

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Imlifidase (Idefirix®)*

Hansa Biopharma AB

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	10

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Spaltung von IgG durch Imlifidase. Quelle: Eigene Darstellung, in Anlehnung an Vindebroy et al. (2013), Jordan et al. (2017).....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	<i>Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i> (Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
AMR	<i>Antibody-mediated rejection</i> (Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDC	<i>Complement dependent cytotoxicity</i> (Komplement-abhängige Zytotoxizität)
DSA(s)	Donor-spezifische(r) Antikörper
Fc-Fragment	Kristallisierbares Fragment
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IgG	Immunoglobulin G
PZN	Pharmazentralnummer
scIgG	<i>Single chain immunoglobulin</i>

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Imlifidase</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Idefirix®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA41</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16698422	EU/1/20/1471/001	11 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Stück à 11 mg
16698439	EU/1/20/1471/002	11 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	2 Stück à 11 mg

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Imlifidase ist indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Die Anwendung von Imlifidase sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, höchst unwahrscheinlich ist (European Medicines Agency, 2020).

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. Im vorliegenden Dossier wird in allen Modulen die Formulierung der aktuellen EMA-Zulassung verwendet („hochimmunisierte Patienten, für die eine Transplantation höchst unwahrscheinlich ist“).

#### ***Wirkstoff und Zusammensetzung***

Imlifidase (Idefirix<sup>®</sup>) ist eine extrazelluläre 35-kDa-Cysteinprotease, die von *Streptococcus pyogenes* produziert wird (von Pawel-Rammingen et al., 2002). *Streptococcus pyogenes* ist ein Erreger, welcher zur Vermeidung der Erkennung durch spezifische, opsonisierende Antikörper, Immunglobuline durch Ig-Pro-Teaser abbaut. Hierfür verwendet *Streptococcus pyogenes* ein stark spezifisches Immunglobulin G (IgG)-abbauendes Enzym: Imlifidase (Lei et al., 2001, von Pawel-Rammingen et al., 2002, Cunningham, 2000).

Idefirix<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Imlifidase ist als einzige zugelassene Therapieoption in der Lage, durch Spaltung humaner IgG Unterklassen eine Desensibilisierung von spenderspezifischen Antikörpern (DSAs) zu bewirken. Somit ist es möglich hochimmunisierte Patienten mit positiver Kreuzprobe gegenüber einem Organ eines verstorbenen Spenders erfolgreich zu transplantieren (Lorant et al., 2018).

### ***Serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe)***

Nach den „Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG“ der Bundesärztekammer aus dem Jahr 2015 dient die Kreuzprobe der Erkennung von Unverträglichkeiten eines Spenderorgans mit den Gewebemerkmale des potentiellen Empfängers. Eine Kreuzprobe muss zur immunologischen Diagnostik vor einer Nierentransplantation durchgeführt werden um die Gewebeverträglichkeit zwischen Spenderorgan und Empfänger zu überprüfen und evtl. vorhandene Antikörper gegen die Gewebemerkmale des Spenderorgans zu detektieren (Bundesärztekammer, 2013).

### ***Wirkmechanismus von Imlifidase***

Eine Sensibilisierung gegen spenderspezifische Anti-HLA-Antikörper, die spezifisch für  $\geq 1$  HLA-Allele des Organspenders vor der Transplantation sind, wurde mit schlechten Transplantationsergebnissen und in vielen Fällen mit Transplantatverlust durch hyperakute Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion (engl. Antibody-mediated rejection = AMR) in Verbindung gebracht (Patel and Terasaki, 1969, Garces et al., 2017). Imlifidase kann eine Desensibilisierung von spenderspezifischen Antikörpern bewirken, indem das Enzym opsonisierende IgG-Antikörper, die an die Bakterienoberfläche gebunden sind, inaktiviert. Dies ermöglicht die Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ und kann somit einer hyperakuten AMR vorbeugen (European Medicines Agency, 2020, von Pawel-Rammingen et al., 2002, von Pawel-Rammingen et al., 2002).

Wie in Abbildung 1 beschrieben, spaltet Imlifidase in einem zweistufigen Prozess spezifisch IgG-Moleküle in der unteren Scharnierregion der schweren Kette (Vincentis et al., 2004, Wenig et al., 2004, Johansson et al., 2008, Ryan et al., 2008):

1. Zunächst wird IgG in einzelgespaltenes IgG (engl. Single chain immunoglobulin = scIgG) abgebaut, wobei 1 der 2 schweren IgG-Ketten durchtrennt wird. Neben dem scIgG entsteht bei der Spaltung  $\frac{1}{2}$ Fc-Fragment. Die Spaltung der ersten schweren Kette von IgG inaktiviert die IgG-Effektorfunktionen (Vindebro et al., 2013).
2. Obwohl die IgG-Effektorfunktionen nach der Einzelkettenspaltung wirksam gehemmt sind, ist die langsamer ablaufende zweite Kettenspaltung ein wichtiger Schritt für die Streptokokken-Pathogenese. Bei der Spaltung der zweiten schweren Kette im Molekül entstehen 1 F(ab')<sub>2</sub>-Fragment. Über beide Schritte hinweg entsteht zusätzlich 1 homodimeres Fc-Fragment (Lorant et al., 2018, Vindebro et al., 2013). Die bei der zweiten Kettenspaltung entstehenden Fc-Fragmente können Neutrophile primen und hemmen (Vindebro et al., 2013).

Imlifidase spaltet wirksam humanes IgG inklusive der vier Unterklassen des humanen IgGs. Bei der spezifischen Reaktion von Imlifidase werden keine anderen Immunoglobine gespalten (Winstedt et al., 2015, von Pawel-Rammingen et al., 2002, von Pawel-Rammingen et al., 2002). Die Spaltung von IgG führt zur Eliminierung der Fc-abhängigen Effektorfunktionen, einschließlich der Komplement-abhängige Zytotoxizität (Complement dependent cytotoxicity

= CDC) und der Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (engl. Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity = ADCC) (European Medicines Agency, 2020). Indem Imlifidase den gesamten IgG Pool spaltet, reduziert es den DSA-Spiegel und ermöglicht so die Nierentransplantation (Winstedt et al., 2015, Jordan et al., 2017).

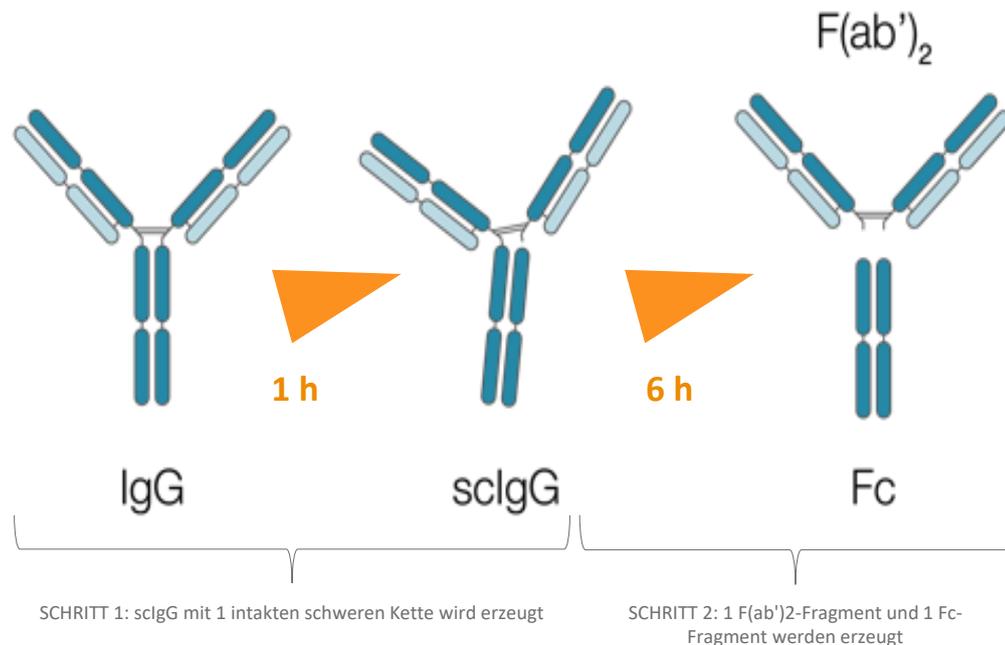


Abbildung 1: Spaltung von IgG durch Imlifidase. Quelle: Eigene Darstellung, in Anlehnung an Vindebro et al. (2013), Jordan et al. (2017)

Derzeit gibt es keine zugelassene Therapieoption zur Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Imlifidase ist indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.	Ja	25.08.2020	A
<p>a: Fortlaufende 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>			

Imlifidase wurde am 12. Januar 2017 durch die European Medicines Agency (EMA) nach der Direktive EU/3/16/1826 als Orphan Arzneimittel eingestuft. Des Weiteren wurde Imlifidase als geeignet für das PRIME-Programm eingestuft. Dieses Programm wurde von der EMA initiiert, um vielversprechende Therapieoptionen in Indikationen mit einem besonders hohen medizinischen Bedarf in besonderem Maße zu fördern. Die Förderung umfasst eine enge Kooperation und einen ständigen Dialog zwischen der EMA und dem pharmazeutischen Unternehmer. Als Begründung für die Aufnahme in das PRIME-Programm führt die EMA an, dass ein neuer effektiver Ansatz für die Behandlung hochimmunisierter Patienten benötigt wird, welche aktuell keine Möglichkeit haben eine Nierentransplantation zu erhalten. Außerdem verweist die EMA auf die klinischen Ergebnisse der Studien mit Imlifidase, welche belegen, dass das Arzneimittel eine signifikante Reduktion der DSAs bereits in den ersten Stunden nach der Applikation bewirkt. Damit ist Imlifidase einer von sehr wenigen im Jahr 2020 zugelassenen Wirkstoffen, welchem eine „PRIME-Klassifizierung“ zugesprochen wurde. Neben dieser Klassifizierung wurde Imlifidase von der EMA als „Outstanding Contribution to Public Health (zu Deutsch: Herausragende Bedeutung für die öffentliche Gesundheit)“ hervorgehoben. Imlifidase ist das einzige so ausgezeichnete Präparat in der Kategorie Immunologie/ Rheumatologie / Transplantation. Neben Imlifidase gehören hierzu beispielsweise Zolgensma<sup>®</sup>, die Kombination aus Zabdeno<sup>®</sup> und Mvabea<sup>®</sup> sowie Kafrio<sup>®</sup>.

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Imlifidase (Idefirix<sup>®</sup>)-EPAR Produktinformation entnommen (European Medicines Agency, 2020).

## 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

nicht zutreffend

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Imlifidase (Idefirix®) beruht auf den angegebenen wissenschaftlichen Publikationen und auf Informationen aus Unterlagen des Herstellers (z.B. regulatorische Dokumente).

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BUNDESÄRZTEKAMMER. 2013. *Richtlinien der Bundesärztekammer für die Wartelistenführung und die Organvermittlung in der Nierentransplantation nach § 16 Abs. 2 S. 1 Nr. 2 u. 5 TPG* [Online]. Available: <https://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/richtlinien-fuer-die-wartelistenuehrung-und-die-organvermittlung/> [Accessed 01.12.2020].
2. CUNNINGHAM, M. W. 2000. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical microbiology reviews*, 13, 470-511.

3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020. *Idefirix: EPAR - Product Information* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix> [Accessed 09.09.2020].
4. GARCES, J. C., GIUSTI, S., STAFFELD-COIT, C., BOHORQUEZ, H., COHEN, A. J. & LOSS, G. E. 2017. Antibody-mediated rejection: a review. *Ochsner Journal*, 17, 46-55.
5. JOHANSSON, B. P., SHANNON, O. & BJÖRCK, L. 2008. IdeS: a bacterial proteolytic enzyme with therapeutic potential. *PLoS one*, 3, e1692.
6. JORDAN, S. C., LORANT, T., CHOI, J., KJELLMAN, C., WINSTEDT, L., BENGTSSON, M., ZHANG, X., EICH, T., TOYODA, M., ERIKSSON, B.-M., GE, S., PENG, A., JÄRNUM, S., WOOD, K. J., LUNDGREN, T., WENNERBERG, L., BÄCKMAN, L., LARSSON, E., VILICANA, R., KAHWAJI, J., LOUIE, S., KANG, A., HAAS, M., NAST, C., VO, A. & TUFVESON, G. 2017. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 377, 442-453.
7. LEI, B., DELEO, F. R., HOE, N. P., GRAHAM, M. R., MACKIE, S. M., COLE, R. L., LIU, M., HILL, H. R., LOW, D. E. & FEDERLE, M. J. 2001. Evasion of human innate and acquired immunity by a bacterial homolog of CD11b that inhibits opsonophagocytosis. *Nature medicine*, 7, 1298-1305.
8. LORANT, T., BENGTSSON, M., EICH, T., ERIKSSON, B. M., WINSTEDT, L., JÄRNUM, S., STENBERG, Y., ROBERTSON, A. K., MOSÉN, K. & BJÖRCK, L. 2018. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients. *American Journal of Transplantation*, 18, 2752-2762.
9. PATEL, R. & TERASAKI, P. I. 1969. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 280, 735-739.
10. RYAN, M. H., PETRONE, D., NEMETH, J. F., BARNATHAN, E., BJÖRCK, L. & JORDAN, R. E. 2008. Proteolysis of purified IgGs by human and bacterial enzymes in vitro and the detection of specific proteolytic fragments of endogenous IgG in rheumatoid synovial fluid. *Molecular immunology*, 45, 1837-1846.
11. VINCENTS, B., VON PAWEL-RAMMINGEN, U., BJÖRCK, L. & ABRAHAMSON, M. 2004. Enzymatic characterization of the streptococcal endopeptidase, IdeS, reveals that it is a cysteine protease with strict specificity for IgG cleavage due to exosite binding. *Biochemistry*, 43, 15540-15549.
12. VINDEBRO, R., SPOERRY, C. & VON PAWEL-RAMMINGEN, U. 2013. Rapid IgG heavy chain cleavage by the streptococcal IgG endopeptidase IdeS is mediated by IdeS monomers and is not due to enzyme dimerization. *FEBS letters*, 587, 1818-1822.
13. VON PAWEL-RAMMINGEN, U., JOHANSSON, B. P., TAPPER, H. & BJÖRCK, L. 2002. Streptococcus pyogenes and phagocytic killing. *Nature medicine*, 8, 1044-1045.
14. VON PAWEL-RAMMINGEN, U., JOHANSSON, B. P. & BJÖRCK, L. 2002. IdeS, a novel streptococcal cysteine proteinase with unique specificity for immunoglobulin G. *The EMBO journal*, 21, 1607-1615.
15. WENIG, K., CHATWELL, L., VON PAWEL-RAMMINGEN, U., BJÖRCK, L., HUBER, R. & SONDERMANN, P. 2004. Structure of the streptococcal endopeptidase IdeS, a cysteine proteinase with strict specificity for IgG. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 17371-17376.
16. WINSTEDT, L., JÄRNUM, S., NORDAHL, E. A., OLSSON, A., RUNSTRÖM, A., BOCKERMANN, R., KARLSSON, C., MALMSTRÖM, J., PALMGREN, G. S. &

MALMQVIST, U. 2015. Complete removal of extracellular IgG antibodies in a randomized dose-escalation phase I study with the bacterial enzyme IdeS—a novel therapeutic opportunity. *PLoS One*, 10, e0132011.