beschrieben Suchzeitraum 1966 bis 07/2002 • Fragestellung: Vergleich von Medikamenten für die initiale erhaltende Immunsuppression bei Nierentransplantation

<p>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>	<ul style="list-style-type: none"> • <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.“ „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>Jose M. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: Adverse effects. Nephrology 2007; 12 S66-S74.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review 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>Pilmore H. Choice of calcineurin inhibitors in adult renal transplantation: Effects on transplant outcomes. Nephrology 2007; 12 S88-S97.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <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>Toby P, Coates H. Nephrotoxicity and calcineurin inhibitors. Nephrology 2007; 12 S85-S87.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Typ:</i> Systematischer Review Einschlusskriterien unklar Suchzeitraum bis 1966- 10/2004 • <i>Fragestellung:</i> Nierentoxizität von Calcineurin Inhibitoren bei Nierentransplantationen

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Schlussfolgerung:</i> „Based on Level II evidence, there is comparable prevalence of biopsy-proven nephrotoxicity in both cyclosporin- and tacrolimus-treated patients.” <p>[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>	<ul style="list-style-type: none"> • <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 evidence 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.” „Moderate-quality evidence for sirolimus finds net harm without improved graft or patient survival; CNI toxicity is potentiated when used in combination with sirolimus“

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zu 2013-B-008:

Cochrane Library am 02.04.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Kidney Transplantation explode all trees	3062
#2	(kidney or renal):ti,ab	22573
#3	(transplant* or graft*):ti,ab	20132
#4	#2 and #3	5783
#5	#1 or #4: from 2011 to 2013	246

Cochrane Reviews [28] | Other Reviews [19] | Technology Assessments [4]

MEDLINE (PubMed) am 02.04.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search Kidney Transplantation[MeSH Terms]	75256
#4	Search (kidney[Title/Abstract] OR renal[Title/Abstract])	598815
#5	Search (transplant*[Title/Abstract] OR graft*[Title/Abstract])	474984
#6	Search (#4) AND #5	83116
#7	Search (#3) OR #6	104054
#8	Search ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))	144898
#9	Search (#7) AND #8	770
#22	Search (#3) OR #6 Filters: Meta-Analysis	249
#23	Search (#3) OR #6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	1250
#24	Search (#3) OR #6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	1257
#25	Search (#9) OR #24	1526
#26	Search #25 AND publisher[sb]	43

MEDLINE (Ovid) am 02.04.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
1	Kidney Transplantation/	75367
2	kidney transplant*.ti,ab.	23949

3	renal transplant*.ti,ab.	35743
4	kidney graft*.ti,ab.	2860
5	renal graft*.ti,ab.	2362
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	84187
7	limit 6 to (meta analysis or systematic reviews or technical report)	844
8	(trials or studies or database* or literature or publication* or medline or embase or cochrane or pubmed).ab,ti.	2712192
9	systematic*.ab,ti.	19397
10	(search* or research*).ab,ti.	98035
11	(hta or technology assessment* or technology report*).ab,ti.	3996
12	(systematic* and review*).ab,ti.	61440
13	(systematic* and overview*).ab,ti.	3073
14	"meta-analy*" .ab,ti.	49669
15	(meta and analys*).ab,ti.	51134
16	(meta and analyz*).ab,ti.	4896
17	(meta and analyt*).ab,ti.	3676
18	(review* or overview*).ab,ti.	1192326
19	(evidence and based).ab,ti.	170826
20	18 and 19	42209
21	8 and 9 and 10	41587
22	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 20 or 21	141237
23	6 and 22	520
24	7 or 23	1027
25	limit 24 to yr="2011 -Current"	229

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 27.03.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Kidney Transplantation"[Mesh]	75206
#2	Search (kidney[Title/Abstract]) OR renal[Title/Abstract]	598360
#3	Search (transplant*[Title/Abstract]) OR graft*[Title/Abstract]	474576
#4	Search (#2) AND #3	83056
#5	Search (#1) OR #4	103993
#6	Search guideline*[Title]	45107
#7	Search (#5) AND #6	264
#8	Search (#1) OR #4 Filters: Practice Guideline	165
#9	Search (#1) OR #4 Filters: Practice Guideline; Guideline	179
#10	Search (#7) OR #9	316
#11	Search (#7) OR #9 Filters: Publication date from 2011/03/01 to 2013/12/31	37

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip, ÄZQ, DAHTA, sowie auf den Internetseiten des GBA, IQWiG, NICE und HSC-NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Begriffen „kidney transplantation, renal transplantation, kidney grafts, renal grafts“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Die Recherche ergab insgesamt **363** Quellen.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zu 2011-B-007:

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:

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Belatacept. Vom 5. Juli 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Belatacept - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A12-03. Version 1.0. Stand 12.04.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012.

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.

Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R . Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (11): 2107-18.

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).