



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Imlifidase

Vom 2. September 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss .....	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>30</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Nutzenbewertung .....	30
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>31</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	38
5.1	Stellungnahme der Hansa Biopharma AB.....	38
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. Uwe Heemann, TU München .....	115
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	123

<b>D. Anlagen.....</b>	<b>128</b>
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	128

## **A. 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.

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](http://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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Imlifidase nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> 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 (Idefirix®) gemäß Fachinformation**

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 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 glomerärer 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 m<sup>2</sup>) 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 m<sup>2</sup> und  $\geq 60$  ml/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> und 20% der Personen eine eGFR  $\geq 60$  ml/1,73 m<sup>2</sup> auf. In der Studie S-06 zeigten 57,9% der Studienteilnehmenden eine eGFR von 30-59 ml/1,73 m<sup>2</sup> und 21,1% eine eGFR  $\geq 60$  ml/1,73 m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup>. Eine eGFR  $\geq 60$  ml/1,73 m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$ ) 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 derzeitig 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-HMedldeS-19 (1 Jahr, Ergebnisse bis Q1 2025), 20-HMedldeS-20 (5 Jahre, Follow-up Studie der Studie 20-HMedldeS-19), 17-HMedldeS-14 (5 Jahre, Ergebnisse Dezember 2023). Gemäß EPAR sind die finalen Ergebnisse der beauftragten Studien der EMA zum Dezember 2023 bzw. Dezember 2025 vorzulegen.<sup>2</sup>

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

---

<sup>2</sup>CHMP assessment report Imlifidase; European Medicines Agency; 13.07.2020

#### **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.

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](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).<sup>3</sup>

### 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

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

### 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

### 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](http://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

## 5. 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 27.10.2021 B2

### **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:<sup>1</sup>

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 <sup>a, b</sup> n (%)	14-HMedIdeS-04 <sup>b, c</sup> N = 17 n (%)	15-HMedIdeS-06 <sup>b</sup> N = 19 n (%)
<b>Mortalität</b>			
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)
<b>Morbidität</b>			
<i>Transplantatüberleben<sup>d</sup></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<sup>e</sup></i>			
Tag 180			
n	5		17 <sup>f</sup>
eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1 (20,0)		2 (10,5)

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

Endpunktkategorie Endpunkt	13-HMedIdeS-03 N = 5 <sup>a, b</sup> n (%)	14-HMedIdeS-04 <sup>b, c</sup> N = 17 n (%)	15-HMedIdeS-06 <sup>b</sup> N = 19 n (%)		
eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (ergänzend dargestellt)	3 (60,0)	k. A. <sup>g</sup>	11 (57,9)		
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (ergänzend dargestellt)	1 (20,0)		4 (21,1)		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Die Lebensqualität wurde in den Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06 nicht erfasst.					
<b>Nebenwirkungen</b>					
	13-HMedIdeS-03 N = 5 <sup>a, b</sup> n (%)	14-HMedIdeS-04 N = 17 <sup>b, c</sup> n (%)		15-HMedIdeS-06 N = 19 <sup>b</sup> n (%)	
		Innerhalb 30 Tage <sup>h</sup>	Gesamt <sup>i</sup>	Innerhalb 30 Tage <sup>h</sup>	Gesamt <sup>i</sup>
UE	5 (100,0)	17 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)	19 (100,0)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	k. A. <sup>j</sup>	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 <sup>k</sup>					
Infektionen	k. A.	6 (35,3) <sup>l</sup>	k. A. <sup>l</sup>	n. a. <sup>m</sup>	n. a. <sup>m</sup>
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> <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 &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bei 6 Personen (35,3 %) eine eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sowie bei 9 Personen (52,9 %) eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beobachtet.</p> <p>h) UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der Studienmedikation auftraten.</p>					

Endpunktkategorie Endpunkt	13-HMedldeS-03 N = 5 <sup>a, b</sup> n (%)	14-HMedldeS-04 <sup>b, c</sup> N = 17 n (%)	15-HMedldeS-06 <sup>b</sup> N = 19 n (%)
<p>i) UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der Studienmedikation auftraten sowie im Anschluss an die Behandlung (&gt; 30 Tage nach Erhalt von Imlifidase) bis zur Nachbeobachtungsvisite.</p> <p>j) Es wurde keine zusammenfassende Darstellung der schweren UE nach CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> 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-HMedldeS-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 (&lt; 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-HMedldeS-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 <sup>a</sup>			
	13-HMedldeS-03 <sup>b, c</sup> N = 5 n (%) <sup>d</sup>	14-HMedldeS-04 <sup>e</sup> N = 11 n (%) <sup>d</sup>	15-HMedldeS-06 N = 13 n (%) <sup>d</sup>	Gesamt <sup>f</sup> N = k. A. <sup>g</sup> n (%) <sup>d</sup>
<b>Mortalität</b>				
Letzte Studienvisite				
Visite		Jahr 3	Jahr 2	
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 <sup>h</sup>				
n	k. A.	4	1	k. A.
Lebend		3 (27,3)	0 (0,0)	
Verstorben		1 (9,1)	1 (7,7)	
<b>Morbidität</b>				
<i>Transplantatüberleben<sup>h</sup></i>				
Letzte Studienvisite				
Visite		Jahr 3	Jahr 2	
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 <sup>i</sup>				
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				
Visite		Jahr 3	Jahr 2	
n		6	9	
eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2b</sup>	k. A.	1 (9,1)	1 (7,7)	k. A.
eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2b</sup> (ergänzend dargestellt)		2 (18,2)	6 (46,2)	
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2b</sup> (ergänzend dargestellt)		3 (27,3)	2 (15,4)	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	keine geeigneten Daten			

Endpunktkategorie Endpunkt Studie 17-H-MedIdeS-14	17-HMedIdeS-14 <sup>a</sup>			
	13-HMedIdeS-03 <sup>b, c</sup> N = 5 n (%) <sup>d</sup>	14-HMedIdeS-04 <sup>e</sup> N = 11 n (%) <sup>d</sup>	15-HMedIdeS-06 N = 13 n (%) <sup>d</sup>	Gesamt <sup>f</sup> N = k. A. <sup>g</sup> n (%) <sup>d</sup>
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](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 <sup>2</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Imlifidase <sup>3</sup>	426 020 – 852 040 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

## **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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 26. Oktober 2021  
BANz AT 26.10.2021 B2  
Seite 1 von 5

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. August 2021 (BANz AT 11.10.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Imlifidase wie folgt ergänzt:

**Imlifidase**

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 hochimmunierte 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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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:<sup>1</sup>

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.

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
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

**Einarmlige Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06**

Endpunktkategorie Endpunkt	13-HMedIdeS-03 N = 5 <sup>a, b</sup> n (%)	14-HMedIdeS-04 <sup>b, c</sup> N = 17 n (%)	15-HMedIdeS-06 <sup>b</sup> N = 19 n (%)
<b>Mortalität</b>			
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)
<b>Morbidität</b>			
<b>Transplantatüberleben<sup>d</sup></b>			
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)
<b>Nierenfunktion gemessen als eGFR-MDRD<sup>e</sup></b>			
Tag 180			
n	5		17 <sup>f</sup>
eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1 (20,0)		2 (10,5)
eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (ergänzend dargestellt)	3 (60,0)	k. A. <sup>g</sup>	11 (57,9)
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (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 <sup>a, b</sup> n (%)	14-HMedIdeS-04 N = 17 <sup>b, c</sup> n (%)		15-HMedIdeS-06 N = 19 <sup>b</sup> n (%)	
		Innerhalb 30 Tage <sup>h</sup>	Gesamt <sup>i</sup>	Innerhalb 30 Tage <sup>h</sup>	Gesamt <sup>i</sup>
UE	5 (100,0)	17 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)	19 (100,0)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	k. A. <sup>j</sup>	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 <sup>k</sup>					
Infektionen	k. A.	6 (35,3) <sup>l</sup>	k. A. <sup>j</sup>	n. a. <sup>m</sup>	n. a. <sup>m</sup>
Infusionsassoziierte Reaktionen	k. A.	0 (0,0)	0 (0,0)	n. a.	n. a.

a Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat.

b Die Studiendauer sollte gemäß Studienprotokoll 180 Tage betragen. Die tatsächliche Studiendauer wurde nicht berichtet.



- c Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.
- d Transplantatüberleben war nicht a priori als Endpunkt definiert. Die Transplantatfunktion wurde kontinuierlich überwacht. Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheit dargestellt.
- e Über die Sicherheit erfasst.
- 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.
- 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 m<sup>2</sup>, bei 6 Personen (35,3 %) eine eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sowie bei 9 Personen (52,9 %) eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beobachtet.
- h UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der Studienmedikation auftraten.
- i UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der Studienmedikation auftraten sowie im Anschluss an die Behandlung (> 30 Tage nach Erhalt von Imflidase) bis zur Nachbeobachtungsvisite.
- 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.
- k Post hoc definiert.
- l In der Studie 14-HMedldeS-04 wurden als UE von besonderem Interesse post hoc folgende UE definiert: antikörpervermittelte Abstoßungen, Infektionen, infusionsassoziierte Reaktionen. Da bei antikörpervermittelten Abstoßungsreaktionen eine Überschneidung mit Wirksamkeitseindpunkten ersichtlich ist, wird auf eine Darstellung verzichtet. Gemäß Studienbericht traten bei insgesamt 6 Personen UE als TEAE innerhalb des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters (< 30 Tage nach Imflidase-Gabe bei 6 Teilnehmenden Infektionen) auf. Der Anteil an Personen mit UE nach SOC und PT konnte nicht identifiziert werden.
- m In der Studie 15-HMedldeS-06 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 Wirksamkeitseindpunkten ersichtlich ist, wird auf eine Darstellung verzichtet.

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

### Nachbeobachtungs-Studie 17-HMedldeS-14:

Endpunktkategorie Endpunkt Studie 17-H-MedldeS-14	17-HMedldeS-14 <sup>a</sup>			Gesamt <sup>f</sup> N = k. A. <sup>g</sup> n (%) <sup>g</sup>
	13-HMedldeS-03 <sup>b, c</sup> N = 5 n (%) <sup>d</sup>	14-HMedldeS-04 <sup>e</sup> N = 11 n (%) <sup>d</sup>	15-HMedldeS-06 N = 13 n (%) <sup>d</sup>	
<b>Mortalität</b>				
Letzte Studienvisite				
Visite		Jahr 3	Jahr 2	
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 <sup>h</sup>				
n	k. A.	4	1	k. A.
Lebend		3 (27,3)	0 (0,0)	
Verstorben		1 (9,1)	1 (7,7)	
<b>Morbidität</b>				
Transplantatüberleben <sup>h</sup>				
Letzte Studienvisite				
Visite		Jahr 3	Jahr 2	
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 <sup>h</sup>				
n	k. A.	4	1	k. A.
Kein Transplantatverlust		1 (9,9)	1 (7,7)	
Transplantatverlust		3 (27,8)	0 (0,0)	



Endpunktkategorie Endpunkt Studie 17-H-MedIdeS-14	17-HMedIdeS-14 <sup>a</sup>			
	13-HMedIdeS-03 <sup>b, c</sup> N = 5 n (%) <sup>d</sup>	14-HMedIdeS-04 <sup>e</sup> N = 11 n (%) <sup>d</sup>	15-HMedIdeS-06 N = 13 n (%) <sup>d</sup>	Gesamt <sup>f</sup> N = k. A. <sup>g</sup> n (%) <sup>d</sup>
<b>Nierenfunktion (e-GFR-MDRD)</b>				
<b>Letzte Studienvisite</b>				
Visite		Jahr 3	Jahr 2	
n		6	9	
eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>b</sup>	k. A.	1 (9,1)	1 (7,7)	k. A.
eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)		2 (18,2)	6 (46,2)	
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>b</sup> (ergänzend dargestellt)		3 (27,3)	2 (15,4)	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	keine geeigneten Daten			
<b>Lebensqualität</b>				
KDQOL-SF	keine geeigneten Daten			
<b>Sicherheit</b>				
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.

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.

b Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat.

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.

d Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Personen, die an der Studie 17-HMedIdeS-14 teilgenommen haben.

e Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.

f Daten von allen Personen am Ende der „Feeder-Studien“ (13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06).

g Es wurde keine Auswertung für die Teilpopulation mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) vorgenommen.

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.

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 nach Erlaubnis der lokalen Ethikkommissionen in die Studie 17-HMedIdeS-14 aufgenommen.

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

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 bis 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 Idefixir (Wirkstoff: Imlifidase) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idefixir-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idefixir-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 <sup>2</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Imlifidase <sup>3</sup>	426 020 – 852 040 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II.

Inkrafttreten:

1. Der Beschluss tritt am 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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) inklusive 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Imlifidase eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 13. August 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen 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**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

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

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. 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 Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation) - Gemeinsamer Bu



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Imlifidase
- **Handelsname:** Idefirix
- **Therapeutisches Gebiet:** Desensibilisierung bei Nierentransplantation (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Hansa Biopharma AB
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-647)

### Modul 1

(pdf 1.02 MB)

### Modul 2

(pdf 466.05 kB)

### Modul 3

(pdf 1.12 MB)

### Modul 4

(pdf 5.41 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/661/>

15.06.2021 - Seite 1 von 4



Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation) - Gemeinsamer Bu  
**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2021 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(pdf 2.26 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(pdf 156.86 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2021
  - Mündliche Anhörung: 26.07.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.07.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(doc 57,50 kB)

### 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 Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Imlifidase - 2021-03-15-D-647*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 26.07.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.07.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Juli 2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Hansa Biopharma AB	06.07.2021
Prof. Dr. Uwe Heemann, Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	29.06.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2021

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hansa Biopharma AB						
Halbritter, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Kral, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Meier, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Walzer, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Prof. Dr. Uwe Heemann, Nephrologie, Klinikum, rechts der Isar, Technische Universität München						
Heemann, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hanusch, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Hansa Biopharma AB

Datum	06. Juli 2021
Stellungnahme zu	Imlifidase / Idefirix®
Stellungnahme von	Hansa Biopharma AB

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reicht folgende allgemeine Anmerkungen ein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Berücksichtigung der Besonderheiten der klinischen Situation von hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation</li> <li>2. Studien zur Generierung zusätzlicher Evidenz für Imlifidase</li> <li>3. Änderung des Zulassungstextes von Imlifidase durch die European Medicines Agency (EMA)</li> </ol>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Berücksichtigung der Besonderheiten der klinischen Situation von hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation</b></p>	
<p>Imlifidase ist in Europa für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten indiziert, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen (European Medicines</p>	<p>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.</p> <p>Imlifidase ist indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nieren-transplantationspatienten, die Antikörper besitzen,</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Agency, 2020). Das Arzneimittel ist für deutsche Patienten seit dem 15. März 2021 verfügbar.</p> <p>Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wurde der Nutzen von Imlifidase durch das PRIME-Programm von der EMA in besonderem Maße hervorgehoben. Dieses Programm wurde von der EMA initiiert, um die Entwicklung vielversprechender Therapieoptionen in Indikationen mit besonders hohem medizinischen Bedarf in gesondertem Maße zu fördern und in einem beschleunigten Verfahren zuzulassen. Als Begründung für die Aufnahme in das PRIME-Programm führt die EMA an, dass ein neuer effektiver Ansatz für die Behandlung hochimmunisierter Patienten benötigt wird, welche aktuell keine Möglichkeit haben eine Nierentransplantation zu erhalten. Außerdem verweist die EMA auf die klinischen Ergebnisse der Studien mit Imlifidase, welche belegen, dass das Arzneimittel eine signifikante Reduktion der spenderspezifischen Antikörper (DSAs) bereits in den ersten Stunden nach der Applikation bewirkt. Damit ist Imlifidase einer von sehr wenigen im Jahr 2020 zugelassenen Wirkstoffen, welchem eine „PRIME-Klassifizierung“ zugesprochen wurde. Neben dieser Klassifizierung wurde Imlifidase von der EMA als „Outstanding Contribution to Public Health“ (zu Deutsch: Herausragende Bedeutung für die öffentliche Gesundheit) hervorgehoben. Imlifidase ist das einzige so ausgezeichnete Präparat in der Kategorie Immunologie/</p>	<p>welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise wird mit einem Anhaltspunkt bewertet, da nur einarmige Studien vorliegen und eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Der Beschluss ist bis zum 1. April 2026 befristet.</p>



Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rheumatologie / Transplantation. Neben Imlifidase gehören, aus vergangenen Entscheidungen, hierzu beispielsweise Zolgensma<sup>®</sup>, die Kombination aus Zabdeno<sup>®</sup> und Mvabea<sup>®</sup> sowie Kaftrio<sup>®</sup> (European Medicines Agency (EMA), 2021).</p> <p>Im Rahmen der bedingten Zulassung durch die EMA wurde bestätigt, dass Imlifidase eine bedeutende Versorgungslücke schließt. Durch die Aufrechterhaltung des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ist der Zusatznutzen von Imlifidase mit der Zulassung belegt.</p> <p>Im Kontext des deutschen Gesundheitssystems lässt sich die Zielpopulation von Imlifidase wie folgt herleiten. Jeder Patient mit einem terminalen Nierenversagen sollte über die Möglichkeit zur Aufnahme auf die Warteliste für eine Transplantation aufgeklärt werden. Die Nierentransplantation ist die präferierte Therapieoption bei einem terminalen Nierenversagen, da eine Transplantation im Vergleich zu einer Dialysebehandlung mit einer geringeren Mortalität (Sapir-Pichhadze et al., 2016) und einer höheren Lebensqualität (Sapir-Pichhadze et al., 2016, Sethi et al., 2017, Tonelli et al., 2011) verbunden ist.</p> <p>Die Richtlinien der Bundesärztekammer für die Organvermittlung zur Nierentransplantation setzen den Rahmen für die Vergabe von</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Angeboten von Nierentransplantaten aus postmortalen Spenden. Grundsätzlich sollen für die Vermittlung von Organen die Erfolgsaussicht und die Dringlichkeit berücksichtigt werden und dem Grundsatz der Chancengleichheit entsprochen werden. Der Grad der Dringlichkeit richtet sich nach dem gesundheitlichen Schaden, der durch die Transplantation verhindert werden soll. Kriterien des Erfolgs einer Transplantation sind die längerfristig ausreichende Transplantatfunktion und ein damit gesichertes Überleben des Empfängers mit verbesserter Lebensqualität (Bundesärztekammer, 2013).</p> <p>Die Anwendung von Imlifidase ist bei Patienten angezeigt, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, unwahrscheinlich ist (European Medicines Agency, 2020). Diese hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten verbleiben meist jahrelang auf der Warteliste für ein Transplantat und somit meist bis zum Versterben in der belastenden Dialysebehandlung ohne jemals eine Chance auf eine Allokation zu haben (Heidt and Claas, 2018, Heidt et al., 2015).</p> <p>Bei hochimmunisierten Patienten stellen spenderspezifische Antikörper eine Barriere für eine erfolgreiche Organallokation dar. Diese Patienten haben unter den geltenden Allokationsrichtlinien durch ihr breites</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Antikörperprofil eine geringere Wahrscheinlichkeit ein passendes Nierentransplantatangebot aus postmortaler Spende zu erhalten und stehen dementsprechend ganz oben auf der Priorisierungsliste. Die Chancengleichheit bei der Allokation der Nierentransplantate aus postmortaler Spende ist ein übergeordnetes und wichtiges Ziel. Dies bestätigen sowohl die Bestrebungen der Stiftung Eurotransplant, welche für die Vermittlung von Spenderorganen in den Mitgliedsstaaten zuständig ist, sowie die nationalen Richtlinien der Bundesärztekammer (Heidt et al., 2015, Bundesärztekammer, 2015). In den Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation wird explizit darauf hingewiesen, dass die Vermittlung dem Grundsatz der Chancengleichheit entsprechen muss (Bundesärztekammer, 2013). Dabei spielt die HLA-Sensibilisierung eine entscheidende Rolle bei der Allokation der Organe aus postmortaler Spende. Hochimmunisierte Patienten haben eine deutlich geringere Chance ein passendes Spenderorgan im Gegensatz zu geringer immunisierten Patienten zu erhalten (Heidt et al., 2015). Im Jahr 1989 wurde auf diese Entwicklung in Form des Eurotransplant Acceptable Mismatch (AM)-Programms reagiert. Hochimmunisierte Patienten mit einem PRA-Wert über 85 % können in dieses Programm aufgenommen werden. Neben der Immunisierung (PRA &gt; 85 %) und der Blutgruppenkompatibilität ist auch die Wartezeit der Patienten auf der</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Warteliste für die Aufnahme in das AM-Programm entscheidend. Es sollen Patienten aufgenommen werden, welche seit mehr als 2 Jahren auf der Warteliste gelistet sind (Bundesärztekammer, 2013). Bei der Einführung und der Entwicklung des Acceptable-Mismatch (AM) Programms wird mehrfach darauf hingewiesen, dass hochimmunisierte Patienten unter den geltenden Richtlinien deutlich geringere Chancen haben ein passendes Spenderorgan zu bekommen (Heidt et al., 2015).</p> <p>Mit Imlifidase ist es erstmals möglich diese hochimmunisierten Patienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender schnell und effektiv zu desensibilisieren. Somit wird eine Transplantation ermöglicht. Die Einführung von Imlifidase stellt einen Schritt hin zu einer Chancengleichheit bei der Allokation von Nierentransplantaten aus postmortaler Spende dar.</p>	
<p><b>Studien zur Generierung zusätzlicher Evidenz für die Anwendung von Imlifidase zur Desensibilisierung bei einer Nierentransplantation</b></p>	
<p>Der pU ist überzeugt, dass die für dieses Dossier herangezogenen Studien (13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06, 17-HMedIdeS-13, 17-HMedIdeS-14) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Imlifidase zur Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen</p>	<p>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,</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen, zeigen.</p> <p>Ein übergeordnetes Ziel des pU ist es jedoch für die Anwendung von Imlifidase zur Desensibilisierung bei einer Nierentransplantation stets die bestmögliche Evidenz zu erheben und somit die belegte Wirksamkeit und Sicherheit, sowie den Zusatznutzen von Imlifidase mit weiteren Daten zu stützen.</p> <p>Im Rahmen des bedingten Zulassungsprogramms der EMA zu Imlifidase führt der pU drei Studien (17-HMedIdeS-14, 20-HMedIdeS-19, 20-HMedIdeS-20) nach Zulassung durch.</p> <p>Die Studie 20-HMedIdeS-19 wird zur Untersuchung der Wirksamkeit von Imlifidase hinsichtlich des 1-Jahres-Transplantatüberlebens, der Nierenfunktion und Sicherheit von Imlifidase durchgeführt. Die Ergebnisse werden im Dezember 2025 erwartet.</p> <p>Die Studie 20-HMedIdeS-20 ist als Follow-up Studie der 20-HMedIdeS-19 anzusehen. In dieser 5-Jahres-Studie wird das langfristige Transplantatüberleben bei Patienten, die eine Nierentransplantation nach einer Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase erhielten, untersucht.</p>	<p>einarmigen Studien: S-03, S-04, S-06 und S-13, S-14 (Nachbeobachtungs-Studie) zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p> <p>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 derzeitig verfügbaren Desensibilisierungsbehandlung nur schwer bzw. gar nicht transplantierbar. Imlifidase soll durch die Zerstörung der HLA-Antikörper für diese Personen eine Transplantation ermöglichen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Außerdem führt der pU eine einarmige prospektive Studie (Studiennummer: NCT03611621; 17-HMedIdeS-14) bei hochimmunisierten erwachsenen nierentransplantierten Personen mit positiver Kreuzprobe gegen die verfügbare Niere eines verstorbenen Spenders zur Untersuchung des Langzeittransplantatüberlebens bei Personen, die mit Imlifidase behandelt wurden, durch. Vorläufige Ergebnisse dieser Studie wurden bereits für diese Nutzenbewertung bereits mit dem Dossier des pUs eingereicht. Als primärer Endpunkt dieser Studie wird das Transplantatüberleben über einen Zeitraum von fünf Jahren nach der Verabreichung der ersten Dosis von Imlifidase evaluiert. Die Ergebnisse werden im Dezember 2023 erwartet.</p> <p>Zusätzlich zu den drei beschriebenen Studien wird der pU eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) (Studiennummer: NCT04935177) zur Untersuchung der Nierenfunktion, beurteilt mit Hilfe der eGFR ausschließlich in den USA durchführen. Im weiteren Verlauf dieser Stellungnahme geht der pU auf die Patientenrelevanz der eGFR ein.</p> <p>Das Studiendesign der RCT war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Imlifidase noch in der Diskussion und konnte erst im Juni 2021 finalisiert werden.</p>	<p>aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Voraussichtlich n=64 sehr hochimmunisierte (cPRA-Wert <math>\geq 99.9\%</math>) erwachsene Personen auf der Warteliste für eine Nierentransplantation, welche trotz Priorisierung im Rahmen des US Nierenallokationssystem weiterhin benachteiligt sind, werden entweder zu einer Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase oder den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten für diese Personen (Verbleiben auf der Warteliste für ein passendes Spenderorgan oder experimentelle Desensibilisierungsverfahren) randomisiert. Als sekundäre Endpunkte werden unter Anderen das Gesamtüberleben und das Transplantatüberleben nach 12 Monaten erhoben. Der Einschluss der ersten Patienten in dieses Studienprogramm wird für die zweite Jahreshälfte 2021 erwartet. Die Ergebnisse werden im Dezember 2023 erwartet.</p>	
<p><b>Änderung des Zulassungstextes von Imlifidase durch die European Medicines Agency (EMA)</b></p>	
<p>Die aktuell gültige deutsche Fassung des Zulassungstextes von Imlifidase ist wie folgt formuliert:</p> <p>Imlifidase 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 Imlifidase sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter</p>	<p>Idefirix ist indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nieren-transplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.</p> <p>Die Anwendung von Idefirix sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, <u>höchst unwahrscheinlich</u> ist (European Medicines Agency, 2020).</p> <p>Auf Grund eines Übersetzungsfehlers, welcher erst nach Veröffentlichung der deutschsprachigen Fachinformation entdeckt wurde, wonach eine Transplantation "unwahrscheinlich" und nicht etwa "höchst unwahrscheinlich" ist, ist eine Anpassung der Formulierung durch Streichung des Wortes "höchst" vorgesehen und sieht somit die folgende Fassung vor:</p> <p>Die Anwendung von Idefirix sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochsensibilisierte Patienten, <u>unwahrscheinlich</u> ist.</p> <p>Somit soll die Formulierung „höchst unwahrscheinlich“ in die Formulierung „unwahrscheinlich“ geändert werden. Der Antrag zur Richtigstellung der deutschen Übersetzung des Zulassungstextes wurde im Januar 2021 an die EMA übermittelt. Mit einem Bescheid zu dieser Richtigstellung wird im August 2021 gerechnet.</p>	<p>Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, unwahrscheinlich ist.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) nimmt zu folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kommentar des IQWiGs zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</li> <li>2) Kommentar des IQWiGs zu den Kosten der Therapie für die GKV</li> <li>3) Kommentar des G-BAs zur Anwendung von Imlifidase bei einer Lebendspende</li> <li>4) Kommentar des G-BAs zur Darstellung der unterschiedlichen Dosierungen in den einzelnen Studien</li> </ol>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>5) Kommentar des G-BAs zur Operationalisierung des Endpunkts Transplantatüberleben in den eingereichten Studien</p> <p>6) Kommentar des G-BAs zur Akzeptanz der Endpunkte „Kreuzprobenkonversion“ und „spenderspezifische Antikörper (DSA)“</p> <p>7) Kommentar des G-BAs zur Akzeptanz des Endpunkts Nierenfunktion beurteilt mit Hilfe der eGFR</p> <p>8) Kommentar des G-BAs zu den Beobachtungszeiten für die Sicherheitsendpunkte</p> <p>9) Kommentar des G-BAs zu den Ergebnissen der für die Nutzenbewertung relevanten Studienendpunkte</p>	
<p><b>1) Kommentar des IQWiGs zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b></p>		

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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. 9	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG äußert sich zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wie folgt:</p> <p><i>„Für die Untergrenze gibt der pU an, dass Imlifidase nur bei einer Allokation über das AM-Programm eingesetzt wird. Daher geht er davon aus, dass Imlifidase bei 3 bis 5 Patientinnen und Patienten im Jahr 2021 angewandt werden wird. Da die Anwendung von Imlifidase Patientinnen und Patienten vorbehalten bleiben sollte, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patientinnen und Patienten, höchst unwahrscheinlich ist, gehören die Patientinnen und Patienten, die über das AM-Programm eine Transplantation erfahren, nicht zum Anwendungsgebiet. Daher ist die Untergrenze nicht nachvollziehbar.“</i></p> <p>Der pU möchte im Folgenden die Herleitung der Untergrenze für die Anzahl der zu erwartenden Patienten mit therapeutisch</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>bedeutsamem Zusatznutzen näher erläutern, um die Nachvollziehbarkeit herzustellen.</p> <p>Das IQWiG führt richtiger Weise aus, dass die Anwendung von Imlifidase Patienten vorbehalten bleiben sollte, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patientinnen und Patienten, unwahrscheinlich ist.</p> <p>Wichtig an dieser Stelle zu erläutern ist, dass es Patienten gibt, welche zwar in besondere Priorisierungsprogramme, wie dem AM-Programm aufgenommen werden, auf Grund ihres breiten Antikörperprofils dennoch kaum eine Chance haben ein Organangebot zu bekommen. Es gibt somit eine Teilpopulation an hochimmunisierten Patienten im AM-Programm, welche bis zu Ihrem Tod oder einer Streichung von der Warteliste, auf Grund von Komorbiditäten, kein Angebot zur Transplantation erhalten. Da diese Patienten trotz der Aufnahme in ein Priorisierungsprogramm kaum eine Chance auf eine Allokation haben, kann für diese</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Patienten eine Behandlung mit Imlifidase angezeigt sein. Dementsprechend ist es möglich, dass Imlifidase bei Patienten angewandt wird, die eine Transplantation über das AM-Programm erfahren, da diesen diese Transplantation alleinig durch den Einsatz von Imlifidase ermöglicht wird.</p> <p>Die Regelungen zur Organallokation und Transplantation unterscheiden sich maßgeblich von anderen Indikationen. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Funktion der medizinischen Richtlinien. Im Gegensatz zu anderen Krankheitsgebieten haben die medizinischen Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organvermittlung und Transplantation einen unmittelbar rechtlich bindenden Charakter. Dies hat einen Einfluss auf die zu erwartende Patientenzahlen für eine Behandlung mit Imlifidase. Während Kliniker in anderen Krankheitsgebieten neue Interventionen unmittelbar nach der Zulassung und der Listung bei der IFA einsetzen können, auch wenn diese noch nicht in den medizinischen Leitlinien aufgenommen sind, gestaltet sich dies für die Anwendung von Imlifidase komplizierter:</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Unter den zum aktuellen Zeitpunkt gültigen Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organallokation ist eine Transplantation bei dem Vorhandensein einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender nur in Ausnahmefällen angezeigt (Bundesärztekammer, 2015):</p> <p>„Eine positive Kreuzprobe mit ungetrennten mononukleären Zellen oder T-Lymphozyten stellt eine Kontraindikation zur Implantation dar. Eine positive B-Zell-Kreuzprobe sowie eine positive Kreuzprobe mit ungetrennten Zellen, die jedoch nur auf eine Reaktion mit Spender B-Zellen zurückzuführen ist, stellt keine absolute Kontraindikation zur Transplantation dar. Unter Berücksichtigung des immunologischen Profils und in Abstimmung mit dem behandelnden Arzt ist eine Risikoabschätzung vorzunehmen und die getroffene Entscheidung zu dokumentieren.“</p> <p>Zudem wird unter der geltenden Verfahrensordnung des Eurotransplants keine Organallokation bei dem Vorliegen einer positiven Kreuzprobe vollzogen. Dementsprechend ist eine Anwendung von Imlifidase vorerst bei einer Organallokation im</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Rahmen des AM-Programms bei gleichzeitiger Anpassung der akzeptierten und nichtakzeptierten Antigene möglich, da hier keine Kreuzprobe im Spenderzentrum durchgeführt wird. Eine etwaige positive Kreuzprobe im Empfängerzentrum kann durch die Anwendung von Imlifidase konvertiert werden. Dieser Prozess stellt eine Ausnahme dar. Die Anpassung der akzeptierten und nicht akzeptierten Antigene muss Patienten in besonders schwierigen Situationen wie z.B. keiner weiteren Möglichkeit zur Fortführung der Dialysebehandlung und / oder geringer Wahrscheinlichkeit einer Organallokation (Donor Frequency Calculator unter 0,01 % bis 0,1 %) und / oder überlanger Wartezeit (Standardabweichung von &gt; 2 Jahre länger als die normale Wartezeit) vorbehalten bleiben.</p> <p>Dementsprechend ist es abzusehen, dass Imlifidase in den ersten Jahren nach der Markteinführung in Deutschland nur für diese sorgfältig ausgewählten, sehr hochimmunisierten Patienten, zur Anwendung kommen wird. Daher werden in 2021 potenziell 3-5 Patienten für eine Behandlung mit Imlifidase erwartet.</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Es ist zu erwarten, dass die Aktualisierung der Richtlinien durch die neue Therapieoption mit Imlifidase diskutiert werden wird. Sollten die Richtlinien mittel- bis langfristig angepasst werden, um dem medizinischen Fortschritt Rechnung zu tragen und eine Transplantation nach erfolgreicher Konversion der Kreuzprobe von positiv in negativ für das Anwendungsgebiet von Imlifidase regelhaft möglich sein, ist die Anwendung auch außerhalb der oben beschriebenen Wege möglich. Das Szenario nach einer potenziellen Anpassung der Richtlinien wird vom pU mit der Obergrenze der zu erwartenden Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen beschrieben.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Abschätzung der Untergrenze der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen lässt sich nicht abschließend methodisch validieren. Grund hierfür ist, dass Imlifidase nur in besonderen Ausnahmefällen mit einer besonderen Abstimmung zwischen den nationalen Institutionen, dem Eurotransplant und dem Transplantationszentrum zur Anwendung</p>	



Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>kommt. Die Schätzung zur Untergrenze der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen des pU beruht auf der Konsultation von führenden Experten im Bereich der Nierentransplantation in Deutschland.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass Imlifidase über die oben beschriebenen Wege in Deutschland bei 3-5 Patienten im Jahr 2021 angewandt werden wird.</p>	
<b>2) Kommentar des IQWiGs zu den Kosten der Therapie für die GKV</b>		
	<p>Das IQWiG äußert sich zu den Kosten der Therapie für die GKV wie folgt:</p> <p><i>„Die Untergrenze der Angaben der Arzneimittelkosten bezieht sich auf 1 Dosis, die Obergrenze auf 2 Dosen (vgl. Abschnitt 3.2.2</i></p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2021).</p> <p>Imlifidase ist zwar in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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><i>Verbrauch). Die Angaben zu den Preisen als Grundlage der Arzneimittelkosten sind nicht überprüfbar.“</i></p> <p>Der pU reicht mit dieser Stellungnahme die Informationen, welche der IFA fristgerecht übermittelt wurden und die Packungspreise von Imlifidase nach (Hansa Biopharma AB, 2021a, Hansa Biopharma AB, 2021b, Hansa Biopharma AB, 2021c). Imlifidase wird ausschließlich im Krankenhaus angewendet. Da es sich somit um eine Klinikpackung handelt, wurden die Abgabepreise des pUs nicht in der Lauertaxe veröffentlicht.</p> <p><i>„Die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beinhalten u. a. die Kosten für Rituximab im Rahmen der B-Zell-Depletion, die jedoch nicht regelhaft anfallen. Außerdem würden sich bei Berücksichtigung der Kosten für die T-Zell-Depletion sowie für die Prämedikation abweichende Kosten ergeben.“</i></p> <p>Das IQWiG kommentiert in dem oben beschriebenen Absatz die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Zur Diskussion der Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden im Folgenden die Kommentare des IQWiGs zu</p>	<p>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.</p> <p>Imlifidase wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als intravenöse Infusion verabreicht.</p> <p>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.</p> <p>Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>den einzelnen Kostenaspekten aufgeführt und vom pU kommentiert. Am Ende des Abschnitts befindet sich eine alternative Kalkulation der Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, sowie die hierauf basierenden Jahrestherapiekosten.</p> <p>Der pU möchte an dieser Stelle hervorheben, dass die Anwendung von Imlifidase hochimmunisierten Patienten vorbehalten bleiben sollte, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien unwahrscheinlich ist. Diese Patienten haben eine sehr geringe Chance, jemals eine Transplantation zu erhalten. Wenn durch Imlifidase eine Transplantation ermöglicht wird, werden verschiedene Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen (GKV) erstattet. Da diese Kosten im Zusammenhang mit einer Transplantation stehen und somit nicht direkt und unmittelbar in Zusammenhang mit der Anwendung von Imlifidase stehen, werden diese Kosten nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt. Im weiteren Verlauf dieses Abschnitts</p>	<p>der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).<sup>7</sup></p>

<sup>7</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>verweist der pU hierfür auf die Therapiestandards bei einer Nierentransplantation.</p> <p><u>T-Zell-Depletion:</u></p> <p><i>„Der pU gibt an, dass bei hochimmunisierten Patientinnen und Patienten die T-Zell-Depletion zum Therapiestandard gehört und setzt keine Kosten dafür an. Bei Berücksichtigung der Kosten für die T-Zell-Depletion ergeben sich entsprechend höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.“</i></p> <p>Der pU verweist auf die Erklärung in Modul 3 des eingereichten Dossiers zur Nutzenbewertung von Imlifidase und bestätigt, dass die T-Zell-Depletion bei hochimmunisierten Patienten bereits zum Therapiestandard gehört: „Dies empfehlen sowohl die regionalen Guidelines der Fachgesellschaft NRW, als auch die Guidelines der KDIGO (Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalens, 2019, Eknoyan et al., 2013). Nach dem aktuellen Manual zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebendspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge</p>	<p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt</p> <p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>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.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>nach Nierentransplantation und Nierenlebendspende der Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2019 soll für Patienten mit hohem immunologischem Risiko zur T-Zell Depletion Thymoglobulin® verabreicht werden (Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalens, 2019).“</p> <p>Da die T-Zell-Depletion bereits zum Therapiestandard im Rahmen der Induktionstherapie bei hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten gehört, führt diese nicht zu zusätzlichen Kosten für die GKV.</p> <p><u>B-Zell-Depletion:</u></p> <p><i>„Dagegen setzt der pU Kosten für die B-Zell-Depletion an. Hierfür berücksichtigt er ausschließlich Arzneimittelkosten für Rituximab in Höhe von 2492,42 € an. Jedoch liegt bei der Anwendung von Rituximab in dieser Indikation ein Off-Label-Use vor und die B-Zell-Depletion gehört nicht zu den notwendigen GKV-Leistungen, da sie gemäß Fachinformation von Imlifidase nicht immer angewendet werden sollte.“</i></p>	<p>Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Im eingereichten Dossier des pU zur Nutzenbewertung von Imlifidase wurden die Kosten von Rituximab für eine B-Zell-Depletion aufgenommen, um eine konservative Kostenschätzung abzugeben. Für die alternative Kalkulation der Kosten am Ende dieses Absatzes folgt der pU der Argumentation des IQWiGs und bezieht die Kosten für die B-Zell-Depletion für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht mit ein. Der pU merkt an dieser Stelle jedoch an, dass es medizinisch angezeigt sein kann eine B-Zell-Depletion im Zusammenhang mit einer Anwendung von Imlifidase durchzuführen.</p> <p><u>Kortikosteroide und Antihistaminika:</u></p> <p><i>„Gemäß Fachinformation von Imlifidase sollte eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und Antihistaminika entsprechend der Routine des Transplantationszentrums verabreicht werden, um das Risiko von Infusionsreaktionen zu verringern. Der pU setzt keine Kosten für die Prämedikation an. Bei Berücksichtigung der Kosten für eine Prämedikation ergeben sich entsprechend höhere zusätzliche GKV-Leistungen.“</i></p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>In der Fachinformation von Thymoglobulin®, der empfohlenen Standardtherapie zur T-Zell-Depletion, wird angeführt, dass zur Prophylaxe Antihistaminika gegeben werden sollen. Wie oben aufgeführt gehört die T-Zell-Depletion zum Therapiestandard im Rahmen der Induktionstherapie bei hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten. Da die Anwendung einer T-Zell-Depletion die Verabreichung von Antihistaminika bedingt, gehören diese ebenfalls zum empfohlenen Therapiestandard im Rahmen der Induktionstherapie bei hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten und führen somit nicht zu zusätzlichen Kosten für die GKV.</p> <p>Darüber hinaus kommen im Rahmen der dauerhaften Immunsuppression standardmäßig folgende Immunsuppressiva zum Einsatz: Calcineurin-Inhibitoren, Methylprednison/-lon und Mycophenolat-Mofetil/ Mucophenolsäure. Diese Therapiekombination bildet das aktuelle Standardprotokoll nach einer Nierentransplantation ab und ist dementsprechend nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusehen.</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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><u>Antibiotika:</u></p> <p><i>„Gemäß Fachinformation von Imlifidase sollten für 4 Wochen prophylaktisch orale Antibiotika, die die mögliche Erreger von Atemwegsinfektionen abdecken, zum Therapiestandard hinzugefügt werden. Dafür setzt der pU Amoxicillin 500 mg täglich für 4 Wochen an und gibt dafür 4,94 € (Taxe-EK einer 30er-Packung à 500 mg entsprechend) an. Entsprechend dem Anwendungsgebiet der Fachinformation ist Amoxicillin für die Behandlung von Atemwegsinfektionen, jedoch nicht für deren Prävention zugelassen.“</i></p> <p>Abweichend von seiner Ausführung im Dossier zur Nutzenbewertung von Imlifidase geht der pU davon aus, dass Antibiotika zur Prävention von Atemwegserkrankungen bereits zum Therapiestandard vor einer Nierentransplantation gehören. Grund für diese Abweichung sind neue Erkenntnisse, welche dem pU nach Konsultation von Experten im Bereich der Nierentransplantation in Deutschland vorliegen. Dementsprechend führt die Verabreichung</p>	



Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>von Antibiotika vor einer Anwendung von Imlifidase nicht zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.</p> <p><u>Immunoglobulin:</u></p> <p>Der pU möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass im Rahmen der Anwendung von Imlifidase die Verabreichung von Immunoglobulin unter gewissen medizinischen Umständen angezeigt sein kann, aber nicht in der Zulassung Erwähnung findet. Deshalb wurden diese Kosten im Dossier des pUs zur Nutzenbewertung von Imlifidase nicht aufgeführt. Für eine konservative Kostenschätzung in der alternativen Kalkulation nimmt der pU diese Kosten auf. Immunoglobulin bei der Anwendung im stationären Bereich über ein Zusatzentgelt abrechnet, welches nach der Verabreichungsmenge gestaffelt ist. Bei einer Anwendung im Zusammenhang mit einer Desensibilisierung mit Imlifidase, wird Immunoglobulin nach Körpergewicht patientenindividuell mit der empfohlenen Dosierung von 2g/kg maximal jedoch 140 g dosiert.</p> <p>Somit würde für eine Anwendung bei einem Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg eine Dosierung von</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>154 g benötigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017). Im Zusammenhang mit einer Anwendung von Imlifidase ist jedoch eine maximale Dosierung von Immunglobulin in Höhe von 140g angezeigt. Diese Dosierung von Immunglobulin wurde auch in den Studien 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 angewendet.</p> <p>Hierfür wird das Zusatzentgelt ZE93.13, Gabe von Human-Immunglobulin, polyvalent, parenteral - 125 g bis unter 145 g, veranschlagt. Der Erstattungsbetrag für das Zusatzentgelt ZE93.13 liegt in 2021 bei 6.967,67 €.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Basierend auf den oben beschriebenen Kommentaren des IQWiGs zu den zusätzlichen Ausführungen des pU entstehen lediglich für die Gabe von Immunglobulinen zusätzliche Kosten für GKV-Leistungen. Wie in der folgenden Tabelle 1 dargestellt wird, ergeben sich somit 8.026,05 € als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten für die GKV für die Anwendung von Imlifidase belaufen sich auf insgesamt 432.987,67 € – 859.007,67 € (siehe Tabelle 2). Bei Imlifidase handelt es sich um</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>eine Einmaltherapie. Dementsprechend fallen die Arzneimittelkosten für Imlifidase nur einmal im ersten Jahr der Anwendung an.</p> <p><i>Tabelle 1: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)</i></p> <table border="1" data-bbox="309 807 1146 1142"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 807 696 895">Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung<sup>a</sup></th> <th data-bbox="696 807 1146 895">Kosten pro Leistung in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 895 696 983">Kosten für die Gabe von Human-Immunoglobulin</td> <td data-bbox="696 895 1146 983">6.967,67 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="309 983 1146 1142">a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Basierend auf den beschriebenen Änderungen zu den Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich die in der folgenden Tabelle 2 dargestellten Jahrestherapiekosten pro Patient:</p>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Kosten pro Leistung in Euro	Kosten für die Gabe von Human-Immunoglobulin	6.967,67 €	a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.		
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Kosten pro Leistung in Euro							
Kosten für die Gabe von Human-Immunoglobulin	6.967,67 €							
a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.								

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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><i>Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €</th> <th>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</th> <th>Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>426.020,00 €</td> <td rowspan="2">6.967,67 €</td> <td rowspan="2">-</td> <td>432.987,67 €</td> </tr> <tr> <td>- 852.040,00 €</td> <td>- 859.007,67 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>c: Basierend auf einer empfohlenen Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht und basierend auf einem durchschnittlichen Gewicht von 77,0 kg (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017). Eine Anwendung ist bei der Mehrzahl der Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24</p>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	426.020,00 €	6.967,67 €	-	432.987,67 €	- 852.040,00 €	- 859.007,67 €	
Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro									
426.020,00 €	6.967,67 €	-	432.987,67 €									
- 852.040,00 €			- 859.007,67 €									

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Stunden nach der ersten Anwendung eine zweite Anwendung verabreicht werden. Bei Imlifidase handelt es sich um eine Einmaltherapie. Dementsprechend fallen die Jahrestherapiekosten für Imlifidase nur einmal im ersten Jahr der Anwendung an.</p>	
<p><b>3) Kommentar des G-BAs zur Anwendung von Imlifidase bei einer Lebendspende</b></p>		
S.79	<p>Der G-BA äußert sich zur Anwendung von Imlifidase bei einer Lebendspende wie folgt:</p> <p><i>„Gemäß Zulassung sind Lebendspenden ausgeschlossen. Nach Angaben im EPAR haben jedoch hochsensibilisierte Personen, die auf eine Spenderniere von einem Verstorbenen warten, geringe Erfolgchancen auf eine erfolgreiche Desensibilisierung und einen geeigneten Empfänger. Die vorhandenen Desensibilisierungsmethoden werden überwiegend bei Lebendspenden angewandt, da eine wiederholte Behandlung notwendig ist, die bei einem Angebot einer Transplantation einer Spenderniere eines Verstorbenen nicht umsetzbar ist. Es erfolgte in</i></p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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><i>den Studienunterlagen keine separate Darstellung der Ergebnisse nach Spendertyp.“</i></p> <p>Die Zulassung von Imlifidase umfasst lediglich die Nierentransplantation nach einer postmortalen Spende.</p> <p>Der pU bestätigt, dass in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien sowohl Nierentransplantationen aus Lebendspenden als auch aus postmortalen Spende durchgeführt wurden. Dem pU liegen für die eingereichten Studien keine separaten Sub-gruppenanalysen für die unterschiedlichen Spendertypen vor. Die Patientenzahlen in den Studien mit Imlifidase sind sehr gering. Dies ist dadurch bedingt, dass generell nur sehr wenige Patienten in einer besonders schwierigen klinischen Situation für eine Anwendung von Imlifidase in Frage kommen. Basierend auf den kleinen Patientenzahlen würden Subgruppenanalysen zu keinen aussagekräftigen Erkenntnissen führen.</p> <p>Hochimmunisierte Nierentransplantationspatienten, welche einen Lebendspender haben, haben potenziell mehr Optionen eine</p>	<p>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.</p> <p>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 &gt; 3000. Ein verfügbarer ABO-kompatibler Spender (lebender</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Transplantation zu erhalten als bei einer Transplantation aus postmortaler Spende. Bei einer Lebendspende kann der Zeitpunkt der Transplantation besser geplant werden und somit eine Induktionstherapie über einen längeren Zeitraum eingeleitet werden, welche potenziell zu einer Minimierung der spenderspezifischen Antikörper führen kann. Als Off-Label Verfahren können hierfür die Immunadsorption oder eine mehrfache Anwendung der Plasmapherese zur Anwendung kommen. Bei diesen Verfahren handelt es sich um experimentelle Protokolle, welche in Deutschland nicht regelhaft zur Anwendung kommen.</p> <p>Bei den n=5 Patienten in der Studie 15-HMedIdeS-06 mit Imlifidase, welche eine Lebendspende erhielten, handelt es sich um diejenigen, bei welchen entweder diese experimentellen Verfahren erfolglos blieben oder ein Erfolg dieser Verfahren als äußerst unwahrscheinlich eingestuft wurde.</p> <p>Die Patientencharakteristika der Studienteilnehmer in den für diese Nutzenbewertung herangezogenen Studien, welche eine</p>	<p>oder verstorbener Spender) war Voraussetzung für den Studieneinschluss.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Lebendspende erhielten und der Patienten, welche eine postmortale Spende erhielten, sind vergleichbar. Bei beiden Patientengruppen handelt es sich um hochimmunisierte Patienten, bei welchen eine Organallokation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, unwahrscheinlich ist. Nach Auffassung des pUs sind die Patientengruppen vergleichbar und eine Subgruppenanalyse nach Spendertypen würde zu keinen abweichenden Erkenntnissen führen. Die Patientenzahlen in den Studien mit Imlifidase sind sehr gering. Dies ist dadurch bedingt, dass generell nur sehr wenige Patienten in einer besonders schwierigen klinischen Situation für eine Anwendung von Imlifidase in Frage kommen. Basierend auf den kleinen Patientenzahlen würden Subgruppenanalysen zu keinen aussagekräftigen Erkenntnissen führen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>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.</p> <p>Die Studiendauer der Studien S-03, S-04 und S-06 betrug 180 Tage.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>



Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Die Patientencharakteristika der Patienten, welche in den Imlifidase Studien eine Lebendspende erhielten, sind mit den Patientencharakteristika der Patienten, welche in den Imlifidase Studien ein Organ-angebot aus postmortalen Spenden erhielten, vergleichbar. Dementsprechend sieht der pU keinen Anlass Subgruppenanalysen für die unterschiedlichen Spendertypen durchzuführen.</p>	<p>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.</p> <p>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), Donor-spezifische 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).</p>
<p><b>4) Kommentar des G-BAs zur Darstellung der unterschiedlichen Dosierungen in den einzelnen Studien</b></p>		
S.46	<p>Der G-BA äußert sich zur Darstellung der unterschiedlichen Dosierungen in den einzelnen Studien wie folgt:</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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><i>„In der Studie 13-HMedldeS-02 und 13-HMedldeS-03 wurden 2 unterschiedliche Dosierungen untersucht. Aus der Studie 13-HMedldeS-02 wurde nur 1 Person mit einer nicht zulassungskonformen Dosierung (Einzeldosis (ED) 0,12 mg/kg) in die Studie 17-HMedldeS-14 eingeschlossen. Alle Teilnehmenden der Studie 13-HMedldeS-03 wurden in die Studie 17-HMedldeS-14 aufgenommen. Eine separate Darstellung für die zulassungskonforme Dosierung von ED 0,25 mg/kg konnte nicht identifiziert werden. Eine Darstellung erfolgte lediglich zusammengefasst für die Dosierung ED 0,25 mg/kg und Dosierung ED 0,50 mg/kg. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Langzeitbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 sowie die Ergebnisse für die Teilpopulation der vorherigen Studie 13-HMedldeS-03 nicht dargestellt.“</i></p> <p>Dem pU liegen für die Studie 17-HMedldeS-14 keine separate Subgruppenanalysen für die unterschiedlichen Dosierungen vor. Die Patientenzahlen in den Studien mit Imlifidase sind sehr gering. Dies ist dadurch bedingt, dass generell nur sehr wenige Patienten in</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>einer besonders schwierigen klinischen Situation für eine Anwendung von Imlifidase in Frage kommen. Basierend auf den kleinen Patientenzahlen würden Subgruppenanalysen zu keinen aussagekräftigen Erkenntnissen führen. In der Studie 13-HMedldeS-03 erhielten n=5 Patienten eine Dosierung von 0,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht (KG) Imlifidase und n=5 Patienten eine Dosierung von 0,5 mg pro KG.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Nach der oben beschriebenen Argumentation des pUs ist eine Subgruppenanalyse für die unterschiedlichen Dosierungen in der Studie 13-HMedldeS-03 nicht angezeigt. Dementsprechend ist ein Ausschluss der Patientengruppe, welche eine Dosierung von 0,5 mg pro KG erhielten, nicht nachvollziehbar. Analog hierzu sind nach Auffassung des pU alle Ergebnisse der Studie 17-HMedldeS-14 für die Nutzenbewertung relevant.</p>	<p>MFI &gt; 3000. Ein verfügbarer ABO-kompatibler Spender (lebender oder verstorbener Spender) war Voraussetzung für den Studieneinschluss.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Spender führen, wurden die folgenden zulassungsbegründenden, einarmigen Studien: S-03, S-04, S-06 und S-13, S-14 (Nachbeobachtungs-Studie) zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
		In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
<b>5) Kommentar des G-BAs zur Operationalisierung des Endpunkts Mortalität in den eingereichten Studien</b>		
S.33	Der G-BA äußert sich zur Operationalisierung des Endpunkts Transplantatüberleben in den einzelnen Studien wie folgt:  <i>„Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die Studie 17-HMedldeS-14 nachvollziehbar. Die Operationalisierung, angegeben im Studienbericht der Studie 17-HMedldeS-13 für die Studie 13-HMedldeS-03 entspricht der Studie 17-HMedldeS-14. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit die Operationalisierung der Studien 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 mit der Studie 17-HMedldeS-14 vergleichbar ist. Für die Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 war der Endpunkt a priori nicht als Wirksamkeitsendpunkt definiert.“</i>	<i>Transplantatüberleben</i>  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.

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Im Folgenden listet der pU die Operationalisierung des Endpunkts Transplantatüberleben in den einzelnen Studien, in welchen der Endpunkt erhoben wurde, auf:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 13-HMedIdeS-03: Die Inzidenz der Abstoßungsreaktionen sowie das Transplantatüberleben wurden bis sechs Monate nach Verabreichung von Imlifidase und Transplantation überwacht. Die Diagnose der Abstoßung basierte auf der klinischen Beurteilung durch den Prüfarzt sowie der kontinuierlichen Überwachung von Kreatinin und Harnstoff, dem Luminex-Assay (HLA-Screening) und, bei Verdacht auf Abstoßung, einer <b>Nierenbiopsie</b>.</li><li>• 14-HMedIdeS-04: Es wurde die Inzidenz von Allotransplantat-Abstoßungen bis sechs Monate nach Verabreichung von Imlifidase und Transplantation überwacht. Eine Protokollbiopsie wurde durchgeführt, um das Allotransplantat nach 6 Monaten auf Anzeichen von AMR, einschließlich C4d-Färbung, zu untersuchen. Darüber hinaus konnten bei Patienten mit Anzeichen einer</li></ul>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Allotransplantat-Funktionsstörung jederzeit <b>Nicht-Protokoll-Biopsien (Indikations-Biopsien)</b> durchgeführt werden. Die Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion wurde gemäß den Banff-Kriterien 2017 definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-HMedIdeS-06: Es wurde die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen bis sechs Monate nach Verabreichung von Imlifidase und Transplantation überwacht. Eine Nierenbiopsie wurde nach 1-2 Tagen nach Transplantation bei Nieren verstorbener Spender (nur Schweden und USA) und nach 180 Tagen bei Nieren lebender und verstorbener Spender (alle Länder) durchgeführt. Bei Verdacht auf Abstoßung wurde eine <b>Nierenbiopsie</b> zur Bestätigung durchgeführt.</li> <li>• 17-HMedIdeS-13: Es wurden die Anzahl und Zeitpunkt der akuten Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen (AMR) sowie die Anzahl und Zeitpunkt der Transplantatverluste berichtet. Bei Verdacht auf Abstoßung wurde eine <b>Nierenbiopsie</b> zur Bestätigung durchgeführt.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17-HMedIdeS-14: Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Bestimmung der Gesamtüberlebensdauer des Transplantats, definiert als Zeit von der Transplantation bis zum Verlust des Transplantats. Transplantatverlust wurde definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie. Wenn die Dialyse zur Definition des Transplantatverlusts verwendet wurde, war das Datum des Transplantatverlusts der erste Tag der letzten laufenden Dialyseperiode, über die berichtet wurde. Bei Verdacht auf Abstoßung wurde eine <b>Nierenbiopsie</b> zur Bestätigung durchgeführt.</li> </ul> <p>In allen oben aufgeführten Studien wurde das Transplantatüberleben als Zeitspanne von der Transplantation bis zum Transplantatverlust definiert. Die Messung des Transplantatverlusts mittels einer Nierenbiopsie unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist über alle Studien gleich erhoben. Bei Anzeichen einer AMR wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt und das Transplantatüberleben überprüft.</p>	



Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Der G-BA kommentiert die Vergleichbarkeit der Operationalisierung des Transplantatüberlebens zwischen den Studien wie folgt:</p> <p><i>„Die Erhebung der Transplantatverluste in der Studie 17-HMedldeS-14 und Studie 13-HMedldeS-03 (bzw. 17-HMedldeS-13) stellt in ihrer Operationalisierung einen reziproken Endpunkt und somit eine indirekte Erhebung des Endpunkts Transplantatüberleben dar.</i></p> <p><i>Eine (durch Biopsie bestätigte) Abstoßungsreaktion kann zu einem Transplantatverlust führen. Es erfolgte bis auf Studie 17-HMedldeS-14 und 14-HMedldeS-04 eine post hoc durchgeführte Operationalisierung in Modul 4 für die vorangegangenen Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06. Für die Studie 15-HMedldeS-06 konnten keine Angaben zu den Banff-Kriterien identifiziert werden.“</i></p> <p>Im Rahmen der Biopsien zur Bestätigung der Abstoßungsreaktionen wurde ebenfalls evaluiert, ob ein Transplantatverlust vorliegt. Dementsprechend ist ein (durch Biopsie bestätigter) Transplantatverlust in allen Studien gleich operationalisiert.</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Basierend auf der oben beschriebenen Herleitung, führt der pU aus, dass die Erhebung der (durch Biopsie bestätigten) Transplantatverluste in den Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06, 17-HMedIdeS-13, 17-HMedIdeS-14 vergleichbar ist. Wie der G-BA in seinem Kommentar beschreibt, stellt die Operationalisierung der Erhebung des Transplantatverlusts einen reziproken Endpunkt und somit eine indirekte Erhebung des Endpunkts Transplantatüberleben dar. Abweichend von der Ansicht des G-BAs geht der pU davon aus, dass dies auf alle oben aufgeführten Studien anwendbar ist. Dementsprechend ist nach Auffassung des pUs die Operationalisierung des Transplantatüberlebens in den oben aufgeführten Studien vergleichbar.</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
<b>6) Kommentar des G-BAs zur Akzeptanz der Endpunkte „Kreuzprobenkonversion“ und „spenderspezifische Antikörper (DSA)“</b>		
	<p>Der G-BA äußert sich zur Akzeptanz der Endpunkte „Kreuzprobenkonversion“ und „spenderspezifische Antikörper (DSA)“ wie folgt:</p> <p><i>„Der Endpunkt Kreuzproben-Konversion wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz. [...] Es handelt sich um einen Laborendpunkt, der nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Ziel ist es, einem Patienten bzw. einer Patientin mit positiver Kreuzprobe eine Transplantation mit einem Spender zu ermöglichen. Nach Angaben des pU kann dies im Rahmen der Desensibilisierung mittels Reduktion der DSA und dessen Nachweis durch Kreuzprobenkonversion von negativ zu positiv vorgenommen werden. Eine erfolgreiche Kreuzprobenkonversion kann sich hierdurch in patientenrelevanten Endpunkten wie Transplantatüberleben oder Gesamtüberleben widerspiegeln.“</i></p>	<p>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), Donor-spezifische 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).</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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><i>„Der Endpunkt Donor-spezifische Antikörper wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.“</i></p> <p>Der pU nimmt zur Kenntnis, dass der Endpunkt „Kreuzprobenkonversion“ und damit einhergehend die Reduktion der spenderspezifischen Antikörper (DSA) als Laborparameter aus formalen Gründen vom G-BA als nicht patientenrelevant angesehen werden. Für den pU ist ebenfalls nachvollziehbar, dass sich die Reduktion der DSA und die erfolgreiche Kreuzprobenkonversion sich in den patientenrelevanten Endpunkten Transplantatüberleben, Nierenfunktion beurteilt mit Hilfe der eGFR und dem Gesamtüberleben widerspiegeln. Dennoch möchte der pU im Folgenden auf die besondere Relevanz dieses Laborparameters bei der Anwendung von Imlifidase eingehen.</p> <p>Das primäre Ziel einer Anwendung von Imlifidase ist die erfolgreiche Desensibilisierung von hochimmunisierten Patienten, was diesen Patienten eine Transplantation ermöglicht. Eine erfolgreiche Desensibilisierung wird durch eine</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Kreuzprobenkonversion von positiv in negativ und damit einhergehend der Reduktion der DSAs überprüft. Dementsprechend gibt eine Kreuzprobenkonversion unmittelbar Auskunft darüber, ob eine Anwendung von Imlifidase erfolgreich war.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Auch wenn es sich bei der Kreuzprobenkonversion nicht per se um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, ist dieser Endpunkt dennoch relevant zur klinischen Überprüfung des Wirkmechanismus vom Imlifidase. Eine Anwendung von Imlifidase führt unmittelbar zur patientenrelevanten Transplantation. Aus Sicht des pUs ist es wichtig die Kreuzprobenkonversion und damit einhergehend die Reduktion von DSAs für die Nutzenbewertung von Imlifidase zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
<b>7) Kommentar des G-BAs zur Akzeptanz des Endpunkts Nierenfunktion beurteilt mit Hilfe der eGFR</b>		
S. 35 - 37	<p>Der G-BA äußert sich zur Akzeptanz des Endpunkts Nierenfunktion beurteilt mit Hilfe der eGFR wie folgt:</p> <p><i>„Der Endpunkt eGFR („Chronic Kidney Disease“ (CKD)-Stadium 4/5 = eGFR: &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Zusätzlich werden ergänzend die weiteren CKD-Stadien (eGFR: CKD-Stadium 3: 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, CKD-Stadium 1–2: 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dargestellt.“</i></p> <p><i>„Die Messung der Nierenfunktion stellt einen asymptomatischen Befund dar, der nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Die Nierenfunktion (eGFR) als Determinante der Nierenfunktionsstörung durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ wird als patientenrelevant angesehen. Auch das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz wird als patientenrelevant angesehen. [...] Es bleibt jedoch unklar, inwiefern ein Interventionseffekt auf die eGFR einen Interventionseffekt auf patientenrelevante Endpunkte ersetzen kann.“</i></p>	<p><i>Nierenfunktion mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR)</i></p> <p>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 &lt; 30 ml/1,73 m<sup>2</sup>) wird als patientenrelevant angesehen. Auch das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Der pU begrüßt, dass der G-BA die Nierenfunktion beurteilt mit Hilfe der eGFR in dieser Nutzenbewertung berücksichtigt. Der G-BA führt aus, dass die eGFR als Determinante für die Bestimmung der Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz herangezogen werden kann. Hierbei orientiert sich der G-BA an der Klassifizierung internationaler Guidelines. Der pU sieht die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz ebenfalls als patientenrelevant an.</p> <p>Der pU ergänzt hierzu, dass auch die Verbesserung, bzw. die Verschlechterung der Nierenfunktion für Patienten relevant ist. Die Nierenfunktion beurteilt über den Zeitverlauf als Veränderung der eGFR gibt an, ob das Transplantat dauerhaft funktioniert oder eine weitere Therapie notwendig ist. Somit besteht eine klare Korrelation zwischen einer Veränderung der Nierenfunktion, beurteilt mit Hilfe der eGFR und dem patientenrelevanten Endpunkt Transplantatüberleben. Eine formale Validierung des Surrogatparameters eGFR auf das Transplantatüberleben kann auf Grundlage verschiedener korrelationsbasierter Studien und Metaanalysen erstellt werden. Diese wurden beispielsweise in</p>	<p>Der Anteil der Personen mit einer eGFR von 30-59 ml/1,73 m<sup>2</sup> und ≥ 60 ml/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> und 20% der Personen eine eGFR ≥ 60 ml/1,73 m<sup>2</sup> auf. In der Studie S-06 zeigten 57,9% der Studienteilnehmenden eine eGFR von 30-59 ml/1,73 m<sup>2</sup> und 21,1% eine eGFR ≥ 60 ml/1,73 m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup>. Eine eGFR ≥ 60 ml/1,73 m<sup>2</sup> 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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>einem Workshop der National Kidney Foundation (US) und der FDA aus dem Jahr 2012 zusammengetragen. Im Rahmen des Workshops wurde eine Reduktion der eGFR um 30 % - 40 % in einem Zeitraum von 2 bis 3 Jahren (z. B. nach einer Transplantation) als valider Surrogatendpunkt für die Entwicklung eines Nierenversagens bestätigt (Levey et al., 2014). Im Umkehrschluss ist eine gleichbleibende eGFR nach einer Transplantation, welche durch eine Verabreichung von Imlifidase ermöglicht wurde, mit einer konstanten Nierenfunktion und dem Transplantatüberleben assoziiert.</p> <p>Die Patientenrelevanz und klinische Relevanz der GFR als Surrogatendpunkt für das Transplantatüberleben für Patienten nach einer Nierentransplantation ergibt sich unter anderem aus den folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Abfall der GFR ist direkt mit dem Nachlassen der Nierenfunktion assoziiert (z. B. (Eknoyan et al., 2013)).</li> <li>• Die GFR entscheidet aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über die weitere Therapie. Durch die GFR wird</li> </ul>	



Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>beispielsweise bestimmt, ob eine (erneute) Nierenersatztherapie, in Form einer patientenrelevanten Dialyse oder Transplantation, eingeleitet werden muss (z.B. (Schnitzler et al., 2011)).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen GFR und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtsterblichkeit gezeigt (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2010).</li> <li>• In verschiedenen Studien wurde die GFR als robuster Parameter zur Messung des Langzeit-Transplantatüberlebens in der frühen Post-Transplantation-Phase verwendet (Hariharan et al., 2002, Kasiske et al., 2011, Lenihan et al., 2008, Levey et al., 2014, Salvadori et al., 2006, Schnitzler et al., 2011).</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Neben der Tatsache, dass die eGFR als Determinante zur Bestimmung der Stadien einer Nierenfunktion herangezogen</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	werden kann, führt der pU aus, dass die Veränderung der eGFR als Surrogatparameter für das Transplantatüberleben herangezogen werden kann. Nach Auffassung des pU sollte auch die Veränderung der eGFR über den Studienverlauf in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
<b>8) Kommentar des G-BAs zu den Beobachtungszeiten in den Studien</b>		
S.82	<p>Der G-BA äußert sich zu den Beobachtungszeiten in den Studien wie folgt:</p> <p><i>„Für alle Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 sowie Studie 17-HMedldeS-14 sind keine Angaben zu den Beobachtungszeiten der Studien verfügbar. Angaben zur Exposition oder zu Dosisanpassungen finden sich in Patientenlistings, jedoch nicht in einer zusammenfassenden Darstellung.“</i></p> <p>Der pU hat die Beobachtungszeiten für die genannten Studien im Modul 4 des Dossiers für die Nutzenbewertung in Tabelle 4-32</p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>(S.81ff) eingereicht. Im Folgenden werden die Beobachtungszeiten für die Studien mit Imlifidase aufgelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13-HMedIdeS-02: Beobachtungsdauer: 64 +/- 7 Tage</li> <li>• 13-HMedIdeS-03: Beobachtungsdauer: 180 Tage</li> <li>• 14-HMedIdeS-04: Beobachtungsdauer: 180 Tage ± 30 Tage</li> <li>• 15-HMedIdeS-06: Beobachtungsdauer: 180 Tage</li> <li>• 17-HMedIdeS-13: Beobachtungsdauer: 180 Tage</li> <li>• 17-HMedIdeS-14: Beobachtungsdauer: Maximal 5 Jahre und 6 Monate</li> </ul> <p>Die Verabreichungsdauer (Exposition) von Imlifidase war in allen oben genannten Studien 15 Minuten. Aus den Studienberichten ergeben sich bis auf eine Ausnahme keine Hinweise auf eine abweichende Dosierung. Die Abweichung bezieht sich auf einen Patienten in der Studie 15-HMedIdeS-06, welcher aufgrund einer Infusionsreaktion nicht die protokollmäßig vorgesehene Dosierung erhielt. Im Folgenden listet der pU weitere Informationen zur</p>	<p>Die Studiendauer der Studie S-02 beträgt 64 Tage.</p> <p>Die Studiendauer der Studien S-03, S-04 und S-06 betrug 180 Tage.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Exposition aus den klinischen Studienberichten der einzelnen Studien mit Imlifidase auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13-HMedIdeS-03: In dieser Studie wurden insgesamt 10 Patienten mit Imlifidase behandelt; 5 Patienten erhielten eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg und 5 Patienten erhielten eine Einzeldosis von 0,50 mg/kg</li> <li>• 14-HMedIdeS-04: Imlifidase wurde in einer Dosis von 0,24 mg/kg verabreicht. Alle Studienteilnehmer erhielten die prä-spezifizierte Dosis.</li> <li>• 15-HMedIdeS-06: 19 Patienten erhielten in dieser Studie mindestens eine Dosis Imlifidase; von diesen erhielten 15 Patienten 1 Dosis von 0,25 mg/kg, 3 Patienten erhielten 2 Dosen von 0,25 mg/kg und 1 Patient erhielt eine Gesamtdosis von ca. 4 mg entsprechend 0,058 mg/kg.</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der pU stellt in der oben dargestellten zusammenfassenden Dokumentation die Behandlungszeiten und die Exposition für die</p>	<p>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 &gt; 3000. Ein verfügbarer ABO-kompatibler Spender (lebender oder verstorbener Spender) war Voraussetzung für den Studieneinschluss.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>einzelnen Studien mit Imlifidase dar. In allen Studien betrug die Behandlungszeit 15 Minuten.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
<b>9) Kommentar des G-BAs zu den Ergebnissen der für die Nutzenbewertung relevanten Studienendpunkte</b>		
S.92f	<p><i>Der G-BA stellt die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Studienendpunkte in Tabelle 27 und 28 der vorläufigen Nutzenbewertung dar.</i></p> <p>Die zugrundeliegende Evidenz für die Nutzenbewertung von Imlifidase umfasst einarmige Studien. Der Einschluss der ersten Patienten in die RCT mit der Studiennummer NCT04935177 wird für die zweite Jahreshälfte 2021 erwartet. Da für Imlifidase nur einarmige Studien zur Verfügung standen, macht der G-BA keine Angaben zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse. Für die Endpunkte in den für diese Nutzenbewertung herangezogenen Studien können keine statistisch signifikanten positiven oder negativen Aspekte von Imlifidase gezeigt werden.</p> <p>Aus der Darstellung der Ergebnisse durch den G-BA in der Tabelle 27 lassen sich mehrere positiven Aspekte von Imlifidase ableiten:</p>	<p>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), Donor-spezifische 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).</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>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.</p> <p>Für Personen, die an der Studie S-14 nicht aktiv teilnahmen, trat jeweils ein Todesfall für die Vorläuferstudien S-04 und S-06 auf.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Aus den Studien lassen sich Anhaltspunkte ableiten, dass Imlifidase zu einem Gesamtüberleben nach der Transplantation führt. In den Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 wurden vom G-BA, für eine Dosierung von 0,25 mg pro KG Imlifidase, jeweils n=5, n=17 und n=19 Patienten berücksichtigt. Nach Abschluss der Studien waren alle dieser Patienten am Leben. Dies entspricht für jeder dieser Studien einem Gesamtüberleben von 100%.</p> <p>In der Studie 13-HMedldeS-03 lag das Transplantatüberleben am Ende der Studie bei 100%. In der Studie 14-HMedldeS-04 wurde ein Transplantatverlust (5,9%) berichtet und in der Studie 15-HMedldeS-06 wurden zwei Transplantatverluste (10,6%) berichtet. Der pU gibt hierbei zu bedenken, dass der G-BA für die Darstellung der Ergebnisse zum Transplantatüberleben nicht alle Patienten aus den Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 einschließt.</p> <p>Bei allen Studienteilnehmern in den Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 wurde mindestens ein</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Transplantatüberleben</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>unerwünschtes Ereignis berichtet. Da es sich bei den Patienten um hochimmunisierte Nierentransplantationspatienten in einer besonders schwierigen klinischen Situation handelt, war dies zu erwarten. Dennoch führten die unerwünschten Ereignisse nur bei einem Patient (5,3%) in der Studie 15-HMedIdeS-06 zum Abbruch der Studienmedikation. In den Studien 13-HMedIdeS-03 und 14-HMedIdeS-04 wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet, welche zum Abbruch der Studienmedikation führten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der pU hält Subgruppenanalysen für die einzelnen Studien zu Imlifidase, z.B. für die Dosierungen oder Spendertypen, für nicht angezeigt. Dementsprechend leitet der pU den Zusatznutzen von Imlifidase basierend auf allen Ergebnissen zu den Studien 13-HMedIdeS-02: Beobachtungsdauer, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06, 17-HMedIdeS-13 und 17-HMedIdeS-14 wie folgt ab:</p> <p>Für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität wurde das Gesamtüberleben nach der Nierentransplantation untersucht. Nach</p>	<p>Studie S-14), zeigten sich für die Vorläuferstudie S-04 insgesamt drei Transplantatverluste</p> <p><i>Nierenfunktion mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR)</i></p> <p>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 &lt; 30 ml/1,73 m<sup>2</sup>) wird als patientenrelevant angesehen. Auch das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>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.</p> <p>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</p>



Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>6 Monaten waren alle für diesen Zeitraum analysierten Patienten (n = 46) am Leben. Nach einem Jahr waren 93 % der analysierten Patienten (n = 35) am Leben, nach zwei Jahren (n = 31), drei Jahren (n = 20) und fünf Jahren (n = 1) waren 100 % der beobachteten Patienten am Leben. Die guten Gesamtüberlebensraten sprechen für einen Zusatznutzen der Studienmedikation. Die Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da eine Langzeitbeobachtung nur bei einer kleinen Patientenzahl durchgeführt werden konnte.</p> <p>Darüber hinaus gibt der pU an, dass in den vorliegenden Studien gezeigt werden konnte, dass innerhalb eines Zeitraums von 6 bis 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation bei allen transplantierten Patienten die Donor-spezifischen Antikörper auf Mittlere Fluoreszenzintensität (MFI)-Werte unter 2.000 gesenkt werden konnten. Die DSA-Werte blieben bis zu 7 Tage nach der Transplantation niedrig, so dass die Transplantation durchgeführt werden konnte. Diese Ergebnisse bestätigen den gewünschten Effekt, für hochimmunisierte Patienten mithilfe der</p>	<p>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.</p> <p>Der Anteil der Personen mit einer eGFR von 30-59 ml/1,73 m<sup>2</sup> und ≥ 60 ml/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> und 20% der Personen eine eGFR ≥ 60 ml/1,73 m<sup>2</sup> auf. In der Studie S-06 zeigten 57,9% der Studienteilnehmenden eine eGFR von 30-59 ml/1,73 m<sup>2</sup> und 21,1% eine eGFR ≥ 60 ml/1,73 m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup>. Eine eGFR ≥ 60 ml/1,73 m<sup>2</sup> 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.</p> <p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Studienmedikation eine Nierentransplantation zu ermöglichen, was andernfalls für diese Patientenpopulation ausgeschlossen wäre.</p> <p>Diese Wirksamkeit von Imlifidase zeigt sich ebenfalls im Endpunkt Kreuzprobenkonversion. Bei allen Patienten, die die vollständige Dosis Imlifidase der jeweiligen Studien erhielten, wurde die Kreuzprobe innerhalb von 6 bis 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation von positiv zu negativ konvertiert werden.</p> <p>Für den Endpunkt Transplantatüberleben sind ähnlich gute Werte wie für das Gesamtüberleben zu berichten. So hatten 6 Monate nach der Nierentransplantation 93 % der 46 für diesen Zeitraum analysierten Patienten ein funktionierendes Transplantat. Nach einem Jahr (n = 35) sowie nach zwei Jahren (n = 31) funktionierten 100 % der für diesen Zeitraum analysierten Transplantate. Nach drei Jahren (n = 20) war eine Transplantatüberlebensrate von 85 % zu verzeichnen. Ein Patient wurde über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet und hatte am Ende dieses Zeitraums ein funktionierendes Transplantat. Ähnlich wie bei der Gesamtüberlebensrate, sprechen die guten Überlebensraten der</p>	<p>Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.</p> <p>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.</p> <p>Es liegen somit keine Baseline-Werte vor, weshalb ein deskriptiver Prä-Post-Vergleich zum Ausgangswert für die einarmigen Studien nicht möglich ist.</p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Kidney Disease Quality of Life Questionnaire- short form (KDQOL-SF)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Transplantate für einen Zusatznutzen der Studienmedikation. Die Ergebnisse sind jedoch auch hier mit Vorsicht zu interpretieren, da eine Langzeitbeobachtung nur bei einer kleinen Patientenzahl durchgeführt wurde.</p> <p>Die mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beschriebene Nierenfunktion war auch über einen längeren beobachteten Zeitraum in einem guten Bereich. So hatten nach 6 Monaten 87 % von 31 beobachteten Patienten eine eGFR <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nach einem Jahr (n = 6) lag dieser Wert bei allen Patienten in diesem Bereich, nach zwei Jahren (n = 13) bei 92 %, nach drei Jahren (n = 16) bei 94 % und nach fünf Jahren (n = 1) bei 100 %. Auch bei diesem Endpunkt müssen die guten Ergebnisse, die für den Zusatznutzen der Studienmedikation sprechen, vor dem Hintergrund der kleinen Patientenzahlen, gerade in der Langzeitbeobachtung, betrachtet werden.</p> <p><b>Finale Begründung des Zusatznutzens von Imlifidase</b></p> <p>Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Imlifidase wurde durch die EMA die besondere Bedeutung der Innovation mehrfach</p>	<p>nicht erfasst. Es liegen somit keine Baseline-Werte vor, weshalb ein deskriptiver Prä-Post-Vergleich zum Ausgangswert für die einarmigen Studien nicht möglich ist.</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität wurden daher insgesamt keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (UEs CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>hervorgehoben. Imlifidase ist einer von sehr wenigen im Jahr 2020 zugelassenen Wirkstoffen, welchen eine „PRIME-Klassifizierung“ zugesprochen wurde. Neben dieser Klassifizierung wurde Imlifidase von der EMA als „Outstanding Contribution to Public Health“ (zu Deutsch: Herausragende Bedeutung für die öffentliche Gesundheit) hervorgehoben. Imlifidase ist das einzige so ausgezeichnete Präparat in der Kategorie Immunologie/ Rheumatologie / Transplantation.</p> <p>Die Behandlung mit Imlifidase ermöglicht die Nierentransplantation bei hochimmunisierten Patienten innerhalb des engen Zeitfensters, das zwischen Tod des Spenders, Konservierung des Organs und der Transplantation selbst zur Verfügung steht. Hochimmunisierte Patienten, welche ohne Imlifidase in einer Dialysebehandlung verbleiben würden, eignen sich erstmals für eine Nierentransplantation. Die Nierentransplantation ist die präferierte Therapieoption bei einem terminalen Nierenversagen, da eine Transplantation im Vergleich zu einer Dialysebehandlung mit einer geringeren Mortalität und einer höheren Lebensqualität verbunden</p>	<p>Für die Nachbeobachtungs-Studie S-14 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten zur Sicherheit vorgelegt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>ist. Durch die Therapieoption mit Imlifidase kann eine gerechte Verteilung der Nierentransplantate sichergestellt werden, ohne dass Patienten auf Grund des Grades ihrer Immunisierung diskriminiert werden.</p> <p>In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung, der besonders schwierigen klinischen Situation der betroffenen Patientenpopulation, des therapeutischen Bedarfs und den bereits dargestellten Ergebnisse der Studien zu patientenrelevanten Endpunkten ergibt sich für Imlifidase ein Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der aktuellen Behandlungssituation von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das in den jeweiligen Studien angewandte Dosierungsschema wirksam war und Imlifidase zu einer effektiven Kreuzprobeumwandlung durch Depletion von Immunglobulin G (IgG), einschließlich DSAs, führte und so die Transplantation bei</p>	<p>einarmigen Studien: S-03, S-04, S-06 und S-13, S-14 (Nachbeobachtungs-Studie) zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p> <p>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 derzeitig verfügbaren Desensibilisierungsbehandlung nur schwer bzw. gar nicht transplantierbar. Imlifidase soll durch die Zerstörung der HLA-Antikörper für diese Personen eine Transplantation ermöglichen.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Imlifidase für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>hochimmunisierten Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten, ermöglichte. Die Risiken der Imlifidase-Behandlung werden in Relation zum Schweregrad der behandelten Indikation als akzeptabel angesehen, wenn adäquate Routinemaßnahmen zur Risikominimierung durchgeführt werden. Insgesamt überwiegen die Vorteile der Transplantation, die durch Imlifidase bei hochimmunisierten Patienten mit terminalem Nierenversagen ermöglicht werden, die beobachteten Risiken, was zu einem positiven Nutzen-Risiko-Profil in der angestrebten Patientenpopulation führt, die ansonsten Dialysen mit kürzerer Lebenserwartung und schlechterer Lebensqualität fortsetzen müssten.</p>	<p>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.</p> <p>In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. ARBEITSGEMEINSCHAFT DER NIERENTRANSPANTATIONSZENTREN NORDRHEIN-WESTFALENS. 2019. *MANUAL - zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebenspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Nierenlebenspende* [Online]. Available: <https://www.d-t-g-online.de/index.php/leitlinien/2015-01-15-10-27-45> [Accessed 11.12.2020].
2. BUNDESÄRZTEKAMMER. 2013. *Richtlinien der Bundesärztekammer für die Wartelistenführung und die Organvermittlung in der Nierentransplantation nach § 16 Abs. 2. S. 1 Nr. 2 u. 5 TPG* [Online]. Available: <https://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/richtlinien-fuer-die-wartelistenfuuehrung-und-die-organvermittlung/> [Accessed 01.12.2020].
3. BUNDESÄRZTEKAMMER. 2015. *Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S 1 Nr. 4 a) und b) TPG zur medizinischen Beurteilung von Organspendern und zur Konservierung von Spenderorganen* [Online]. Available: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaEmpfaengerschutzMedBeurt20150424.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaEmpfaengerschutzMedBeurt20150424.pdf) [Accessed 24.06.2021].
4. CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGNOSIS CONSORTIUM 2010. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*, 375, 2073-2081.
5. EKNOYAN, G., LAMEIRE, N., ECKARDT, K., KASISKE, B., WHEELER, D., LEVIN, A., STEVENS, P., BILOUS, R., LAMB, E. & CORESH, J. 2013. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 3, 5-14.
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020. *Idefirix: EPAR - Product Information* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix> [Accessed 28.01.2021].
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2021. *Human Medicines Highlights 2020* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2020> [Accessed 24.06.2021].
8. HANSA BIOPHARMA AB 2021a. IFA-Anlage B1-Idefirix-1ST.
9. HANSA BIOPHARMA AB 2021b. IFA-Anlage B1-Idefirix-2ST.
10. HANSA BIOPHARMA AB 2021c. Pricing Schedule for Germany.
11. HARIHARAN, S., MCBRIDE, M. A., CHERIKH, W. S., TOLLERIS, C. B., BRESNAHAN, B. A. & JOHNSON, C. P. 2002. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney International*, 62, 311-318.
12. HEIDT, S. & CLAAS, F. H. 2018. Transplantation in highly sensitized patients: challenges and recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology*, 14, 673-679.
13. HEIDT, S., WITVLIET, M. D., HAASNOOT, G. W. & CLAAS, F. H. 2015. The 25th anniversary of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program for highly sensitized patients. Elsevier.
14. KASISKE, B. L., ISRANI, A. K., SNYDER, J. J. & SKEANS, M. A. 2011. The Relationship Between Kidney Function and Long-term Graft Survival After Kidney Transplant. *American Journal of Kidney Diseases*, 57, 466-475.
15. LENIHAN, C. R., O'KELLY, P., MOHAN, P., LITTLE, D., WALSH, J. J., KIERAN, N. E. & CONLON, P. J. 2008. MDRD-Estimated GFR at One Year Post-Renal Transplant Is a Predictor of Long-Term Graft Function. *Renal Failure*, 30, 345-352.

16. LEVEY, A. S., INKER, L. A., MATSUSHITA, K., GREENE, T., WILLIS, K., LEWIS, E., DE ZEEUW, D., CHEUNG, A. K. & CORESH, J. 2014. GFR Decline as an End Point for Clinical Trials in CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *American Journal of Kidney Diseases*, 64, 821-835.
17. SALVADORI, M., ROSATI, A., BOCK, A., CHAPMAN, J., DUSSOL, B., FRITSCHÉ, L., KLIEM, V., LEBRANCHU, Y., OPPENHEIMER, F., POHANKA, E., TUFVESON, G. & BERTONI, E. 2006. Estimated One-Year Glomerular Filtration Rate is the Best Predictor of Long-term Graft Function Following Renal Transplant. *Transplantation*, 81.
18. SAPIR-PICHHADZE, R., TINCKAM, K. J., LAUPACIS, A., LOGAN, A. G., BEYENE, J. & KIM, S. J. 2016. Immune sensitization and mortality in wait-listed kidney transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27, 570-578.
19. SCHNITZLER, M. A., JOHNSTON, K., AXELROD, D., GHEORGHIAN, A. & LENTINE, K. L. 2011. Associations of Renal Function at 1-Year After Kidney Transplantation With Subsequent Return to Dialysis, Mortality, and Healthcare Costs. *Transplantation*, 91.
20. SETHI, S., CHOI, J., TOYODA, M., VO, A., PENG, A. & JORDAN, S. C. 2017. Desensitization: overcoming the immunologic barriers to transplantation. *Journal of immunology research*, 2017.
21. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2017. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - - Körpermaße der Bevölkerung*  
 [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html> [Accessed 06.12.2020].
22. TONELLI, M., WIEBE, N., KNOLL, G., BELLO, A., BROWNE, S., JADHAV, D., KLARENBACH, S. & GILL, J. 2011. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American journal of transplantation*, 11, 2093-2109.



### Nachreichung nach mündlicher Anhörung

Datum	<i>27. Juli 2021</i>
Stellungnahme zu	<i>Imlifidase / Idefirix® Im Nachgang der mündlichen Anhörung am 26. Juli 2021</i>
Stellungnahme von	<i>Hansa Biopharma AB</i>

## Stellungnahme im Nachgang der mündlichen Anhörung am 26. Juli 2021

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Ergänzungen zur mündlichen Anhörung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reicht im Nachgang der mündlichen Anhörung zu Imlifidase am 26. Juli 2021 wie angekündigt die folgenden Ergänzungen ein:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Ergebnisse zur Sicherheit der Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14</li><li>2. Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungszeiten für die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14</li><li>3. Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14: Ergebnisse zur zulassungskonformen Dosierung für die Vorgängerstudie 13-HMedldeS-03</li><li>4. Angaben zum Zeitpunkt aufgetretener Transplantatabstoßungen für die Gesamtheit der Patienten (N=46)</li><li>5. Geplante Zeitpunkte bis zur Verfügbarkeit laufender Studien</li></ol> <p>Hansa Biopharma reicht hiermit, wie während der Anhörung erwähnt, auch die Referenz (Kjellman et al., 2021) und den Link zur Vollpublikation der veröffentlichten 3-Jahres Daten der Follow-up Studie 17-14 nach:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Ergänzungen zur mündlichen Anhörung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kjellman, C, Maldonado, AQ, Sjöholm, K, et al. (2021): Outcomes at 3 years post-transplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. <i>Am J Transplant</i>. 2021; 00: 1– 12.</p> <p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajt.16754">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajt.16754</a></p> <p>Diese Publikation bestätigt das Drei-Jahres-Gesamtüberleben der Transplantate, welche bei kreuzungspositiven Patienten, die mit Imlifidase behandelt wurden, bei 85% lag. Bei Patienten mit einer cPRA von <math>\geq 99,9\%</math> - also bei sehr hoch immunisierten Patienten - betrug das Drei-Jahres-Transplantatüberleben 92 %. Nach 3-Jahren waren 90% der Patienten am Leben. Die Ergebnisse der 3-Jahresdaten belegen nicht nur die Wirksamkeit und Sicherheit von Imlifidase, vielmehr untermauern sie gleichzeitig die Bedeutung der Therapie als einzige zugelassene Behandlungsoption für die sehr wenigen, aber stark betroffenen Patienten mit einer sehr hohen immunologischen Barriere, um auch diesen schließlich zu einer erfolgreichen Nierentransplantation zu verhelfen.</p>	
<b>1. Ergebnisse zur Sicherheit der Nachbeobachtungsstudie 17-HMedIdeS-14</b>	
<p>Der pharmazeutische Unternehmer bestätigt nochmals, dass er für alle eingereichten Daten die kompletten, Hansa Biopharma AB vorliegenden Sicherheitsdaten eingereicht hat, sowohl im Dossier als auch in den in Modul 5 angehängten klinischen Studienberichten. Die in der mündlichen Anhörung erwähnte Studie 17-HMedIdeS-14 ist auf S. 188ff. im eingereichten Modul 4 erwähnt. Zur Erläuterung bleibt hier</p>	<p>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.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (UEs CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) 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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Ergänzungen zur mündlichen Anhörung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nochmals festzuhalten, dass es sich bei der erwähnten klinischen Studie 17-HMedIdeS-14 um eine Beobachtungsstudie an Patienten handelt, welche in den vier im Dossier genannten prospektiven Feeder-Studien (13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06) vor der Nierentransplantation mit Imlifidase behandelt wurden. Dementsprechend sind die relevanten Sicherheitsdaten vor allem auch in den zugrundeliegenden Einzelstudien berichtet. Die Erfassung von Sicherheitsdaten ist auch ausdrücklich Gegenstand der Studie, wie Ziff. II.C.1 der veröffentlichten Zusammenfassung des Risiko-Management-Plans zu Idefirix® entnommen werden kann (siehe <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/idefirix-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/idefirix-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a>, dort „Purpose of the study: (...), and to evaluate the long-term clinical outcome in terms of patient survival, kidney function, comorbidity, treatments, quality of life, safety, DAS, and immunogenicity“).</p> <p>Die zusätzlich angeforderte Information bezüglich des exakten Zeitpunktes der Abstoßungsreaktion nach einer Transplantation findet sich in Punkt 4.</p>	<p>In den Studien S-03 und S-04 und 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.</p> <p>Für die Nachbeobachtungs-Studie S-14 wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten zur Sicherheit vorgelegt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p><b>2. Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungszeiten für die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedIdeS-14</b></p>	
<p>Die Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungszeiten für die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedIdeS-14 (NCT03611621), wie von</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Ergänzungen zur mündlichen Anhörung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ihnen nachgefragt, sind nach 1, 2, 3 und 5 Jahren (vgl. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03611621">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03611621</a>).</p> <p>Hansa Biopharma reicht hiermit, wie während der Anhörung erwähnt, auch die Referenz (Kjellman et al., 2021) und den Link zur Vollpublikation der veröffentlichten 3-Jahres Daten der Follow-up Studie 17-14 nach:</p> <p>Kjellman, C, Maldonado, AQ, Sjöholm, K, et al. (2021): Outcomes at 3 years post-transplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. <i>Am J Transplant</i>. 2021; 00: 1– 12.</p> <p><a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajt.16754">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajt.16754</a></p> <p>Diese Publikation bestätigt das Drei-Jahres-Gesamtüberleben der Transplantate, welche bei kreuzungspositiven Patienten, die mit Imlifidase behandelt wurden, bei 85% lag. Bei Patienten mit einer cPRA von <math>\geq 99,9\%</math> - also bei sehr hoch immunisierten Patienten - betrug das Drei-Jahres-Transplantatüberleben 92 %. Nach 3-Jahren waren 90% der Patienten am Leben. Die Ergebnisse der 3-Jahresdaten belegen nicht nur die Wirksamkeit und Sicherheit von Imlifidase, vielmehr untermauern sie gleichzeitig die Bedeutung der Therapie als einzige zugelassene Behandlungsoption für die sehr wenigen, aber stark betroffenen Patienten mit einer sehr hohen immunologischen Barriere, um auch diesen schließlich zu einer erfolgreichen Nierentransplantation zu verhelfen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14: Ergebnisse zur zulassungskonformen Dosierung für die Vorgängerstudie 13-HMedldeS-03</b></p>	

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Ergänzungen zur mündlichen Anhörung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
Wie bereits in der Anhörung erläutert liegen uns die Ergebnisse aufgesplittet nach den unterschiedlich angewendeten Dosierungen für die Studie 13-HMedIdeS-03 nicht vor, und können leider nicht nachgereicht werden.	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.											
<b>4. Angaben zum Zeitpunkt aufgetretener Transplantatabstoßungen für die Gesamtheit der Patienten (N=46)</b>												
Der pharmazeutische Unternehmer reicht hiermit die zusätzlich angeforderte Information bezüglich des exakten Zeitpunktes der Abstoßungsreaktion nach einer Transplantation der in den klinischen Prüfungen einbezogenen Patienten nach einer erfolgreichen Imlifidase-Behandlung und der daran angeschlossenen Transplantation nach. Diese sind in Tabelle 1 nachfolgend dargestellt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.											
Tabelle 1: Zeitpunkt der beobachteten Abstoßungsreaktionen in den zugrundeliegenden Studien												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient</th> <th>Abstoßungszeitpunkt, Tag(e) seit Behandlung</th> <th>Abstoßungsreaktion (AMR)</th> <th>Studie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>Hyperacute rejection (non-IgG mediated)</td> <td>14-HMedIdeS-04</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2</td> <td>Mixed AMR/CMR</td> <td>15-HMedIdeS-06</td> </tr> </tbody> </table>		Patient	Abstoßungszeitpunkt, Tag(e) seit Behandlung	Abstoßungsreaktion (AMR)	Studie	1	1	Hyperacute rejection (non-IgG mediated)	14-HMedIdeS-04	2	2	Mixed AMR/CMR
Patient	Abstoßungszeitpunkt, Tag(e) seit Behandlung	Abstoßungsreaktion (AMR)	Studie									
1	1	Hyperacute rejection (non-IgG mediated)	14-HMedIdeS-04									
2	2	Mixed AMR/CMR	15-HMedIdeS-06									

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Ergänzungen zur mündlichen Anhörung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
3	3	AMR	15-HMedIdeS-06		
4	7	AMR	15-HMedIdeS-06		
5	9	AMR	13-HMedIdeS-03		
6	9	AMR	15-HMedIdeS-06		
7	10	AMR	13-HMedIdeS-03		
8	10	AMR	15-HMedIdeS-06		
9	10	AMR	15-HMedIdeS-06		
10	13	Mixed AMR/CMR	13-HMedIdeS-03		
11	15	Mixed AMR/CMR	15-HMedIdeS-06		
12	65	Mixed AMR/CMR	14-HMedIdeS-04		
13	157	Mixed AMR/CMR	14-HMedIdeS-04		
14	174	AMR (Subclinical)	15-HMedIdeS-06		
15	180	AMR (Subclinical)	14-HMedIdeS-04		
<b>5. Geplante Zeitpunkte bis zur Verfügbarkeit laufender Studien</b>					
Final bestätigen wir hier nochmals die geplanten Zeitpunkte bis zur Verfügbarkeit der klinischen Daten zu den folgenden noch laufenden Studien:					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

Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Ergänzungen zur mündlichen Anhörung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• RCT (<a href="#">NCT04935177</a>): Q2 2024</li><li>• 20-HMedIdeS-19: Q1 2025</li></ul>	<p>Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.</p> <p>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.<sup>8</sup></p> <p>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.</p>

<sup>8</sup> CHMP assessment report Imlifidase; European Medicines Agency; 13.07.2020



Stellungnehmer: Hansa Biopharma AB (pharmazeutischer Unternehmer)

Ergänzungen zur mündlichen Anhörung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

KJELLMAN, C., MALDONADO, A. Q., SJÖHOLM, K., LONZE, B. E., MONTGOMERY, R. A., RUNSTRÖM, A., LORANT, T., DESAI, N. M., LEGENDRE, C., LUNDGREN, T., VON ZUR MÜHLEN, B., VO, A. A., OLSSON, H. & JORDAN, S. C. 2021. Outcomes at 3 years post-transplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *American Journal of Transplantation*, 00, 1-12.

## 5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. Uwe Heemann, TU München

Datum	6.7.2021
Stellungnahme zu	Imlifidase/Idefirix
Stellungnahme von	<i>Univ.-Prof. Dr. Dr. hc. Uwe Heemann</i> Leiter Nephrologie Klinikum rechts der Isar Technische Universität München  Vorsitzender Eurotransplant Kidney Advisory Committee Präsident Stiftung Lebendspende

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. hc. Uwe Heemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nierentransplantation ist eine seit Jahren etablierte Therapie des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens. Im Vergleich zur Dialyse verlängert die Transplantation das Leben der Patienten erheblich (1).</p> <p>Leider lässt sich die Transplantation nicht bei jedem Patienten durchführen, da sie nur möglich ist, wenn es keine Antikörper gegen den Spender gibt. In Deutschland wurden daher 2021 148 Patienten in einem Spezialprogramm (AM Programm) gelistet, um diesen Patienten trotzdem eine Transplantation zu ermöglichen. Innerhalb dieses Programms können die meisten Patienten mit Erfolg transplantiert werden. Ein gewisser Prozentsatz (ca. 10% der AM Patienten/1% der Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation) kann aber dennoch nicht transplantiert werden (2).</p> <p>Bis jetzt gibt es für diese kleine Patientengruppe keine Möglichkeit der Transplantation. Nach dem jetzigen Kenntnisstand ermöglicht Imlifidase durch die Zerstörung der die Transplantation verhindernden Antikörper für diesen ausgewählten Personenkreis die Transplantation.</p> <p>Die Zulassung sowie die Übernahme der Kosten von Imlifidase ist also zu unterstützen um auch dieser bisher alternativlosen Patientengruppe eine Transplantation zu ermöglichen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Uwe Heemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S7	<p><b>Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V</b></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Es ist nicht nachvollziehbar, warum Patientinnen und Patienten, die nicht ausschließlich für eine Nierentransplantation auf der Warteliste stehen, ausgeschlossen werden.</i></p> <p>Anmerkung: Diese Patienten werden zunächst nach der Richtlinie des führenden Organs (also nicht der Niere) alloziert. Hier spielen Antikörper zunächst keine Rolle.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für Patienten, die nicht ausschließlich für eine Nierentransplantation auf der Warteliste stehen, gibt es keine Möglichkeit in das Programm für Hochimmunisierte eingeschlossen zu werden. In diesen Fällen würde erst das führende Organ (Leber/Herz/Lunge) transplantiert werden. Anschließend käme es zur Nierentransplantation. Für diese wäre dann wiederum der Einschluss in das AM-Programm möglich. Aus diesem Grund ergibt sich hier keine weitergehende Fallzahlsteigerung.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Uwe Heemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S9	<p><b>Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V</b></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Da die Anwendung von Imlifidase Patientinnen und Patienten vorbehalten bleiben sollte, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patientinnen und Patienten, höchst unwahrscheinlich ist [2], gehören die Patientinnen und Patienten, die über das AM-Programm eine Transplantation erfahren, nicht zum Anwendungsgebiet. Daher ist die Untergrenze nicht nachvollziehbar.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Imlifidase eliminiert alle HLA-Antikörper, die eine Transplantation verhindern. Aufgrund sehr spezieller HLA-Antikörper kann es zu einer Situation kommen, bei der trotz fehlender Einschliessbarkeit keine Möglichkeit gibt, den Patienten zu transplantieren. Dies kann über die sogenannte Donorfrequency bestimmt werden. Nur ein sehr kleiner Teil der Patienten im AM-Programm können in diesem aufgrund eben dieser Donorfrequency nicht transplantiert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Anwendung von Imlifidase Patientinnen und Patienten vorbehalten bleiben sollte, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patientinnen und</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Uwe Heemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V</b></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Patienten, höchst unwahrscheinlich ist [2]. Dies entspricht etwa 1% der Warteliste. Daher ist die Untergrenze nachvollziehbar.</p>	
S9	<p><i>Für die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten geht der pU von einem jährlichen Anstieg aus.</i></p> <p>Anmerkung: Die Patienten, die für Imlifidase in Frage kommen warten zum Teil schon mehr als 10 Jahre auf ein Organ ohne Chance dieses je zu bekommen. Sind diese einmal transplantiert, sinkt auch damit die Zahl der für Imlifidase infrage kommenden Patienten. Insofern ist es mir unklar, warum sich die Zahl der Behandlungen über die Jahre in dieser Indikation steigern sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der pU geht von einer jährlichen Steigerung der behandelten Patienten aus. Dies ist nicht nachvollziehbar.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Uwe Heemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S10	<p><b>Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V</b></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p><b>3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</b></p> <p><i>Dagegen setzt der pU Kosten für die B-Zell-Depletion an. Hierfür berücksichtigt er ausschließlich Arzneimittelkosten für Rituximab in Höhe von 2492,42 € an.</i></p> <p>Anmerkung: Patienten, die Imlifidase benötigen, benötigen auch eine vor der Transplantation durchgeführte Desensibilisierung mit Rituximab. D. h., dass mindestens 1 Gabe vor und eine Gabe nach erfolgreicher Transplantation erforderlich werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Dagegen setzt der pU Kosten für die B-Zell-Depletion an. Hierfür berücksichtigt er ausschließlich Arzneimittelkosten für Rituximab in Höhe von 2492,42 € an. Die Kosten liegen allerdings bei mindestens 4984,84 €, da mindestens 2 Gaben erforderlich sind.</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>



Stellungnehmer: Prof. Dr. Uwe Heemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V</b></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>
S13	<p><i>die Kosten für Rituximab im Rahmen der B-Zell-Depletion, die jedoch nicht regelhaft anfallen.</i></p> <p>Anmerkung: Patienten, die Imlifidase benötigen, benötigen auch eine vor der Transplantation durchgeführte Desensibilisierung mit Rituximab. D. h., dass mindestens 1 Gabe vor und eine Gabe nach erfolgreicher Transplantation erforderlich werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Kosten für Rituximab im Rahmen der B-Zell-Depletion, die regelhaft anfallen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Quantifying the Treatment Effect of Kidney Transplantation Relative to Dialysis on Survival Time: New Results Based on Propensity Score Weighting and Longitudinal Observational Data from Sweden  
Zhang Y et al [Int J Environ Res Public Health](#). 2020 Oct; 17(19): 7318.
2. G21-09-Imlifidase S6

### 5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.7.2021
Stellungnahme zu	Imlifidase (Idefirix)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2021 eine Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle zu Imlifidase (Idefirix) von Hansa Biopharma AB veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Imlifidase ist das erste zugelassene Arzneimittel für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Die Anwendung sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, höchst unwahrscheinlich ist. Vor dem Hintergrund des großen ungedeckten medizinischen Bedarfs erfolgte die Zulassung unter Auflagen (conditional approval) unter dem PRIME Schema.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf insg. sechs zulassungsbegründenden nicht-kontrollierten Studien. In der zusammenfassenden Darstellung werden die Ergebnisse lediglich dargestellt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Relevante Teile der Zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. um Abstoßungsreaktionen sowie Reduktion Donor-spezifischer Antikörper (DSA). Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die Zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>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), Donor-spezifische 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).</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Imlifidase**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
Videokonferenz am 26. Juli 2021  
von 10:02 Uhr bis 10:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Hansa Biopharma AB:**

**Herr Halbritter**

**Frau Dr. Kral**

**Herr Dr. Meier**

**Herr Dr. Walzer**

Angemeldete Teilnehmende des Klinikums rechts der Isar, TU München:

Herr Prof. Dr. Heemann

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

Herr Hanusch

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben wieder unseren Anhörungsmontag der Verfahren nach § 35 a. Wir beginnen mit Imlifidase zur Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten. Die Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Juni dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, das ist Hansa Biopharma AB, Herr Professor Dr. Uwe Heemann von der Nephrologie am Klinikum rechts der Isar in München und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, danach bekommt der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zur Dossierbewertung des G-BA Stellung zu nehmen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein Herr Halbritter, Frau Dr. Kral, Herr Dr. Meier und Herr Dr. Walzer, ja, dann müsste da sein Herr Professor Dr. Heemann vom Klinik rechts der Isar – wo ist er? Herr Heemann fehlt; schade, vielleicht kommt er noch – und dann müsste Herr Hanusch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller da sein. Herr Professor Heemann? – Okay, wunderbar, dann sind Sie auch da. Es wäre schade, wenn Sie nicht dabei gewesen wären.

Meine herzliche Bitte und zugleich die Einräumung der Möglichkeit an den pharmazeutischen Unternehmer, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Wirkstoff insgesamt darzustellen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Halbritter, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, den therapeutischen Zusatznutzen unseres Arzneimittels Idefirix mit dem Wirkstoff Imlifidase heute mit Ihnen diskutieren zu können. Mein Name ist Hans-Peter Halbritter, ich vertrete den Antragsteller Hansa Biopharma. Mit mir sind heute in unserem Team Dr. Konstanze Kral, zuständig für die medizinischen und klinischen Fragen, Dr. Alexander Meier, zuständig für rechtliche Fragen, und Dr. Stefan Walzer steht uns für alle Fragen rund um das Dossier zur Verfügung.

Hansa Biopharma ist ein vor 15 Jahren gegründetes forschendes Pharmaunternehmen aus Schweden. Es fokussiert sich auf immunmodulatorische Behandlungen für Transplantationen und Autoimmunerkrankungen. Imlifidase wurde von der Europäischen Kommission am 25. August 2020 als Arzneimittel für seltene Leiden unter dem Handelsnamen Idefirix zugelassen und steht deutschen Patienten seit März 2021 zur Verfügung. Idefirix wurde auch durch das Priority Medicines Programm, abgekürzt PRIME, der EMA gefördert, das eine Unterstützung für Arzneimittel bietet, die das Potenzial haben, den ungedeckten medizinischen Bedarf von Patienten zu decken. Darüber hinaus erhielt Imlifidase von der EMA die Einstufung als Arzneimittel mit einer herausragenden Bedeutung für die öffentliche Gesundheit. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens hat die EMA bestätigt, dass Imlifidase eine besondere Versorgungslücke schließt.

Ich möchte kurz auf das spezielle, hier zur Rede stehende Anwendungsgebiet von Imlifidase eingehen: Imlifidase ist für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten zugelassen, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Die Anwendung von Imlifidase soll Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten unwahrscheinlich ist.

Unwahrscheinlich ist dies dann, wenn der Patient ein sehr hohes Maß an toxischen, das heißt an abstoßenden Antikörpern in sich trägt, für die er, salopp gesprochen, nichts kann und somit schon im Vorfeld eine Organabstoßung während oder nach dieser Transplantation als wahrscheinlich gilt. Hauptursachen für die Entstehung dieser toxischen Antikörper sind zum Beispiel Bluttransfusionen oder auch vorangehende andere Organtransplantationen und bei Frauen auch Mehrfachschwangerschaften.

Bei hochimmunisierten Patienten stellen also spenderspezifische Antikörper eine Barriere für eine Organallokation dar. Diese Patienten haben unter den geltenden Allokationsrichtlinien praktisch keine Chance, ein passendes Nierentransplantangebot aus postmortaler Spende zu erhalten. Trotz seines großen Erfolges und auch unbestrittenen Nutzens fallen daher auch im europäischen Priorisierungsprogramm, dem Acceptable Mismatch Program, einige wenige Patienten durch das Raster, weil sie aus den genannten Gründen auch nach Jahren kein Organangebot erhalten können. Die Wahrscheinlichkeit, einen Spender zu finden, liegt für diese Patienten aufgrund ihrer Vorimmunisierung unter 0,1 Prozent. Um das noch weiter zu illustrieren: Es wird sogar geschätzt, dass für sehr hochimmunisierte Patienten theoretisch 300.000 Organangebote erfolgen müssten, bis ein wirklich passendes Organ gefunden werden kann. Auf der einen Seite geht also bislang die Wahrscheinlichkeit, ein Organangebot zu erhalten und damit über eine Transplantation den Weg aus der Dialyse beschreiten zu können, für einen kleinen Teil der Patienten gegen Null, auf der anderen Seite ist die Chancengleichheit bei der Allokation der Nierentransplantate aus postmortaler Spende ein übergeordnetes und wichtiges Ziel. Das zeigen sowohl die Bestrebungen von Eurotransplant als auch die in Deutschland geltenden Richtlinien der Bundesärztekammer.

Mit Imlifidase ist es erstmals – und das möchte ich betonen, erstmals – möglich, bei hochimmunisierten Patienten eine positive Kreuzprobe gegenüber dem Organ des verstorbenen Spenders zu konvertieren, die toxischen Antikörper vorübergehend unwirksam zu machen und somit eine Chancengleichheit bei der Organallokation herzustellen. In den Studien wurde gezeigt, dass Imlifidase innerhalb weniger Stunden den gesamten Immunglobulin-G-Pool eines Patienten spalten kann und somit zu einer Kreuzprobenkonversion führt. Es wird damit ein Zeitfenster geschaffen, innerhalb dessen die Transplantationsfähigkeit des Patienten erreicht wird. Dies schließt auch all die Patienten ein, die im Vorfeld hochgradig unwahrscheinlich für eine Transplantation eingestuft wurden.

Wir hatten zu Ihrer Bewertung der Studie und Datenlage bereits ausführlich schriftlich Stellung genommen. Ich möchte gerne noch einmal auf die kürzlich im „American Journal of Transplantation“ veröffentlichten Dreijahresdaten der Follow-up-Studie 1714 eingehen. Das Dreijahres-Gesamtüberleben der Transplantate betrug in dieser Studie bei kreuzungspositiven Patienten, die mit Imlifidase behandelt wurden, 84 Prozent. 90 Prozent der Patienten waren nach drei Jahren am Leben. Die Ergebnisse der Dreijahresdaten belegen also nicht nur die Wirksamkeit und Sicherheit von Imlifidase, vielmehr untermauern sie gleichzeitig die Bedeutung der Therapie als einzige zugelassene Behandlungsoption für die sehr wenigen, aber stark betroffenen Patienten mit einer sehr hohen immunologischen Barriere, um auch diesen schließlich zu einer erfolgreichen Nierentransplantation verhelfen zu können. Weitere Datendetails können wir gerne in der Diskussion erläutern.

Zum Schluss noch ein kurzer Blick auf die Geschichte einer heute 65-jährigen Leipzigerin; die Geschichte ging kürzlich auch durch die Medien. Sie veranschaulicht sehr schön und sehr eindrucksvoll, was eine Transplantation für Patienten bedeuten kann. Die Patientin wurde bereits im Alter von 52 Jahren dialysepflichtig. Mittlerweile lebt sie aber seit sieben Jahren mit der Niere eines verstorbenen Spenders. Die Transplantation, sagt sie, hat ihr Leben verändert, und sie sagt weiter: Ohne Transplantation wäre ich gestorben. Die Hämodialyse kam an ihre Grenzen, es ging ihr immer schlechter. Ihr größter Wunsch, das erste Kind ihrer großen Tochter im Arm zu halten, ist aber durch die Transplantation in Erfüllung gegangen. Für die hochimmunisierten Patienten stellt Imlifidase einen wichtigen Schritt hin zu einer

Chancengleichheit bei der Allokation von Nierentransplantaten aus postmortalen Spenden dar.

Wir freuen uns auf die Diskussion und Ihre Fragen. – Bitte schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Halbritter, für diese Einführung. – Ich würde gerne die ersten Fragen an Herrn Professor Heemann stellen. Die erste Frage, eher allgemein: Herr Professor Heemann, wie schätzen Sie die in der Studie untersuchte und im Anwendungsgebiet adressierte Patientenpopulation ein? Handelt es sich hierbei tatsächlich um Patientinnen und Patienten, die nicht für eine Transplantation infrage kommen, oder um Personen, bei denen eine Transplantation unter gültigen Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich wäre, also sind die Kriterien 1 Prozent der Warteliste hier tatsächlich erfüllt? Das eher allgemein; ein spannender Punkt, der auch in den Stellungnahmen adressiert worden ist: Welchen Stellenwert messen Sie den Endpunkten Kreuzprobenkonversion und DSA in der vorliegenden Indikation bei? In den Stellungnahmen gibt es sehr kritische Bemerkungen zu der Dossierbewertung, über die wir heute sprechen. Ist die Abwesenheit von DSA-Antikörpern nach einer Behandlung mit dem hier zu bewertenden Wirkstoff gleichbedeutend mit einer Transplantationsfähigkeit, oder sind da noch andere Gesichtspunkte, die eine Rolle spielen? Das ist, glaube ich, der Kern, um den sich der Streit bezogen auf die Nutzenbewertung dreht. Ich wäre dankbar, Herr Professor Heemann, wenn Sie uns ein wenig updaten könnten und aus klinischer Sicht dazu einige Bemerkungen machen können. Sie haben in Ihrer Stellungnahme dazu umfangreich Ausführungen gemacht.

**Herr Prof. Dr. Heemann (Klinikum rechts der Isar):** Das mache ich sehr gerne, Herr Hecken. – Zum einen: Die Population dürfte in etwa dem entsprechen, was wir in Deutschland nicht transplantieren können. Das ist nicht ganz deckungsgleich, weil wir hier durch Eurotransplant das AM-Programm haben, Acceptable Mismatch. Das ist ein Sonderprogramm für Hochimmunisierte, in dem wir schon eine gewisse bessere Selektivität haben können, als das in diesen Studien war. Nichtsdestotrotz bleibt ein gewisser Prozentsatz übrig, den wir absolut nicht transplantieren können, wo wir wegen der Antikörper keine Chance haben, eine Transplantation durchzuführen. Also, die Population per se ist identisch, in Deutschland dürfte es prozentual etwas weniger sein.

Nichtsdestotrotz: Die reine Abwesenheit von Antikörpern ermöglicht selbstverständlich die Transplantation. Das ist aber nicht unsere Fragestellung. Unsere Fragestellung ist: Hat es Sinn, sprich: gibt es Langzeitergebnisse, die für uns positiv sind? Nicht nur, dass ich transplantieren kann. Um sich das einmal klarzumachen: Wenn ich einen Patienten transplantiere, der in diese Gruppierung fällt, und ich gebe ihm im Moment die best mögliche Therapie, Plasmaseparation oder Ähnliches, bin ich trotz dieser Maßnahmen an sich faktisch nie in der Lage, ihn zu transplantieren, weil wir diese Antikörper mit den besten Maßnahmen, die wir haben, nicht eliminieren können, zumindest nicht so gut, dass wir diese Transplantationen machen können. Das heißt, nach fünf Tagen ist das Organ wegen Abstoßung wieder draußen. Das heißt, ohne Imlifidase kann ich diese Patienten tatsächlich nicht transplantieren.

Die zweite Frage ist: Macht es Sinn, einfach nur einmalig die Antikörper herauszunehmen? Eigentlich nicht. Wenn man nur die Antikörper entfernen würde, würde das bedeuten, dass die nachproduziert werden, und dann käme das Transplantatversagen erst etwas später. Das heißt, nach meinem Dafürhalten muss man auf jeden Fall bei diesen Patienten eine Desensibilisierung vorschalten. Das zeigen auch die Studien, die bisher durchgeführt worden sind. Wenn man diese Desensibilisierung vorschaltet, kann man darauf hoffen, dass sich diese Antikörper nicht in dem Maße nachbilden, in dem wir das befürchten. Die Desensibilisierung bedeutet, dass man die Patienten nach gegenwärtigem Stand mit Rituximab oder Obinutuzumab, also einem Anti-B-Zell-Antikörper, behandelt, wo die B-Lymphozyten entfernt werden. Das heißt, dass dann die antigenpräsentierenden Zellen und

die Plasmazellen nicht mehr im gleichen Umfang da sind und die Antikörperbildung deutlich verlangsamt und erschwert wird. Dann haben wir sozusagen ein Window of Opportunity, dann können wir transplantieren und mit Immunsuppression anschließen, ebenfalls Rituximab, Tacrolimus und dem üblichen Standard, den wir haben. Dann kann man diese Antikörper auf so niedrigem Niveau halten, dass das Ganze funktioniert. Die Daten zeigen, dass es mit dieser Desensibilisierung tatsächlich bei einem sehr hohen Prozentsatz funktioniert. Jedenfalls ist das mein Eindruck.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Heemann. – Frau Bickel dazu, nehme ich an.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den Kliniker. Sie sagten gerade, dass sie vorerst mit Rituximab desensibilisiert werden müssen, und dann würde man diese Antikörpertherapie geben, jetzt hier mit Imlifidase. Habe ich das richtig verstanden? Mir ist nicht ganz klar – – Das Zulassungsgebiet beschränkt sich auf Spender, die verstorben sind. Macht man da auch diese Desensibilisierung? Wir hatten das so gelesen, dass das eher bei Lebendspendern gemacht wird. Vielleicht können Sie mir das erläutern.

**Herr Prof. Dr. Heemann (Klinikum rechts der Isar):** Ja. – Die Zulassung ist aus Sicht des Klinikers ein wenig unbefriedigend. Wir würden gerne ein Opening für Lebendspender haben, die haben wir aber nicht. Das hat die EMA aus welchen Gründen auch immer nicht akzeptiert. Das ist sehr schade, aber das ist eben so. Im Rahmen der Spende von Verstorbenen ist es so, dass wir bereits jetzt versuchen, mit Desensibilisierung zu arbeiten, um die Antikörper herunterzubringen. Da gibt es zum Beispiel Programme in Wien oder Holland, auch in Heidelberg gibt es die. Wir haben das auch schon einmal gemacht. Das heißt, man versucht, durch Desensibilisierung und Plasmaseparation die Antikörper auf ein Maß herunterzudrücken, das es ermöglicht, diese Patienten im AM-Programm transplantieren zu können. Das gelingt uns aber nicht oder zumindest nicht in ausreichendem Maße, weil wir die Antikörper nicht auf einen Schlag zu einem klar festgelegten Zeitpunkt eliminieren können. Im Gegensatz zur Lebendspende haben wir keinen klaren und präzisen Zeitpunkt, zu dem wir transplantieren. Wir wissen nicht, wann das Organ zu uns kommt. Das heißt, wir müssen desensibilisieren und haben dann plus/minus ein halbes Jahr Zeit, um das Organ zu bekommen, das passen könnte. Das geht nur in einem Sonderprogramm, sonst kann man das nicht machen. Das heißt, der Patient muss als Voraussetzung im AM-Programm sein, er bekommt die Zuteilung des Organs und muss vorher noch desensibilisiert worden sein. Dann würde das funktionieren, ansonsten geht es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Heemann. – Frau Bickel, okay, oder?

**Frau Bickel:** Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker, aber sonst gebe ich auch gerne an Frau Lorenz ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, machen Sie, dann nehme ich Frau Lorenz danach.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wurde in Ihren Studien eine Desensibilisierung vorgeschaltet? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, wie das in der klinischen Praxis läuft.

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Kleinen Moment, wir klären das kurz ab. – Ich möchte Frau Dr. Kral bitten, dazu kurz was zu sagen.

**Frau Dr. Kral (Hansa Biopharma):** Danke schön. – In einer Studie, nämlich in den USA, ist eine Desensibilisierung vorab auf der Warteliste der Patienten vorgenommen worden, wie Herr Professor Heemann das ausgeführt hat. Wenn man mit den Studien vergleicht, bei denen eine solche Desensibilisierung im Vorfeld nicht vorgenommen wurde, ist der Rebound der Donor-spezifischen Antikörper in dieser Population der Studie 04 niedriger. Wir setzen diese Desensibilisierung nicht prinzipiell in unserer Zulassung und unserer Fachinformation voraus. Wir gehen davon aus, dass jedes Zentrum sein eigenes Protokoll entwickelt und das

entsprechend den Möglichkeiten in sein Protokoll einbaut. Aber es sind einige Patienten, bei denen diese Desensibilisierung im Vorfeld auf der Warteliste vorgenommen wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Kral. – Frau Bickel, ist das befriedigend, oder nehmen Sie es zur Kenntnis?

**Frau Bickel:** Ja, ich bin jetzt etwas verwundert. Wie ich Herrn Professor Heemann eben verstanden habe, ist quasi, wenn man nur Imlifidase geben würde, das Risiko doch sehr groß, dass man dann relativ schnell eine Abstoßungsreaktion bekommt. Sie hatten gesagt, nach fünf Tagen. Deshalb wundert es mich jetzt, dass das nur in einer Studie so gemacht wurde. Vielleicht kann der pU auch etwas dazu sagen. Es müsste sich auch in dem Transplantat Überleben widerspiegeln.

**Herr Prof. Dr. Heemann (Klinikum rechts der Isar):** Darf ich dazu Stellung nehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne.

**Herr Prof. Dr. Heemann (Klinikum rechts der Isar):** Sie können mit Imlifidase alleine ebenfalls transplantieren und haben ganz gute Ergebnisse. Das zeigen die meisten dieser Studien. Aber die besten Ergebnisse gibt es mit Desensibilisierung. Wir haben in Deutschland sicherlich nicht die Situation, dass wir auf Teufel komm raus transplantieren würden, sondern wir sind gezwungen, die optimalen Ergebnisse zu holen. Das ist aus meiner Sicht und aus Sicht der mir Bekannten mit Desensibilisierung wesentlich sinnvoller, weil die Ergebnisse einfach besser sind. Machbar ist es theoretisch auch anders.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heemann. – Ergänzung durch den pU?

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Vielleicht an der Stelle den Hinweis auf die Antikörpervermittelte Abstoßung, die in den gesamten Studien wenn, dann sehr früh auftrat und auch in einem Maße beherrschbar war, dass es durch diese sogenannte AMR in keinem Fall zu einem Transplantatverlust kam. – Das ist vielleicht noch ein wichtiger Hinweis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Halbritter. – Nachfrage dazu, Herr Kulig. – Ich habe Sie noch auf der Liste, Frau Lorenz. Wir wollen den Komplex jetzt nur abarbeiten. Herr Kulig, Fachberatung Medizin, bitte.

**Herr Kulig:** Auch nur eine kurze Nachfrage an Frau Kral: Sie erwähnten die Studie 04. Ist es die Studie 04, die dem Dossier der Nutzenbewertung beiliegt, oder ist das eine andere Studie?

**Frau Dr. Kral (Hansa Biopharma):** Es ist genau diese, die in den USA durchgeführt wurde.

**Herr Kulig:** Es ist genau diese, ja. Das wollte ich nur wissen. Gut, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, okay?

**Frau Bickel:** Ja, ich würde gleich noch eine andere Frage stellen, aber erst einmal Frau Lorenz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Lorenz, GKV-SV.

**Frau Dr. Lorenz:** Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage an Herrn Professor Heemann. Ich würde gerne wissen, ob Sie Imlifidase bereits bei Patienten angewendet haben und wenn ja, wie Ihre Erfahrungen damit sind und wie Sie das Sicherheitsprofil einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lorenz. – Herr Professor Heemann.

**Herr Prof. Dr. Heemann (Klinikum rechts der Isar):** Also, ich habe selber keine Erfahrung mit Imlifidase, aber wir haben Erfahrungen mit schwer immunkompromittierten Patienten. Das Sicherheitsprofil, das mir aus den Studien bekannt ist, das aus persönlichen Gesprächen mit den Beteiligten bekannt ist und das in Analogie zu führen ist, ist eigentlich extrem gut, muss man sagen. Da sehe ich keine großen Probleme. Man müsste erwarten, dass man, wenn man

die Antikörper in diesem Umfang herausnimmt, mehr Viren- oder ähnliche Erkrankungen hat, aber das ist bis dato nicht beschrieben. Wenn wir unsere Therapien als Vergleich nehmen, die erhebliche Immunabsorption oder Plasmaseparation, sehen wir das auch nicht. Das kommt daher, dass man Antikörper, also IVIG oder etwas Ähnliches noch zusätzlich als Schutzmaßnahme macht. Da sehe ich kein Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heemann. – Frau Lorenz, okay?

**Frau Dr. Lorenz:** Okay, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich möchte noch einmal auf die Eingangsfrage zurückkommen, die Herr Professor Hecken gestellt hat und bitte um eine Auskunft von Herrn Professor Heemann. Könnten Sie hinsichtlich der Kreuzprobenkonversion und dieser Antikörper, also dieser Donor-spezifischen Antikörper DSA, explizit noch etwas zur Patientenrelevanz sagen, weil die Fachberatung Medizin, die diese Nutzenbewertung erstellt hat, nicht von einer unmittelbaren Patientenrelevanz ausgeht?

Dann würde mich die akute Abstoßungsreaktion interessieren. Wie schätzen Sie dort die Patientenrelevanz ein, und wie wird eine akute Abstoßungsreaktion in der Praxis therapiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Heemann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Heemann (Klinikum rechts der Isar):** Lassen Sie mich vielleicht auf den letzten Punkt als erstes eingehen, weil das auch die Patientenrelevanz, glaube ich, ganz gut erklärt. Wir haben verschiedene Formen der akuten Abstoßung. Das eine ist die sogenannte hyperakute Abstoßung. Da geht es um Komplementunverträglichkeiten; die sind hier nicht gemeint. Die hat man bei der Xenotransplantation, also von einem Tier auf eine andere Tiergruppe. Die gibt es manchmal auch zwischen Menschen in Form genetischer Unklarheiten. Die spielt hier keine Rolle. Die können wir in unseren Tests auch nicht machen. Das Organ verlieren Sie innerhalb der ersten Stunden nach Transplantation, das ist die hyperakute.

Dann haben wir die Antikörper-vermittelte Abstoßung als akute Form der Abstoßung. Wenn man sie nicht wie in diesem Fall behandelt, würde es nach fünf Tagen circa zum Erliegen des Transplantates kommen; das ist der Schnitt. Ab dem fünften Tag finden Sie die T-Zell-vermittelte akute Abstoßung. Das sind die normalen Lymphozyten. Die akute Abstoßung im Sinne der T-Lymphozyten ist hier auch nicht unser Problem, weil die in der Regel mit Steroiden oder auch Antithymozytenglobulin relativ leicht zu behandeln und damit eigentlich erledigt ist.

Unser Problem ist die Antikörper-vermittelte Abstoßung. Diese ist in der ersten Phase nach Transplantation besonders dramatisch, weil wir ein Organ haben, das eine Ischämie hinter sich hat. Diese Ischämie führt zur Unterdrückung von Schutzmechanismen. Das muss man sich so vorstellen wie ein Regenschirm über dem Molekül. Das sind DAP und BAP. Diese Moleküle schützen sozusagen vor der Wirkung von Antikörpern. In der Ischämie sind sie nicht da, das heißt die erste Phase, in der ersten Woche etwa, ist eine sehr vulnerable Phase, in der die Transplantate auf Antikörper besonders aggressiv reagieren oder die Antikörper-vermittelte Abstoßung besonders aggressiv verläuft. Ist die Antikörper-vermittelte Abstoßung danach, später als sieben Tage, kann man sie eigentlich meistens mit großem Aufwand ganz gut behandeln. Innerhalb der ersten sieben Tage ist sie eigentlich nicht behandelbar. Das Organ ist verloren, von Ausnahmen einmal abgesehen. Wenn wir eine akute Antikörper-vermittelte Abstoßung nach der ersten Woche haben, wo diese Schutzmechanismen greifen, dann können wir mit Plasmaseparation arbeiten. Da wäre indiziert, eventuell noch mal Imlifidase zu geben, wobei das nicht zugelassen ist, das ist Off Label, aber das wäre möglich mit Plasmaseparation. Dann gibt es noch Rituximab,

Alemtuzumab und diverse Antikörpermöglichkeiten, die in der späteren Phase zum Tragen kommen.

Dann gibt es die chronisch humorale Abstoßung, die damit nichts zu tun hat und irgendwann im Laufe des Lebens des Transplantats nach einem oder zwei Jahren auftritt. Die kann man nach heutigem Kenntnisstand sehr schlecht behandeln. Nichtsdestotrotz: Wenn man die erste Phase überstanden hat, dann lebt das Transplantat eigentlich relativ gut. Das zeigen auch die Daten, die wir von Imlifidase kennen. Mit erheblichem Aufwand, der danach noch stattfindet, aber es geht, leben diese Organe doch eine ganze Weile, und zwar gut, deutlich besser, als wir das bisher von den Sachen kennen, die wir sonst versucht haben.

Zur Patientenrelevanz muss ich sagen: Wenn ich diese Patienten nicht transplantieren kann, sind sie an der Dialyse. Das ist die Alternative. Die Absterberate in der Dialyse ist bei Weitem höher als an der Transformation, gerade bei jüngeren Patienten. Die dürfte in etwa dem eines Lungenkarzinom-metastasierten Menschen entsprechen. Das ist bei der Transplantation doch deutlich besser, was zur Folge hat, dass es gerechtfertigt ist, diese nachgerade starke Immunsuppression durchzuführen. – Ich hoffe, ich habe Ihre Frage so halbwegs beantwortet. Wenn nicht, fragen Sie nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Mich interessieren auch die DSA, diese Donor-spezifischen Antikörper und die Kreuzprobenkonversion, wie Sie das einschätzen.

**Herr Prof. Dr. Heemann (Klinikum rechts der Isar):** Wie gesagt, das als alleiniges Qualitätskriterium zu nehmen, ist sicherlich nicht zureichend, weil wir nicht nur das Organ reinnehmen wollen und dann war's das. Es muss auch länger leben. Nur ohne diese Kreuzprobe kann ich es definitiv nicht transplantieren. Wenn ich diese Kreuzprobe eliminieren kann, dann habe ich zumindest nach dem jetzigen Status sieben Tage Zeit, und damit habe ich ein ganz gutes Transplantatüberleben. Aber nichtsdestotrotz würde ich die Desensibilisierung für wichtiger erachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heemann. – Frau Bickel, ist die Frage jetzt beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank. – Darf ich noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gern.

**Frau Bickel:** Die akute Abstoßungsreaktion, diese Phasen, die Herr Professor Heemann geschildert hat, waren sehr aufschlussreich. Was wurde in der Studie bezüglich welcher akuten Abstoßungsreaktion genau gemessen? Worum handelte es sich da?

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Die Frage gebe ich an Frau Dr. Kral weiter.

**Frau Dr. Kral (Hansa Biopharma):** Die Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen traten nach diesem Window of Opportunity, also nach diesen sieben Tagen, die von Herrn Professor Heemann bereits beschrieben wurden, auf. Wir haben eine Rate von circa einem Drittel der Patienten, die eine solche Abstoßung erlitten haben. Ich darf aber sagen, dass all diese Abstoßungen mit den zur Verfügung stehenden Mitteln, die eben sind: Steroidpuls oder Plasmaexchange oder Immunglobuline, die die gesamte Immunsuppression optimieren, und dazu kamen in manchen Fällen auch noch experimentelle Behandlungen, wie beispielsweise mit Bortezomib oder mit Eculizumab, erfolgreich therapiert wurden. Es ist infolgedessen nicht ein einziges Organ verloren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kral. – Frau Bickel Nachfrage.

**Frau Bickel:** Sie sagten, sie traten alle nach sieben Tagen auf, also vor sieben Tagen trat keine auf. Habe ich das richtig verstanden?



**Frau Dr. Kral (Hansa Biopharma):** Da müsste ich konkret in die Details gehen, aber ein Drittel sind in den ersten 30 Tagen. Ich kann es jetzt nicht konkret sagen, ich müsste nachreichen, an welchen Tagen die einzelnen aufgetreten sind. Dieser Hochrisikobereich ist mit Imlifidase gut abgedeckt, weil die Antikörper erst nach sieben Tagen wiederkommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Okay, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bekommen wir die Daten noch. – Weitere Fragen? – Frau Lorenz, bitte.

**Frau Dr. Lorenz:** Ich habe direkt dazu eine Nachfrage. Sie haben davon gesprochen, dass ein Drittel der Patienten Abstoßungen hatte. Von welchen Patienten sprechen Sie da? Sprechen Sie von allen Patienten aus allen Studien, oder sprechen Sie nur von einer Studie direkt, weil in allen Studien auch Patienten waren, die nicht die zulassungsgerechte Dosierung oder auch die Lebendspenden bekommen hatten. Also, von welchen Patienten reden wir gerade?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU, wer macht das? Wieder Frau Kral?

**Frau Dr. Kral (Hansa Biopharma):** Wir reden von der Gesamtheit der zur Zulassung eingereichten Patientenzahl. Das betrifft eine Kohorte von 46 Patienten. Von diesen sind es exakt 33 Prozent gewesen. Eine weitere Subgruppenanalyse ist auch bei diesen Zahlen sehr schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lorenz, zunächst einmal an Sie: Gibt es Nachfragen? Sonst Herr Kulig.

**Frau Dr. Lorenz:** Ja, danke, keine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Kulig, FB Med.

**Herr Kulig:** Ich habe erst einmal abgewartet. Ich hoffe, Ihre brennenden klinischen Fragen sind besprochen, weil die uns auch beschäftigt haben. Ich wollte jetzt zu der Subgruppenanalyse, was Frau Kral angesprochen hat, auf den Punkt Datengüte, Datenvollständigkeit zurückkommen, gerade weil wir in der Studie wenige Patienten haben und für uns, für die Nutzenbewertung, eine vollständige Bereitstellung der Daten relevant ist. Vor diesem Hintergrund habe ich an Sie drei Fragen, die hauptsächlich die Langzeitnachbeobachtungsstudie und die Studie 03 betreffen. Wir haben eben gehört: Natürlich ist es wichtig, die erste Reaktion zu unterdrücken, aber eigentlich für den Patienten wesentlich relevanter ist trotzdem das Langzeitüberleben des Transplantats und das Leben ohne Dialyse.

Zur Langzeitbeobachtungsstudie fehlen zumindest in der Nutzenbewertung Ergebnisse zur zulassungskonformen Dosierung 0,25 mg/kg. Deshalb die Rückfrage an Sie, an den pU: Weshalb wurden keine Auswertungen dieser Dosierung vorgenommen oder zumindest nicht vorgelegt? Das gilt insbesondere für die Teilnehmenden der Vorgängerstudie zu der Langzeitstudie S 03. Wie gesagt, wir sehen das nicht als eine Subgruppenanalyse an, sondern das ist genau die Teilpopulation der zulassungskonformen Patienten, die uns hier für die Nutzenbewertung interessiert. Da ist es für uns erst einmal unerheblich, ob man Subgruppenanalysen mit geringen Fallzahlen machen möchte, sondern wir wollen die vollständigen Daten aller zulassungskonform Behandelten sehen. – Das wäre die erste Frage. Die anderen gehen in eine ähnliche Richtung.

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Das geht an den pharmazeutischen Unternehmer?

**Herr Kulig:** Ja, genau.

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Wir würden uns gerne kurz absprechen und sind in einer Sekunde wieder da. – Ganz herzlichen Dank.

Vielleicht einleitend dazu – Sie haben es schon erwähnt: Es sind kleine Patientenzahlen, die Subgruppenanalysen sind schwierig oder nicht unbedingt sinnvoll. Was die Langzeitdaten für die zulassungskonforme Dosierung betrifft, muss man den Zeitpunkt des Datenschnitts beachten. Das bezog sich im Wesentlichen auf die Sechsmonatsdaten. Mittlerweile liegen, wie ich eingangs erwähnt habe, Daten, also eine Publikation für die Dreijahresnachverfolgung vor. Vielleicht kann Frau Dr. Kral noch intensiver in die Frage einsteigen, warum keine Langzeitdaten für die zulassungskonforme Dosierung von 0,25 mg vorliegen, falls ich das nicht zur Genüge schildern konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kral, vielleicht können Sie noch dazu ausführen. Es wäre ganz hübsch, wenn man Langzeitdaten zur zulassungskonformen Dosierung hätte. – Bitte.

**Frau Dr. Kral (Hansa Biopharma):** Für die Langzeitdaten sind alle Patienten aus den Studien 02, 03, 04 und 06 einbezogen worden, die jemals Imlifidase erhalten haben, die alle eingereicht wurden. In der nichtzulassungskonformen Dosierung wurden nur fünf Patienten aus der Studie 03 behandelt. Wir haben daraus weiter keine Differenzierung gemacht. Wir haben hinsichtlich der Sicherheit nur gesehen, dass die Patienten, die eine höhere Dosierung, also die 0,5, bekommen haben, eine höhere Rate von Infektionen hatten. Die Wirksamkeit war nicht besser und nicht schlechter.

Es wäre sicherlich sinnvoll, das noch einmal anzuschauen. In der Publikation, die wir genannt haben, haben wir eine Einkreisung bzw. Eingrenzung der Patienten in Richtung Zulassung gemacht, nämlich dass dort nur die Patienten publiziert wurden, die tatsächlich eine Kreuzprobenkonversion erhalten hatten. Das ist eigentlich eine Anpassung an die Zulassung. Leider habe ich keine Kenntnis darüber, inwiefern die Patienten mit 0,5-mg-Dosierung separat betrachtet wurden. Wir haben uns diese Patienten, die eine Kreuzprobenkonversion erhalten haben, separat angeschaut und nur diese publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Ich kann nur noch mal darauf hinweisen, weil ich die Antwort noch nicht so ganz habe nachvollziehen können. In unserer Nutzenbewertung zu den relevanten Endpunkten, also Mortalität, Transplantatverlust, Nierenfunktion – – Bis zu dieser Studie gibt es einfach keine Angaben. Mir ist, wie gesagt, noch nicht ganz klargeworden, warum das für die zulassungskonforme Dosierung nicht geliefert werden kann. Vielleicht kann das auch nachgeliefert werden. – Das ist erst einmal mein Kommentar zu Ihrer Frage.

Ich möchte noch zu zwei anderen Datenunvollständigkeiten nachfragen. Auch in dieser Nachbeobachtungsstudie schreiben Sie, dass die Vorgängerstudien, zum Beispiel die Studie S 05, erst später eingegangen sind, und dann gab es einen gewissen time lag. Trotzdem fragen wir uns: Für den Endpunkt Nierenfunktion sind Daten zum Jahr 3 angegeben, aber nicht zum Jahr 1 und 2. Wie kann es sein, dass zu Zeitpunkten, die vorher lagen, keine Daten vorhanden sind und nur zu Jahr 3?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Das würde ich auch gerne an Frau Dr. Kral übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kral.

**Frau Dr. Kral (Hansa Biopharma):** Okay. – Nach bestem Wissen und Gewissen sind die Daten ausgewertet und zusammengestellt worden. Diese Studie 14 – das ist diese Nachbeobachtungsstudie – war nicht, wie man das normalerweise macht und wir auch bei unserer im Risk-Management-Plan vorgesehenen Langzeitstudie geplant haben, schon geplant, als die anderen Studien liefen. Die wurde im Nachgang aufgesetzt. Da hatten also Patienten diese ersten Studienpunkte schon hinter sich, als sie in die Studie eingeschlossen wurden, und die Daten waren dann bei einigen Patienten unvollständig; das ist korrekt.

**Herr Kulig:** Die wurden dann einfach nicht dokumentiert und nicht aufgenommen. Okay. – Die letzte Frage meinerseits ist, wieso keine Ergebnisse zur Sicherheit in diesen Studien berichtet wurden. Gibt es dafür auch Gründe? Ich meine wieder diese Nachbeobachtungsstudie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Das geht an uns, und ich gebe direkt an Frau Dr. Kral weiter.

**Frau Dr. Kral (Hansa Biopharma):** Die Sicherheit ist in den sogenannten Feeder-Studien ausführlich dokumentiert worden – nach den sechs Monaten eine Auswertung, dann in den Jahren 2, 3, und die sollen dann bis 5 Jahre gehen. Ich denke, da gibt es wenig Relevanz zu der eigentlich 15-minütigen Therapie zu Imlifidase. Deshalb ist sie nicht in dieser Publikation aufgenommen. Wir haben die Nierenfunktion, also die Dinge, die für die Qualität des Lebens des Patienten wichtigen Daten dort enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Das ist erst mal so als Information, danke. – Ich möchte doch noch eine letzte Frage anschließen: Sie geben auch die Beobachtungszeiten in allen Studien an, im Protokoll ist ein Thema 180 Tage lang vorgesehen, auch manche Studien, also S 04, S 06, haben das. Aber ein gewisser Teil der Patienten ist nicht abgeschlossen, also sollte die Beobachtungszeit eigentlich kürzer sein. Das korrespondiert aber nicht mit den Angaben. Dann noch mal: Die Studie S 14, die Langbeobachtungsstudie, sollte fünf Jahre lang sein, haben vielleicht auch noch nicht alle Patienten, weiß ich nicht. Aber könnten Sie die tatsächlichen Beobachtungszeiten nachreichen, sodass wir für die Langzeitstudie zumindest abschätzen können, wie viele Patienten oder wie lange die Patienten im Durchschnitt tatsächlich bis jetzt beobachtet wurden?

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Das würde ich gerne übernehmen. – Bevor wir auf diese Frage eingehen, möchte ich betonen, dass die Sicherheit schon in den Studien enthalten war. In der Studie 1714 ist sicher ein ganz relevanter Punkt. Von daher wollte ich das noch mal betonen und habe die Frage insofern auch nicht gleich beantworten können. Aber das war mir wichtig.

Zu der weiterführenden Frage, die Sie jetzt gestellt haben, würde ich mich mit den Kollegen gern kurz abstimmen. Kleinen Moment. – Herr Kulig, eine kurze Rückfrage: Wir haben uns gerade nebenbei noch Gedanken über die Sicherheitsfrage gemacht, und deshalb wäre es uns wichtig, dass Sie Ihre aktuelle Frage bitte wiederholen. Es tut mir leid, das kam nicht 100-prozentig bei uns an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Wir hatten keine vollständigen Sicherheitsdaten gefunden. Sie haben eben gesagt, dass sie doch erhoben worden sind. Deshalb können wir das letztendlich nicht beurteilen. Wir haben uns nur gefragt, warum die nicht vollständig vorhanden sind. Wir haben zumindest keine entnehmen können. Mehr kann ich jetzt dazu nicht sagen, weil sie einfach für uns nicht vorlagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Halbritter.

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Einen Moment bitte. – Wir würden das gegebenenfalls nachliefern, sind aber der Meinung, dass das im Safety Report und der Studie 1714 alles vorliegt. Wir prüfen das gerne von unserer Seite noch einmal. Falls da Lücken sind, reichen wird das nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weil wir gerade über das Nachreichen sprechen, noch zwei Fragen von mir: Wir haben die RCT NCT04935177 Imlifidase versus aktuelle Behandlungsmöglichkeiten zwölf Monate. Wann werden belastbare und

bewertbare Ergebnisse aus dieser Studie vorliegen? Dann hat die EMA auch eine einarmige Studie, die 20-HMedIdS-19 beauftragt. Wie ist da der Stand? Wann gibt es da Daten, die gegebenenfalls jetzt im Rahmen – ich sage es einfach einmal voreilend – einer Befristung oder so etwas möglicherweise abgebildet werden könnten? Dann müsste eigentlich noch etwas mehr Evidenz kommen. Haben Sie da als pU schon einen Überblick?

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Ich nehme die erste Frage direkt auf, die RCT. Da gehen wir davon aus, dass in der ersten Hälfte 2024 erste Resultate vorliegen. – Das ist Punkt 1. Zum Vorliegen der Daten aus der PAES muss ich kurz rückfragen oder Frau Dr. Kral bitten, dass sie uns die Daten nennt, wann wir mit ersten Daten aus dieser Studie rechnen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kral.

**Frau Dr. Kral (Hansa Biopharma):** Die post approval efficacy study wird im dritten und vierten Quartal dieses Jahres mit den ersten Patienten beginnen, so ist es geplant und gehofft. Wir erwarten, dass wir den letzten Patienten mit dem letzten Besuch im Quartal III 2024 haben und den finalen Studienreport dann im Dezember 2025.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Jetzt habe ich Frau Schwalm und Frau Bickel. – Frau Schwalm, IQWiG, ich vermute zu Patientenzahlen.

**Frau Dr. Schwalm:** Ja, genau. Ich würde noch warten, wenn Frau Bickel noch etwas Konkretes fragt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann schlage ich vor, wir machen zuerst die Inhalte und dann die Patientenzahlen. Ich habe Sie auf dem Zettel, Frau Schwalm. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an Herrn Professor Heemann, wie Sie das Risikoprofil einschätzen bzw. wie schätzen Sie die Nebenwirkungen dieses Medikaments ein? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor.

**Herr Prof. Dr. Heemann (Klinikum rechts der Isar):** Die Antikörper sind circa eine Woche weg, das heißt, danach sind sie wieder da. Der Schutz gegen alle anderen Infektionserkrankungen ist nach einer Woche eigentlich wieder vorhanden. Das heißt, wir reden hier über ein Fenster von einer Woche, in dem irgendwelche Probleme auftauchen sollten, die direkt mit Imlifidase zu tun haben. Danach sind die Probleme, die wir sehen, irgendwelche anderen Infektionen oder Ähnliches, das, was wir üblicherweise bei schwer immunkompromittierten Patienten, die transplantiert worden sind, sehen. Da würde ich keine Änderung nehmen. Was wir aus den Studien gesehen haben, ist das, was wir in der ersten Woche sehen: eher nicht so wahnsinnig aufregend. Die Problematik sehe ich da nicht besonders.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Heemann. Das war im Prinzip auch das, was Frau Dr. Kral eben gesagt hat, als es um die Langzeitdaten ging. Sie sagten, nach zwei oder drei Jahren kann sich eigentlich, bezogen auf Sicherheit oder auf Nebenwirkungen, kein Effekt mehr von dieser Behandlung, die nach wenigen Tagen ihre abschließende segensreiche Wirkung oder auch nicht hatte und dann auch keine fortwirkenden unerwünschten Ereignisse mehr produzieren kann, dann hat sich das ausgeschliffen. So hatte ich Sie verstanden, Frau Dr. Kral, als Sie das gesagt haben. Wieso sind in den Dreijahresdaten oder nach zwei Jahren nicht die möglichen Sicherheitsdaten von diesem Wirkstoff drin? Das wird jetzt von Ihnen noch mal bestätigt. – Frau Bickel, Nachfrage oder okay?

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Schwalm, IQWiG, zu den Patientenzahlen.

**Frau Dr. Schwalm:** Vielen Dank. – Ich habe tatsächlich eine Frage zu den Patientenzahlen. Es ist so, dass der Hersteller die Patientenzahlen auf zwei Wegen berechnet hat. Sie haben eine Untergrenze auf der Basis der Patienten bestimmt, die im AM-Programm sind, und eine Obergrenze unter der Annahme, dass die aktuellen Richtlinien angepasst werden. Erst einmal: Habe ich Sie da richtig verstanden? – Meine eine Frage geht an den Kliniker: Ist es tatsächlich so, dass aktuell nur Patienten, die in diesem AM-Programm sind, für die Behandlung mit Imlifidase infrage kommen? Die zweite Frage geht an den Hersteller, ob er mir diese drei bis fünf Patienten kurz erläutern kann. Ich vermute, das ist eine Expertenschätzung, aber ich wollte nachfragen, ob Sie mir dazu noch einige Infos geben können. Aber vielleicht erst mal an den Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Heemann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Heemann (Klinikum rechts der Isar):** In der ersten Phase kann man guten Gewissens definitiv nur Patienten nehmen, die im AM-Programm sind, und zwar auch nicht alle. Das eine Programm richtet sich nach präformierten Antikörpern. Das ist so ein Panel. Wenn Sie in einem Panel stecken und 95 Prozent aller Menschen haben etwas, gegen das Sie Antikörper haben, dann sind Sie dabei. Es gibt aber durchaus die Möglichkeit, dass die 5 Prozent, die übrig bleiben, trotz allem noch da sind. Das heißt im Klartext: Wenn Sie ein Panel machen – zum Beispiel alle Personen, die Sie als potenzielle Spender testen, kommen aus Bangladesch –, werden Sie wahrscheinlich keine Antikörper finden, weil wir mit denen nichts zu tun haben. Wenn Sie also das Panel danach ausrichten, dass wir ein Eurotransplant haben, muss man sagen: Von dem einen Programm bekommen wir größenordnungsmäßig grob orientiert die Hälfte bis 70 Prozent relativ zügig transplantiert. Das kann man abschätzen, dafür gibt es eine Berechnung. Die würden für Imlifidase nicht infrage kommen.

Es geht nur um diejenigen, die selbst dann, wenn wir das AM-Programm haben, keine Chance haben, transplantiert zu werden. Damit sinkt die Zahl erheblich. Das ist maximal ein Drittel der Patienten, vermutlich weniger. Wenn wir die schon transplantiert haben, dann ist das Wachstum, also die zunehmende Zahl derer, die dann wieder auf die Warteliste kommen, nicht sonderlich hoch, weil die einfach eine Zeit brauchen, das sind Triple-Transplantierte, und, und, und. Die haben einiges hinter sich. Solche Patienten wachsen – in Anführungsstrichen – „nicht auf den Bäumen“, die sind sehr selten. Das heißt, wenn man dieses Packerl, das wir aus historischen Gründen vor uns herschieben, durchtransplantiert hat, sinkt die Zahl per se erst mal wieder ab.

Zur zweiten Frage, ob alle Patienten im AM-Programm sein müssen: Aktuell, wie gesagt, definitiv ja, aber es gibt aufgrund der Berechnung Leute, die zwar keine Panel-reaktiven Antikörper haben, aber trotzdem für uns nicht transplantiert sind. Also, die haben Antikörper, die sind nicht sonderlich hoch, aber die richten sich gegen bestimmte Strukturen unserer Spender. Das heißt, es gibt durchaus die Situation, dass Sie bei diesem Panel nicht 95 Prozent aller Menschen abgreifen, trotzdem aber die Spender, die für sie aufgrund ihrer Antikörper infrage kommen, wahnsinnig selten sind. Der Patient kommt zum Beispiel aus Bangladesch. Der braucht Antigene, die wir hier in Eurotransplant nicht haben. Wenn er dann einen von diesen Antikörpern hat, ist er zwar nicht gegen alle unempfindlich, aber das geht. Nur diese Zahl ist dann noch so viel geringer. Ich will einmal sagen, das sind extrem wenige Patienten, das ist etwas für Ordnungszwecke oder so. Das ist verschwindend gering. Also, im Grunde genommen konzentrieren wir uns hier auf 20 bis 30 Prozent der AM-Patienten, vielleicht weniger.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heemann. – Ergänzend pU? Sie waren auch angesprochen.

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Ich will das untermauern und klar einräumen, dass die Untergrenze der Patientenzahlen rein methodisch nicht abschließend abgeleitet werden kann. Wie schon vermutet: Es handelt sich dabei auch um Expertenmeinungen, die zu ähnlichen Einschätzungen gelangen, wie Herr Professor Heemann sagte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Halbritter. – Frau Schwalm, ist das für Sie hinreichend beantwortet?

**Frau Dr. Schwalm:** Ist erst mal okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann schaue ich virtuell in die Runde. Wer hat noch Fragen? – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzten 55 Minuten zusammenzufassen, zu werten, zu würdigen oder was auch immer Sie jetzt tun möchten. Wer macht das? Herr Halbritter?

**Herr Halbritter (Hansa Biopharma):** Ja. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, und auch danke an das Gremium für die angeregte Diskussion. Wir haben darüber gesprochen, dass es sich bei hochimmunisierten Transplantationspatienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender um eine sehr kleine Patientenpopulation handelt. Ich glaube, das kam sehr deutlich heraus. Es kam auch deutlich heraus, dass sich diese Patienten in einer besonders kritischen klinischen Situation befinden, da sie unter den geltenden Richtlinien wahrscheinlich kein Organangebot erhalten und damit bis zum Tod in einer belastenden Dialysebehandlung verbleiben. Bislang gab es keine zugelassenen Behandlungsoptionen für diese Patienten. Mit Imlifidase kann diesen Patienten erstmals eine Transplantation ermöglicht werden.

In der Gesamtschau liegt daher unseres Erachtens ein Zusatznutzen für Imlifidase vor; denn es deckt einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf. Als erstes und einziges Medikament wird es damit möglich, die toxischen Antikörper vorübergehend unwirksam zu machen, ein Zeitfenster für die Transplantation zu schaffen und somit Chancengleichheit bei der Allokation herzustellen und auch bisherige Benachteiligungen zu überwinden.

An der Stelle möchte ich mich noch einmal für die Diskussion bedanken. Wir haben uns sehr darüber gefreut und danke von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese zusammenfassende Bewertung. Ich bedanke mich bei allen, die Fragen gestellt haben, bei Ihnen als pU und bei Herrn Professor Heemann für Ihre Beiträge und die Beantwortung der Fragen. Wir werden selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag, und wir machen jetzt im Bereich der Onkologie weiter. Herzlichen Dank, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 10:59 Uhr