



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: (Imlifidase D-647)**

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



**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 postmortaler Spende 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 der 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 umfänglich 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 Donorspezifischen 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 Antithyozytenglobulin 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-HMedldeS-19 beauftragt. Wie ist da der Stand? Wann gibt es da Daten, die gegebenenfalls jetzt im Rahmen – ich sage es einfach einmal vorgreiflich – 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