

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Imlifidase (Idefirix®)*

Hansa Biopharma AB

### **Modul 3A**

*Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen  
Nierentransplantationspatienten*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 15.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	87

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Allokationsreihenfolge bei der Vergabe von Angeboten zur Nierentransplantation .....	17
Tabelle 3-2: Blutgruppenkompatibilität zur Verteilung der Spenderorgane.....	17
Tabelle 3-3: Blutgruppenkompatibilität bei hochimmunisierten Patienten .....	21
Tabelle 3-4: Experimentelle Verfahren zur Desensibilisierungsbehandlung hochimmunisierter Nierentransplantationspatienten, welche in der Literatur diskutiert werden, nach Expertenmeinungen jedoch in Deutschland nur in seltenen Fällen bei dem Vorhandensein eines Lebendspenders Anwendung finden.....	29
Tabelle 3-5: Häufigste ICD-Codes zur Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste für eine Nierentransplantation, basierend auf Deutsche Stiftung Organspende (2020).....	34
Tabelle 3-6: Neuaufnahme auf die Warteliste in Deutschland nach Organ, basierend auf Eurotransplant (2020f) .....	35
Tabelle 3-7: Warteliste zum Jahresende in Deutschland nach Organ, basierend auf Eurotransplant (2020b).....	36
Tabelle 3-8: Aktive Warteliste für eine Nierentransplantation zum Jahresende in Deutschland nach Grad der Immunisierung, basierend auf Eurotransplant (2020a) .....	36
Tabelle 3-9: Nierentransplantationen zum Jahresende in Deutschland nach Art der Spende, basierend auf Eurotransplant (2020c).....	37
Tabelle 3-10: Schritt 1 – Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation in Deutschland zum Ende des Jahres, basierend auf Eurotransplant (2020b), Eurotransplant (2020a) .....	40
Tabelle 3-11: Schritt 2 – Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation in Deutschland zum Ende des Jahres, basierend auf .....	42
Tabelle 3-12: Schritt 3 - Erwachsene, hochimmunisierten Patienten, welche neu auf die Warteliste aufgenommen werden, basierend auf Eurotransplant (2020a) .....	43
Tabelle 3-13: Schritt 4 - Erwachsene, hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste pro Jahr, basierend auf Eurotransplant (2020a).....	44
Tabelle 3-14: Schritt 5 - Erwachsene, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist, basierend auf Eurotransplant (2020a) .....	45
Tabelle 3-15: Schritt 6 – Wahrscheinlichkeit ein Angebot aus postmortaler Spende zu erhalten, basierend auf Eurotransplant (2020a).....	46
Tabelle 3-16: Schritt 7 - Hochimmunisierte Patienten, welche eine positive Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender haben und für eine Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase angezeigt sind, basierend auf Eurotransplant (2020a).....	47
Tabelle 3-17: Zusammenfassung Schritt 1-7 – Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Imlifidase Eurotransplant (2020a).....	48

Tabelle 3-18: Prävalenz Neuaufnahmen auf die Warteliste und Nierentransplantationen in Deutschland, Hochrechnung bis 2025.....	50
Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	51
Tabelle 3-20: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	52
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patienten (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient in Packungen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	70
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	72
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP .....	84
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	86

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Vereinfachter Patientenpfad hochimmunisierter Nierentransplantationspatienten .....	12
Abbildung 3-2: Prognose der chronischen Nierenkrankheit nach GFR und Albuminurie-Kategorien. Basierend auf Eknayan et al. (2013) .....	14
Abbildung 3-3: Nierentransplantat-Überlebensrate nach Diagnose einer cAMR. Quelle: Redfield et al. (2016).....	23
Abbildung 3-4: Aktueller Behandlungspfad hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Quelle: Eigene Darstellung .....	26
Abbildung 3-5: Transplantationsoptionen für hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation in Deutschland, basierend auf Symposium Buttle (2020) .....	28
Abbildung 3-6: Behandlungspfad hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation unter Einsatz von Imlifidase. Quelle: Eigene Darstellung .....	32
Abbildung 3-7: Patienten auf der Warteliste ausschließlich für eine Nierentransplantation in Deutschland und Anteil der hochimmunisierten Patienten basierend auf Eurotransplant (2020a) .....	37
Abbildung 3-8: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Imlifidase.....	38
Abbildung 3-9: Anzahl der OPS-Codierung 5-555 Nierentransplantation nach Altersgruppen in Deutschland in 2018. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an DESTATIS Statistisches Bundesamt (2019).....	41

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM	<i>Acceptable Mismatch</i>
AMR	<i>Antibody-mediated rejection</i> (Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
cAMR	<i>Chronic antibody-mediated rejection</i> (chronische Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion)
CKD	<i>Chronic kidney disease</i> (chronische Nierenkrankheit)
cPRA	<i>calculated panel reactive antibody level</i> (berechnete panel-reaktive Antikörper)
DSA(s)	Donor-spezifische(r) Antikörper
DSO	Deutsche Stiftung Organspende
ELISA	Enzym-Immunoassay
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ETKAS	<i>Eurotransplant Kidney Allocation System</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HU	<i>High Urgency</i> (hohe Dringlichkeit)
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IVIg	Intravenöses Immunglobulin
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
kg	Kilogramm
mg	Milligramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i> (Haupthistokompatibilitätskomplex)
PAES	<i>Post-Authorisation Efficacy Study</i>
PRA	panel-reaktive Antikörper
PSUR	<i>Periodic Safety Update Reports</i> (regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
rATG	Anti-Thymocyten-Globulin vom Kaninchen
RMP	Risikomanagement-Plan
TMA	thrombotische Mikroangiopathie
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
ZE	Zusatzentgelte
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

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, 2020b).

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“).

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 G-BAs 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 GBV V). 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 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 Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)

Wie bereits ausgeführt, wurde Imlifidase am 12. Januar 2017 ein Orphan-Drug Status von der EMA zugesprochen (European Medicines Agency, 2020a). Dementsprechend wurde im vorliegenden Dossier keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) definiert.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Im vorliegenden Dossier wird keine ZVT definiert.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine*

*Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Richtlinien zur Nutzenbewertung bei Orphan Drugs wurden der Verfahrensordnung des G-BAs zu Orphan Drugs entnommen.

Die Bewertung von Imlifidase durch die EMA wurde dem Assessment Report (EMA/H/C/004849/0000) entnommen.

Die Indikation wurde der EPAR Produktinformation entnommen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020a. *Idefirix - Assessment report - Procedure No.* EMEA/H/C/004849/0000 [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Accessed 01.11.2020].
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020b. *Idefirix: EPAR - Product Information* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix> [Accessed 28.01.2021].
3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020. *Verfahrensordnung* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/> [Accessed 01.12.2020].

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von 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).

Für die Definition der Zielpopulation, welche für eine Behandlung mit Imlifidase in Frage kommen, müssen mehrere Abgrenzungen vorgenommen werden. Abbildung 3-1 fasst einen vereinfachten Patientenpfad hochimmunisierter Nierentransplantationspatienten zusammen. Basierend auf diesem Patientenpfad werden die folgenden Fragen erläutert:

1. Welche zugrunde liegenden Erkrankungen indizieren eine Nierentransplantation?
2. Welche Therapieoptionen können bei einem Nierenversagen eingesetzt werden?
3. Wie werden hochimmunisierte Patienten definiert und welche Auswirkung hat eine Immunisierung auf die Wahrscheinlichkeit ein Angebot für eine Nierentransplantation zu erhalten?
4. Welche besonderen Regelungen zur Organallokation bestehen für hochimmunisierte Patienten?
5. Welche besonderen Risiken bestehen bei einer Transplantation bei hochimmunisierten Patienten?
6. Für welche hochimmunisierte Patienten kommt eine Desensibilisierungsbehandlung in Frage?

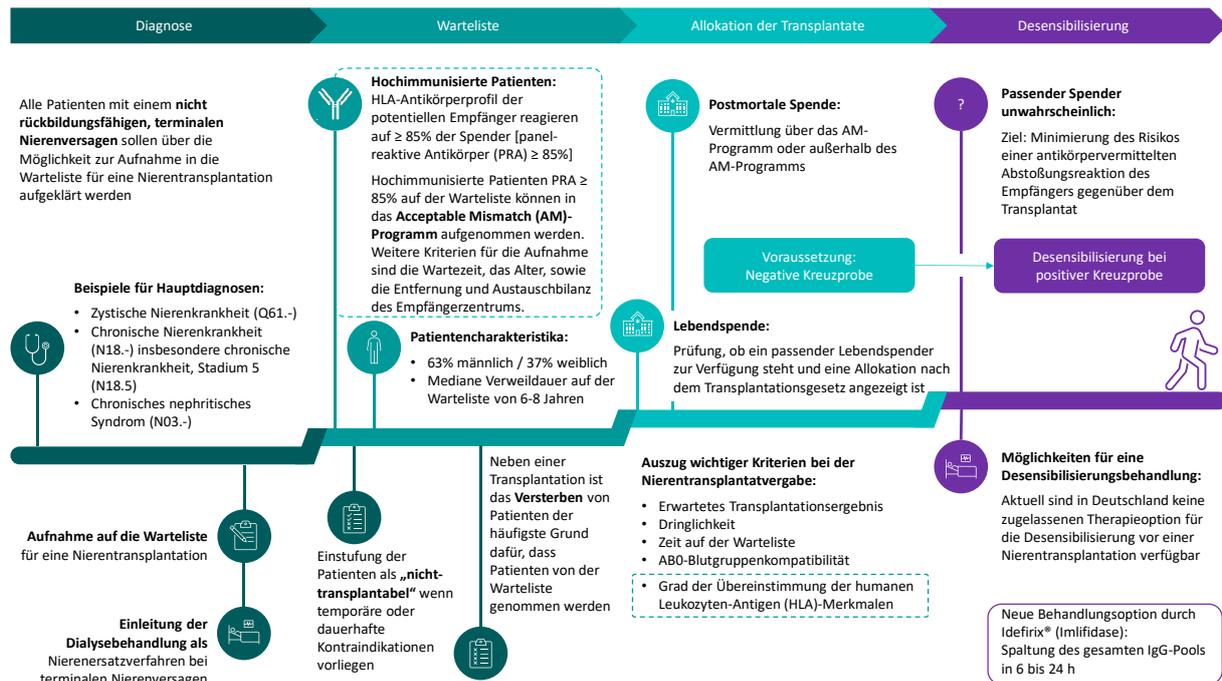


Abbildung 3-1: Vereinfachter Patientenpfad hochimmunisierter Nierentransplantationspatienten

### Indikation für eine Nierentransplantation

Alle Patienten mit einem terminalen, nicht rückbildungsfähigen Nierenversagen sollen über die Möglichkeit zur Aufnahme auf die Warteliste für eine Nierentransplantation aufgeklärt werden (Bundesärztekammer, 2013). Verschiedene Ursachen können zu einem terminalen Nierenversagen führen. Im Jahr 2019 gab es in Deutschland 56 Hauptdiagnosen, welche zu einer Neuaufnahme von Patienten auf die Warteliste für eine Nierentransplantation geführt haben. In Deutschland zählen die zystische Nierenkrankheit, die chronische Nierenkrankheit (engl. Chronic kidney disease = CKD) und das chronische nephritische Syndrom zu den häufigsten Diagnosen welche zu einer Aufnahme auf die Warteliste für eine Nierentransplantation führen (Deutsche Stiftung Organspende, 2020). Kontraindikationen für eine Nierentransplantation können sich anhaltend oder vorübergehend aus allen Befunden, Erkrankungen oder Umständen ergeben, die das Operationsrisiko erheblich erhöhen oder den längerfristigen Erfolg der Transplantation in Frage stellen (Bundesärztekammer, 2013).

### Terminale Niereninsuffizienz

Unter Niereninsuffizienz wird eine zu geringe Funktion einer oder beider Nieren verstanden. Die Erkrankung schreitet progredient und meist irreversibel voran. Hat die chronische Niereninsuffizienz das terminale Stadium erreicht, sammeln sich Stoffe, die der Körper normalerweise mit dem Harn ausscheidet, im Blut an – es kommt zur Urämie (“Harnvergiftung”), die lebensbedrohlich sein kann. Im engeren Sinne versteht man unter chronischer Niereninsuffizienz das Terminalstadium einer chronischen Nierenerkrankung, bei dem die Nierenleistung bei 15 % oder weniger des Normalwertes liegt und daher eine

Nierenersatztherapie, also Dialyse (Blutwäsche) oder Transplantation erfordert. Ohne eine solche Behandlung führt das irreversible Versagen der Niere zum Tod. Zur Diagnostik kommen sowohl Ultraschalluntersuchungen als auch Nierenbiopsien zum Einsatz. Um eine chronische Niereninsuffizienz festzustellen, werden die Urinmenge und die Kreatinin-Clearance im Blut untersucht. Nicht jede Funktionseinschränkung der Niere führt jedoch zu einem Anstieg des Serumkreatinins, weshalb eine Niereninsuffizienz auch bei Kreatininwerten im Referenzbereich vorliegen kann (Eknoyan et al., 2013).

### ***Schweregrade einer Niereninsuffizienz am Beispiel der chronischen Nierenkrankheit***

Auf Grund des progredienten Fortschreitens einer Niereninsuffizienz kann der Schweregrad in fünf Stadien unterteilt werden. Ein höheres Stadium steht hierbei für eine weiter fortgeschrittene Niereninsuffizienz. Als klinisches Hauptkriterium zur Messung der Stadien einer Niereninsuffizienz gilt die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die GFR zeigt in welchem Maß im Harn enthaltene Stoffe wie Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure, renal ausgeschieden werden. Eine geringe GFR gibt somit an, dass die aufgeführten Substanzen nicht ausgeschieden werden und sich im Blut anreichern. Dies kann zu einer Beeinträchtigung anderer Organe führen. Eine Niere mit normaler Funktionsfähigkeit ist in der Lage pro Minute 95 - 110 ml Blut von Kreatinin zu reinigen und es mit dem Urin auszuscheiden. Der Normalwert der GFR liegt dementsprechend bei 95 – 110 ml/min (Eknoyan et al., 2013).

Im Folgenden werden anhand der chronischen Nierenkrankheit erläutert, wie die Stadien einer Niereninsuffizienz mithilfe der GFR abgegrenzt werden. Die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)-Leitlinie definiert die chronische Nierenkrankheit als Anomalien der Nierenstruktur oder -funktion die seit > 3 Monaten bestehen und Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Die chronische Nierenkrankheit wird auf der Grundlage der Ursache, der GFR-Kategorie und der Albuminurie-Kategorie klassifiziert. Abbildung 3-2 zeigt die Prognose der chronischen Nierenkrankheit basierend auf den GFR und Albuminurie-Kategorien (Eknoyan et al., 2013).

Prognose der CKD nach GFR- und Albuminurie-Kategorien: KDIGO 2012				Persistente Albuminurie-Kategorien		
				Beschreibung und Bereich		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Mäßig erhöht	Stark erhöht
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR-Kategorien (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) Beschreibung und Bereich	G1	Normal oder hoch	≥90			
	G2	Leicht vermindert	60-89			
	G3a	Leicht bis mäßig zurückgegangen	45-59			
	G3b	Mäßig bis stark zurückgegangen	30-44			
	G4	Stark vermindert	15-29			
	G5	Nierenversagen	<15			

Grün: geringes Risiko (wenn keine anderen Marker einer Nierenerkrankung, keine CKD); Gelb: mäßig erhöhtes Risiko; Orange: hohes Risiko; Rot: sehr hohes Risiko.

Abbildung 3-2: Prognose der chronischen Nierenkrankheit nach GFR und Albuminurie-Kategorien. Basierend auf Eknoyan et al. (2013)

Die CKD soll nach den KDOQI-CKD-Leitlinien behandelt werden (Eknoyan et al., 2013). In diesen Leitlinien wird vorgeschlagen, die Nierenersatztherapie in Form der Dialyse einzuleiten, wenn eines oder mehrere der folgenden Symptome oder Anzeichen vorliegen (Inker et al., 2014):

1. Symptome oder Anzeichen, die auf Nierenversagen zurückzuführen sind (Serositis, Säure-Basen- oder Elektrolyt-Anomalien, Juckreiz);
2. Unfähigkeit, den Volumenstatus oder den Blutdruck zu kontrollieren;
3. Eine fortschreitende Verschlechterung des Ernährungszustands, die auf diätetische Interventionen zurückzuführen ist;
4. Eine kognitive Beeinträchtigung. Dies tritt häufig, aber nicht immer, im GFR-Bereich zwischen 5 und 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf.

Eine chronische Nierenkrankheit der Stufe 5 indiziert ein terminales Nierenversagen und macht eine Nierenersatztherapie in Form einer Dialysebehandlung oder Nierentransplantation notwendig (Eknoyan et al., 2013). **Das terminale Nierenversagen gilt als Zielindikation für den Einsatz von Imlifidase.**

#### *Nierenersatztherapie bei einem terminalen Nierenversagen: Dialyse und Transplantation*

Wird bei einem Patienten ein terminales Nierenversagen diagnostiziert, sollte umgehend eine Nierenersatztherapie eingeleitet werden. Hierbei wird zunächst auf eine Dialysebehandlung

zurückgegriffen, welche die überlebenswichtige Aufgabe der Niere, das Blut zu reinigen, übernimmt. Im Jahr 2017 wurden circa 94.000 Patienten mit einer Dialysebehandlung therapiert. Hiervon wurden 94 % mit einer Hämodialyse und 6 % mit einer Peritonealdialyse behandelt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018). Bei einer Hämodialyse kommt ein Dialysator zum Einsatz, welcher das Blut reinigt. Bei der Peritonealdialyse wird das Peritoneum als Membran zur Ausschwemmung der ausscheidungspflichtigen Substanzen genutzt. Eine Hämodialyse sollte mindestens dreimal wöchentlich über mindestens vier Stunden erfolgen. Somit stellt die Dialyse eine große Belastung für Patienten und Angehörige dar.

Die bestmögliche Therapieoption für eine Nierentransplantation stellt jedoch eine Transplantation dar. Aus diesem Grund sollte für alle Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz die Aufnahme auf die Warteliste für eine Nierentransplantation geprüft werden. Unter der Berücksichtigung der Allokationswahrscheinlichkeit kann parallel die Verfügbarkeit eines Lebendspenders nach den im Transplantationsgesetz festgelegten Kriterien evaluiert werden. Eine Transplantation ist auf Grund der besseren Überlebensprognose, der signifikant besseren Lebensqualität und der langfristigen Kosteneinsparungen der Dialyse überlegen:

- **Die Nierentransplantation zeigt bessere Patientenüberlebensraten im Gegensatz zu einer Dialysebehandlung.** Es konnte gezeigt werden, dass nach einer Transplantation im Vergleich zu einer Dialysebehandlung 32,5 % mehr Patienten nach acht Jahren lebten, auch wenn die Allokation der Niere nicht auf einer perfekten Übereinstimmung der Merkmale zwischen Spender und Empfänger basierte (Orandi et al., 2016).
- **Darüber hinaus zeigen Patienten nach einer Nierentransplantation eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Dialysepatienten** (Sethi et al., 2019, Tonelli et al., 2011). Eine Meta-Analyse von Wyld et al. aus dem Jahr 2012 zeigt, dass die Lebensqualität von Patienten nach einer Nierentransplantation mit 0,82 (95 % Konfidenzintervall (KI): 0,74, 0,90) signifikant über der durchschnittlichen Lebensqualität von Dialysepatienten mit 0,70 (95 % KI: 0,62, 0,78) liegt ( $p < 0,001$ ) (Wyld et al., 2012). Kardiovaskuläre Erkrankungen und Komplikationen sind aufgrund der zugrunde liegenden terminalen Niereninsuffizienz die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten, die eine Dialyse erhalten (Cozzolino et al., 2018). Darüber hinaus ist auch die Dialyse selbst mit vielen Komplikationen und Nebenwirkungen verbunden, darunter Anämie (Bowry und Gatti, 2011, Cozzolino et al., 2018), Amyloidose (Labriola und Jadoul, 2017) und Infektionen (Sinnakirouchenan und Holley, 2011). Diese verschlimmern sich mit der Zeit an der Dialyse.
- **Zudem ist eine Nierentransplantation kostengünstiger im Vergleich zu einer dauerhaften Dialysebehandlung** (Jensen et al., 2014).

### ***Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation***

Es werden Nierentransplantationen aus postmortalen Spenden und Nierentransplantationen aus Lebendspenden unterschieden. In Deutschland wurden im Jahr 2019 1.612 Nierentransplantationen aus postmortalen Spenden und 520 Transplantationen aus Lebendspenden durchgeführt (Eurotransplant, 2020d). Die Transplantationen aus Lebendspenden sind jedoch nach einem Urteil des Bundesgerichtshofs zur Haftung der behandelnden Ärzte rückläufig (Bundesgerichtshof, 2019).

Die Richtlinien der Bundesärztekammer für die Organvermittlung zur Nierentransplantation setzen den Rahmen für die Vergabe von Angeboten von Nierentransplantaten aus postmortalen Spenden. Grundsätzlich sollen für die Vermittlung von Organen die Erfolgsaussicht und die Dringlichkeit berücksichtigt werden und dem Grundsatz der Chancengleichheit entsprechen. Der Grad der Dringlichkeit richtet sich nach dem gesundheitlichen Schaden, der durch die Transplantation verhindert werden soll. Kriterien des Erfolgs einer Transplantation sind die längerfristig ausreichende Transplantatfunktion und ein damit gesichertes Überleben des Empfängers mit verbesserter Lebensqualität (Bundesärztekammer, 2013). Basierend auf den Richtlinien lassen sich die in der Tabelle 3-1 dargestellten Einflussfaktoren auf den Allokationsalgorithmus ableiten.

Tabelle 3-1: Allokationsreihenfolge bei der Vergabe von Angeboten zur Nierentransplantation

<b>Einflussfaktor auf die Allokationsreihenfolge</b>	<b>Erklärung/ Punktwertberechnung</b>
Blutgruppen-kompatibilität	Voraussetzung für die Organtransplantation ist die Blutgruppenkompatibilität zwischen Spender und Empfänger.
Grad der Übereinstimmung der humanen Leukozyten Antigenen (HLA)-Merkmale	Im Hinblick auf den langfristigen Transplantationserfolg ist eine möglichst weitgehende Übereinstimmung der HLA-Merkmale anzustreben. Berücksichtigt und in einer Punktzahl ausgedrückt wird bei der Organzuteilung die Summe der „Mismatches“ (Nicht-Übereinstimmungen) der Antigene des HLA-A-, HLA-B- und HLA-DR-Locus bzw. die Anzahl der zwischen Spender und Empfänger übereinstimmenden HLA- Antigene.
Mismatch-Wahrscheinlichkeit	Basierend auf der berechneten Mismatch-Wahrscheinlichkeit wird ein Punktwert zwischen 0 und 100 Punkten zugeteilt.
Wartezeit	0,091 Punkte pro Tag (33 Punkte pro Jahr) beginnend am ersten Tag der Dialyse.
Ischämiezeit	Spender aus einem anderen Eurotransplant-Land: 0 Punkte Spender aus Deutschland: 100 Punkte Spender innerhalb derselben Organentnahmeregion zusätzlich: 200 Punkte
Hohe Dringlichkeit	In besonders begründeten Einzelfällen, z.B. bei einer lebensbedrohlichen Situation können 500 Zusatzpunkte vergeben werden.

Vor jeder Vermittlung wird die Blutgruppenkompatibilität zwischen Spender und Empfänger bestimmt. Um eine gleichmäßige Verteilung der Spenderorgane zu gewährleisten, erfolgt die Allokation nach den in Tabelle 3-2 folgenden Regeln (Bundesärztekammer, 2013):

Tabelle 3-2: Blutgruppenkompatibilität zur Verteilung der Spenderorgane

<b>Spender Blutgruppe</b>	<b>Empfänger Blutgruppe</b>
A	A
B	B
AB	AB
0	0

Ein wichtiger Faktor bei der Allokationsreihenfolge ist der Grad der Übereinstimmung der humanen Leukozytenantigen (HLA)-Merkmale. Patienten mit vollständiger Übereinstimmung der HLA-Typisierung im HLA-A-, HLA-B- und HLA-DR-Locus zwischen Spender und Empfänger (0-Mismatch-Allokation) erhalten bevorzugt, vor allen anderen Patienten, ein Organangebot mit Ausnahme von Patienten in besonderen Priorisierungsprogrammen. Die Reihenfolge innerhalb der Gruppe 0-Mismatch-Allokation ergibt sich aus der Wartezeit. Die Mismatch-Wahrscheinlichkeit ergibt sich aus der Häufigkeit der verschiedenen HLA-Antigene und wird auf Grundlage der Richtlinie der Bundesärztekammer für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation berechnet (Bundesärztekammer, 2013).

Zudem wird die Wartezeit der Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation berücksichtigt. Die Wartezeit beginnt mit dem ersten Tag der Dialyse (Hämo- und Peritonealdialyse). Sie ist ein Dringlichkeitsfaktor bei der Organallokation, weil die Dauer der Dialyse bei dem nicht rückbildungsfähigen Nierenversagen mit einer Lebensverkürzung einhergeht (Bundesärztekammer, 2013).

Ein weiterer wichtiger Entscheidungsfaktor für die Allokation von Organangeboten ist die Ischämiezeit. Diese beschreibt die Dauer zwischen dem Versterben des Spenders und der Transplantation beim Empfänger. Eine sofortige und adäquate Funktionsaufnahme des Transplantats ist ein entscheidender Vorteil für einen langfristigen Transplantationserfolg. Daher ist eine möglichst kurze Ischämiezeit anzustreben und bei der Organallokation zu berücksichtigen. Anzustreben ist, dass die Niere innerhalb von 12 bis 24 Stunden nach der Entnahme transplantiert ist (Bundesärztekammer, 2013).

Für hochimmunisierte Patienten gelten besondere Richtlinien für die Organallokation. Diese werden im folgenden Teilkapitel näher erläutert. Außerdem kann in Einzelfällen, in denen eine lebensbedrohliche Situation vorliegt bzw. absehbar ist und somit eine besondere Dringlichkeit zur Transplantation besteht, eine vorrangige Organzuteilung rechtfertigen. Hierbei wird von hoher Dringlichkeit (engl. High Urgency = HU) gesprochen. Unter diese Regelung fallen insbesondere Patienten, die keine weitere Shuntmöglichkeit oder die Möglichkeit zur Bauchfelldialyse haben, sowie solche, die eine Suizidalität aufweisen, die durch einen Psychiater attestiert wurde (Bundesärztekammer, 2013).

Für die Bestimmung der Allokationsreihenfolge wird für alle transplantablen, gemäß den Blutgruppenkompatibilitätsregeln (siehe Tabelle 3-2) und dem zentrums- und patientenspezifischen Spenderprofil geeigneten Patienten auf der Warteliste ein Gesamtpunktwert aus der Summe der Punktwerte der in Tabelle 3-1 genannten Allokationskriterien gebildet. Die Allokationsreihenfolge ergibt sich aus der absteigenden Reihenfolge des so berechneten Gesamtpunktwertes (Bundesärztekammer, 2013).

### ***Bedeutung einer HLA-Sensibilisierung für die Organallokation***

Wie bereits erläutert, hat der Grad der Sensibilisierung, oder auch Immunisierung, einen entscheidenden Einfluss auf die Reihenfolge der Organallokation. Im Folgenden wird nun ausgeführt, wie eine HLA-Sensibilisierung entsteht, welche Grade der Immunisierung

unterschieden werden und welche Auswirkungen die Immunisierung auf die Wahrscheinlichkeit hat ein passendes Angebot für eine Nierentransplantation aus postmortalen Spende zu erhalten.

Der Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. Major Histocompatibility Complex = MHC) kodiert zwei Hauptklassen von Zelloberflächenantigenen: HLA I und II, deren Funktion darin besteht, T-Zellen kontinuierlich Peptide bereitzustellen, was die Toleranz gegenüber selbstantigenexprimierenden Zellen und die Eliminierung von Nicht-Selbstantigenen ermöglicht. Zu den HLA der Klasse I gehören HLA-A, HLA-B und HLA-C; sie werden auf kernhaltigen Zellen, Thrombozyten und gelegentlich auf roten Blutkörperchen exprimiert. Die wichtigsten HLA der Klasse II umfassen HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP; sie werden weitgehend auf spezialisierten Antigen-bereitstellenden Zellen wie B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert (Abbes et al., 2017)

Eine Immunisierung der Patienten kann durch eine frühere Nierentransplantation, Schwangerschaft oder Bluttransfusion verursacht werden (Redfield et al., 2016, Sethi et al., 2017). HLA-Antikörper können sich darüber hinaus nach einem fehlgeschlagenen Transplantat rasch entwickeln. Eine Studie in Frankreich ergab, dass 66 % der Patienten innerhalb von 5 Tagen nach Transplantatversagen Donor-spezifische Antikörper (DSAs) entwickelten, die nach 3 Monaten auf 81 % und nach 6 Monaten auf 85 % anstiegen (Del Bello et al., 2012). Etwa 30-50 % der Frauen entwickeln nach drei oder mehr Schwangerschaften HLA-Antikörper (Picascia et al., 2016, Triulzi et al., 2009). Die Hälfte der Patientinnen, die Mehrfachtransfusionen erhalten, entwickeln HLA-Antikörper (Scornik und Meier-Kriesche, 2011), und bis zu 71 % von Frauen mit einer früheren Schwangerschaft werden nach der Transfusion immunisiert (Abbes et al., 2017).

Nach den Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG der Bundesärztekammer aus dem Jahr 2016 dient die lymphozytäre Kreuzprobe der Erkennung von Unverträglichkeiten eines Spenderorgans mit den Gewebemerkmale des potentiellen Empfängers (Bundesärztekammer, 2013). 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 (DSA) zu detektieren. Vor der Transplantation werden die Zielzellen des Spenders (in der Regel peripheres Blut, Lymphknoten oder Milz) mit dem Serum des vorgesehenen Empfängers vermischt und auf HLA-Antikörper getestet. Ein positives Testergebnis bedeutet, dass Antikörper vorhanden sind (Jaramillo et al., 2018). Im Transplantationsbereich werden drei verschiedene Kreuzproben-Tests verwendet: komplementabhängige Zytotoxizitätskreuzprobe, durchflusszytometrische Kreuzprobe und virtuelle Kreuzprobe (Tait et al., 2013). Darüber hinaus können Festphasen-Immunoassays wie Enzym-Immunoassays (ELISA) oder Einzelantigen-Bead-Assays wie Luminex zum Screening auf Antikörper verwendet werden (Filippone und Farber, 2015).

Die Kreuzprobe gilt als Hauptinstrument für eine finale Entscheidung über die Vergabe einer Nierentransplantation. Es wurde gezeigt, dass eine Immunisierung gegen DSAs zu einem hohen Risiko einer hyperakuten Reaktion nach der Transplantation führt (Filippone und Farber, 2015).

Die Allokation einer Niere aus postmortaler Spende wird dementsprechend nur initiiert, wenn im Spenderzentrum eine Kreuzprobe vom Gewebe des Transplantats und dem potentiellen Empfänger ein negatives Ergebnis aufweist. Eine Ausnahme hierzu bildet die Allokation über das Acceptable-Mismatch-Programm, welches im Folgenden näher erläutert wird. Außerdem wird im Empfängerzentrum unmittelbar vor der Transplantation nochmals eine Kreuzprobe durchgeführt, um die Kompatibilität von Spender und Empfänger zu bestätigen.

Neben dem Vorhandensein von DSAs wird im Rahmen einer Kreuzprobe auch der Grad der Immunisierung bestimmt (Baxter-Lowe et al., 2016). Es werden vier Stufen der Immunisierung verwendet: nicht immunisiert, immunisiert, hochimmunisiert und sehr hochimmunisiert. Wenn das HLA-Antikörperprofil der potentiellen Empfänger auf  $\geq 85\%$  der Spender reagiert, wird in der Regel von hochimmunisierten Patienten gesprochen (Heidt und Claas, 2018). Auch Eurotransplant definiert hochimmunisierte Patienten ab einem PRA-Schwellenwert von 85 %.

Der Grad der Immunisierung wird im Rahmen der Kreuzprobe anhand panel-reaktiver Antikörper (PRA) bestimmt. PRA ist der Prozentsatz positiver Reaktionen in einem Labortest, der Antikörper gegen ein Panel von Personen mit verschiedenen HLA-Typen nachweist (Baxter-Lowe et al., 2016). Die berechnete PRA ist der Prozentsatz der Spender, bei denen mit inakzeptablen HLA-Antigenen gerechnet wird, auf die der Transplantationskandidat immunisiert ist. Der berechnete PRA-Wert (cPRA) basiert auf HLA-Spezifitäten, die für einen einzelnen immunisierten Patienten als inakzeptabel erachtet werden, und wird als die Häufigkeit dieser Antigene auf der Grundlage einer historischen Spenderpopulation berechnet (Abbes et al., 2017). Fortschritte in der Technologie ermöglichen es im Rahmen der cPRA, das Antikörperprofil des Patienten gegen ~12.000 potenzielle Spender zu testen (Cecka, 2010). Die Bestimmung des cPRA-Wertes erfordert keine zusätzlichen Laborverfahren. Die Berechnung erfordert lediglich Daten von inakzeptablen Antigenen, die bei der routinemäßigen Antikörperüberwachung von Patienten identifiziert wurden. Der cPRA-Wert stellt die Wirkung von HLA I- und II-Antikörpern in einem einzigen Wert dar (Chan et al., 2017). **Eine Immunisierung stellt eine entscheidende Barriere für die erfolgreiche Organvermittlung eines Nierentransplantats aus postmortaler Spende dar (Jordan et al., 2015). Hochimmunisierte Patienten haben eine geringere Wahrscheinlichkeit eine passende Spenderniere zu erhalten im Vergleich zu geringer immunisierten Patienten.**

### ***Besondere Regelungen zur Organallokation bei hochimmunisierten Patienten Acceptable Mismatch (AM)-Programm***

Im Jahre 1967 wurde eine internationale Organallokationsorganisation namens Eurotransplant, mit dem Ziel den Spenderpool für Organtransplantationen zu vergrößern und somit die Chance einen geeigneten Spender zu finden zu erhöhen, gegründet. Auf der Warteliste von Eurotransplant sammelten sich jedoch eine beträchtliche Anzahl an hochimmunisierten Patienten ohne eine Chance auf einen geeigneten Spender. Die HLA-Sensibilisierung spielt eine entscheidende Rolle bei der Allokation der Organe aus postmortaler Spende. Bei hochimmunisierten Patienten gibt es nur eine geringe Wahrscheinlichkeit einen passenden Spender zu finden. Dementsprechend sammeln sich diese Patienten auf der Warteliste. Im Jahr 1989 wurde auf diese Entwicklung in Form des Eurotransplant Acceptable Mismatch (AM)-

Programms reagiert. Hochimmunisierte Patienten mit einem PRA-Wert über 85 % können in dieses Programm aufgenommen werden. Nach den in Tabelle 3-3 beschriebenen Kriterien für eine Blutgruppenkompatibilität sollen diese Patienten bevorzugt ein Spenderorgan erhalten, da sie unter den normalen Umständen eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit haben einen geeigneten Spender zu finden (Heidt et al., 2015). Neben der Immunisierung (PRA > 85 %) und der Blutgruppenkompatibilität ist auch die Wartezeit der Patienten auf der Warteliste für die Aufnahme in das AM-Programm entscheidend. Es sollen Patienten aufgenommen werden, welche seit mehr als 2 Jahren auf der Warteliste gelistet sind (Bundesärztekammer, 2013).

Tabelle 3-3: Blutgruppenkompatibilität bei hochimmunisierten Patienten

Spender Blutgruppe	Empfänger Blutgruppe
0	0, A, B, AB
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB

***Besondere Risiken einer Transplantation trotz positiver Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender - Physiologie antikörpervermittelter Transplantatabstoßungen***

Werden bei einem Empfänger DSAs gegenüber einem verfügbaren Transplantat nachgewiesen, besteht im Falle einer Transplantation ein erhöhtes Risiko einer Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion (engl. Antibody-mediated rejection = AMR). Die Abstoßung von Allotransplantaten ist ein komplexer Prozess, bei dem verschiedene zelluläre und molekulare Mechanismen zusammenwirken. Hierdurch kann ein breites Spektrum von Schäden am Allotransplant verursacht werden (akute tubuläre Schädigung, Glomerulitis, Kapillaritis und Fibrinoidnekrose). Die Ligandierung von Antikörpern an HLA oder Blutantigenen, einschließlich auf dem Endothel exprimierter non-HLA-Antigenen, kann das Komplementsystem aktivieren. Dies wiederum kann zur Ausschüttung von Leukozyten und einer natürlichen Killerzellvermittelten oder Monozyten/Makrophagen-vermittelten Zytotoxizität führen, was Endothelschäden, den Verlust der vaskulären Integrität und eine erhöhte Gerinnung zur Folge haben kann (Sis und Halloran, 2010). Die Abstoßung von Allotransplantaten kann hyperakut (innerhalb von Minuten nach der vaskulären Anastomose), akut (Tage bis Wochen nach der Transplantation), spät-akut (3 Monate nach der Transplantation) oder chronisch (Monate bis Jahre nach der Transplantation) auftreten (Nankivell und Alexander, 2010).

Gemäß der Banff-Klassifikation sind alle der folgenden 3 Merkmale für die Diagnose einer akuten AMR erforderlich (Haas et al., 2014, Loupy et al., 2020):

1. Histologischer Nachweis einer akuten Gewebeerletzung, angezeigt durch Glomerulitis, peritubuläre Kapillaritis, Intimale oder transmurale Arteriitis, akute thrombotische Mikroangiopathie (TMA) ohne andere offensichtliche Ursache oder akute tubuläre Verletzung ohne andere offensichtliche Ursache.
2. Histologischer Nachweis einer aktuellen/rezenten Antikörperinteraktion mit vaskulärem Endothel, angezeigt durch lineare C4d-Färbung in den peritubulären Kapillaren, mindestens mäßige mikrovaskuläre Entzündung, oder erhöhte Expression von Gewebe-Gen-Transkripten, die auf eine Endothelverletzung hinweisen.
3. Nachweis von DSAs (HLA oder non-HLA) im Serum.

Die Histologie der akuten und chronischen AMR überschneidet sich signifikant und die akute AMR hat sich als ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung der chronischen AMR erwiesen (Schinstock und Stegall, 2014). Nach der überarbeiteten Banff 2013-Klassifikation erfordert die Diagnose der chronischen, aktiven AMR die folgenden 3 Merkmale (Roufosse et al., 2018, Haas et al., 2014):

1. Histologischer Nachweis einer chronischen Gewebeerletzung, definiert durch das Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Merkmale:
  - a. Transplantat-Glomerulopathie bei Fehlen einer chronischen TMA
  - b. Durch Elektronenmikroskopie identifizierte schwere peritubuläre kapillare Basalmembran-Mehrschichtigkeit
  - c. Neu auftretende arterielle Intimafibrose ohne andere bekannte Ätiologie
2. Histologischer Nachweis einer Antikörperinteraktion mit dem vaskulären Endothel, definiert durch das Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Merkmale:
  - a. Lineare C4d-Färbung in den peritubulären Kapillaren
  - b. Mindestens mäßige mikrovaskuläre Entzündung
  - c. Erhöhte Expression von Gewebe-Gen-Transkripten, die auf eine Endothelverletzung hinweisen
3. Nachweis von DSAs (HLA oder non-HLA) im Serum

**Die Transplantation bei hochimmunisierten Patienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender kann zu einer akuten oder chronischen antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion führen und ist mit einem schlechten Transplantatüberleben assoziiert.**

Redfield et al. führten eine Studie mit 123 Patienten mit chronischer Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktion (engl. Chronic antibody-mediated rejection = cAMR) auf der Grundlage

der überarbeiteten Banff 2013-Klassifikation durch. Die Studie umfasst eine Follow-up-Periode von 9,5 Jahren (Median) nach der Diagnose der cAMR. Von den Transplantatempfängern verloren 76 % ihr Transplantat mit einer medianen Überlebenszeit von 1,9 Jahren nach der Diagnose einer cAMR (siehe Abbildung 3-3). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die chronische AMR nach der Diagnose mit einem schlechten Transplantatüberleben assoziiert war (Redfield et al., 2016).

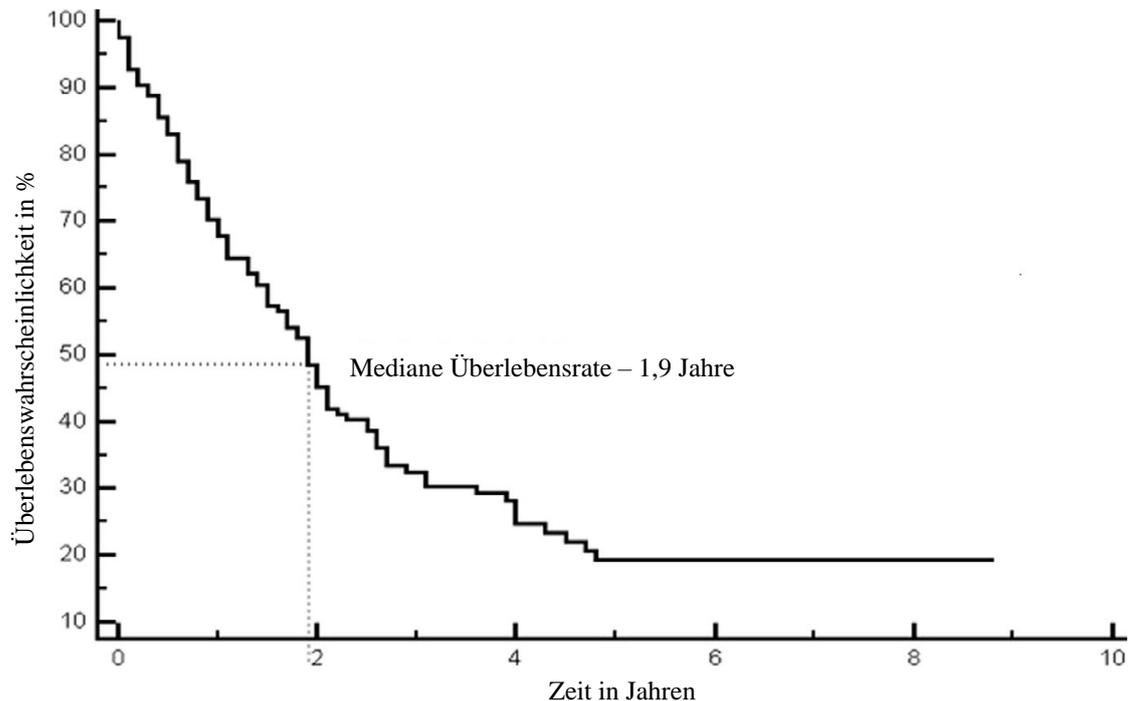


Abbildung 3-3: Nierentransplantat-Überlebensrate nach Diagnose einer cAMR. Quelle: Redfield et al. (2016)

### ***Charakterisierung der Zielpopulation***

Die Zielpopulation, für die eine Behandlung mit Imlifidase gemäß Zulassung infrage kommt und auf die sich dieses Dossier bezieht, umfasst alle erwachsenen 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 lebenden Spender. Außerdem haben diese Patienten eine positive Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren Nierentransplantat aus postmortaler Spende.

Das Vorliegen zahlreicher Faktoren macht eine Einteilung in Patientensubgruppen schwierig. Die Transplantationsmedizin muss sich mit einer Vielzahl von individuellen Risikofaktoren der Patienten auseinandersetzen, wie z.B. immunologischer Status, Gewebe-Mismatch, Komorbiditäten, Qualität der Spendernieren oder das Alter des Empfängers. 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 hochimmunisierten Patienten, die auf der Warteliste bleiben, aber aufgrund einer positiven Kreuzprobe wahrscheinlich kein Organangebot erhalten werden. Außerdem gibt es eine nicht quantifizierbare Anzahl an Patienten, welche auf Grund der hohen Immunisierung nicht auf die Warteliste gesetzt werden.

In den aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer und den Richtlinien von Eurotransplant wird eine Organallokation bei dem Vorhandensein einer positiven Kreuzprobe ausgeschlossen. Im Rahmen des 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.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Der therapeutische Bedarf einer Desensibilisierungsbehandlung von hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten wird vor allem bestimmt durch:

- Die Nierentransplantation ist die präferierte Therapieoption bei einem terminalen Nierenversagen, da eine Transplantation im Vergleich zu einer Dialysebehandlung mit einer geringeren Mortalität (Sapir-Pichhadze et al., 2016) und einer höheren Lebensqualität (Sethi et al., 2017, Sapir-Pichhadze et al., 2016, Tonelli et al., 2011) verbunden ist.
- Bei hochimmunisierten Patienten stellen DSAs eine Barriere für eine erfolgreiche Organallokation dar. Diese Patienten haben unter den geltenden Allokationsrichtlinien eine geringere Wahrscheinlichkeit ein passendes Angebot aus postmortaler Spende zu erhalten (Jordan et al., 2015, Heidt et al., 2015).
- Um dem Grundsatz der Chancengleichheit der Richtlinien der Bundesärztekammer (Bundesärztekammer, 2013) gerecht zu werden, bedarf es einer sicheren und wirksamen Desensibilisierungsbehandlung, um den hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation eine Transplantation zu ermöglichen.

### ***Aktuelles Verfahren zur Allokation von Nieren aus postmortaler Spende bei hochimmunisierten Patienten***

Nach den geltenden Richtlinien zur Allokation von Nierentransplantaten aus postmortaler Spende haben hochimmunisierten Patienten (cPRA > 85 %) eine geringe Wahrscheinlichkeit ein kompatibles Spenderorgan zu erhalten. **Liegt eine positive Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender vor, gibt es momentan keine zugelassene Therapieoption für eine Desensibilisierung.** Eine Transplantation trotz dem Vorhandensein von DSAs würde mit einem erhöhten Risiko einer AMR einhergehen. Eine Weiterführung der Dialysebehandlung anstelle einer Transplantation würde mit einer geringeren Lebensqualität, einer geringeren Überlebensrate und höheren Kosten für das Gesundheitssystem einhergehen. Für Patienten in dieser schwierigen klinischen Situation ist eine geeignete Desensibilisierungsbehandlung die einzige Möglichkeit eine Nierentransplantation zu erhalten. Alle Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz sollten nach dem Grundsatz der Chancengleichheit die Möglichkeit haben von einer Nierentransplantation zu profitieren.

Bei immunisierten Patienten (cPRA > 5 %) wird im Rahmen des ETKAS von Eurotransplant bei jedem Organangebot die Kompatibilität im Spenderzentrum überprüft. Darüber hinaus besteht für hochimmunisierte Patienten (cPRA > 85 %) die Möglichkeit zur Aufnahme in das AM-Programm. Die Allokation über das AM-Programm erfolgt ohne Kreuzprobe im Spenderzentrum. Zwingend wird die Kompatibilität vor einer Transplantation durch eine Kreuzprobe im Empfängerzentrum überprüft. Außerhalb des AM-Programms wird bei immunisierten Patienten eine Kreuzprobe im Spenderzentrum durchgeführt und die Allokation erfolgt nur, wenn diese negativ ist. Im Empfängerzentrum wird die Kreuzprobe überprüft. Eine Transplantation ist nur angezeigt, wenn die Überprüfung der Kreuzprobe negativ ist. Für hochimmunisierte Patienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender gibt es bislang keine Transplantationsmöglichkeit (siehe Abbildung 3-4).

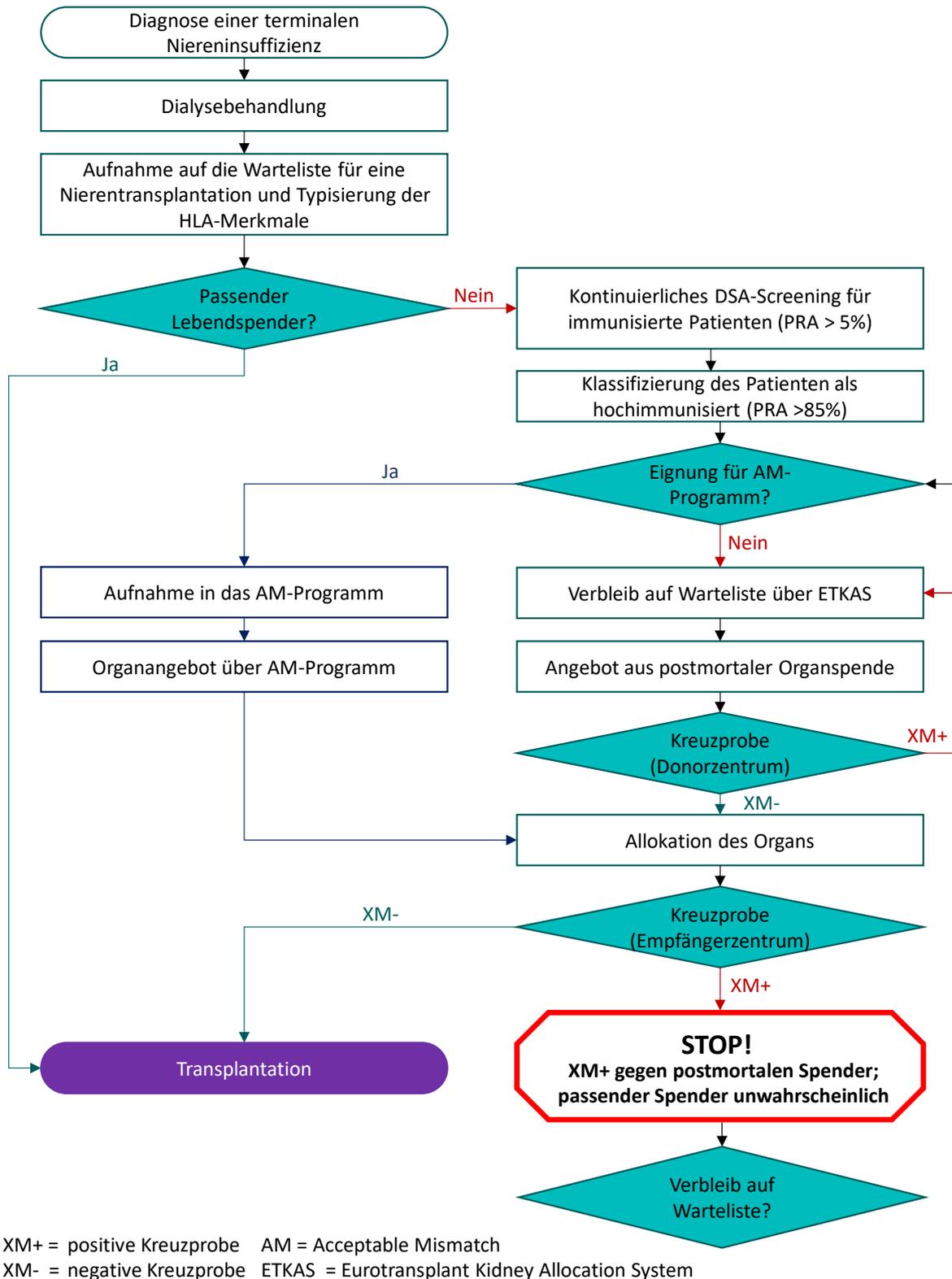


Abbildung 3-4: Aktueller Behandlungspfad hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Quelle: Eigene Darstellung

***Aktuelle experimentelle Therapieoptionen zur Desensibilisierungsbehandlung für hochimmunisierte Patienten vor einer Transplantation einer Niere aus postmortaler Spende***

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie zum Standard der therapeutischen Apherese aus dem Jahr 2019 wird beschrieben, dass auf Grund der schwierigen klinischen Situation von hochimmunisierten Patienten verschiedene experimentelle Off-Label Verfahren zur Desensibilisierung eingesetzt werden können. Diesbezüglich werden die folgenden Verfahren für die Desensibilisierung von hochimmunisierten erwachsenen Nierentransplantationspatienten beschrieben: Plasmapherese, Plasmaaustausch, Immunadsorption/ Immunapherese, Gabe von intravenösem Immunglobulin, Bortezomib, Eculizumab oder Rituximab (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, 2019) (siehe Tabelle 3-4). Im Folgenden werden die Therapieoptionen weiter erläutert.

**In der Praxis kommen diese experimentellen Desensibilisierungsverfahren in Deutschland jedoch nicht regelhaft zum Einsatz.** Am Universitätsklinikum Heidelberg wurde ein Algorithmus entwickelt, um hochimmunisierten Patienten eine Transplantation zu ermöglichen. Zwischen April 2006 und März 2009 wurden 34 Patienten nach diesem Algorithmus evaluiert und transplantiert (28 mit verstorbenem Spender und 6 mit einem Lebendspender). Dieser Algorithmus sah eine Desensibilisierung bei postmortaler und bei Lebend-Spende durch einmalige Plasmapherese (bei postmortaler Spende) bzw. Immunadsorption (bei Lebendspende) und einer Gabe von Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) vor (Morath et al., 2010, Morath und Süsal, 2012). Es ist in diesen Publikationen nicht berichtet, bei wie vielen dieser Patienten eine Kreuzprobenkonversion notwendig wurde. Beimler et al. (2009) berichten über 2 Patienten mit erfolgreicher Transplantation mit einem Organ eines verstorbenen Spenders bei denen durch die oben beschriebene Desensibilisierungsbehandlung die Kreuzprobe konvertiert wurde. Morath und Süsal (2012) berichten außerdem über die erfolgreiche Transplantation von 9 hochimmunisierten Patienten mit erfolgreicher Konversion der Kreuzprobe und Lebendspende. Immer wurde nach der Transplantation die Plasmapherese bzw. Immunadsorptionsbehandlung so lange fortgesetzt bis eine stabile Transplantatfunktion erreicht wurde. Für die Konversion der Kreuzprobe bei dem Organangebot aus postmortaler Spende ist das Zeitfenster zwischen dem Versterben des Spenders und der Transplantation so eng, dass nur eine einmalige Plasmapherese-Sitzung vor Transplantation möglich ist.

In einem Symposium wurden die verschiedenen Transplantationsoptionen für immunisierte Nierentransplantationspatienten nach den Erfahrungen aus Heidelberg diskutiert (siehe Abbildung 3-5). Als Ergebnis wurde festgehalten, dass das deutsche Allokationssystem eine Transplantation bei einer positiven Kreuzprobe, sowie alle zu dieser Zeit verfügbaren Bestrebungen bei postmortalen Spenderorganen eine positive Kreuzprobe in eine negative umzuwandeln unterbindet. „Laut Morath benötigen hochimmunisierten Patienten in Deutschland dringend eine Kombination aus speziellen Allokationsregularien und Desensibilisierungsverfahren, einer schnellen Reduktion von HLA-Antikörpern (z.B. für die Kreuzproben-Konversion) und einer dauerhaften Unterdrückung von Antikörperreaktionen zur Verbesserung des Outcomes“ (Buttle, 2020).



Tabelle 3-4: Experimentelle Verfahren zur Desensibilisierungsbehandlung hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten, welche in der Literatur diskutiert werden, nach Expertenmeinungen jedoch in Deutschland nur in seltenen Fällen bei dem Vorhandensein eines Lebendspenders Anwendung finden

Verfahren	Therapieoptionen	Zeitpunkt der Anwendung
Entfernung von Anti-HLA-Antikörpern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmapherese<sup>1</sup></li> <li>• Immunoabsorption<sup>1,2</sup></li> </ul>	Prä-Transplantation <sup>1</sup>
Depletion von Antikörperproduzierenden Zellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab<sup>3</sup></li> <li>• Bortezomib<sup>4,5,6</sup></li> </ul>	Rituximab, Prä- und Peri-Transplantation <sup>3</sup> Bortezomib, Prä- und Post-Transplantation <sup>4,5,6</sup>
Hemmung der Komplementsystem-Kaskade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intravenöses Immunglobulin<sup>7</sup></li> <li>• Eculizumab<sup>8,9</sup></li> </ul>	Prä- und Post-Transplantation <sup>7,8</sup>
Hemmung von Zytokinen und Entzündung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intravenöses Immunglobulin<sup>7</sup></li> </ul>	Prä- und Post-Transplantation <sup>7</sup>
Quellen: <sup>1</sup> Salvadori und Tsalouchos (2019); <sup>2</sup> Marfo et al. (2011); <sup>3</sup> Vo et al. (2014); <sup>4</sup> Gonzales et al. (2017); <sup>5</sup> Woodle et al. (2015); <sup>6</sup> Jeong et al. (2016); <sup>7</sup> Jordan et al. (2004); Cornell et al. (2015); <sup>9</sup> Stegall et al. (2011)		

Bei einer Plasmapherese wird ein bestimmtes Plasmavolumen entfernt und durch eine Ersatzflüssigkeit, z.B. eine Mischung aus Kristalloid und Albumin, ersetzt (Segev et al., 2005). In einer kontrollierten Studie von Montgomery et al. mit 211 Patienten aus dem Jahr 2011 konnte gezeigt werden, dass durch mehrfache Plasmapherese-Sitzungen (4±4 Sitzungen vor der Transplantation und weitere 5±4 nach der Transplantation) in Kombination mit patientenindividuellen Dosen von Immunglobuline die Anzahl der HLA Antikörper gegenüber einem Lebendspender reduziert werden kann. In der Studie wurde hierfür die Plasmapherese mit einem Zentrifugen-betriebenen Zellseparator durchgeführt. Nach jeder Plasmapheresesitzung erhielten die Patienten intravenöses Zytomegalievirus-Immunglobulin (Cytogam, CSL Behring) in einer Dosis von 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht. In der Behandlungsgruppe betragen die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebensrate der Patienten 90,6 % nach 1 Jahr, 85,7 % nach 3 Jahren, 80,6 % nach 5 Jahren und 80,6 % nach 8 Jahren, verglichen mit Raten von 91,1 %, 67,2 %, 51,5 % bzw. 30,5 % für Patienten in der reinen Dialysegruppe und Raten von 93,1 %, 77,0 %, 65,6 % bzw. 49,1 % für Patienten in der Dialyse- oder Transplantationsgruppe (P < 0,001 für beide Vergleiche) (Montgomery et al., 2011). Bei postmortaler Spende kann das in der Studie von Montgomery et al. beschriebene Protokoll nicht eingesetzt werden. Aufgrund der kurzen Zeit zwischen dem Versterben des Spenders und der Transplantation ist lediglich eine Plasmapherese-Sitzung möglich. Dementsprechend lassen sich die Studienergebnisse nicht auf das Anwendungsgebiet von Imlifidase übertragen. Die Studie wurde bei Lebendspenden durchgeführt und Imlifidase ist für eine Desensibilisierungsbehandlung bei postmortaler Spende indiziert (European Medicines Agency, 2020). Die Wirksamkeit dieses Verfahrens ist mit Studien insbesondere im Kontext der postmortalen Spende nicht vollständig geprüft. Die Plasmapherese ist nicht spezifisch für

IgG und entfernt alle Plasmaproteine einschließlich der Gerinnungsfaktoren. Die Patienten benötigen den Ersatz dieser Faktoren durch Plasma und Albumin (Salvadori und Tsalouchos, 2019).

Bei einem Plasmaaustausch erfolgt zunächst eine Plasmaseparation, bei der das Blutplasma mit allen gelösten Bestandteilen einschließlich der Plasmaproteine von den Blutzellen mit Hilfe einer Zentrifuge oder eines Membranplasmaseparators getrennt wird. Das abgetrennte Plasma wird vollständig verworfen und isovolämisch je nach Indikation durch eine Albuminlösung, Frischplasma oder Plasmaderivate wie kryodepletiertes Plasma ersetzt. Der Plasmaaustausch ist im Gegensatz zu den selektiven Aphereseverfahren als unselektive Apheresebehandlung zu bewerten. Für den Plasmaaustausch wird in der deutsch- wie englischsprachigen Literatur häufig synonym der Begriff Plasmapherese verwendet, aus dem per se aber nicht abgeleitet werden kann, welche Substitution oder weitere Prozessierung des Plasmas erfolgte (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, 2019).

Intravenöse Immunglobuline werden bei einer ABO-Inkompatibilität bei Nierentransplantationen verabreicht, um zu versuchen den Anti-A/B-Antikörper-Rebound in der frühen Phase nach der Transplantation zu verhindern. Darüber hinaus geht man davon aus, dass die intravenöse Immunglobulin-Substitutionsbehandlung infektiöse Komplikationen durch Substitution abgereicherter Immunglobuline reduzieren kann. Bei diesem Verfahren gilt es zu beachten, dass Immunglobulin-Substitutionsbehandlungs-Präparate IgG-Antikörper enthalten, die gegen A/B-Antigene gerichtet sind. Bei Verabreichung können diese den Anti-A/B-Antikörpertiter wirksam erhöhen (Morath et al., 2017).

Rituximab kann eingesetzt werden um den B-Zell-Pool wirksam zu reduzieren (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, 2019). Rituximab, ist ein monoklonaler Antikörper, der dazu bestimmt ist, ein auf der Oberfläche von B-Lymphozyten vorhandenes Protein namens CD20 zu erkennen und sich daran zu binden. Wenn Rituximab sich an CD20 anlagert, verursacht es das Absterben von B-Lymphozyten, indiziert bei Lymphomen und CLL und bei rheumatoider Arthritis. Bei GPA und MPA senkt die Zerstörung der B-Lymphozyten die Produktion von Antikörpern, von denen man annimmt, dass sie eine wichtige Rolle beim Angriff auf die Blutgefäße und bei der Entstehung von Entzündungen spielen. Rituximab wurde in Kombination mit einer Plasmapherese- oder Immunadsorptions-Sitzung, nach der Vorlage einer negativen Kreuzprobe, als experimentelles Protokoll im Universitätsklinikum Heidelberg in Einzelfällen angewandt. Es liegt jedoch keine Zulassung von Rituximab für das Anwendungsgebiet von Imlifidase vor (Morath und Süsal, 2012, Beimler et al., 2009, Morath et al., 2010).

Aus den Erfahrungen anderer Länder ist bekannt, dass bei experimentellen Desensibilisierungsprotokollen mit Plasmapheresen, Immunglobuline und Rituximab bei ca. 25-41 % der desensibilisierten Patienten eine AMR auftritt (Lefaucheur et al., 2008, Magee et al., 2008, Vo et al., 2008, Schwaiger et al., 2016). Darüber ist meist eine wiederholte Behandlung erforderlich, wodurch sich die Kosten (ohne Berücksichtigung der Krankenhausaufnahmekosten) verdoppeln. Da für hochimmunisierte Patienten die Dialyse die einzige Therapiealternative ist, versprechen die experimentellen Desensibilisierungsprotokolle

einen höheren Patientennutzen und werden trotz der Risiken in der schwierigen klinischen Lage der Patienten in anderen Ländern angewendet (Marfo et al., 2011).

### **Notwendigkeit eines zugelassenen Behandlungsverfahrens bei hochgradig gegen Donor-spezifische HLA-Antikörper immunisierten Patienten**

Eine effektive Desensibilisierungsbehandlung kann auch hochimmunisierte Nierentransplantationspatienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender für eine Transplantation verfügbar machen. Somit kann eine gerechte Verteilung der Nierentransplantate sichergestellt werden, ohne dass Patienten auf Grund des Grades ihrer Immunisierung diskriminiert werden.

Wie in Abbildung 3-6 beschrieben wird, ist es mit Imlifidase erstmals möglich erwachsene Nierentransplantationspatienten mit positiver Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender zu desensibilisieren. Bei immunisierten Patienten (cPRA > 5 %) wird im Rahmen des Allokationssystems von Eurotransplant zur Vermittlung von Nierentransplantaten bei jedem Organangebot die Kompatibilität im Spenderzentrum überprüft. Darüber hinaus besteht für hochimmunisierte Patienten (PRA > 85 %) die Möglichkeit zur Aufnahme in das AM-Programm. Ist eine Allokation über das AM-Programm möglich und es liegt jedoch eine positive Kreuzprobe gegenüber dem Transplantat aus postmortaler Spende vor, ist eine Desensibilisierung notwendig. Es besteht ein therapeutischer Bedarf einer sicheren und wirksamen Therapieoption, welche eine Desensibilisierung von hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten innerhalb des engen Zeitfensters, das zwischen Tod des Spenders, Konservierung des Organs und der Transplantation selbst zur Verfügung steht, ermöglicht. Imlifidase kann unter den geltenden Richtlinien eingesetzt werden, wenn ein Transplantat aus postmortaler Spende über das AM-Programm allokiert wird. Eine einmalige Applikation von Imlifidase ist bei der Mehrzahl dieser Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis verabreicht werden. Unter den geltenden Richtlinien ist ein Einsatz von Imlifidase außerhalb des AM-Programms nicht angezeigt. Liegt im Spenderzentrum eine positive Kreuzprobe vor, kann das Transplantat nicht versandt werden, auch nicht unter Berücksichtigung einer potentiellen Kreuzprobenkonversion durch eine Desensibilisierungsbehandlung. Ein Grund hierfür könnte sein, dass bislang keine zugelassenen Therapieoptionen zur Desensibilisierung verfügbar waren. Eine Kombination aus zugelassenen Desensibilisierungsverfahren und angepassten Allokationsregeln könnte die Perspektive hochimmunisierter Patienten bedeutend verbessern. Es ist zu erwarten, dass die Verfügbarkeit von Imlifidase eine Diskussion über die Allokationsrichtlinien initiieren wird und perspektivisch mehr hochimmunisierte Patienten profitieren könnten.

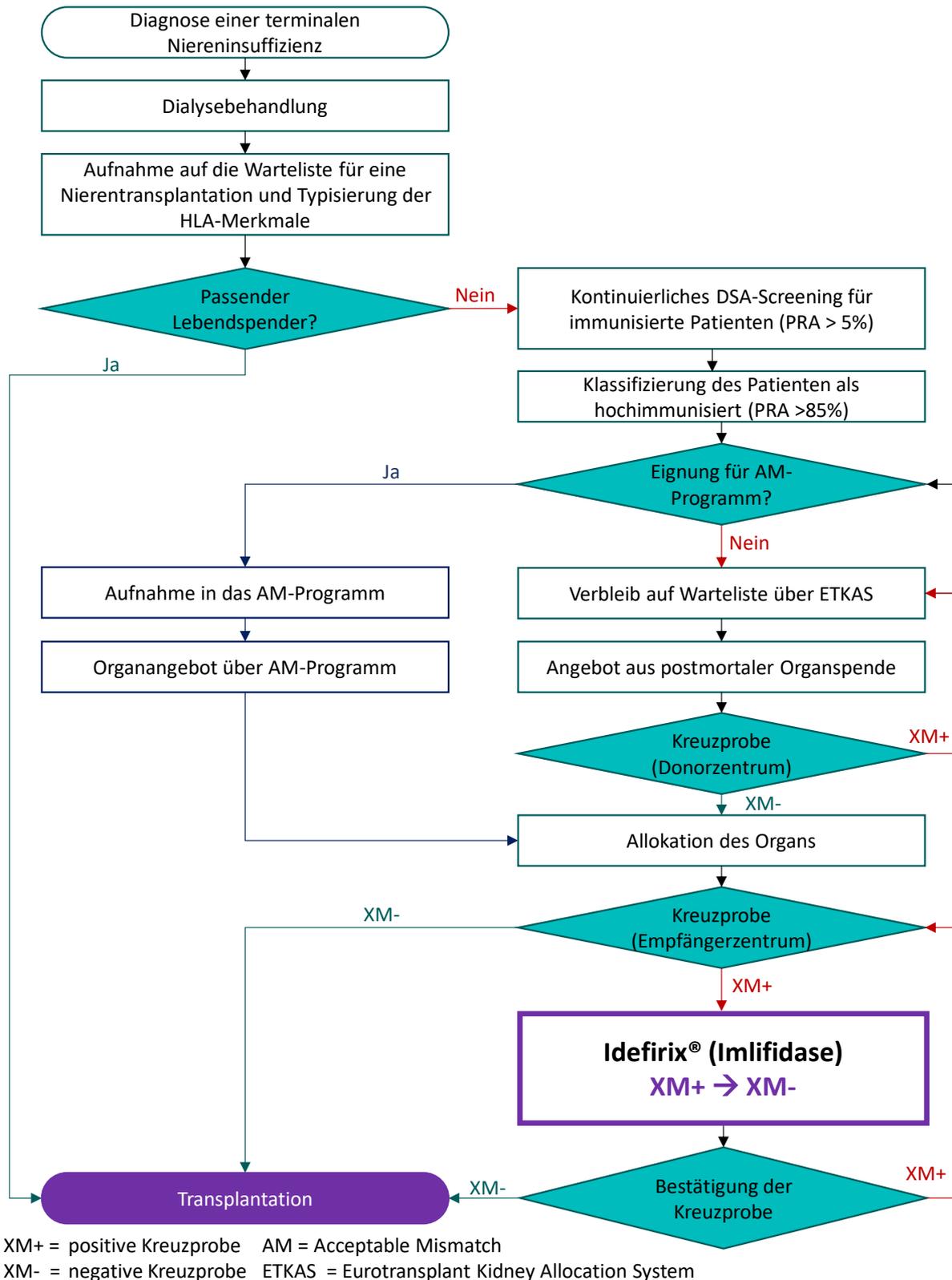


Abbildung 3-6: Behandlungspfad hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation unter Einsatz von Imlifidase. Quelle: Eigene Darstellung

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis sind die medikamentösen und nicht-medikamentösen Verfahren der experimentellen Therapieprotokolle nicht dazu geeignet bei der betreffenden Patientengruppe vor einer Nierentransplantation eine positive Kreuzprobe gegen einen potenziellen Spender in eine negative Kreuzprobe umzuwandeln. Die erstmalige Möglichkeit der erfolgreichen Nierentransplantation für diese Patientengruppe stellt ein neuartiges therapeutisches Prinzip für einen ungedeckten medizinischen Bedarf dar. **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.**

### **Desensibilisierungsbehandlung bei dem Vorhandensein einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender im Rahmen des AM-Programms**

Unter den geltenden Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organvermittlung ist eine Desensibilisierungsbehandlung bei dem Vorhandensein einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender nicht angezeigt (Bundesärztekammer, 2013). Dementsprechend ist eine Anwendung von Imlifidase vorerst nur bei einer Organallokation im Rahmen des AM-Programms bei gleichzeitiger Anpassung der akzeptierten und nichtakzeptierten Antigene möglich, da hier keine Kreuzprobe im Spenderzentrum durchgeführt wird. Eine etwaige positive Kreuzprobe im Empfängerzentrum kann durch die Anwendung von Imlifidase konvertiert werden. Dieser Prozess stellt eine Ausnahme dar. Die Anpassung der akzeptierten und nicht akzeptierten Antigene muss Patienten in besonders schwierigen Situationen wie z.B. keiner weiteren Möglichkeit zur Fortführung der Dialysebehandlung und / oder geringer Wahrscheinlichkeit einer Organallokation (Donor Frequency Calculator) und / oder überlanger Wartezeit vorbehalten bleiben. Dementsprechend ist es abzusehen, dass Imlifidase in den ersten Jahren nach der Markteinführung in Deutschland nur für diese sorgfältig ausgewählten, sehr hochimmunisierten Patienten, zur Anwendung kommen wird.

Es ist zu erwarten, dass die Aktualisierung der Richtlinien durch die neue Therapieoption mit Imlifidase diskutiert werden wird. Sollten die Richtlinien mittel- bis langfristig angepasst werden um dem medizinischen Fortschritt Rechnung zu tragen und eine Transplantation nach erfolgreicher Konversion der Kreuzprobe von positiv in negativ für das Anwendungsgebiet von Imlifidase regelhaft möglich sein, ist die Anwendung auch außerhalb des AM-Programms möglich.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden.*

*Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Für die Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation und die durchgeführten Nierentransplantationen stehen in Deutschland gute epidemiologische Daten zur Verfügung. Die Deutsche Stiftung Organspende veröffentlicht einen jährlichen Bericht zur Wartelistenführung und Transplantation in Deutschland. Dabei bezieht sich die Stiftung auf die Daten aus dem Eurotransplant-Register, welche öffentlich eingesehen werden können und als Grundlage für die Bestimmung der Zielpopulation für eine Behandlung mit Imlifidase herangezogen werden (Deutsche Stiftung Organspende, 2020).

### ***Warteliste für eine Nierentransplantation***

Prävalenz (Warteliste für eine Nierentransplantation): Zum Ende des Jahres 2019 waren in Deutschland 7.148 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation gelistet. Hiervon warteten 6.881 Patienten ausschließlich auf eine Nierentransplantation, 231 Patienten warteten auf eine Kombination aus Nieren- und Pankreastransplantation und die restlichen 36 Patienten warteten auf eine Nieren- und eine oder mehrere weitere Organtransplantation (z.B. Lunge, Leber oder Herz) (siehe Tabelle 3-6) (Eurotransplant, 2020b).

Inzidenz (Neuaufnahmen auf die Warteliste): 2019 wurden 2.797 Patienten zur Nierentransplantation angemeldet. Hiervon waren 2.449 Neuanmeldungen und 348 Wiederholungsanmeldungen (siehe Tabelle 3-7) (Eurotransplant, 2020e).

Verschiedene Hauptdiagnosen können zu einer Aufnahme der Patienten auf die Warteliste für eine Nierentransplantation führen. Zu den häufigsten Diagnosen zählen die zystische Nierenkrankheit, die chronische Nierenkrankheit und das chronische nephritische Syndrom (siehe Tabelle 3-5) (Deutsche Stiftung Organspende, 2020).

Tabelle 3-5: Häufigste ICD-Codes zur Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste für eine Nierentransplantation, basierend auf Deutsche Stiftung Organspende (2020)

<b>ICD Code</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Beschreibung</b>
Q61.-	448	Zystische Nierenkrankheit
N18.-	384	Chronische Nierenkrankheit
z.B. N18.5		Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
N03.-	324	Chronisches nephritisches Syndrom

Nach Angaben der Stiftung Eurotransplant gab es zum 1. Januar 2020 in Deutschland 9.004 aktive Patienten auf der Warteliste für eine Organspende. Hiervon wurden 5.300 im Jahr 2019 für die Warteliste registriert. Dem gegenüber stehen insgesamt 3.538 Organtransplantationen

von verstorbenen Spendern in 2019 (Eurotransplant, 2020b, Eurotransplant, 2020c). Den größten Anteil der Patienten auf der Warteliste für eine Organspende macht die Nierentransplantation aus. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) meldet zum 31.12.2019 für Deutschland 11.827 Patienten, welche auf eine Nierentransplantationsspende warten. Davon sind 7.148 transplantabel und 4.679 nicht transplantabel. Nicht transplantabel bedeutet in diesem Kontext, dass die Patienten temporär oder anhaltend eine Kontraindikation gegen die Nierentransplantation aufweisen. Zu diesen Kontraindikationen zählen nicht kurativ behandelte bösartige Erkrankungen, soweit sie nicht der Grund für die Transplantation sind, klinisch manifeste oder durch Immunsuppression erfahrungsgemäß sich verschlimmernde Infektionserkrankungen, schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe und vorhersehbare schwerwiegende operativ-technische Probleme. (Deutsche Stiftung Organspende, 2020).

Von den 7.148 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation in Deutschland im Jahr 2019 warten 6.881 ausschließlich auf eine Nierentransplantation (ohne Transplantation eines weiteren Organs). 421 dieser Patienten werden als hochimmunisiert klassifiziert, mit einem PRA-Wert über 85 % (siehe Tabelle 3-8). Damit sind 2019 in Deutschland ca. 6,1 % der Patienten, welche ausschließlich auf der Warteliste für eine Nierentransplantation stehen hochimmunisiert. Die Daten von Eurotransplant zeigen, dass der Anteil der hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste kontinuierlich ansteigt. 2011 waren es noch 1 % (siehe Abbildung 3-7).

Tabelle 3-6: Neuaufnahme auf die Warteliste in Deutschland nach Organ, basierend auf Eurotransplant (2020f)

<b>Neu- aufnahme auf die Warteliste</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
Niere	3.237	3.015	2.579	2.645	2.646	2.901	2.633	2.348	2.449
Herz	695	609	573	512	477	450	429	493	553
Lunge	437	435	439	413	399	415	403	391	405
Leber	1.781	1.688	1.305	1.336	1.308	1.284	1.213	1.177	1.246
Pankreas	188	155	142	141	185	196	169	144	129
Alle Ereignisse	6.338	5.902	5.038	5.047	5.015	5.246	4.847	4.553	4.782
Alle Patienten	6.078	5.629	4.816	4.842	4.758	4.969	4.606	4.335	4.569

Tabelle 3-7: Warteliste zum Jahresende in Deutschland nach Organ, basierend auf Eurotransplant (2020b)

<b>Aktive Warteliste</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
Niere	7.873	7.919	7.908	7.961	7.781	7.876	7.924	7.526	7.148
Herz	1039	1012	929	858	790	725	724	719	722
Lunge	606	483	443	432	409	390	391	314	276
Leber	2.119	1.868	1.534	1.351	1.280	1.157	1.086	851	868
Pankreas	282	254	229	244	248	275	306	297	267
Alle Patienten	11.586	11.233	10.784	10.585	10.238	10.129	10.107	9.403	9.004

Tabelle 3-8: Aktive Warteliste für eine Nierentransplantation zum Jahresende in Deutschland nach Grad der Immunisierung, basierend auf Eurotransplant (2020a)

<b>% PRA</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
0-5 %	6.615	6.539	6.322	6.323	6.128	6.178	6.140	5.827	5.550
6-84 %	858	980	1.156	1.131	1.083	1.066	1.089	1.023	907
<b>85-100 %</b>	<b>74</b>	<b>102</b>	<b>174</b>	<b>254</b>	<b>315</b>	<b>348</b>	<b>389</b>	<b>386</b>	<b>421</b>
Nicht angegeben	26	24	19	9	4	6	2	3	3
Total	7.573	7.645	7.671	7.717	7.530	7.598	7.620	7.239	6.881

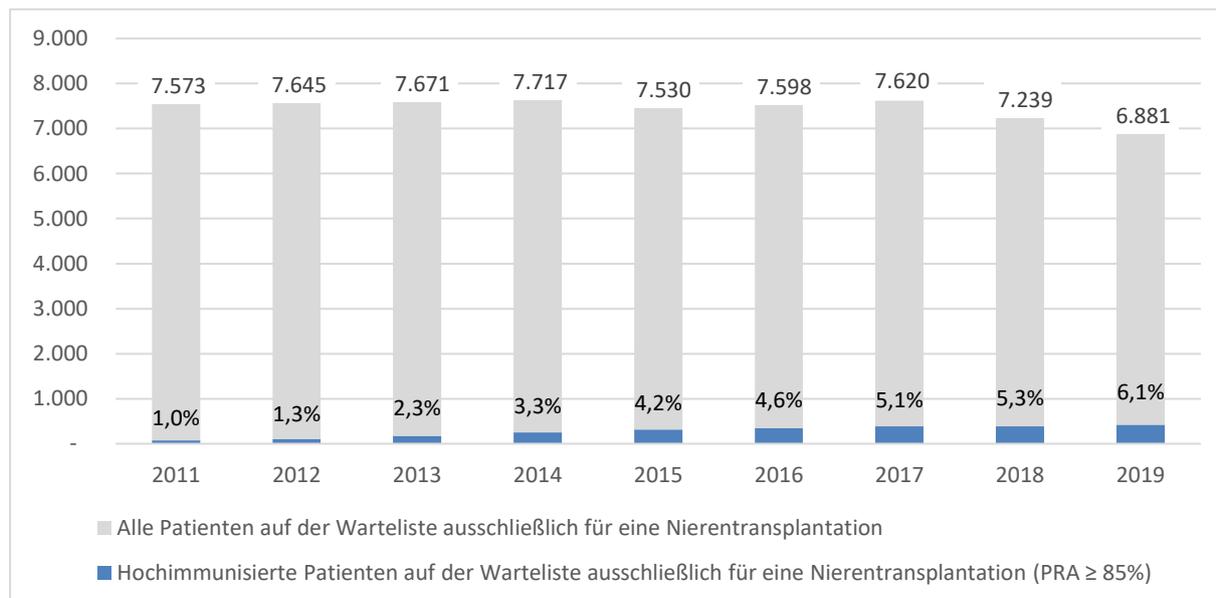


Abbildung 3-7: Patienten auf der Warteliste ausschließlich für eine Nierentransplantation in Deutschland und Anteil der hochimmunisierten Patienten basierend auf Eurotransplant (2020a)

### *Nierentransplantation*

In Deutschland wurden im Jahr 2019 insgesamt 1.612 Nieren nach postmortalen Spende transplantiert. Im gleichen Zeitraum gab es 520 transplantierte Nieren nach Lebendspende (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Nierentransplantationen zum Jahresende in Deutschland nach Art der Spende, basierend auf Eurotransplant (2020c)

Spende	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Lebendspende Niere	795	766	725	619	645	597	557	638	520
Postmortale Spende Niere	2.090	1.842	1.557	1.527	1.567	1.512	1.383	1.671	1.628
Alle Transplantationen Niere	2.885	2.608	2.282	2.146	2.212	2.109	1.940	2.309	2.148

## Anwendungsgebiet Imlifidase

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).

## Prävalenz und Inzidenz der Zielindikation für Imlifidase

Die Herleitung der Anzahl der Patienten, für die eine Behandlung mit Imlifidase angezeigt ist, erfolgt in sieben Schritten (Abbildung 3-8).

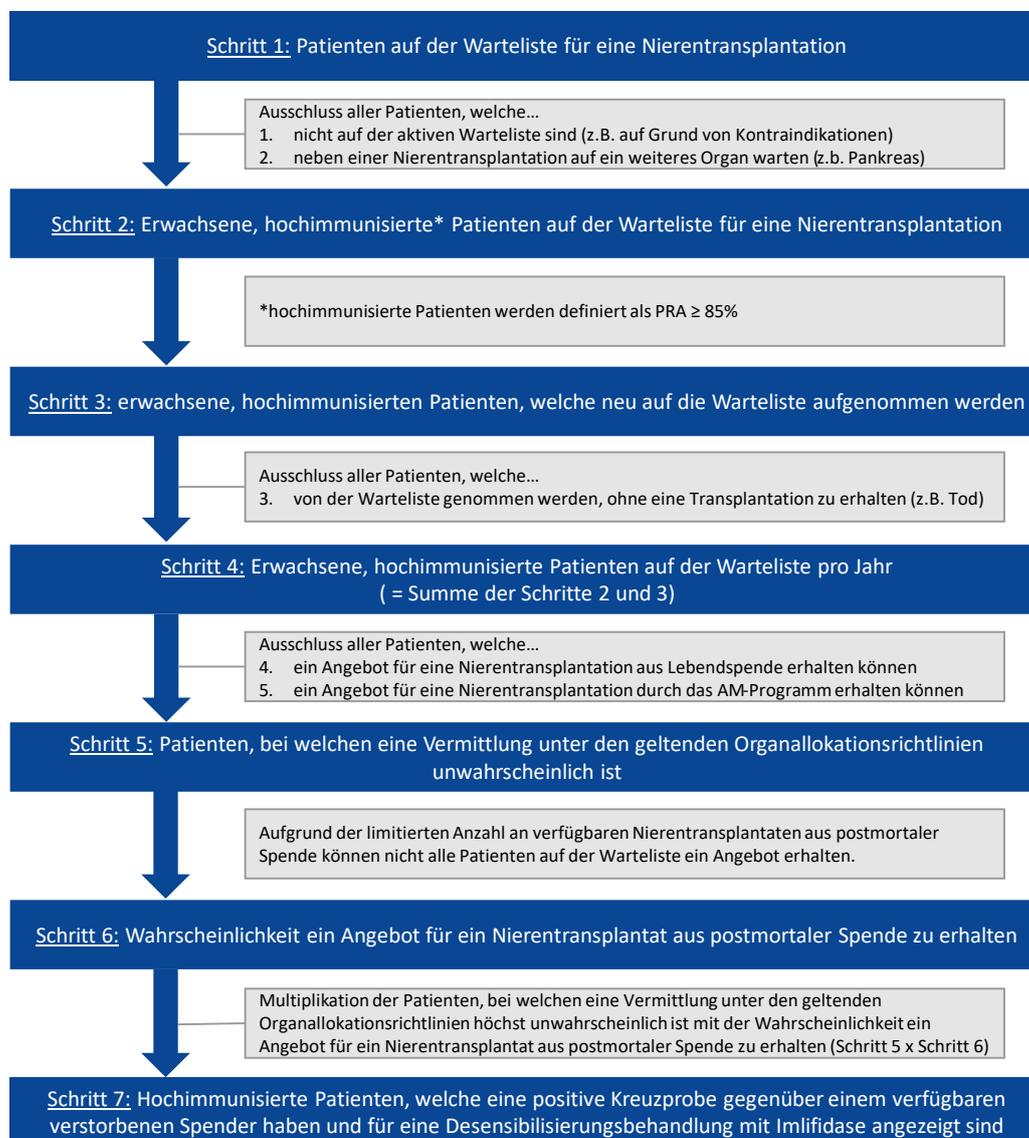


Abbildung 3-8: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Imlifidase

***Schritt 1: Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation gesamt***

Eine Abschätzung der erwachsenen, hochimmunisierten Nierentransplantationspatienten anhand des G-DRG-Systems ist nicht eindeutig möglich. Im deutschen DRG-System gab es im Jahr 2019 insgesamt 56 Hauptdiagnosen bei 2.449 Neuanmeldungen für die Warteliste für eine Nierentransplantation. Die häufigste ICD-10 Hauptdiagnose bei Neuanmeldung war mit 448 Fällen die zystische Nierenkrankheit (ICD-10-GM-2020 Q61.0). Darüber hinaus geben die Hauptdiagnosen keinen Aufschluss über den Grad der Immunisierung der Patienten gegenüber dem Spendertransplantat (Deutsche Stiftung Organspende, 2020).

Zur Ableitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird von der Gesamtzahl der Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation in Deutschland ausgegangen. Die aktuell verfügbaren Daten von Eurotransplant beziehen sich auf die Zahlen zum Ende des Jahres 2019. Basierend auf diesen Daten warten zum Ende des Jahres 2019 insgesamt 11.827 Patienten auf ein Nierentransplantat. Hiervon sind 7.148 Patienten transplantabel und somit auf der aktiven Warteliste. Die Zielpopulation für Imlifidase umfasst dabei Patienten welche ausschließlich auf ein Nierentransplantat warten. Patienten, welche zusätzlich auf weitere Organtransplantate (z.B. Pankreas) warten, werden von der weiteren Betrachtung der Zielpopulation ausgeschlossen (siehe Tabelle 3-10).

Nach Angaben der Stiftung Eurotransplant gab es für Deutschland zum Jahresende von 2019 insgesamt 6.881 Patienten, welche ausschließlich auf eine Nierentransplantat warteten. Es wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patienten auf der Warteliste zum Jahresende 2019 der Anzahl an Patienten auf der Warteliste zum Jahresbeginn von 2020 entsprechen.

Zusätzlich zu den 6.881 Patienten, welche ausschließlich auf eine Spenderniere warten, zählt die Stiftung Eurotransplant

- 11 Patienten, welche auf eine Spenderniere und ein Spenderherz warten;
- 25 Patienten, welche auf eine Spenderniere und eine Spenderleber warten;
- 231 Patienten, welche auf eine Spenderniere und einen Spenderpankreas warten

Tabelle 3-10: Schritt 1 – Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation in Deutschland zum Ende des Jahres, basierend auf Eurotransplant (2020b), Eurotransplant (2020a)

	2017	2018	2019	Prognose 2020*	Prognose 2021*	Prognose 2022*
Patienten auf der aktiven Warteliste für ein Nierentransplantat zum Ende des Jahres	7.924	7.526	7.148	6.790	6.450	6.126
Patienten auf der aktiven Warteliste für ausschließlich Nierentransplantate zum Ende des Jahres	7.620	7.239	6.881	6.539	6.211	5.900
<p>Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben.</p> <p>* Die mittlere Wachstumsrate für die Patienten auf der aktiven Warteliste für ein Nierentransplantat allgemein, sowie die mittlere Wachstumsrate für die Patienten auf der aktiven Warteliste für ausschließlich Nierentransplantate liegen jeweils bei ca. -5 % basierend auf den Jahren 2017-2019.</p> <p>Zur Validierung der Prognose wurde ebenfalls die mittlere Wachstumsrate für die Neuaufnahmen auf die Warteliste für eine Nierentransplantation basierend auf den Jahren 2011-2019 ermittelt. Diese zeigt ebenfalls einen Rückgang der Zahlen und liegt bei -3,4 %</p>						

### **Schritt 2: Erwachsene, hochimmunisierte Patienten**

Von den 6.881 Patienten auf der aktiven Warteliste für ausschließlich Nierentransplantate zum Ende des Jahres 2019 in Deutschland waren 421 Patienten hochimmunisiert. Der Schwellenwert, auf welchem die Klassifizierung als „hochimmunisiert“ bei der Eurotransplant-Datenbank basiert, liegt bei 85 %. Demzufolge weisen 421 Patienten auf der Warteliste am Ende des Jahres 2019 einen PRA-Wert von 85 % - 100 % auf. Für drei Patienten wurden keine PRA Werte angegeben.

Die Daten der Stiftung Eurotransplant für hochimmunisierte Patienten lassen sich nicht auf Altersgruppen eingrenzen. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Verteilung über die Altersgruppen zwischen nicht-, bzw. gering immunisierten und hochimmunisierten Patienten nicht wesentlich unterscheidet. Nach Angaben von Experten für Nierentransplantationen im deutschen Gesundheitswesen sind hochimmunisierte Patienten, welche momentan transplantiert werden, jünger als ein durchschnittlicher Nierentransplantationspatient. Dies ist jedoch primär auf die besonders schwierige klinische Situation zurückzuführen, in welcher sich die hochimmunisierten Patienten befinden. Bei diesen Patienten werden in der Praxis altersbedingte Operationsrisiken nach Möglichkeit vermieden. Die hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste weisen jedoch eine vergleichbare Altersstruktur mit den nicht- bzw.

gering immunisierten Patienten auf. Für Nierentransplantationen im Allgemeinen bilden die OPS-Kodierungen eine valide Datenbasis. Abbildung 3-9 zeigt, welche Altersgruppen im Jahr 2019 ein Angebot aus postmortalen Spende in Deutschland erhielten. Circa 95 % der Angebote aus einer postmortalen Spende entfielen auf erwachsene Patienten  $\geq 18$  Jahren. Dementsprechend wird angenommen, dass 95 % der 421 hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation  $\geq 18$  Jahre alt sind. Dies entspricht 400 erwachsenen, hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation.

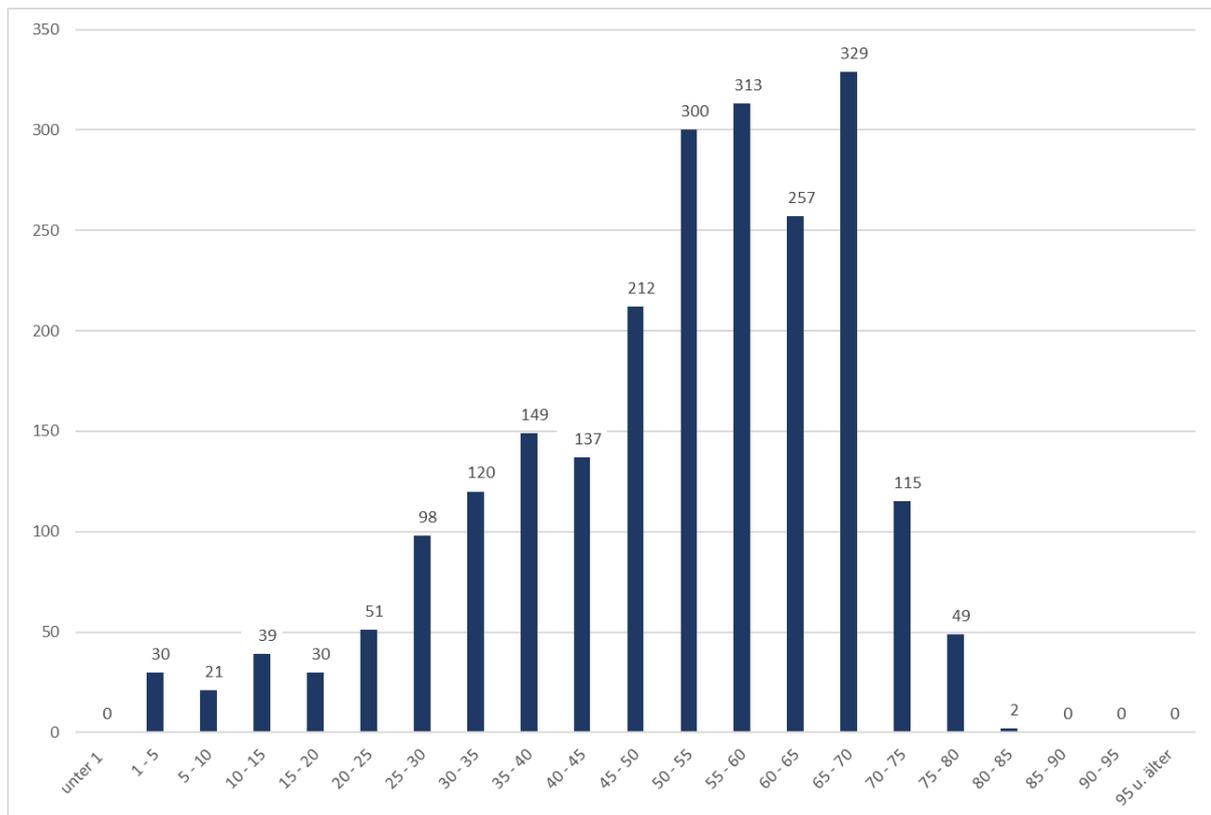


Abbildung 3-9: Anzahl der OPS-Codierung 5-555 Nierentransplantation nach Altersgruppen in Deutschland in 2018. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an DESTATIS Statistisches Bundesamt (2019)

Tabelle 3-11: Schritt 2 – Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation in Deutschland zum Ende des Jahres, basierend auf

	2017	2018	2019	Prognose 2020*	Prognose 2021*	Prognose 2022*
Hochimmunisierte Patienten auf der aktiven Warteliste für ausschließlich Nierentransplantate	389	386	421	447	460	474
Davon erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)**	370	367	400	425	437	450

Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben.

Es werden jeweils die Anzahl an erwachsenen Patienten ≥ 18 Jahren angegeben (95 % der Grundgesamtheit)

\* Die Mittlere Wachstumsrate für die Anzahl hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation liegt bei 17,9 % basierend auf den Jahren 2011-2019.

\*\*Basierend auf den OPS-Codierungen für die Nierentransplantation aus dem Jahr 2019 wird angenommen, dass 95 % der Nierentransplantationspatienten ≥ 18 Jahre alt sind. Diese Verteilung wird hier angewandt.

### ***Schritt 3: Erwachsene, hochimmunisierten Patienten, welche neu auf die Warteliste aufgenommen werden***

Eine jährliche Inzidenz an erwachsenen, hochimmunisierten Patienten, welche neu auf die Warteliste aufgenommen werden lässt sich nicht unmittelbar aus den Daten von Eurotransplant ermitteln. In den Registerdaten werden die Neuaufnahmen nicht nach Grad der Immunisierung ausgewiesen. Es werden jedoch die Anzahl der hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste zum Ende des Jahres und die jährlichen Transplantationen für hochimmunisierte Patienten ausgewiesen. Wird von der Veränderung der Prävalenzen zum Ende des Jahres die Anzahl der transplantierten Patienten subtrahiert, lässt sich näherungsweise bestimmen, wie viele hochimmunisierte Patienten neu auf die Warteliste aufgenommen werden. Hierbei werden durch die Berechnung bereits hochimmunisierte Patienten ausgeschlossen, welche aus einem anderen Grund außer einer Transplantation von der Warteliste genommen werden (z.B. Tod).

Für das Jahr 2019 lässt sich die Anzahl an erwachsenen, hochimmunisierten Patienten, welche neu auf die Warteliste aufgenommen werden abzüglich der Patienten, welche aus einem anderen Grund als einer Transplantation von der Warteliste genommen werden, wie folgt ermitteln:

Anzahl erwachsener, hochimmunisierter Patienten, welche in 2019 **neu** auf die Warteliste aufgenommen wurden

=

- + Anzahl erwachsener, hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste zum Ende des Jahres 2019
- + Anzahl erwachsener, hochimmunisierter Patienten, welche in 2019 ein Nierentransplantat erhalten haben.
- Anzahl erwachsener, hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste zum Ende des Jahres 2018 (entspricht Patienten auf der Warteliste zu Beginn des Jahres 2019).

Tabelle 3-12: Schritt 3 - Erwachsene, hochimmunisierten Patienten, welche neu auf die Warteliste aufgenommen werden, basierend auf Eurotransplant (2020a)

	2017	2018	2019	Prognose 2020	Prognose 2021	Prognose 2022
Hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste (PRA $\geq$ 85 %) zum Ende des Jahres	389	386	421	447*	460*	474*
Hochimmunisierte Patienten welche ein Nierentransplantat aus postmortaler Spende erhalten haben	66	72	92	109**	130**	155**
Hochimmunisierte Patienten welche ein Nierentransplantat aus Lebendspende erhalten haben	11	10	3	5***	5***	5***
Hochimmunisierte Patienten, welche neu auf die Warteliste aufgenommen werden	135	79	130	140	148	174
<p>Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben.</p> <p>Es werden jeweils die Anzahl an erwachsenen Patienten <math>\geq</math> 18 Jahren angegeben (95 % der Grundgesamtheit)</p> <p>* Die mittlere Wachstumsrate für die Anzahl hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation liegt bei 17,9 % basierend auf den Jahren 2011-2019.</p> <p>** Die mittlere Wachstumsrate für die Anzahl hochimmunisierter Patienten, welche ein Nierentransplantat aus postmortaler Spende erhielten, liegt bei 18,9 % basierend auf den Jahren 2011-2019.</p> <p>*** Für die Prognose der Transplantationen von hochimmunisierten Patienten aus Lebendspenden wurde der Mittelwert aus den Werten von 2010 – 2019 gebildet, da die Wachstumsraten stark Schwanken und kein Trend erkennbar ist.</p>						

**Schritt 4: Erwachsene, hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste pro Jahr**

Die Anzahl an erwachsenen, hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation pro Jahr versteht sich als Summe der Schritte 2 und 3. Dementsprechend werden zu den Patienten auf der Warteliste zu Beginn eines Jahres die Patienten hinzugezählt, welche in diesem Jahr neu auf die Warteliste kommen (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Schritt 4 - Erwachsene, hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste pro Jahr, basierend auf Eurotransplant (2020a)

	2017	2018	2019	Prognose 2020	Prognose 2021	Prognose 2022
Hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste (PRA $\geq$ 85 %) zu Beginn des Jahres	331	389	386	421*	447*	460*
Hochimmunisierte Patienten, welche neu auf die Warteliste aufgenommen werden	135	79	130	140	148	174
Hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste pro Jahr	466	468	516	561	595	634
Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben.						
Es werden jeweils die Anzahl an erwachsenen Patienten $\geq$ 18 Jahren angegeben (95 % der Grundgesamtheit)						
* Die mittlere Wachstumsrate für die Anzahl hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation liegt bei 17,9 % basierend auf den Jahren 2011-2019.						

**Schritt 5: Patienten, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist**

Zu den Patienten, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien als wahrscheinlich gilt zählen:

1. Patienten, welche ein Angebot für eine Nierentransplantation aus Lebendspende erhalten können.
2. Patienten, welche ein Angebot für eine Nierentransplantation durch das AM-Programm erhalten können.

Tabelle 3-14: Schritt 5 - Erwachsene, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist, basierend auf Eurotransplant (2020a)

	2017	2018	2019	Prognose 2020	Prognose 2021	Prognose 2022
Hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste pro Jahr	466	468	516	561	595	634
Hochimmunisierte Patienten welche ein Nierentransplantat durch das AM-Programm erhalten können	76	86	85	90**	96**	101**
Hochimmunisierte Patienten welche ein Nierentransplantat aus Lebendspende erhalten können	11	10	3	5***	5***	5***
Hochimmunisierte Patienten, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist	379	372	428	466	494	528
<p>Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben.</p> <p>Es werden jeweils die Anzahl an erwachsenen Patienten <math>\geq 18</math> Jahren angegeben (95 % der Grundgesamtheit)</p> <p>* Die mittlere Wachstumsrate für die Anzahl hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation liegt bei 17,9 % basierend auf den Jahren 2011-2019.</p> <p>** Die mittlere Wachstumsrate für die Anzahl hochimmunisierter Patienten, welche ein Nierentransplantat durch das AM-Programm erhielten, liegt bei 6 % basierend auf den Jahren 2011-2019.</p> <p>*** Für die Prognose der Transplantationen von hochimmunisierten Patienten aus Lebendspenden wurde der Mittelwert aus den Werten von 2010 – 2019 gebildet, da die Wachstumsraten stark Schwanken und kein Trend erkennbar ist.</p>						

### **Schritt 6: Wahrscheinlichkeit ein Angebot für ein Nierentransplantat aus postmortalen Spende zu erhalten**

Auf Grund der limitierten Anzahl an verfügbaren Organspenden können nicht alle Nierentransplantationspatienten auf der Warteliste transplantiert werden. Um diesen Faktor in die Ermittlung der Zielindikation für Imlifidase einzubeziehen wird die Wahrscheinlichkeit ermittelt ein Nierentransplantatangebot aus postmortalen Spende zu erhalten.

Für die weitere Bestimmung der Zielpopulation von Imlifidase wird eine durchschnittliche Wahrscheinlichkeit ein Angebot eines Nierentransplantats aus postmortalen Spende zu erhalten von 16 % verwendet.

Tabelle 3-15: Schritt 6 – Wahrscheinlichkeit ein Angebot aus postmortalen Spende zu erhalten, basierend auf Eurotransplant (2020a)

	2017	2018	2019	Prognose 2020	Prognose 2021	Prognose 2022
Hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste pro Jahr	466	468	516	561	595	634
Hochimmunisierte Patienten welche ein Nierentransplantat aus postmortalen Spende erhalten haben	66	72	92	109**	130**	155**
Wahrscheinlichkeit ein Angebot aus postmortalen Spende zu erhalten	14 %	15 %	18 %	19 %	22 %	24 %

Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben.

Es werden jeweils die Anzahl an erwachsenen Patienten  $\geq 18$  Jahren angegeben (95 % der Grundgesamtheit)

\*\* Die mittlere Wachstumsrate für die Anzahl hochimmunisierter Patienten, welche ein Nierentransplantat aus postmortalen Spende erhielten, liegt bei 18,9 % basierend auf den Jahren 2011-2019.

**Schritt 7: Hochimmunisierte Patienten, welche eine positive Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender haben und für eine Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase angezeigt sind**

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 bei einer Allokation über das AM-Programm 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.

Es ist zu erwarten, dass die Aktualisierung der Richtlinien durch die neue Therapieoption mit Imlifidase diskutiert werden wird. Sollten die Richtlinien mittel- bis langfristig angepasst werden, um dem medizinischen Fortschritt Rechnung zu tragen und eine Transplantation nach erfolgreicher Konversion der Kreuzprobe von positiv in negativ für das Anwendungsgebiet von Imlifidase regelhaft möglich sein, kann die Zielpopulation wie in Tabelle 3-16 beschrieben bestimmt werden.

Tabelle 3-16: Schritt 7 - Hochimmunisierte Patienten, welche eine positive Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender haben und für eine Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase angezeigt sind, basierend auf Eurotransplant (2020a)

	2017	2018	2019	Prognose 2020	Prognose 2021	Prognose 2022
Hochimmunisierte Patienten, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist	379	372	428	466	494	528
Wahrscheinlichkeit ein Angebot aus postmortalen Spende zu erhalten	16 %					
Zielpopulation für das Anwendungsgebiet von Imlifidase	61	60	68	75	79	84
Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben. Es werden jeweils die Anzahl an erwachsenen Patienten $\geq 18$ Jahren angegeben (95 % der Grundgesamtheit)						

Tabelle 3-17: Zusammenfassung Schritt 1-7 – Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Imlifidase Eurotransplant (2020a)

Herleitungsschritt	2017	2018	2019	Prognose 2020	Prognose 2021	Prognose 2022
<u>Schritt 1:</u> Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation	7.620	7.239	6.881	6.539	6.211	5.900
<u>Schritt 2:</u> Erwachsene, hochimmunierte Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation zu Beginn des Jahres	331	389	386	421	447	460
<u>Schritt 3:</u> erwachsene, hochimmunierten Patienten, welche neu auf die Warteliste aufgenommen werden	135	79	130	140	148	174
<u>Schritt 4:</u> Erwachsene, hochimmunierte Patienten auf der Warteliste pro Jahr (= Summe der Schritte 2 und 3)	466	468	516	561	595	634
<u>Schritt 5:</u> Patienten, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist	379	372	428	466	494	528
<u>Schritt 6:</u> Wahrscheinlichkeit ein Angebot für ein Nierentransplantat aus postmortalen Spende zu erhalten	16 %					
<u>Schritt 7:</u> Hochimmunierte Patienten, welche eine positive Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender haben und für eine Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase angezeigt sind (= Schritt 5 x Schritt 6)	61	60	68	75	79	84

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Es wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz, welche zu einem terminalen Nierenversagen und somit zu einer Aufnahme auf die Warteliste für eine Nierentransplantation führen kann, aufgrund der höheren Lebenserwartung steigen wird. Dennoch zeigt der Trend über die letzten Jahre (2011-2019), dass die Anzahl der Neuaufnahmen auf die Warteliste für eine Nierentransplantation rückläufig ist.

Die Häufigkeit der Nierentransplantation als Therapiestandard für die Nierenersatztherapie unterliegt politischen und gesellschaftlichen Einflüssen. Die Anzahl der verfügbaren Spendernieren kann durch eine regulatorische Neuregelung der Allokationsrichtlinien oder der Richtlinien zur Organspende stark beeinflusst werden. Seit 2011 sank die jährliche Anzahl der Neuaufnahmen auf die Warteliste für eine Nierentransplantation um durchschnittlich -3,4 % (Min: -14,5 %; Max: 9,64 %). Die Anzahl der Patienten auf der aktiven Warteliste für ein Nierentransplantation bleibt jedoch über den Zeitraum von 2011 bis 2019 mit einer durchschnittlichen Wachstumsrate von 0,3 % (Min: -5 %; Max: 0,9 %) relativ konstant. Werden lediglich die Wachstumsraten zu den letzten beiden Zeitpunkten betrachtet (zum Ende des Jahres 2019 und zum Ende des Jahres 2018) zeigt sich aber auch hier ein rückläufiger Trend (durchschnittliche Wachstumsrate: -5 %, Min: -5 %; Max: -5 %). Die Anzahl an jährlichen Nierentransplantationen aus postmortaler Spende seit 2011 ist leicht rückläufig mit durchschnittlich -3 % (Min: 15,5 %; Max: 20,8 %).

Die Anzahl der hochimmunisierten Patienten ( $PRA \geq 85\%$ ) auf der Warteliste für eine Nierentransplantation stieg seit 2011 stark an mit einer durchschnittlichen Wachstumsrate von 17,9 %. Diese hohe Wachstumsrate ist auch darauf zurückzuführen, dass hochimmunisierte Patienten eine geringere Wahrscheinlichkeit haben ein passendes Organangebot zu erhalten und weil die Patienten wiederholt gelistet werden. 2019 wurden 1.176 Patienten wiederholt gelistet, weil vorhergegangene Transplantate abgestoßen wurden. Die wiederholten Listungen bedeuten auch, dass durch die vorherigen Transplantationen das Risiko der vorgebildeten DSAs gestiegen ist. Eine effektive Desensibilisierungsbehandlung kann dazu führen, dass eine Chancengleichheit hergestellt wird und hochimmunisierte Patienten eher ein Angebot für eine Nierentransplantation erhalten. Dementsprechend kann die Einführung einer Desensibilisierungsbehandlung zu geringeren Wachstumsraten an hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste führen. Hierbei gilt zu beachten, dass eine Organallokation bei dem Vorliegen einer positiven Kreuzprobe unter den geltenden Richtlinien der Bundesärztekammer nicht angezeigt ist. Dementsprechend werden in den ersten Jahren nur wenige Patienten über das AM-Programm für eine Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase in Frage kommen. Unter den geltenden Richtlinien sind die beschriebenen Effekte auf die Reduktion der Anzahl der hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation nicht zu erwarten.

Tabelle 3-18: Prävalenz Neuaufnahmen auf die Warteliste und Nierentransplantationen in Deutschland, Hochrechnung bis 2025

	<b>Entwicklung der Neuaufnahmen auf die Warteliste für eine Nierentransplantation (basierend auf -3,4 %* Rückgang pro Jahr)</b>	<b>Entwicklung Nierentransplantation aus postmortaler Spende (basierend auf -3 %** Rückgang pro Jahr)</b>	<b>Hochimmunisierte Patienten (PRA <math>\geq</math> 85 %) auf der Warteliste (basierend auf 17,9 %*** Steigung pro Jahr)</b>
2019	2.449	1.579	434
2020	2.365	1.532	447
2021	2.285	1.486	460
2022	2.207	1.441	474
2023	2.132	1.398	488
2024	2.059	1.356	503
2025	1.989	1.315	518

\* Die mittlere Wachstumsrate für die Neuaufnahmen auf die Warteliste für eine Nierentransplantation liegt bei -3,4 % basierend auf den Jahren 2011-2019.  
\*\* Die mittlere Wachstumsrate für die Nierentransplantationen aus postmortaler Spende liegt bei -3,4 % basierend auf den Jahren 2011-2019.  
\*\*\* Die Mittlere Wachstumsrate für die Anzahl hochimmunisierter Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation liegt bei 17,9 % basierend auf den Jahren 2011-2019.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Imlifidase	3 bis 79	3 bis 69
Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Gemäß dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) betrug die Anzahl der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten im Jahr 2020 73.052.555 (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2020). Die zum Stichtag 31. Dezember 2019 errechnete Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung laut Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des statistischen Bundesamts beträgt 83.166.711 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020).

Das Verhältnis der Anzahl von Patienten, die in der GKV versichert sind, zur Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung für das Jahr 2018 beträgt demnach:

$$\frac{73.052.555}{83.166.711} = 87,8 \%$$

### **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 bei einer Allokation über das AM-Programmeingesetzt 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 mittel- bis langfristig angepasst werden um dem medizinischen Fortschritt Rechnung zu tragen und eine Transplantation nach erfolgreicher Konversion der Kreuzprobe von positiv in negativ für das Anwendungsgebiet von

Imlifidase regelhaft möglich sein, kann die Zielpopulation analog zum beschriebenen Vorgehen in Abschnitt 3.2.4 bestimmt werden. Als Obergrenze werden die jährlich erwarteten Patienten im Jahr 2021 beschrieben.

Tabelle 3-20: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Herleitungsschritt	Oberer Wert in der Zielpopulation (Prävalenz in 2021)	Oberer Wert, Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Prävalenz in 2021)
<u>Schritt 1:</u> Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation	6.211	5.453
<u>Schritt 2:</u> Erwachsene, hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation zu Beginn des Jahres	447	392
<u>Schritt 3:</u> erwachsene, hochimmunisierten Patienten, welche neu auf die Warteliste aufgenommen werden	148	130
<u>Schritt 4:</u> Erwachsene, hochimmunisierte Patienten auf der Warteliste pro Jahr (= Summe der Schritte 2 und 3)	595	522
<u>Schritt 5:</u> Patienten, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist	494	434
<u>Schritt 6:</u> Wahrscheinlichkeit ein Angebot für ein Nierentransplantat aus postmortalen Spende zu erhalten	16 %	
<u>Schritt 7:</u> Hochimmunisierte Patienten, welche eine positive Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender haben und für eine Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase angezeigt sind (= Schritt 5 x Schritt 6)	79	69

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

*unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Imlifidase	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen <sup>a</sup> .	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	3 bis 69
a: 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.			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Berechnung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation erfolgt auf Basis der Angaben von Eurotransplant für die Anzahl der Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation in Deutschland (Eurotransplant, 2020b). Die Kriterien der Zielpopulation wurden in weiteren 6 Schritten abgeleitet (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Spanne der prognostizierten Patienten wird definiert durch die prognostizierte Inzidenz unter den geltenden Richtlinien der Bundesärztekammer, nach welchen Imlifidase nur im Rahmen des AM-Programms und der Anpassung der akzeptierten und nicht akzeptierten Antigene angewendet werden kann, als Untergrenze (3) und der prognostizierten Prävalenz für das Jahr 2021, sollten die Richtlinien geändert werden, als Obergrenze (79). Um von der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung auf die GKV-Versicherten Patienten in der Zielpopulation zu schließen, wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ermittelt, und dieses Verhältnis erneut auf die Ableitung angewendet (69) (siehe Abschnitt 3.2.4).

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung, der besonders schwierigen klinischen Situation der betroffenen Patientenpopulation, des therapeutischen Bedarfs und den Ergebnisse der klinischen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten (13-HmedIdeS-02, 13-HMED-IdeS-03, 14-HMED-IdeS-04, 15-HMED-IdeS-06, 17-HMED-IdeS-13, 17-HMED-IdeS-14) 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 (siehe Modul 4).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Leitlinien, offizielle Transplantationsregister und Forschungsnetzwerke, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie, Diagnostik, Verlauf und Transplantation bei einem terminalen Nierenversagen im Allgemeinen sowie bei hochimmunisierten Patienten im Speziellen und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen und therapeutischen Verfahren zur Desensibilisierungsbehandlung herangezogen.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. ABBES, S., METJIAN, A., GRAY, A., MARTINU, T., SNYDER, L., CHEN, D. F., ELLIS, M., AREPALLY, G. M. & ONWUEMENE, O. 2017. Human Leukocyte Antigen Sensitization in Solid Organ Transplantation: A Primer on Terminology,

- Testing, and Clinical Significance for the Apheresis Practitioner. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 21, 441-450.
2. BAXTER-LOWE, L. A., KUCHERYAVAYA, A., TYAN, D. & REINSMOEN, N. 2016. CPRA for allocation of kidneys in the US: More candidates  $\geq$  98% CPRA, lower positive crossmatch rates and improved transplant rates for sensitized patients. *Human Immunology*, 77, 395-402.
  3. BEIMLER, J. H., MORATH, C., SCHMIDT, J., OVENS, J., OPELZ, G., RAHMEL, A., ZEIER, M. & SÜSAL, C. 2009. Successful deceased-donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients with peritransplant plasma exchange and Rituximab. *Transplantation*, 87, 668-671.
  4. BOWRY, S. K. & GATTI, E. 2011. Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: the potential mechanisms. *Blood purification*, 32, 210-219.
  5. 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-wartelistenfuehrung-und-die-organvermittlung/> [Accessed 01.12.2020].
  6. BUNDESGERICHTSHOF. 2019. *Urteile vom 29. Januar 2019 – VI ZR 495/16 und VI ZR 318/17*: [Online]. Available: [http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=pm&pm\\_nummer=0010/19](http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=pm&pm_nummer=0010/19) [Accessed 01.12.2020].
  7. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019* [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> [Accessed 06.12.2020].
  8. BUTTLE, L. 2020. Transplantation über spenderspezifische (HLA) Antikörperbarrieren hinweg. *Diatra Nephrologie, Transplantation, Diabetologie*, 30, 3.
  9. CECKA, J. 2010. Calculated PRA (CPRA): the new measure of sensitization for transplant candidates. *American journal of transplantation*, 10, 26-29.
  10. CHAN, Y. P., WONG, M. W., TANG, L. W., GUO, M., YANG, W., IP, P., LI, P. K., LEUNG, C. B., CHAU, K. F. & LAM, J. C. 2017. A simplified method of calculating cPRA for kidney allocation application in Hong Kong: a retrospective study. *Transplant International*, 30, 1234-1242.
  11. CORNELL, L., SCHINSTOCK, C., GANDHI, M., KREMERS, W. K. & STEGALL, M. D. 2015. Positive crossmatch kidney transplant recipients treated with eculizumab: outcomes beyond 1 year. *American Journal of Transplantation*, 15, 1293-1302.
  12. COZZOLINO, M., MANGANO, M., STUCCHI, A., CICERI, P., CONTE, F. & GALASSI, A. 2018. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33, iii28-iii34.
  13. DEL BELLO, A., CONGY-JOLIVET, N., SALLUSTO, F., GUILBEAU-FRUGIER, C., CARDEAU-DESANGLES, I., FORT, M., ESPOSITO, L., GUITARD, J., COINTAULT, O. & LAVAYSSIÈRE, L. 2012. Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7, 1310-1319.

14. DESTATIS STATISTISCHES BUNDESAMT. 2019. *DRG-Statistik 2018 - Vollstationäre Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401187014.html> [Accessed 25.09.2020].
15. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEPHROLOGIE. 2019. *Standard der Therapeutischen Apherese 2019* [Online]. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. Available: [https://www.dgfn.eu/nachrichtenleser-184/standard-der-therapeutischen-apherese-2019.html?file=files/content/kommissionen/apherese/20190402\\_Standard\\_Therapeutische\\_Apherese.pdf](https://www.dgfn.eu/nachrichtenleser-184/standard-der-therapeutischen-apherese-2019.html?file=files/content/kommissionen/apherese/20190402_Standard_Therapeutische_Apherese.pdf) [Accessed 01.09.2020].
16. DEUTSCHE STIFTUNG ORGANSPENDE. 2020. *Jahresbericht 2019* [Online]. Available: <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/jahresbericht> [Accessed 25.09.2020].
17. EKNOYAN, G., LAMEIRE, N., ECKARDT, K., KASISKE, B., WHEELER, D., LEVIN, A., STEVENS, P., BILOUS, R., LAMB, E. & CORESH, J. 2013. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 3, 5-14.
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020. *Idefirix: EPAR - Product Information* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix> [Accessed 28.01.2021].
19. EUROTRANSPLANT. 2020a. *Statistics Report Library - Active kidney-only waiting list (at year end) in Germany, by year, by characteristic* [Online]. Available: [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants&search\\_organ=kidney&search\\_region=Germany&search\\_period=&search\\_characteristic=living%2Fdeceased&search\\_text=&search\\_collection=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=) [Accessed 01.12.2020].
20. EUROTRANSPLANT. 2020b. *Statistics Report Library - Active waiting list (at year-end) in Germany, by year, by organ* [Online]. Available: [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants&search\\_organ=kidney&search\\_region=Germany&search\\_period=&search\\_characteristic=living%2Fdeceased&search\\_text=&search\\_collection=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=) [Accessed 01.12.2020].
21. EUROTRANSPLANT. 2020c. *Statistics Report Library - Organs transplanted in Germany, by year, by donor type, by organ* [Online]. Available: [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants&search\\_organ=kidney&search\\_region=Germany&search\\_period=&search\\_characteristic=living%2Fdeceased&search\\_text=&search\\_collection=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=) [Accessed 01.12.2020].
22. EUROTRANSPLANT. 2020d. *Statistics Report Library - Transplants in 2019, by country, by donor type, by organ type* [Online]. Available: [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants&search\\_organ=kidney&search\\_region=Germany&search\\_period=&search\\_characteristic=living%2Fdeceased&search\\_text=&search\\_collection=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=) [Accessed 01.12.2020].
23. EUROTRANSPLANT. 2020e. *Statistics Report Library - Waiting list registrations in 2019, by country, by organ* [Online]. Available: [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants&search\\_organ=kidney&search\\_region=Germany&search\\_period=&search\\_characteristic=living%2Fdeceased&search\\_text=&search\\_collection=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=) [Accessed 01.12.2020].

24. EUROTRANSPLANT. 2020f. *Statistics Report Library - Waiting list registrations in Germany, by year, by organ, by sequence* [Online]. Available: [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants&search\\_organ=kidney&search\\_region=Germany&search\\_period=&search\\_characteristic=living%2Fdeceased&search\\_text=&search\\_collection=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=) [Accessed 01.12.2020].
25. FILIPPONE, E. J. & FARBER, J. L. 2015. Humoral immune response and allograft function in kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, 66, 337-347.
26. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2018. *Bewertung des Jahresberichts 2017 des Datenanalytikers zur Qualität in der Dialyse nach QSD-RL* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/richtlinien/45/> [Accessed 01.12.2020].
27. GONZALES, M. A. M., GANDHI, M. J., SCHINSTOCK, C. A., MOORE, N. A., SMITH, B. H., BRAATEN, N. Y. & STEGALL, M. D. 2017. 32 doses of bortezomib for desensitization is not well-tolerated and is associated with only modest reductions in anti-HLA antibody. *Transplantation*, 101, 1222.
28. HAAS, M., SIS, B., RACUSEN, L. C., SOLEZ, K., GLOTZ, D., COLVIN, R., CASTRO, M., DAVID, D., DAVID-NETO, E. & BAGNASCO, S. M. 2014. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *American Journal of Transplantation*, 14, 272-283.
29. HEIDT, S. & CLAAS, F. H. 2018. Transplantation in highly sensitized patients: challenges and recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology*, 14, 673-679.
30. HEIDT, S., WITVLIET, M. D., HAASNOOT, G. W. & CLAAS, F. H. 2015. The 25th anniversary of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program for highly sensitized patients. Elsevier.
31. INKER, L. A., ASTOR, B. C., FOX, C. H., ISAKOVA, T., LASH, J. P., PERALTA, C. A., TAMURA, M. K. & FELDMAN, H. I. 2014. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 63, 713-735.
32. JARAMILLO, A., RAMON, D. S. & STOLL, S. T. 2018. Technical aspects of crossmatching in transplantation. *Clinics in laboratory medicine*, 38, 579-593.
33. JENSEN, C. E., SØRENSEN, P. & PETERSEN, K. D. 2014. In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis. *Dan Med J*, 61, A4796.
34. JEONG, J. C., JAMBALDORJ, E., KWON, H. Y., KIM, M.-G., IM, H. J., JEON, H. J., IN, J. W., HAN, M., KOO, T. Y. & CHUNG, J. 2016. Desensitization using bortezomib and high-dose immunoglobulin increases rate of deceased donor kidney transplantation. *Medicine*, 95.
35. JORDAN, S. C., CHOI, J. & VO, A. 2015. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *British Medical Bulletin*, 114, 113-125.
36. JORDAN, S. C., TYAN, D., STABLEIN, D., MCINTOSH, M., ROSE, S., VO, A., TOYODA, M., DAVIS, C., SHAPIRO, R. & ADEY, D. 2004. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15, 3256-3262.
37. LABRIOLA, L. & JADOUL, M. Dialysis-related Amyloidosis: Is It Gone or Should It Be? *Seminars in Dialysis*, 2017. Wiley Online Library, 193-196.
38. LEFAUCHEUR, C., SUBERBIELLE-BOISSEL, C., HILL, G. S., NOCHY, D., ANDRADE, J., ANTOINE, C., GAUTREAU, C., CHARRON, D. & GLOTZ, D. 2008. Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 8, 324-331.

39. LOUPY, A., HAAS, M., ROUFOSSE, C., NAESENS, M., ADAM, B., AFROUZIAN, M., AKALIN, E., ALACHKAR, N., BAGNASCO, S. & BECKER, J. U. 2020. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell–and antibody-mediated rejection. Wiley Online Library.
40. MAGEE, C. C., FELGUEIRAS, J., TINCKAM, K., MALEK, S., MAH, H. & TULLIUS, S. 2008. Renal transplantation in patients with positive lymphocytotoxicity crossmatches: one center’s experience. *Transplantation*, 86, 96-103.
41. MARFO, K., LU, A., LING, M. & AKALIN, E. 2011. Desensitization protocols and their outcome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6, 922-936.
42. MONTGOMERY, R. A., LONZE, B. E., KING, K. E., KRAUS, E. S., KUCIRKA, L. M., LOCKE, J. E., WARREN, D. S., SIMPKINS, C. E., DAGHER, N. N. & SINGER, A. L. 2011. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *New England Journal of Medicine*, 365, 318-326.
43. MORATH, C., BEIMLER, J., OPELZ, G., OVENS, J., SCHERER, S., SCHMIDT, J., SCHMIED, B., GROSS, M.-L., SCHWENGER, V. & ZEIER, M. 2010. An integrative approach for the transplantation of high-risk sensitized patients. *Transplantation*, 90, 645-653.
44. MORATH, C. & SÜSAL, C. 2012. Management hochimmunisierter Nierentransplantatempfänger. *Transfusionsmedizin - Immunhämatologie · Hämotherapie · Transplantationsimmunologie · Zelltherapie*, 02, 197-208.
45. NANKIVELL, B. J. & ALEXANDER, S. I. 2010. Rejection of the kidney allograft. *New England Journal of Medicine*, 363, 1451-1462.
46. ORANDI, B. J., LUO, X., MASSIE, A. B., GARONZIK-WANG, J. M., LONZE, B. E., AHMED, R., VAN ARENDONK, K. J., STEGALL, M. D., JORDAN, S. C. & OBERHOLZER, J. 2016. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *New England Journal of Medicine*, 374, 940-950.
47. PICASCIA, A., GRIMALDI, V., SABIA, C. & NAPOLI, C. 2016. Comprehensive assessment of sensitizing events and anti-HLA antibody development in women awaiting kidney transplantation. *Transplant immunology*, 36, 14-19.
48. REDFIELD, R. R., ELLIS, T. M., ZHONG, W., SCALEA, J. R., ZENS, T. J., MANDELBROT, D., MUTH, B. L., PANZER, S., SAMANIEGO, M. & KAUFMAN, D. B. 2016. Current outcomes of chronic active antibody mediated rejection—a large single center retrospective review using the updated BANFF 2013 criteria. *Human Immunology*, 77, 346-352.
49. ROUFOSSE, C., SIMMONDS, N., CLAHSSEN-VAN GRONINGEN, M., HAAS, M., HENRIKSEN, K. J., HORSFIELD, C., LOUPY, A., MENGEL, M., PERKOWSKA-PTASINSKA, A. & RABANT, M. 2018. A 2018 reference guide to the Banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation*, 102, 1795-1814.
50. SALVADORI, M. & TSALOUCHOS, A. 2019. Therapeutic apheresis in kidney transplantation: An updated review. *World journal of transplantation*, 9, 103.
51. SAPIR-PICHHADZE, R., TINCKAM, K. J., LAUPACIS, A., LOGAN, A. G., BEYENE, J. & KIM, S. J. 2016. Immune sensitization and mortality in wait-listed kidney transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27, 570-578.
52. SCHINSTOCK, C. & STEGALL, M. D. 2014. Acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: current clinical management. *Current transplantation reports*, 1, 78-85.

53. SCHWAIGER, E., ESKANDARY, F., KOZAKOWSKI, N., BOND, G., KIKIĆ, Ž., YOO, D., RASOUL-ROCKENSCHAUB, S., OBERBAUER, R. & BÖHMIG, G. A. 2016. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31, 1342-1351.
54. SCORNIK, J. & MEIER-KRIESCHE, H. U. 2011. Blood transfusions in organ transplant patients: mechanisms of sensitization and implications for prevention. *American Journal of Transplantation*, 11, 1785-1791.
55. SEGEV, D. L., SIMPKINS, C. E., WARREN, D. S., KING, K. E., SHIREY, R. S., MALEY, W. R., MELANCON, J. K., COOPER, M., KOZLOWSKI, T. & MONTGOMERY, R. A. 2005. ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment. *American Journal of Transplantation*, 5, 2570-2575.
56. SETHI, S., CHOI, J., TOYODA, M., VO, A., PENG, A. & JORDAN, S. C. 2017. Desensitization: overcoming the immunologic barriers to transplantation. *Journal of immunology research*, 2017.
57. SETHI, S., NAJJAR, R., PENG, A., MIROCHA, J., VO, A., BUNNAPRADIST, S., JORDAN, S. C. & HUANG, E. 2019. Allocation of the highest quality kidneys and transplant outcomes under the new kidney allocation system. *American Journal of Kidney Diseases*, 73, 605-614.
58. SINNAKIROUCHENAN, R. & HOLLEY, J. L. 2011. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Advances in chronic kidney disease*, 18, 428-432.
59. SIS, B. & HALLORAN, P. F. 2010. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. *Current opinion in organ transplantation*, 15, 42-48.
60. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2020. *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Stichtag 31.12.2019 (Code: 12411-0001)* [Online]. Available: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1607270170332#abreadcrumb> [Accessed 06.12.2020].
61. STEGALL, M. D., DIWAN, T., RAGHAVAIHAH, S., CORNELL, L., BURNS, J., DEAN, P., COSIO, F. G., GANDHI, M., KREMERS, W. & GLOOR, J. 2011. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *American journal of transplantation*, 11, 2405-2413.
62. TAIT, B. D., SÜSAL, C., GEBEL, H. M., NICKERSON, P. W., ZACHARY, A. A., CLAAS, F. H., REED, E. F., BRAY, R. A., CAMPBELL, P. & CHAPMAN, J. R. 2013. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*, 95, 19-47.
63. TONELLI, M., WIEBE, N., KNOLL, G., BELLO, A., BROWNE, S., JADHAV, D., KLARENBACH, S. & GILL, J. 2011. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American journal of transplantation*, 11, 2093-2109.
64. TRIULZI, D. J., KLEINMAN, S., KAKAIYA, R. M., BUSCH, M. P., NORRIS, P. J., STEELE, W. R., GLYNN, S. A., HILLYER, C. D., CAREY, P. & GOTTSCHALL, J. L. 2009. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion*, 49, 1825-1835.

65. VO, A. A., CHOI, J., CISNEROS, K., REINSMOEN, N., HAAS, M., GE, S., TOYODA, M., KAHWAJI, J., PENG, A. & VILLICANA, R. 2014. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 98, 312-319.
66. VO, A. A., LUKOVSKY, M., TOYODA, M., WANG, J., REINSMOEN, N. L., LAI, C.-H., PENG, A., VILLICANA, R. & JORDAN, S. C. 2008. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 359, 242-251.
67. WOODLE, E., SHIELDS, A., EJAZ, N., SADAKA, B., GIRNITA, A., WALSH, R., ALLOWAY, R., BRAILEY, P., CARDI, M. & ABU JAWDEH, B. 2015. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization. *American Journal of Transplantation*, 15, 101-118.
68. WYLD, M., MORTON, R. L., HAYEN, A., HOWARD, K. & WEBSTER, A. C. 2012. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med*, 9, e1001307.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-30 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-22 bis 3-30 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Imlifidase <sup>a</sup>	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen <sup>b</sup> .	Infusion	1-2 <sup>c</sup>	1 Tag <sup>c</sup>
<p>a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</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, höchst unwahrscheinlich ist.</p> <p>c: Eine Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch <u>innerhalb von 24 Stunden</u> nach der ersten Dosis eine zweite Dosis verabreicht werden. Dementsprechend ist die Behandlungsdauer auch bei der Gabe von zwei Dosen für einen Patienten 1 Tag.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-21 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Imlifidase ist nur zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung vorgesehen. 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 (European Medicines Agency, 2020).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-22). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Imlifidase <sup>a</sup>	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen <sup>b</sup> .	Infusion	1 Tag <sup>c</sup>
<p>a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</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, höchst unwahrscheinlich ist.</p> <p>c: Eine Anwendung ist bei der Mehrzahl der Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung eine zweite Anwendung verabreicht werden. Dementsprechend ist die Behandlungsdauer auch bei der Gabe von zwei Dosen für einen Patienten 1 Tag.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patienten (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Imlifidase <sup>a</sup>	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen <sup>b</sup> .	1 Tag	19,25 mg <sup>c</sup>	19,25 mg – 38,50 mg <sup>d</sup>

a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.

b: 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.

c: Basierend auf einer empfohlenen Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht und basierend auf einem durchschnittlichen Gewicht von 77,0 kg (basierend auf Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017))

d: Basierend auf einer empfohlenen Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht und basierend auf einem durchschnittlichen Gewicht von 77,0 kg (basierend auf Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017)). Eine Anwendung ist bei der Mehrzahl der Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung eine zweite Anwendung verabreicht werden.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Grundlage für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patienten für Imlifidase sind die Angaben der aktuell gültigen Fachinformation. Die Berechnung erfolgt nach der empfohlenen Dosierung von 0,25 mg/kg (European Medicines Agency, 2020).

Für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend dem Körpergewicht erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BAs standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Imlifidase wird nach Körpergewicht

patientenindividuell dosiert. Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichts von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt. Basierend auf diesem Bericht liegt das durchschnittliche Körpergewicht bei 77,0 kg (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017).

Imlifidase wird nach Körpergewicht patientenindividuell dosiert mit der empfohlenen Dosierung von 0,25 mg/kg (European Medicines Agency, 2020). Somit benötigt eine Anwendung bei einem Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg eine Packung mit 2 Fläschchen Imlifidase mit jeweils 11 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 88 kg wird daher eine zusätzliche Packung mit 1 Fläschchen Imlifidase mit 11 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung benötigt um die körpergewichtbasierte Dosierung sicherzustellen.

Imlifidase ist nur zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung vorgesehen. Eine einmalige Anwendung ist bei der Mehrzahl der Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung eine zweite Anwendung verabreicht werden (European Medicines Agency, 2020).

Somit liegt die Untergrenze des Jahresverbrauchs für einen durchschnittlichen Patienten mit 77,0 kg Körpergewicht (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017) bei einer Dosis von gesamt 19,25 mg und die Obergrenze für den Jahresverbrauch bei zwei Dosen von gesamt 38,50 mg. Imlifidase wird nach Körpergewicht patientenindividuell dosiert mit der empfohlenen Dosierung von 0,25 mg/kg (European Medicines Agency, 2020).

Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient in Packungen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstärke pro Packung (mg)	Aufgerundeter Verbrauch an mg pro Tag <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Aufgerundeter Verbrauch an Packungen pro Jahr
Imlifidase <sup>a</sup>	22 mg (2x 11 mg Pulver)	19,25 mg bis 38,50 mg	1	1 – 2 <sup>c</sup>
<p>a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p> <p>b: Basierend auf einer empfohlenen Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht und basierend auf einem durchschnittlichen Gewicht von 77,0 kg (basierend auf Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017))</p> <p>c: Basierend auf einer empfohlenen Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht und basierend auf einem durchschnittlichen Gewicht von 77,0 kg (basierend auf Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017)). Eine Anwendung ist bei der Mehrzahl der Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung eine zweite Anwendung verabreicht werden.</p>				

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Imlifidase <sup>b</sup>	2x 11 mg (2 Fläschchen) <sup>a</sup> 426.020,00 € (358.000,00 € HAP + 19 % MwSt.)	426.020,00 € <sup>c</sup>
Imlifidase <sup>b</sup>	1x 11 mg (1 Fläschchen) 213.010,00 € (179.000,00 € HAP + 19 % MwSt.)	213.010,00 € <sup>c</sup>

a: Die Standardpackung für einen durchschnittlichen Patienten mit 77,0 kg enthält 2 Fläschchen Imlifidase mit jeweils 11mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.  
b: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.  
c: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Imlifidase stationär erfolgt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-26 stellt den Apothekenverkaufspreis (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packung dar. Imlifidase wird nicht über den Großhandel vertrieben. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsregelte, patentfreie, wirkstoffgleiche Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Imlifidase darf nur in Krankenhäusern angewendet werden. Dementsprechend fallen der gesetzliche Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V und der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V nicht an.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels (siehe Tabelle 3-22) ergeben sich die nachfolgend dargestellten

zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bzw. die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patienten und pro Jahr (siehe Tabelle 3-27). Hierbei werden nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Verbindung stehende Kosten berücksichtigt, wenn sich diese bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen regelhaft unterscheiden. Ärztliche Behandlungskosten und Honorarleistungen sowie übliche Routineuntersuchungen werden nicht abgebildet.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Imlifidase <sup>a</sup>	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen <sup>b</sup> .	Kosten für orale Antibiotika <sup>c</sup>	1x pro Tag Amoxicillin	28 Tabletten
		Kosten für die B-Zell Depletion <sup>d</sup>	1 x Rituximab	712,5 mg
<p>a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</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, höchst unwahrscheinlich ist.</p> <p>c: Für die Berechnung wird Amoxicillin als Antibiotikatherapie angenommen.</p> <p>d: Jede Klinik sollte ihre immunsuppressiven Standardtherapie anwenden. Zusätzlich soll eine B-Zell-Depletion durchgeführt werden. Hierfür wird Rituximab verabreicht..</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Vor einer Nierentransplantation sollte nach den Empfehlungen der geltenden internationalen Leitlinien und den Empfehlungen nationaler Fachgesellschaften eine immunsuppressive Induktionstherapie angewendet werden (Eknoyan et al., 2013, Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalens, 2019). Die aktuelle Fassung der Produktinformationen zu Imlifidase der EMA sieht vor, dass Patienten, welche mit Imlifidase behandelt werden „zusätzlich eine Standardinduktionstherapie zur T-Zell-Depletion und gegebenenfalls auch zur B-Zell-Depletion erhalten sollen“. Bei hochimmunisierten Patienten

gehört die T-Zell-Depletion bereits zum Therapiestandard und führt dementsprechend nicht zu zusätzlichen Kosten für die GKV. Dies empfehlen sowohl die regionalen Guidelines der Fachgesellschaft NRW, als auch die Guidelines der KDIGO (Eknoyan et al., 2013, Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalens, 2019). Nach dem aktuellen Manual zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebendspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Nierenlebendspende der Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2019 soll für Patienten mit hohem immunologischem Risiko zur T-Zell Depletion Thymoglobolin® verabreicht werden. In der Fachinformation von Thymoglobolin® wird angeführt, dass zur Prophylaxe Antihistaminika gegeben werden sollen. In der Fachinformation von Imlifidase wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass Antihistaminika verabreicht werden sollen. Darüber hinaus kommen im Rahmen der dauerhaften Immunsuppression Calcineurin-Inhibitoren, Methylprednison/-lon und Mycophenolat-Mofetil/ Mucophenolsäure zur Anwendung kommen. Diese Therapiekombination bildet das aktuelle Standardprotokolle nach einer Nierentransplantation ab und ist dementsprechend nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusehen. Die Verordnung der Immunsuppression nach Nierentransplantation bleibt jedoch individuell und patientenorientiert und kann darum auch andere Medikamente wie mTOR Inhibitoren, wie Everolimus oder Co-Stimulationsblocker, wie Belatacept einschliessen und dadurch Substanzen aus der Standardtherapie ersetzen. (Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantationszentren Nordrhein-Westfalens, 2019).—Imlifidase ersetzt nicht die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Standardtherapie.

Neben den Standardtherapien zur T-Zell-Depletion bei hochimmunisierten Patienten, sollte vor der Anwendung von Imlifidase ggf. eine B-Zell-Depletion erfolgen. In Deutschland kommt hierfür eine Verabreichung von Rituximab zum Einsatz. Alle Patienten sollten zusätzlich zur standardmäßigen Infektionsprophylaxe bei Nierentransplantationen im Allgemeinen (gegen Pneumocystis carinii, Zytomegalievirus und orale Candida) auch für 4 Wochen prophylaktisch orale Antibiotika erhalten, die die Erreger von Atemwegsinfektionen abdecken. Nach der Behandlung mit Imlifidase sollte die Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ vor der Transplantation bestätigt werden. Jede Klinik sollte dabei ihr Standardprotokoll zur Bestätigung der Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ anwenden (European Medicines Agency, 2020). Die Kosten für eine zusätzliche Kreuzprobe werden über die DRG abgegolten und führen dementsprechend nicht zu zusätzlichen Kosten für die GKV.

### ***Verbrauch von oralen Antibiotika pro Patient pro Jahr***

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung benennt in der Wirkstoff Aktuell Ausgabe 01/2017 Amoxicillin als eine mögliche Antibiotika-Primärtherapie bei Infektionen der unteren Atemwege (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017). Der Verbrauch für eine Verabreichung von Amoxicillin wird basierend auf der Dossierung von 500 mg pro Tag, welche in anderen Indikationen zum Einsatz kommt (Micro Labs, 2017), über einen Zeitraum von 4 Wochen berechnet (European Medicines Agency, 2020).

### ***Verbrauch von Rituximab pro Patient pro Jahr***

Der durchschnittliche Verbrauch von Rituximab, welches nach der Körperoberfläche patientenindividuell dosiert wird, wird nach der Formel von Dubois und Dubois [ $\text{Körpergewicht (in kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (in cm)}^{0,725} \times 0,007184$ ] berechnet (Du Bois und Du Bois, 1989). Zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße (172 cm) und des Körpergewichtes (77,0 kg) von Erwachsenen über 18 Jahren wurden die durchschnittlichen Angaben der Bundesbürger des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017). Basierend auf diesen Maßzahlen ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von gerundet 1,90 m<sup>2</sup>. Der durchschnittliche Verbrauch pro Gabe beträgt entsprechend 712,5 mg.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>a</sup>	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für orale Antibiotika <sup>b</sup>	4,94 € <sup>c</sup>
Kosten für eine B-Zell Depletion (Verabreichung von Rituximab)	2.492,42 € <sup>d</sup>
<p>a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p> <p>b: Für die Berechnung wird Amoxicillin als Antibiotikatherapie angenommen.</p> <p>c: Basierend auf einer durchschnittlichen Dossierung von 500 mg pro Tag, welche in anderen Indikationen zum Einsatz kommt</p> <p>d: Basierend auf der Dossierung von 375mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, welche in anderen Indikationen zum Einsatz kommt.</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### ***Kosten für orale Antibiotika***

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung benennt in der Wirkstoff Aktuell Ausgabe 01/2017 Amoxicillin als eine mögliche Antibiotika-Primärtherapie bei Infektionen der unteren Atemwege (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2017). Die Kosten für eine Verabreichung von Amoxicillin werden basierend auf der Dossierung von 500 mg pro Tag, welche in anderen Indikationen zum Einsatz kommt (Micro Labs, 2017), über einen Zeitraum von 4 Wochen berechnet (European Medicines Agency, 2020). Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekeneinkaufspreise zugrunde gelegt. Die gesetzlich vorgeschriebenen Apotheken- und Herstellerrabatte nach § 130 und § 130a SGB V finden keine Anwendung, da die Behandlung ausschließlich stationär erfolgt. Es wurde die kostengünstigste

Packung gemäß Dosierung herangezogen (500 mg Packungen mit 30 Stück zu 4,94 € pro Packung).

### ***Kosten für die B-Zell-Depletion***

Die Kosten für eine Verabreichung von Rituximab werden basierend auf der Dossierung von 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, welche in anderen Indikationen zum Einsatz kommt, berechnet (European Medicines Agency, 2009). Die Kosten je Packung von Rituximab berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online Abfrage in der Lauer-Taxe am 16. Februar 2021. Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Es wurde die kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen (2 x 500 mg Packungen zu jeweils 1.246,21 € pro Packung [Apothekeneinkaufspreis pro Packung]).

*Geben Sie in Tabelle 3-29 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-28 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Imlifidase <sup>a</sup>	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen <sup>b</sup> .	Kosten für orale Antibiotika <sup>c</sup>	4,94 € <sup>e</sup>
		Kosten für die T-Zell-Depletion und ggf. für eine B-Zell Depletion <sup>d</sup>	2.497,36 € <sup>f</sup>
<p>a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</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, höchst unwahrscheinlich ist.</p> <p>c: Für die Berechnung wird Amoxicillin als Antibiotikatherapie angenommen.</p> <p>d: Jede Klinik sollte ihre immunsuppressiven Standardtherapie anwenden. Zusätzlich soll eine B-Zell-Depletion durchgeführt werden. Hierfür wird Rituximab verabreicht.</p> <p>e: Basierend auf einer durchschnittlichen Dossierung von 500 mg pro Tag, welche in anderen Indikationen zum Einsatz kommt.</p> <p>f: Basierend auf der Dossierung von 375mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, welche in anderen Indikationen zum Einsatz kommt.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Imlifidase <sup>a</sup>	Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen <sup>b</sup> .	426.020,00 € – 852.040,00 € <sup>c</sup>	2.497,36 €	-	428.517,36 € – 854.537,36 €
<p>a: Imlifidase hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</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, höchst unwahrscheinlich ist.</p> <p>c: Basierend auf einer empfohlenen Dosierung von 0,25 mg/kg Körpergewicht und basierend auf einem durchschnittlichen Gewicht von 77,0 kg (basierend auf Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017)). Eine Anwendung ist bei der Mehrzahl der Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Anwendung eine zweite Anwendung verabreicht werden.</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.*

*Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor. Unter den geltenden Richtlinien der Bundesärztekammer kann Imlifidase nur mit einer Sondergenehmigung angewendet werden. Sollten diese Richtlinien angepasst werden, kommen grundsätzlich alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Imlifidase infrage, solange keine Gegenanzeigen vorliegen. Imlifidase darf nur in Krankenhäusern angewendet werden., dementsprechend wird von einem rein stationären Versorgungsbereich ausgegangen.

### ***Gegenanzeigen***

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anhaltende schwere Infektion.
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP). Bei Patienten mit dieser Blutkrankheit besteht möglicherweise das Risiko des Auftretens einer Serumkrankheit.

### ***Therapieabbrüche***

Die Behandlung mit Imlifidase erfolgt mittels einer Einmalgabe. Ein Therapieabbruch ist somit nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, wird auf eine Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen*

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Kostenberechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal 2 Nachkommastellen gerundet dargestellt. Die Angaben zum Behandlungsmodus von Imlifidase und den Arzneimitteln, welche unter den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt werden, der Anzahl von Behandlungen pro Patienten pro Jahr, Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen und Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurden der aktuellsten Version der EMA Produktinformationen entnommen.

Die Berechnung der Arzneimittelkosten basieren auf den aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe. Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen.

Die Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basiert auf den Informationen der Fachinformation von Imlifidase. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. ARBEITSGEMEINSCHAFT DER NIERENTRANSPLANTATIONSZENTREN NORDRHEIN-WESTFALENS. 2019. *MANUAL - zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebenspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Nierenlebenspende* [Online]. Available: <https://www.d-t-g-online.de/index.php/leitlinien/2015-01-15-10-27-45> [Accessed 11.12.2020].
2. DU BOIS, D. & DU BOIS, E. F. 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5, 303-11; discussion 312-3.
3. EKNOYAN, G., LAMEIRE, N., ECKARDT, K., KASISKE, B., WHEELER, D., LEVIN, A., STEVENS, P., BILOUS, R., LAMB, E. & CORESH, J. 2013. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 3, 5-14.

4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2009. *MabThera: EPAR - Medicine overview* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera> [Accessed 11.09.2020].
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020. *Idefirix: EPAR - Product Information* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix> [Accessed 28.01.2021].
6. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG 2017. Rationale Antibiotikatherapie bei Infektionen der unteren Atemwege - Orale Antibiotika. *Wirkstoff Wirkstoff*, 1/2017.
7. MICRO LABS 2017. Amoxicillin Micro Labs - Fachinformation.
8. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2017. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html> [Accessed 06.12.2020].

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Imlifidase entnommen (European Medicines Agency, 2020a)

#### **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 sensibilisierten 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.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung**

Die Dosis beruht auf dem Körpergewicht des Patienten (in kg). Die empfohlene Dosis beträgt 0,25 mg/kg, die als Einzeldosis möglichst innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation verabreicht wird. Eine Dosis ist bei der Mehrzahl der 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. Die Verabreichung muss mit einem Infusions-Set und einem sterilen, pyrogenfreien proteinbindungsarmen Inline-Filter (Porengröße 0,2 µm) erfolgen. Nach der Verabreichung wird empfohlen die intravenöse Leitung mit Infusionsflüssigkeit zu spülen, um die Verabreichung der gesamten Dosis zu gewährleisten. Es sollen keine ungebrauchten Teile der Infusionslösung zur erneuten Verwendung aufbewahrt werden.

### **Gegenanzeigen**

Gegenanzeigen sind eine anhaltende schwere Infektion, eine Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), sowie eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder eine der nachfolgend aufgeführten sonstigen Bestandteile:

- Mannitol (Ph.Eur.)
- Polysorbat 80
- Trometamol
- Natriumedetat (Ph.Eur.)
- Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Bei Patienten mit einer TTP besteht möglicherweise das Risiko des Auftretens einer Serumkrankheit.

## **Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen**

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

In klinischen Studien wurde über infusionsbedingte Reaktionen bei der Verabreichung von Imlifidase berichtet. Wenn schwerwiegende allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss Imlifidase unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen, die während der Behandlung mit Imlifidase auftreten, können durch eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion und/oder durch die Verabreichung von Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden beherrscht werden. Eine unterbrochene Infusion kann wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome abgeklungen sind.

### ***Infektion und Infektionsprophylaxe***

Für eine Nierentransplantation gelten anhaltende schwere Infektionen jeglicher Herkunft (bakteriell, viral oder durch Pilze) als Gegenanzeige, und chronische Infektionen wie HBV oder HIV müssen gut kontrolliert werden. Die vorübergehende Reduktion von IgG durch Imlifidase muss beachtet werden. Die häufigsten Infektionen bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie sind Infektionen der Atemwege. Daher sollten alle Patienten zusätzlich zur standardmäßigen Infektionsprophylaxe bei Nierentransplantationen im Allgemeinen (gegen *Pneumocystis carinii*, Zytomegalievirus und orale *Candida*) auch für 4 Wochen prophylaktisch orale Antibiotika erhalten, die die Erreger von Atemwegsinfektionen abdecken. Sollte ein Patient aus irgendeinem Grund nach einer Behandlung mit Imlifidase nicht transplantiert werden, sollten prophylaktisch noch 4 Wochen lang orale Antibiotika gegen Erreger von Atemwegsinfektionen verabreicht werden.

Die Verwendung von Imlifidase und einer T-Zell-depletierenden Induktionstherapie mit oder ohne Memory-B-Zell depletierenden Therapie, kann das Risiko einer Reaktivierung von attenuierten Lebendimpfstoffen und/oder latenter Tuberkulose erhöhen.

### ***Impfstoffe***

Aufgrund der reduzierten IgG-Spiegel nach der Behandlung mit Imlifidase besteht bis zu 4 Wochen nach der Imlifidase Behandlung ein Risiko für eine vorübergehende Verringerung des Impfschutzes.

### ***Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion***

AMR kann als Folge des Wiederauftretens von DSA auftreten. Bei Patienten mit sehr hohen DSA-Werten vor der Transplantation ist es wahrscheinlich, dass eine ein Eingreifen erfordernde frühe AMR auftritt. Bei den meisten Patienten in den klinischen Studien kam es zu einem Wiederauftreten der DSA, die zwischen 7 und 21 Tagen nach der Behandlung mit Imlifidase ihren Höhepunkt erreichte. Bei etwa 30 % der Patienten trat eine AMR auf. Alle Patienten mit AMR in klinischen Studien wurden erfolgreich mit dem Therapiestandard behandelt. Das erneute Auftreten von DSA und ein erhöhtes AMR Risiko bei

hochimmunisierten Patienten erfordern frühere Erfahrungen des Arztes im Umgang mit sensibilisierten Patienten, Ressourcen und darauf vorbereitet zu sein, akute AMR gemäß der klinischen Standardpraxis zu diagnostizieren und zu behandeln. Die Behandlung der Patienten sollte eine engmaschige Überwachung der HLA-Antikörper und des Serums oder Plasmakreatinins sowie die Bereitschaft zur Durchführung von Biopsien bei Verdacht auf AMR umfassen.

### ***Patienten mit positiver T-Zell Kreuzprobe im komplementabhängigen Zytotoxizitäts-Test***

Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Patienten mit einer bestätigten positiven T-Zell-Kreuzprobe im komplementabhängigen Zytotoxizitäts-Test vor der Behandlung mit Imlifidase.

### ***Immunogenität***

Es wird erwartet, dass der potenzielle Einfluss von Anti-Imlifidase-Antikörpern (ADA) auf die Wirksamkeit und Sicherheit einer zweiten Imlifidase-Dosis, die innerhalb von 24 Stunden nach der ersten verabreicht wird, vernachlässigbar ist, da die Produktion von ADA als Reaktion auf die erste Dosis noch nicht begonnen hat.

### ***Bestätigung der Kreuzproben Konversion***

Jede Klinik sollte ihr Standardprotokoll zur Bestätigung der Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ anwenden. Wenn ein komplementabhängiger Zytotoxizitäts-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. Falls doch einer verwendet wird, sollte bestätigt werden, dass das AHG gegen den Fc-Teil und nicht gegen den Fab-Teil des IgG gerichtet ist. Die Verwendung von AHG, das gegen den Fab-Teil-gerichtet ist, verhindert das korrekte Auslesen eines Zytotoxizitäts-Kreuzproben Test bei einem mit Imlifidase behandelten Patienten.

### ***Arzneimittel auf Antikörperbasis***

Imlifidase ist eine Cysteinprotease, die spezifisch IgG spaltet. Infolgedessen können IgG-basierte Arzneimittel inaktiviert werden, wenn sie in Verbindung mit Imlifidase verabreicht werden. Zu den antikörperbasierten Arzneimitteln, die durch Imlifidase gespalten werden, gehören unter anderem Basiliximab, Rituximab, Alemtuzumab, Adalimumab, Denosumab, Belatacept, Etanercept, Anti-Thymocyten-Globulin vom Kaninchen (rATG) und intravenöses Immunglobulin (IVIg).

IVIg kann neutralisierende Antikörper gegen Imlifidase enthalten, die Imlifidase inaktivieren können, wenn IVIg vor Imlifidase verabreicht wird.

### ***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.

### ***Leberfunktionsstörung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imlifidase bei Patienten mit mittelschwer oder schwer beeinträchtigter Leberfunktion sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B und Punkt C) der EPAR-Produktinformation entnommen (European Medicines Agency, 2020a)

#### **B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

#### **C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte***

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Reports – PSURs) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (European Medicines Agency, 2020a).

## **D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**

### ***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der EU-RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im EU-RMP ist in Tabelle 3-31 dargestellt. Es sind drei Studien als zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten nach der Zulassung von Imlifidase geplant, bzw. werden bereits durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine Langzeit-Beobachtungsstudie zum Transplantatüberleben und zwei Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES). Eine PAES wird zur Beurteilung des 1-Jahres-Überlebens des Transplantats, der Nierenfunktion und der Sicherheit nach einer Behandlung mit Imlifidase (einschließlich schwerwiegender und schwerer Infektion sowie infusionsbedingter Reaktionen). Mit der zweiten PAES wird in einem 5-Jahres Zeitraum das langfristige Transplantatüberleben beurteilt.

Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwerwiegende und schwere Infektion	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation</li> <li>• Abschnitt 2 und 4 der Packungsbeilage</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und Signaldetektion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie 17-HMedIdeS-14: Eine laufende, beobachtende Langzeit-Follow-up-Studie zur Beurteilung des langfristigen Transplantatüberlebens und des klinischen Ergebnisses nach einer Behandlung mit Imlifidase.</li> <li>• Studie 20-HMedIdeS-19: Post-Authorisation Efficacy Study (PAES) zur Beurteilung des 1-Jahres-Überlebens des Transplantats, der Nierenfunktion und der Sicherheit nach einer Behandlung mit Imlifidase (einschließlich schwerwiegender und schwerer Infektionen).</li> <li>• Studie 20-HMedIdeS-20: Eine 5-Jahres- Post- Authorisation Efficacy Study (PAES) zur Beurteilung des Langzeitüberlebens von Transplantaten bei Patienten, die eine Nierentransplantation nach einer Behandlung mit Imlifidase erhalten haben.</li> </ul>
Infusionsbedingte Reaktionen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation</li> <li>• Abschnitt 2, 3 und 4 der Packungsbeilage</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und Signaldetektion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie 17-HMedIdeS-14: Eine laufende, beobachtende Langzeit-Follow-up-Studie zur Beurteilung des langfristigen Transplantatüberlebens und des klinischen Ergebnisses nach einer Behandlung mit Imlifidase.</li> <li>• Studie 20-HMedIdeS-19: Post-Authorisation Efficacy Study (PAES) zur Beurteilung des 1-Jahres-Überlebens des Transplantats, der Nierenfunktion und der Sicherheit nach einer Behandlung mit Imlifidase (einschließlich infusionsbedingter Reaktionen).</li> <li>• Studie 20-HMedIdeS-20: Eine 5-Jahres- Post- Authorisation Efficacy Study (PAES) zur Beurteilung des Langzeitüberlebens von Transplantaten bei Patienten, die eine Nierentransplantation nach einer Behandlung mit Imlifidase erhalten haben.</li> </ul>
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren, über die Angaben der Fachinformation, EPAR-Produktinformation und des EU-RMP hinausgehende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Imlifidase.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die Fachinformation (3) und EPAR-Produktinformation (European Medicines Agency, 2020a) sowie die Zusammenfassung des EU-RMP herangezogen (European Medicines Agency, 2020b).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020a. *Idefirix: EPAR - Product Information* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix> [Accessed 28.01.2021].
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020b. *Summary of risk management plan for Idefirix (imlifidase)* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix> [Accessed 28.01.2021].

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-32 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Nicht zutreffend

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-32 bei.*

Nicht zutreffend

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend