

Tragende Gründe

**zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Imlifidase (Idefirix®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer

uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Imlifidase ist der 15. März 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Imlifidase zur Desensibilisierung bei Nierentransplantation ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-09) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Imlifidase nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Imlifidase (Idefix®) gemäß Fachinformation

Idefix 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 Idefix 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 02.09.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Imlifidase wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlifidase für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers folgende zulassungsbegründenden, einarmigen Studien: 13-HMedIdeS-02 (S02), 13-HMedIdeS-03 (S03), 14-HMedIdeS-04 (S04), 15-HMedIdeS-06 (S06), 17-HMedIdeS-13 (S13) und 17-HMedIdeS-14 (Nachbeobachtungsstudie, S14) vorgelegt.

Die Studie S-02 ist eine offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Imlifidase. Die Studiendauer der Studie S-02 beträgt 64 Tage. Im Gegensatz zu den Studien S-03, S-04 und S-06 war in der Studie S-02 ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium für die Studienteilnahme. Gemäß Fachinformation ist Imlifidase indiziert „bei erwachsenen Nierentransplantationspatientinnen und -patienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen“. Die Studie S-02 wurde daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Studie S-03 handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von

Imlifidase (0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg). Es wurden jeweils 5 Personen in die ersten beiden Dosierungsgruppen eingeschlossen. Ein Einschluss in höhere Dosierungsgruppen erschien aufgrund neuer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit als nicht mehr notwendig. Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Imlifidase. In die Studie S-03 wurden erwachsene Dialyse Patientinnen und Patienten eingeschlossen mit diagnostizierter CKD mit Anti-HLA-Antikörpern und negativer T-CDC Kreuzprobe und mindestens einem Antikörper MFI > 3000. Ein verfügbarer ABO-kompatibler Spender (lebender oder verstorbener Spender) war Voraussetzung für den Studieneinschluss.

Studie S-04 war eine offene, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Imlifidase (0,24 mg/kg i.v. einmalig) und zur Eliminierung spenderspezifischer HLA-Antikörper (DSA) und zur Verhinderung antikörpervermittelter Abstoßungsreaktionen nach der Transplantation bei hochgradig HLA-immunisierten Personen. In die Studie S-04 wurden erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von 18-70 Jahren mit einer Nierenerkrankung im Endstadium eingeschlossen. Die Studienteilnehmenden der Studie S-04 waren auf der UNOS-Warteliste für eine Transplantation. Bei der Transplantation mussten die Personen einen spenderspezifischen Antikörper/Kreuzprobe-positiven (DAS/CXM+) nicht-HLA-identischen Spender haben.

Studie S-06 war eine offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Imlifidase (0,25 mg/kg einzeln appliziert oder zu einem späteren Zeitpunkt erneut) zur Desensibilisierung von Transplantationspatienten/innen mit einem positiven Kreuzprobentest mit verfügbarer Lebendspende oder Spenderorgan vom Verstorbenen. In die Studie S-06 wurden erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von 18-70 Jahren eingeschlossen, die auf der Warteliste für eine Nierentransplantation standen und sich erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Es konnten Personen mit Lebendspende oder Spenderorgan vom Verstorbenen und einem positiven Kreuzprobentest an der Studie S-06 teilnehmen.

Die Studiendauer der Studien S-03, S-04 und S-06 betrug 180 Tage.

Gemäß der Zulassung ist Imlifidase indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Außer in Studie S-04 waren in allen für die Nutzenbewertung relevanten Studien sowohl Lebendspenden als auch Spendernieren von Verstorbenen möglich. Der überwiegende Anteil der Personen der Studien S-03 (ca. 80%) und S-06 (ca. 68,4%) hatte einen verstorbenen Spender.

Studie S-14 ist eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie der Studien S-02, S-03, S-04 und S-06. Es wurden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. September 2019 eingereicht.

In der Studie S-03 wurden 2 unterschiedliche Dosierungen untersucht. Alle Teilnehmenden der Studie S-03 wurden in die Studie S-14 aufgenommen. Eine separate Darstellung für die zulassungskonforme Dosierung von 0,25 mg/kg wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Teilpopulation der vorherigen Studie S-03 für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Bei der Studie S-13 handelt es sich um eine retrospektive Studie zur Sammlung von zusätzlichen Spender- und Empfängerdaten von Personen, die mit Imlifidase vor einer Nierentransplantation in den Studien S-02 und S-03 behandelt wurden. Es erfolgte eine Sammlung von Daten vom Zeitpunkt der Imlifidase-Verabreichung bis zum Ende der Nachbeobachtung von 2 und 6 Monaten.

Aus den Studien S-03, S-04, S-06, S-13 und S-14 liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Des Weiteren wurden in den Studien folgende Laborparameter/nicht validierte Surrogatparameter erhoben: Kreuzprobenkonversion (Studien S-03, S-04, S-06), Donorspezifische Antikörper (DSA; Studien: S-03, S-04, S-06, S-14), Abstoßungsreaktionen (S-03, S-13 (für S-03), S-04, S-06, S-14).

Mortalität

In den Studien S-03, S-04, S-06 und für Studienteilnehmende der Nachbeobachtungs-Studie S-14 der Vorläuferstudien S-04 (nach 2 Jahren) und S-06 (nach 3 Jahren) traten jeweils keine Todesfälle auf.

Für Personen, die an der Studie S-14 nicht aktiv teilnahmen, trat jeweils ein Todesfall für die Vorläuferstudien S-04 und S-06 auf.

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse der Studien S-03, S-04, S-06 und S-14 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Mortalität treffen.

Morbidität

Transplantatüberleben

Der Endpunkt Transplantatüberleben ist patientenrelevant. Das Transplantatüberleben wurde in den Studien S-03, S-13, S-04, S-06 und S-14 erhoben. Für die Studien S-03, S-04 und S-06 wurde der Endpunkt nicht a priori als Wirksamkeitsendpunkt definiert. In den Studien S-13 (zur retrospektiven Erhebung von Daten der Studie S-03) und S-14 wurde ein Transplantatverlust definiert als eine dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie. In den Studien S-03, S-04, S-06, S-13 und S-14 wurde bei Verdacht einer antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion (AMR) eine Nierenbiopsie durchgeführt.

Ein Transplantatverlust trat bei einer Person der Studie S-04 und bei zwei Personen der Studie S-06 auf. In der Studie S-13 trat für die Studie S-03 kein Transplantatverlust auf.

In der Nachbeobachtungs-Studie S-14 wurde für Studienteilnehmende nach Imlifidase-Gabe kein Transplantatverlust festgestellt. Für Personen, die an der Studie S-14 nicht aktiv teilnahmen (nach Ende der Vorläuferstudie und vor Einschluss in Studie S-14), zeigten sich für die Vorläuferstudie S-04 insgesamt drei Transplantatverluste

Nierenfunktion mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR)

Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Nierenfunktion (eGFR) als Determinante der Nierenfunktionsstörung durch den Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 (eGFR < 30 ml/1,73 m²) wird als patientenrelevant angesehen. Auch das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz wird als patientenrelevant erachtet.

Die Nierenfunktion wurde in den Studien S-03, S-04, S-06 und S-14 durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der MDRD-Formel berechnet.

Der Anteil an Personen mit CKD-Stadium 4/5 lag zu Tag 180 in der Studie S-03 bei einer Person und in der Studie S-06 bei zwei Personen. Für die Teilpopulation der Studie S-06 der Nachbeobachtungs-Studie S-14 lag der Anteil bei einer Person zu Jahr 2. In der Vorläuferstudie S-04 der Studie S-14 wies eine Person zu Jahr 3 eine Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 auf.

Der Anteil der Personen mit einer eGFR von 30-59 ml/1,73 m² und \geq 60 ml/1,73 m² wird aufgrund der unterschiedlichen Auffassung der Patientenrelevanz ergänzend betrachtet. In der Studie S-03 wiesen 60% der Personen eine eGFR von 30-59 ml/1,73 m² und 20% der Personen eine eGFR \geq 60 ml/1,73 m² auf. In der Studie S-06 zeigten 57,9% der Studienteilnehmenden eine eGFR von 30-59 ml/1,73 m² und 21,1% eine eGFR \geq 60 ml/1,73 m². In der Nachbeobachtungsstudie S-14 zeigten 18,2% der Personen der Vorläuferstudie S-04 zu Jahr 3 und 46,2% der Personen der Vorläuferstudie S-06 zu Jahr 2 eine eGFR von 30-59 ml/1,73 m². Eine eGFR \geq 60 ml/1,73 m² wurde in der Studie S-14 bei 27,3% der Personen der Vorläuferstudie S-04 zu Jahr 3 und bei 15,4% der Personen der Vorläuferstudie S-06 zu Jahr 2 festgestellt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens nur in der Studie S-14, zu Jahr 1, 2, 3, 5 nach Transplantation, erfasst, nicht jedoch in den Studien S-02/03, S-04, S-06.

Es liegen somit keine Baseline-Werte vor, weshalb ein deskriptiver Prä-Post-Vergleich zum Ausgangswert für die einarmigen Studien nicht möglich ist.

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse der Studien S-03, S-04, S-06, S-13 und S-14 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Morbidität treffen.

Lebensqualität

Kidney Disease Quality of Life Questionnaire- short form (KDQOL-SF)

Die Erhebung der Lebensqualität mittels KDQOL-SF erfolgte nur in der Nachbeobachtungs-Studie S-14 zu Jahr 1, 2, 3 und 5 nach der Transplantation. In den Studien S-03, S-04 und S-06 wurde die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mittels KDQOL-SF nicht erfasst. Es liegen somit keine Baseline-Werte vor, weshalb ein deskriptiver Prä-Post-Vergleich zum Ausgangswert für die einarmigen Studien nicht möglich ist.

In der Kategorie Lebensqualität wurden daher insgesamt keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wurden in der Studie S-03 bei 3 von 5 Personen in der Studie S-04 bei 11 von 17 Personen und in der Studie S-06 bei 15 von 19 Personen festgestellt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (UEs CTCAE-Grad ≥ 3) traten unter Behandlung mit Imlifidase in der Studie S-04 bei 4 von 17 Personen und in der Studie S-06 bei 18 von 19 Personen auf.

In den Studien S-03 und S-04 brach keine Person aufgrund von UE die Therapie mit Imlifidase ab. In der Studie S-06 brach eine Person aufgrund UE innerhalb von 30 Tagen nach Applikation von Imlifidase die Therapie ab.

Für die Nachbeobachtungs-Studie S-14 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten zur Sicherheit vorgelegt.

Zu den UE von besonderem Interesse der Studie S-04 gehörten „Infektionen“ und „Infusionsassoziierte Reaktionen“. In der Studie S-04 zeigten 35,3% der Studienteilnehmenden Infektionen innerhalb von 30 Tagen nach der Gabe von Imlifidase. Keine Infektionen wurden nach 30 Tagen der Applikation von Imlifidase bis zur Nachbeobachtungsvisite beobachtet. Keine Person der Studie S-04 zeigte infusionsassoziierte Reaktionen.

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse der Studien S-03, S-04 und S-06 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen treffen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlifidase für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen, wurden die folgenden zulassungsbegründenden, einarmigen Studien: S-03, S-04, S-06 und S-13, S-14 (Nachbeobachtungs-Studie) zugrunde gelegt.

Aus den Studien S-03, S-04, S-06, S-13 und S-14 liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Erwachsene, die aufgrund ihrer Erkrankung eine Nierentransplantation benötigen, aber Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen, sind in der Regel unter den gültigen Organallokationsrichtlinien mit der derzeit verfügbaren Desensibilisierungsbehandlung nur schwer bzw. gar nicht transplantierbar. Imlifidase soll durch die Zerstörung der HLA-Antikörper für diese Personen eine Transplantation ermöglichen.

Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des einarmigen Designs der Studien S-03, S-04, S-06, S-13 und S-14 jedoch nicht möglich. Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Imlifidase für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen, aufgrund der limitierten Datengrundlage auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Nutzenbewertung basiert auf den einarmigen, offenen Zulassungsstudien S-03, S-04, S-06, S-13 und S-14, die ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Es wurden keine direktvergleichenden Studien vorgelegt.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Imlifidase findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 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 Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Vor dem Hintergrund, dass das Arzneimittel Idefirix mit dem Wirkstoff Imlifidase unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen wurde, sind der EMA diesbezüglich weitere Ergebnisse zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Imlifidase vorzulegen. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben hierfür folgende einarmige Studien durchzuführen: prospektive Studie NCT03611621 (5 Jahre, Ergebnisse Dezember 2023), 20-HMedIdeS-19 (1 Jahr, Ergebnisse bis Q1 2025), 20-HMedIdeS-20 (5 Jahre, Follow-up Studie der Studie 20-HMedIdeS-19), 17-HMedIdeS-14 (5 Jahre, Ergebnisse

Dezember 2023). Gemäß EPAR sind die finalen Ergebnisse der beauftragten Studien der EMA zum Dezember 2023 bzw. Dezember 2025 vorzulegen.²

Der pharmazeutische Unternehmer hat zusätzlich im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass er die randomisierte, kontrollierte Studie NCT04935177 (Imlifidase vs. aktuelle Behandlungsmöglichkeit, 12 Monate) bei hochimmunisierten erwachsenen nierentransplantierten Personen mit positiver Kreuzprobe, durchführen wird. Die finalen Ergebnisse der Studie werden in Q2 2024 erwartet.

Die finalen Ergebnisse der von der EMA beauftragten Studien und die finalen Ergebnisse der RCT NCT04935177 sind auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant. Um diese relevanten Daten zu der Behandlung mit Imlifidase zu patientenrelevanten Endpunkten bewerten zu können, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. April 2026 als hinreichend erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Imlifidase erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Imlifidase einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Imlifidase aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Idefirix® mit dem Wirkstoff Imlifidase. Idefirix® wurde als Orphan Drug unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Imlifidase wurden die folgenden zulassungsbegründenden, einarmigen Studien: S-03, S-04, S-06 und S-13, S-14 (Nachbeobachtungs-Studie) zugrunde gelegt. Aus den Studien S-03, S-04, S-06, S-13 und S-14 liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist aufgrund des einarmigen Designs der Studien S-03, S-04, S-06, S-13 und S-14 jedoch nicht möglich. Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Die Aussagekraft der Nachweise wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, da nur einarmige Studien vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

²CHMP assessment report Imlifidase; European Medicines Agency; 13.07.2020

In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2026 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Bestimmung der Untergrenze ist methodisch nicht nachvollziehbar und insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Die hier genannte Spanne wird aufgrund der begrenzten Datenlage trotz der Unsicherheiten abgebildet.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2021).

Imlifidase ist zwar in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (inkl. 19% Mehrwertsteuer) zu Grunde gelegt. Der pharmazeutische Unternehmer gibt in Modul 3 den Apothekenverkaufspreis in Höhe von 426.020,00 € inkl. Mehrwertsteuer an.

Imlifidase wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als intravenöse Infusion verabreicht.

Die Dosis beruht auf dem Körpergewicht des Patienten (in kg). Die empfohlene Dosis beträgt 0,25 mg/kg, die als Einzeldosis möglichst innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation verabreicht wird. 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.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Imlifidase	1-2 Einzeldosen	1-2	1	1-2

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Imlifidase	0,25 mg/kg- 0,5 mg/kg	19,25 mg- 38,5 mg	22 mg – 44 mg	1	1x 22 mg- 2x 22 mg

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de>

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Imlifidase	22 mg Plv.f.e.Konz.z.H. e.Inf.-Lsg.	-	-	-	426.020,00 €
Plv. f. e. Konz. Z. H. e. Inf.-Lsg.= Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Am 15. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Imlifidase beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Juni 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2021 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 24. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	20. Juli 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. August 2021 17. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken