

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation)

Vom 2. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. August 2021 (BAnz AT 11.10.2021 B1), wie folgt zu ändern:

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

Imlifidase

Beschluss vom: 2. September 2021

In Kraft getreten am: 2. September 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2020):

Idefirix ist indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.

Die Anwendung von Idefirix sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, unwahrscheinlich ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Imlifidase ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Nierentransplantations-Patientinnen und Patienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Imlifidase:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Nierentransplantations-Patientinnen und Patienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar. Der KDQOL-SF wurde nur in der Nachbeobachtungs-Studie 17-HMedIde-S-14 erhoben.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Einarmige Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06

Endpunktkategorie Endpunkt	13-HMedIdeS-03 N = 5 ^{a, b} n (%)	14-HMedIdeS-04 ^{b, c} N = 17 n (%)	15-HMedIdeS-06 ^b N = 19 n (%)
Mortalität			
Tag 180			
n	5	17	19
Lebend	5 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)
Verstorben	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Morbidität			
<i>Transplantatüberleben^d</i>			
Tag 180			
n	5	k. A.	k. A.
Kein Transplantatverlust	5 (100,0)	k. A.	k. A.
Transplantatverlust	0 (0,0)	1 (5,9)	2 (10,5)
<i>Nierenfunktion gemessen als eGFR-MDRD^e</i>			
Tag 180			

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Juni 2021), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt	13-HMedIdeS-03 N = 5 ^{a, b} n (%)	14-HMedIdeS-04 ^{b, c} N = 17 n (%)	15-HMedIdeS-06 ^b N = 19 n (%)		
n	5		17 ^f		
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²	1 (20,0)		2 (10,5)		
eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ² (ergänzend dargestellt)	3 (60,0)	k. A. ^g	11 (57,9)		
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² (ergänzend dargestellt)	1 (20,0)		4 (21,1)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Die Lebensqualität wurde in den Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06 nicht erfasst.					
Nebenwirkungen					
	13-HMedIdeS-03 N = 5 ^{a, b} n (%)	14-HMedIdeS-04 N = 17 ^{b, c} n (%)		15-HMedIdeS-06 N = 19 ^b n (%)	
		Innerhalb 30 Tage ^h	Gesamt ⁱ	Innerhalb 30 Tage ^h	Gesamt ⁱ
UE	5 (100,0)	17 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)	19 (100,0)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	k. A. ^j	4 (23,5)	4 (23,5)	15 (78,9)	18 (94,7)
SUE	3 (60,0)	7 (41,2)	11 (64,7)	13 (68,4)	15 (78,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	k.A.
UE von besonderem Interesse ^k					
Infektionen	k. A.	6 (35,3) ^l	k. A. ^l	n. a. ^m	n. a. ^m
Infusionsassoziierte Reaktionen	k. A.	0 (0,0)	0 (0,0)	n. a.	n. a.
<p>a) Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat.</p> <p>b) Die Studiendauer sollte gemäß Studienprotokoll 180 Tage betragen. Die tatsächliche Studiendauer wurde nicht berichtet.</p> <p>c) Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet).</p> <p>d) Transplantatüberleben war nicht a priori als Endpunkt definiert. Die Transplantatfunktion wurde kontinuierlich überwacht. Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheit dargestellt.</p> <p>e) Über die Sicherheit erfasst.</p> <p>f) Es werden Angaben zu 17 Teilnehmenden (89,5 %) zu Tag 180 vorgenommen, obwohl nur 16 Teilnehmende (84,2 %) die Studie abgeschlossen haben. Es bleibt unklar, weshalb für 1 Person mehr Daten angegeben werden</p>					

Endpunktkategorie Endpunkt	13-HMedIdeS-03 N = 5 ^{a, b} n (%)	14-HMedIdeS-04 ^{b, c} N = 17 n (%)	15-HMedIdeS-06 ^b N = 19 n (%)
<p>g) Es werden Angaben zum Ende der Studie gemacht. Jedoch bleibt unklar, inwieweit es sich um Angaben zu Tag 180 handelt. Gemäß Modul 4 standen Daten zum Ende der Studie von 16 der 17 teilnehmenden Personen zur Verfügung, obwohl 2 Teilnehmende die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Bei 1 Person (5,9 %) wurde eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m², bei 6 Personen (35,3 %) eine eGFR 30–59 ml/min/1,73 m² sowie bei 9 Personen (52,9 %) eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² beobachtet.</p> <p>h) UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der Studienmedikation auftraten.</p> <p>i) UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der Studienmedikation auftraten sowie im Anschluss an die Behandlung (> 30 Tage nach Erhalt von Imlifidase) bis zur Nachbeobachtungsvisite.</p> <p>j) Es wurde keine zusammenfassende Darstellung der schweren UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 vorgenommen. Es erfolgte eine separate Darstellung nach CTCAE-Grad 3 und 4.</p> <p>k) Post hoc definiert.</p> <p>l) In der <u>Studie 14-HMedIdeS-04</u> wurden als UE von besonderem Interesse post hoc folgende UE definiert: antikörpervermittelte Abstoßungen, Infektionen, infusionsassoziierte Reaktionen. Da bei antikörpervermittelten Abstoßungsreaktionen eine Überschneidung mit Wirksamkeitsendpunkten ersichtlich ist, wird auf eine Darstellung verzichtet. Gemäß Studienbericht traten bei insgesamt 6 Personen UE als TEAE innerhalb des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters (< 30 Tage nach Imlifidase-Gabe bei 6 Teilnehmenden Infektionen) auf. Der Anteil an Personen mit UE nach SOC und PT konnte nicht identifiziert werden.</p> <p>m) In der <u>Studie 15-HMedIdeS-06</u> wurden post hoc als spezielle UE verzögerte Transplantatfunktion, Transplantatabstoßungen und Nierenbiopsien am Ende der Studie sowie durch Biopsie bestätigte Abstoßungsreaktionen definiert. Da eine Überschneidung mit Wirksamkeitsendpunkten ersichtlich ist, wird auf eine Darstellung verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system; ED: Einzeldosis; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angaben; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n. a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse/n; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment emergent adverse events</p>			

Nachbeobachtungs-Studie 17-HMedldeS-14:

Endpunktkategorie Endpunkt Studie 17-H-MedldeS-14	17-HMedldeS-14 ^a			
	13-HMedldeS-03 ^{b, c} N = 5 n (%) ^d	14-HMedldeS-04 ^e N = 11 n (%) ^d	15-HMedldeS-06 N = 13 n (%) ^d	Gesamt ^f N = k. A. ^g n (%) ^d
Mortalität				
Letzte Studienvisite		Jahr 3	Jahr 2	
Visite				
n	k. A.	6	10	k. A.
Lebend		6 (54,5)	10 (76,9)	
Verstorben		0 (0,0)	0 (0,0)	
Personen, die an der Studie 17-HMedldeS-14 nicht aktiv teilnehmen ^h				
n	k. A.	4	1	k. A.
Lebend		3 (27,3)	0 (0,0)	
Verstorben		1 (9,1)	1 (7,7)	
Morbidität				
<i>Transplantatüberleben^h</i>				
Letzte Studienvisite		Jahr 3	Jahr 2	
Visite				
n	k. A.	6	10	k. A.
Kein Transplantatverlust		6 (54,5)	10 (76,9)	
Transplantatverlust		0 (0,0)	0 (0,0)	
Personen, die an der Studie 17-HMedldeS-14 nicht aktiv teilnehmen ⁱ				
n		4	1	
Kein Transplantatverlust	k. A.	1 (9,9)	1 (7,7)	k. A.
Transplantatverlust		3 (27,8)	0 (0,0)	
<i>Nierenfunktion (e-GFR-MDRD)</i>				
Letzte Studienvisite		Jahr 3	Jahr 2	
Visite				
n		6	9	
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ^{2b}		1 (9,1)	1 (7,7)	
eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ^{2b} (ergänzend dargestellt)	k. A.	2 (18,2)	6 (46,2)	k. A.
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ^{2b} (ergänzend dargestellt)		3 (27,3)	2 (15,4)	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie 17-H-MedIdeS-14	17-HMedIdeS-14 ^a			
	13-HMedIdeS-03 ^{b, c} N = 5 n (%) ^d	14-HMedIdeS-04 ^e N = 11 n (%) ^d	15-HMedIdeS-06 N = 13 n (%) ^d	Gesamt ^f N = k. A. ^g n (%) ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	keine geeigneten Daten			
Lebensqualität				
KDQOL-SF	keine geeigneten Daten			
Sicherheit				
UE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UE von besonderem Interesse	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a) Es konnten 46 Personen (inklusive Teilnehmende mit nicht-zulassungskonformer Dosierung) der Studien 13-HMedIdeS-02/03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06 in die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedIdeS-14 übergehen. Es konnten keine Angaben zur Beobachtungszeit für die Studie identifiziert werden. Auch bleibt unklar, wie lange der Zeitraum zwischen Ende der vorausgehenden Studien und Aufnahme in die Studie 17-HMedIdeS-14 war.</p> <p>b) Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat.</p> <p>c) Es werden nur Angaben für alle Personen (Dosisgruppe 1: ED 0,25 mg/kg und Dosisgruppe 2: ED 0,5 mg/kg) gemacht. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die zulassungsrelevante Dosierungsgruppe 1 konnte nicht identifiziert werden.</p> <p>d) Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Personen, die an der Studie 17-HMedIdeS-14 teilgenommen haben.</p> <p>e) Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.</p> <p>f) Daten von allen Personen am Ende der „Feeder-Studien“ (13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06).</p> <p>g) Es wurde keine Auswertung für die Teilpopulation mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) vorgenommen.</p> <p>h) Transplantatüberleben war definiert als die Zeit ab Transplantation bis zum Verlust des Transplantats. Transplantatverlust wurde definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie.</p> <p>i) Nach Ende der „Feeder-Studien“, jedoch vor Einschluss in die Studie 17-HMedIdeS-14, verstarben 3 Personen mit funktionierendem Transplantat und bei 3 Personen kam es zu einem Transplantatverlust. Die Ergebnisse dieser 6 Personen wurden in die Studie nach Erlaubnis der lokalen Ethikkommissionen in die Studie 17-HMedIdeS-14 aufgenommen.</p> <p>Akürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system; ED: Einzeldosis; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angaben; KDQOL-SF: Kidney Disease Quality of Life Questionnaire – short form; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis</p>				

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

Erwachsene Nierentransplantations-Patientinnen und Patienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.

ca. 3-69 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu beachten. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Idefirix (Wirkstoff: Imlifidase) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung soll nur durch eine Ärztin oder einen Arzt verordnet und überwacht werden, die bzw. der über Erfahrung in der immunsuppressiven Behandlung und der Versorgung von sensibilisierten Nierentransplantationspatientinnen und -patienten verfügt.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Therapiekosten:

Erwachsene Nierentransplantations-Patientinnen und Patienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Person ²
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Imlifidase ³	426 020 – 852 040 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021)

² Imlifidase wird als Einzeldosis (0,25 mg/kg) möglichst innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation verabreicht. Eine Dosis ist bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis verabreicht werden.

³ Imlifidase wird derzeit nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird der Einkaufspreis der Klinikpackung (Angaben des pharmazeutischen Unternehmers) inkl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. September 2021 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2026 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken