

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Imlifidase (Idefirix®)

Hansa Biopharma AB

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Imlifidase auf Endpunktebene.....	17
Tabelle 1-10: Gesamtüberleben nach Zeitraum – Studie 17-HMedIdeS-14.....	20
Tabelle 1-11: Todes-zensiertes Transplantatüberleben nach Zeitraum – Studie 17-HMedIdeS-14.....	23
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 - Dosisgruppe 0,25 mg/kg Körpergewicht; Patient 101 (oben links), Patient 102 (oben rechts), Patient 103 (unten links), Patient 104 (unten rechts)	21
Abbildung 2: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 - Dosisgruppe 0,50 mg/kg Körpergewicht; Patient 105 (oben links), Patient 106 (oben rechts), Patient 107 (unten links), Patient 202 (unten rechts)	22

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHG	Anti-Humanglobulin
AM	<i>Acceptable Mismatch</i>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDC	<i>Complement dependent cytotoxicity</i> (Komplement-abhängige Zytotoxizität)
DSA(s)	Donor-spezifische(r) Antikörper
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
ICD	<i>International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG	Immunglobulin G
kg	Kilogramm
MFI	Mittlere Fluoreszenzintensität
mg	Milligramm
PD-Profil	Pharmakodynamisches Profil
PK-Profil	Pharmakokinetisches Profil
PZN	Pharmazentralnummer
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Hansa Biopharma AB
Anschrift:	Scheelevägen 22 P.O Box 785 SE-220 07 Lund Sweden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Hansa Biopharma AB
Anschrift:	Scheelevägen 22 P.O Box 785 SE-220 07 Lund Sweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Imlifidase
Handelsname:	Idefirix®
ATC-Code:	L04AA41
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45129
Pharmazentralnummer (PZN)	16698422 16698439
ICD-10-GM-Code	Erfolgte Registrierung zur Organtransplantation: Z75.60 In Verbindung mit der Grunderkrankung: Alle ICD-10-GM-Codes, welche zur Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste für eine Nierentransplantation führen, zum Beispiel ^a : Q61.- N18.- N03.- Und in Verbindung mit dem Nierenversagen: N17.- N18.- N19.-
Alpha-ID	1 I108950 Z75.60 ^b

a: Im deutschen DRG-System gab es im Jahr 2019 insgesamt 56 Hauptdiagnosen bei 2.449 Neuanmeldungen für die Warteliste für eine Nierentransplantation. Als Zielindikation für Imlifidase gelten alle hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Dementsprechend sind alle ICD-10-GM-Codes zur Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste für eine Nierentransplantation relevant.

^bIn Verbindung mit allen Codes die den ICD-10-GM-Codes für die Grunderkrankung und dem Nierenversagen entsprechen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Imlifidase ist indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. ^{b, c}	25.08.2020	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Anwendung von Imlifidase sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, unwahrscheinlich ist.</p> <p>c: Aktuell lautet der Zulassungstext der EMA „Die Anwendung von Idefirix sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, höchst unwahrscheinlich ist.“</p> <p>Auf Grund eines Übersetzungsfehlers von Seiten der EMA, welcher erst nach Veröffentlichung der Fachinformation entdeckt wurde, ist eine Anpassung der Formulierung in „Die Anwendung von Idefirix sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochsensibilisierte Patienten, unwahrscheinlich ist“ vorgesehen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird in allen Modulen die Formulierung der aktuellen EMA-Zulassung verwendet („hochimmunisierte Patienten, für die eine Transplantation höchst unwahrscheinlich ist“).</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Imlifidase wurde am 12. Januar 2017 durch die European Medicines Agency (EMA) nach der Richtlinie EU/3/16/1826 als Orphan Arzneimittel eingestuft. Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sieht folgende Besonderheit bei einem Orphan Drug Status vor: „Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs mit einem Umsatz unter 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den European Public Assessment Report = EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel §5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.“

Dementsprechend wurde im vorliegenden Dossier keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) definiert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung wurde auf Grundlage der bestverfügbaren klinischen Evidenz vorgenommen. Hierzu wurden alle klinischen Studien, in welchen Imlifidase Anwendung fand, basierend auf einer systematischen Literaturrecherche sowie durch Studienregistersuche identifiziert und dargestellt. Es wurden die verfügbaren Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 sowie die Beobachtungsstudien 17-HMedIdeS-13 und 17-HMedIdeS-14 für das Orphan Drug Imlifidase herangezogen. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen zum Teil bereits erfolglos versucht worden waren oder als unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Eine Vergleichsgruppe war daher in den Studien nicht anwendbar (siehe Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Anzahl Patienten (n)	Interventionen (Zahl der Patienten)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte
13-HMedIdeS-02 (Hansa Medical AB, 2015)	Offene, nicht randomisierte Dosis-Wirkungs-Studie, kein Komparator	Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 5, die eine Dialyse benötigen und auf der Warteliste für eine Nierentransplantation stehen	7	0,12-0,50 mg/kg Körpergewicht Imlifidase (7 Patienten)	Uppsala, Schweden 06/2014 – 02/2015	Kreuzproben-Konversion Sicherheit
13-HMedIdeS-03 (Hansa Medical AB, 2017)	Offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Dosisfindung	Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die für eine Transplantation vorgesehen sind und mindestens einen HLA-Antikörper mit MFI > 3.000 haben	10	0,25-0,50 mg/kg Körpergewicht Imlifidase (10 Patienten)	Zentrum 1: Uppsala, Schweden Zentrum 2: Stockholm, Schweden 06/2015 – 10/2016	DSA(s) Kreuzproben-Konversion Transplantatüberleben Abstoßungsreaktionen Nierenfunktion Sicherheit PK-Profil PD-Profil Immunogenität
14-HMedIdeS-04 (Hansa Medical AB, 2018a)	Offene exploratorische Studie der Phase I/II	Hochimmunisierte Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Endstadium, die auf eine Nierentransplantation warten und zum Zeitpunkt der Aufnahme nachweisbare Antikörper und positive Kreuzprobe(n) haben	17	0,24 mg/kg Körpergewicht Imlifidase (17 Patienten)	Los Angeles, USA 06/2015 – 06/2017	DSA(s) Kreuzproben-Konversion Abstoßungsreaktionen Transplantatüberleben Nierenfunktion Sicherheit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Anzahl Patienten (n)	Interventionen (Zahl der Patienten)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte
15-HMedIdeS-06 (Hansa Medical AB, 2018b)	Offene, nicht - randomisierte, exploratorische Phase-II-Studie	Hochimmunisierte Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Endstadium, die auf eine Nierentransplantation warten und zum Zeitpunkt der Aufnahme nachweisbare Antikörper und positive Kreuzprobe(n) haben	19	0,25-0,50 mg/kg Körpergewicht Imlifidase (19 Patienten)	Los Angeles, USA Baltimore, USA New York, USA Uppsala, Schweden Paris, Frankreich 09/2016 – 07/2018	Kreuzproben-Konversion DSA(s) Transplantatüberleben Nierenfunktion Sicherheit PK-Profil PD-Profil Immunogenität
17-HMedIdeS-13 (Hansa Medical AB, 2018c)	Retrospektive Studie zur Erfassung zusätzlicher Spender- und Empfängerdaten	Patienten, die vor der Nierentransplantation in den zwei Phase-II-Studien 13-HMedIdeS-02 und 13-HMedIdeS-03 mit HMED-Ides behandelt wurden	11	Keine Intervention, Nachbeobachtung von einem Patienten aus 13-HMedIdeS-02 (0,12 mg/kg Körpergewicht Imlifidase) und 10 Patienten aus 13-HMedIdeS-03 (0,25 - 0,50 mg/kg Körpergewicht Imlifidase)	Uppsala, Schweden 04/2018 – 05/2018	Kreuzproben-Konversion Transplantatüberleben Nierenfunktion Akute Antikörper vermittelte Abstoßungsreaktionen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Studiendesign	Population	Anzahl Patienten (n)	Interventionen (Zahl der Patienten)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte
17-HMedIdeS-14 (Hansa Medical AB, 2019)	Prospektive, beobachtende Langzeit-Follow-up-Studie	Patienten, die vor der Nierentransplantation mit Imlifidase (IdeS) behandelt wurden	35	Keine Intervention, Nachbeobachtung nach Transplantation (35 Patienten)	Los Angeles, USA Baltimore, USA New York, USA Uppsala, Schweden Stockholm, Schweden Paris, Frankreich 07/2018 – ausstehend	Transplantatüberleben Gesamtüberleben Nierenfunktion Abstoßungsreaktionen DSA(s) und Behandlung von wiederauftretenden DSA(s) Sicherheit Lebensqualität
DSA(s): Donor-spezifische(r) Antikörper; kg: Kilogramm; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; mg: Milligramm						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Hochimmunisierten Patienten wird mithilfe der Studienmedikation eine Nierentransplantation ermöglicht, was andernfalls für diese Patientenpopulation ausgeschlossen wäre. Zugleich endet mit der erfolgreichen Nierentransplantation für diese Patienten die Zeit an der Dialyse, was eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben sowie in der Lebensqualität bedeutet.

Tabelle 1-9 gibt einen Überblick über die Einschätzung des Zusatznutzens, gegliedert nach den in Modul 4 dargestellten Endpunkten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Imlifidase auf Endpunktebene

Endpunkt	Zeitpunkt nach Transplantation	Ergebnis	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
<i>Gesamtüberleben</i>	6 Monate ¹	100 % (n = 46) ²	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	1 Jahr ¹	91 % (n = 35) ^{2,3}	
	2 Jahre ¹	100 % (n = 31) ³	
	3 Jahre ¹	100 % (n = 20)	
	5 Jahre ¹	100 % (n = 1)	
<p>n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum</p> <p>1 Zeitraum nach Transplantation und jeweilige Anzahl der darin beobachteten Patienten aus Studie 17-HMedIdeS-14 (Datenschnitt: 30. September 2019)</p> <p>2 Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien (Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06)</p> <p>3 Ein eingeschriebener Patient hatte keinen Studienbesuch, aber es ist bekannt, dass er zu diesem Zeitpunkt am Leben war</p>			
Morbidität			
<i>Donor-spezifische Antikörper (DSA)</i>	6-24 Stunden	Reduktion der DSAs auf MFI-Wert ≤ 2.000 bei allen transplantierten Patienten	<i>Nicht quantifizierbar</i>
<i>Kreuzproben-Konversion</i>	6-24 Stunden	Bei allen transplantierten Patienten	<i>Nicht quantifizierbar</i>
<i>Transplantatüberleben</i>	6 Monate ¹	93 % (n = 46) ²	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	1 Jahr ¹	100 % (n = 35) ^{2,3}	
	2 Jahre ¹	100 % (n = 31) ³	
	3 Jahre ¹	85 % (n = 20)	
	5 Jahre ¹	100 % (n = 1)	
<p>n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum</p> <p>1 Zeitraum nach Transplantation und jeweilige Anzahl der darin beobachteten Patienten aus Studie 17-HMedIdeS-14 (Datenschnitt: 30. September 2019)</p> <p>2 Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien (Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06)</p> <p>3 Ein eingeschriebener Patient hatte keinen Studienbesuch, aber es ist bekannt, dass er zu diesem Zeitpunkt mit einer funktionierenden Niere am Leben war</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt nach Transplantation	Ergebnis	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Nierenfunktion (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m²)</i>	6 Monate	87 % (n = 31)	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	1 Jahr	100 % (n = 6)	
	2 Jahre	92 % (n = 13)	
	3 Jahre	94 % (n = 16)	
	5 Jahre	100 % (n = 1)	
Sicherheit			<i>Nicht quantifizierbar</i>
	Transplantierte Patienten (n = 46)	Nicht transplantierte Patienten (n = 8)	Gesamt (n = 54)
<i>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</i>	n (%)	n (%)	n (%)
\geq 1 UE	46 (100)	8 (100)	54 (100)
\geq 1 in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE	13 (28,3)	7 (87,5)	20 (37)
\geq 1 UE, die zum Studienabbruch führten	0	1 (12,5)	1 (1,9)
\geq 1 UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	2 (25,0)	2 (3,7)
Milde UEs	3 (6,5)	3 (37,5)	6 (11,1)
Moderate UEs	3 (6,5)	1 (12,5)	4 (7,4)
Schwere UEs	5 (10,9)	3 (37,5)	8 (14,8)
Lebensbedrohliche UEs	2 (4,3)	0	2 (3,7)
Tödliche UE	0	0	0
Nicht wiederhergestellte UE	17 (37,0)	3 (37,5)	20 (37)
Mit Folgeerscheinungen wiederhergestellte UE	1 (2,2)	0	1 (1,9)
Wiederhergestellte UE	46 (100)	8 (100)	54 (100)
UE mit unbekanntem Ergebnis	4 (8,7)	0	4 (7,4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Transplantierte Patienten (n = 46)	Nicht transplantierte Patienten (n = 8)	Gesamt (n = 54)
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i>	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamt	34 (73,9)	4 (50)	38 (70,4)
Abstoßungsreaktion	19 (41,3)		19 (35,2)
Harnwegsinfektion	5 (10,9)		5 (9,3)
Kreatininanstieg	5 (10,9)		5 (9,3)
Sepsis	4 (8,7)		4 (7,4)
Pneumonie	3 (6,5)	1 (12,5)	4 (7,4)
Abdominale Infektion	2 (4,3)		2 (3,7)
Verstopfung	2 (4,3)		2 (3,7)
DSAs vorhanden	2 (4,3)		2 (3,7)
Lymphozele	2 (4,3)		2 (3,7)
Toxische Nephropathie	2 (4,3)		2 (3,7)
Vena-cava-superior-Syndrom	2 (4,3)		2 (3,7)
Harnleiterobstruktion	2 (4,3)		2 (3,7)
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; DSAs: Donor-spezifische Antikörper; n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse			

Mortalität***Gesamtüberleben***

Für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität wurde das Gesamtüberleben nach der Nierentransplantation untersucht. Nach 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 (siehe Tabelle 1-10). 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Gesamtüberleben nach Zeitraum – Studie 17-HMedIdeS-14

	6 Monate (n = 46)¹	6 Monate – 1 Jahr (n = 35)²	1-2 Jahre (n = 31)²	2-3 Jahre (n = 20)	3-5 Jahre (n = 1)
Überleben	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ja	46 (100)	32 (91)	31 (100)	20 (100)	1 (100)
Nein	0	3 (9)	0	0	0

n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum
 1 Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien (Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06)
 2 Ein eingeschriebener Patient hatte keinen Studienbesuch, aber es ist bekannt, dass er zu diesem Zeitpunkt am Leben war

Morbidität***Donor-spezifische Antikörper (DSAs)***

In den vorliegenden Studien konnte gezeigt werden, 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 Studienmedikation eine Nierentransplantation zu ermöglichen, was andernfalls für diese Patientenpopulation ausgeschlossen wäre.

Abbildung 1 zeigt beispielhaft die patientenindividuellen DSA in der Dosisgruppe mit 0,25 mg/kg Körpergewicht Imlifidase und Abbildung 2 zeigt die patientenindividuellen DSA in der Dosisgruppe mit 0,50 mg/kg Körpergewicht Imlifidase aus Studie 13-HMedIdeS-03. Alle DSAs nahmen vor der Gabe von Imlifidase bis 1 Stunde nach der Gabe rasch ab und blieben bei allen Patienten bis 24 Stunden und bei den meisten Patienten bis Tag 7 niedrig. In den weiteren Studien waren die Ergebnisse ähnlich und der DSA-Spiegel erreichte zwischen 6 und 96 Stunden nach der Gabe von Imlifidase den niedrigsten Stand (siehe Modul 4 des vorliegenden Dossiers).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

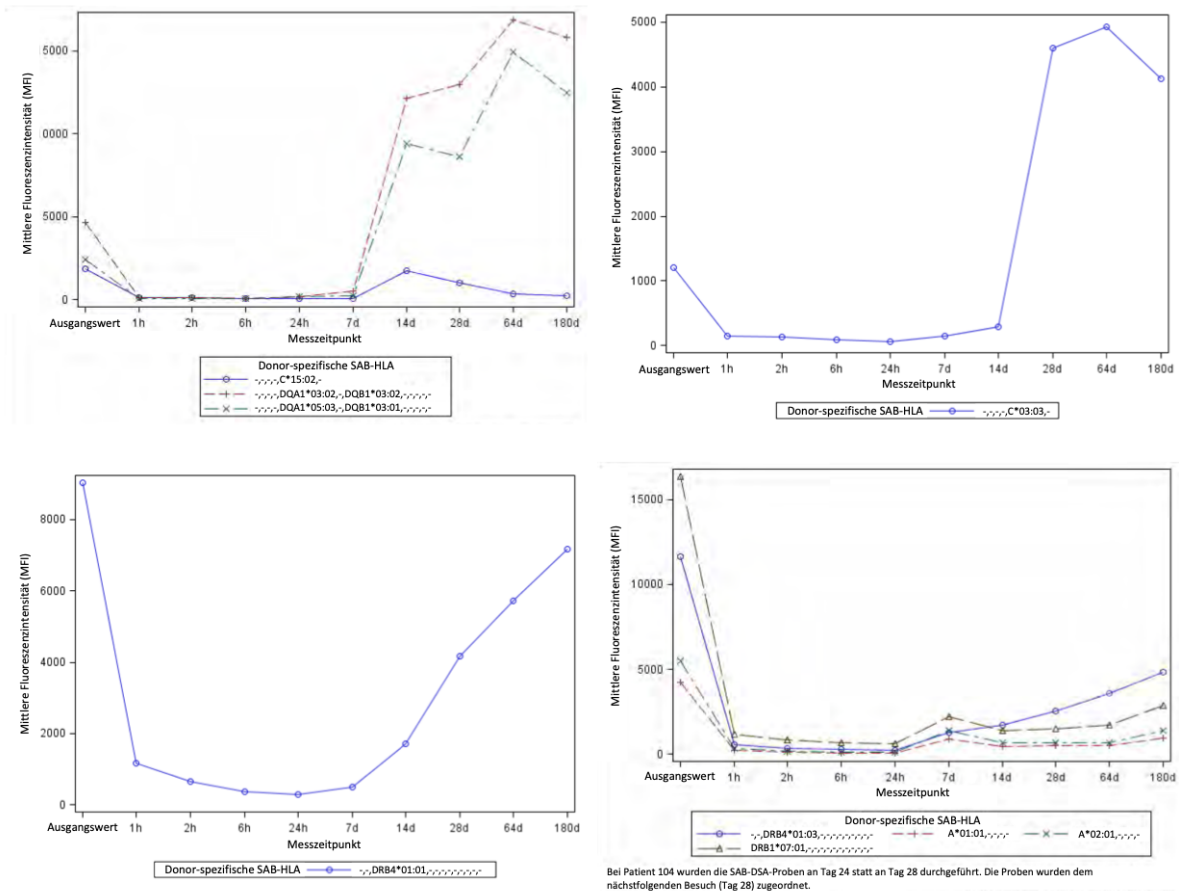


Abbildung 1: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 - Dosisgruppe 0,25 mg/kg Körpergewicht; Patient 101 (oben links), Patient 102 (oben rechts), Patient 103 (unten links), Patient 104 (unten rechts)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

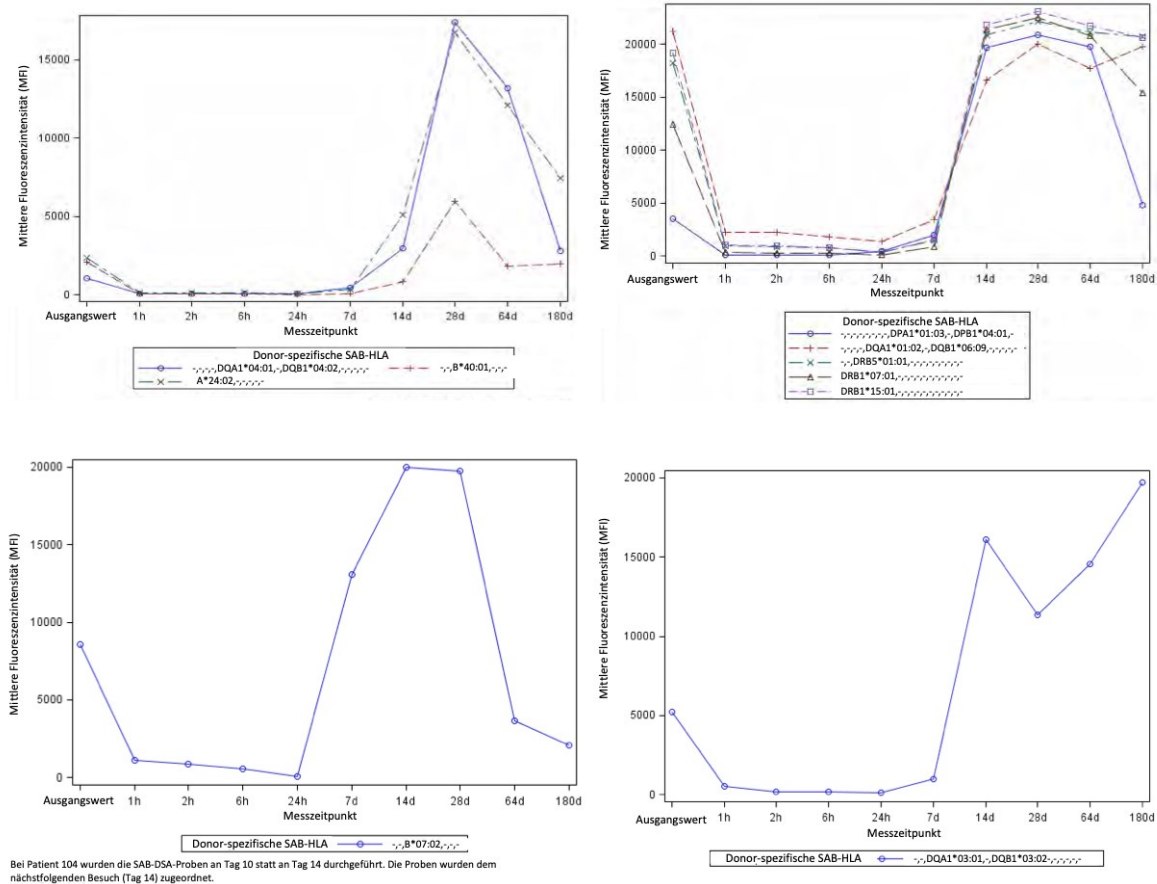


Abbildung 2: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 - Dosisgruppe 0,50 mg/kg Körpergewicht; Patient 105 (oben links), Patient 106 (oben rechts), Patient 107 (unten links), Patient 202 (unten rechts)

Kreuzproben-Konversion

Eine Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ war die Voraussetzung für eine mögliche Nierentransplantation bei den eingeschlossenen Patienten in den vorliegenden Studien. 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 und damit für diese Patienten eine Transplantation ermöglicht, die andernfalls für diese Patientenpopulation ausgeschlossen wäre.

Transplantatüberleben

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ende dieses Zeitraums ein funktionierendes Transplantat (siehe Tabelle 1-11. Ähnlich wie bei der Gesamtüberlebensrate, sprechen die guten Überlebensraten der 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.

Tabelle 1-11: Todes-zensiertes Transplantatüberleben nach Zeitraum – Studie 17-HMedIdeS-14

	6 Monate (n = 46¹)	6 Monate – 1 Jahr (n = 35²)	1-2 Jahre (n = 31²)	2-3 Jahre (n = 20)	3-5 Jahre (n = 1)
Transplantat-Überleben	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ja	43 (93)	35 (100)	31 (100)	17 (85)	1 (100)
Nein	3 (7)	0	0	3 (15)	0

1 Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien (Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06)
 2 Ein eingeschriebener Patient hatte keinen Studienbesuch, aber es ist bekannt, dass er zu diesem Zeitpunkt mit einer funktionierenden Niere am Leben war

Nierenfunktion (eGFR)

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 ≥ 30 ml/min/1,73 m². 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.

Sicherheit

In Studie 17-HMedIdeS-14 werden drei Todesfälle beschrieben, die innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten bis einem Jahr nach der Transplantation auftraten, jeweils nach Ende der Feeder-Studien und vor Beginn der Follow-up-Studie. Alle drei Todesfälle wurden als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation oder einer Nierenfunktionsstörung stehend eingestuft, sondern auf bereits vor der Nierentransplantation bestehende Begleiterkrankungen zurückgeführt.

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Imlifidase wies in allen Studien ein akzeptables Sicherheitsprofil auf: Es wurde im Allgemeinen gut vertragen, und die UEs waren im Allgemeinen mild bis moderat und waren in allen Studien ähnlich (Tabelle 1-9). Die meisten in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UEs (Auftreten bis zu 30 Tage nach der letzten Imlifidase-Dosis) traten in geringer Häufigkeit auf, oft nur bei einem Patienten. Transplantationsbedingte UEs wie verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion und Abstoßung waren weitgehend nicht vorhanden.

Alle 54 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Stadium 5) berichteten mindestens ein UE und mindestens ein in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes UE. Die Häufigkeit von UEs, die nicht behandlungsbedingt waren (d. h. > 30 Tage nach der letzten Imlifidase-Dosis im Nachbehandlungszeitraum begannen), war bei Transplantatempfängern höher (270 Ereignisse bei 46 Patienten) als bei denjenigen, die kein Transplantat erhalten haben (10 Ereignisse bei acht Patienten), aber dies ist erwartungsgemäß, da eine Nierentransplantation per se mit UEs verbunden ist.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Insgesamt 112 SUEs wurden von 38 der 54 Patienten (70 %) mit terminaler Niereninsuffizienz (Stadium 5) berichtet. Die häufigsten SUEs waren Abstoßungsreaktionen bei 19 Patienten (35 %), Harnwegsinfektion und erhöhtes Blutkreatinin bei jeweils 5 Patienten (9 %). Es ist wichtig zu betonen, dass transplantationsbedingte Ereignisse wie verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion und Transplantatabstoßung nach einer Nierentransplantation zu erwarten sind, insbesondere bei Empfängern von Organen von verstorbenen Spendern und bei Patienten, die eine zweite oder nachfolgende Transplantation erhalten. Darüber hinaus sind Harnwegsinfektionen mit der zugrundeliegenden chronischen Niereninsuffizienz assoziiert und treten bei mehr als einem Drittel der Patienten nach einer Nierentransplantation auf.

Da eine Vergleichsgruppe, wie oben beschrieben, nicht anwendbar war, ergibt sich für alle berichteten Endpunkte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Finale Begründung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Imlifidase wurde durch die EMA die besondere Bedeutung der Innovation mehrfach 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.

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 ist. Durch die Therapieoption mit Imlifidase kann eine gerechte Verteilung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nierentransplantate sichergestellt werden, ohne dass Patienten auf Grund des Grades ihrer Immunisierung diskriminiert werden.

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 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.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation, für die eine Behandlung mit Imlifidase gemäß Zulassung infrage kommt, umfasst alle erwachsenen, hochimmunisierten Patienten, die auf der Warteliste für eine Nierentransplantation sind und die aufgrund ihres breiten Anti-HLA-Antikörperprofils wahrscheinlich kein kompatibles Nierentransplantat erhalten werden. Diese Patienten haben keinen kompatiblen Lebendspender. Außerdem besteht bei diesen Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit einer positiven Kreuzprobe im Falle eines verfügbaren Nierentransplantats aus postmortalen Spende.

Eine bedeutende Anzahl von Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation ist immunisiert. Die bevorzugte Option für immunisierte Patienten ist die Transplantation im Rahmen der verfügbaren Nierenzuweisungssysteme, einschließlich der Priorisierungsprogramme. Diese Zuweisungsstrategien erzeugen jedoch eine Teilpopulation von hoch immunisierten Patienten, die auf der Warteliste bleiben, aber aufgrund einer hohen Wahrscheinlichkeit einer positiven Kreuzprobe kaum ein Organangebot erhalten werden. Die Wahrscheinlichkeit wird durch den Donor Frequency Calculator von Eurotransplant berechnet.

In den aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer und den Richtlinien von Eurotransplant wird eine Organallokation bei dem Vorhandensein einer positiven Kreuzprobe ausgeschlossen. Im Rahmen des Acceptable-Mismatch (AM)-Programms ist eine Allokation ohne vorherige Kreuzprobe im Spenderzentrum möglich. Jedoch wird bei Eurotransplant ein Abgleich der akzeptierten und nicht akzeptierten Antigene vorgenommen. Diese können nach Abstimmung mit Eurotransplant angepasst werden, wodurch eine Allokation auch bei hochimmunisierten Patienten mit einer potenziell positiven Kreuzprobe möglich wird. In diesem Rahmen wäre eine Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase möglich.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Unter den geltenden Richtlinien zur Allokation von Nierentransplantaten aus postmortalen Spende haben hochimmunisierten Patienten aufgrund Donor-spezifischer Antikörper (DSA) eine geringe Wahrscheinlichkeit ein kompatibles Spenderorgan zu erhalten. Eine Transplantation trotz dem Vorhandensein von DSAs würde mit einem erhöhten Risiko einer AMR einhergehen. Eine Weiterführung der Dialysebehandlung anstelle einer Transplantation ist mit einer geringeren Lebensqualität und einer geringeren Überlebensrate assoziiert. Für Patienten in dieser schwierigen klinischen Situation ist eine geeignete Desensibilisierungsbehandlung die einzige Möglichkeit eine Nierentransplantation zu erhalten. Alle Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, auch hochimmunisierte Patienten, sollten nach dem Grundsatz der Chancengleichheit die Möglichkeit haben von einer Nierentransplantation zu profitieren.

Bislang wird bei hochimmunisierten Patienten kontinuierlich die Kompatibilität und DSAs gegenüber verfügbaren Spenderorganen geprüft. Bei Definition von akzeptierten Antigenen besteht für einen kleinen Teil der Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation die Möglichkeit zur Aufnahme in das AM-Programm. Auch bei diesen Patienten geht es darum eine größtmögliche Kompatibilität zu erreichen. Die Kriterien hierfür sind in dem Manual von Eurotransplant hinterlegt. Wird ein geeigneter Spender identifiziert wird zusätzlich die Immunsuppression intensiviert, um eine Transplantation trotz der hohen Immunisierung zu ermöglichen. Für hochimmunisierte Patienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender gibt es bislang keine Transplantationsmöglichkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten	3 bis 69
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten	Erwachsene Nierentransplantationspatienten	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	3 bis 69
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Untere Grenze – Allokation über das AM-Programm unter den aktuellen Richtlinien

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 nicht angezeigt. Dementsprechend kann Imlifidase nur im Rahmen des AM-Programms bei einer, in Rücksprache mit Eurotransplant, vorgenommenen Anpassung der akzeptierten Antigene eingesetzt werden. Es wird davon ausgegangen, dass Imlifidase unter den geltenden Richtlinien der Bundesärztekammer in Deutschland lediglich bei 3-5 Patienten im Jahr 2021 angewandt werden wird.

Obere Grenze – Im Falle einer Anpassung der Richtlinie

Es ist zu erwarten, dass die Aktualisierung der Richtlinien durch die neue Therapieoption mit Imlifidase diskutiert werden wird. Sollten die Richtlinien angepasst werden und eine Transplantation nach erfolgreicher Konversion der Kreuzprobe von positiv in negativ für das Anwendungsgebiet von Imlifidase regelhaft möglich sein, erweitert sich die Zielpopulation auch auf Patienten außerhalb des AM-Programms. Als Obergrenze werden die jährlich erwarteten Patienten im Jahr 2021 beschrieben.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten	428.517,36 €
		– 854.537,36 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Behandlung mit Imlifidase erfolgt mittels einer Einmalgabe.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Die Behandlung sollte von Fachärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung im Umgang mit einer immunsuppressiven Therapie und immunisierten Nierentransplantationspatienten verfügen. Imlifidase darf nur in Krankenhäusern angewendet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Imlifidase sollte im Kühlschrank gelagert werden (2 – 8 °C). Imlifidase sollte nicht eingefroren werden. Es sollte in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch nach Rekonstitution und Verdünnung wurde in diesem Zeitraum für 24 Stunden bei 2 - 8 °C und für 4 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Eine Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis verabreicht werden. Nach der Behandlung mit Imlifidase sollte die Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ vor der Transplantation bestätigt werden. Es sollte eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und Antihistaminika entsprechend der Routine des Transplantationszentrums verabreicht werden, um das Risiko von Infusionsreaktionen zu verringern. Da Infektionen der Atemwege die häufigsten Infektionen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie sind, sollten für 4 Wochen prophylaktisch orale Antibiotika, die die Erreger von Atemwegsinfektionen abdecken, zum Therapiestandard hinzugefügt werden. Patienten, die mit Imlifidase behandelt werden, sollten zusätzlich eine Standardinduktionstherapie zur T-Zell-Depletion und gegebenenfalls auch zur B-Zell-Depletion erhalten, d. h. Imlifidase ersetzt nicht die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Standardtherapie. Imlifidase ist nur zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung vorgesehen. Die gesamte, vollständig verdünnte Infusion sollte über einen Zeitraum von 15 Minuten verabreicht werden.

Bestätigung der Kreuzproben Konversion

Jede Klinik sollte ihr Standardprotokoll zur Bestätigung der Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ anwenden. Wenn ein Komplement-abhängiger Zytotoxizitäts (CDC)-Kreuzproben-Test verwendet wird, muss Folgendes berücksichtigt werden, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden: IgM muss inaktiviert werden, um die zytotoxische Kapazität von IgG spezifisch beurteilen zu können. Die Verwendung eines Anti-Humanglobulin (AHG)-Schrittes sollte vermieden werden.

Ältere Patienten

Daten zur Anwendung bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, sind begrenzt, aber es gibt keine Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imlifidase bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.