

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

Imlifidase (Idefirix[®])

Hansa Biopharma AB

Modul 4A

*Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen
Nierentransplantationspatienten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	35
4.2.5.3 Meta-Analysen	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	48
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	49
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	54
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	54
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	59
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	61

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	61
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	61
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	61
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	62
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	62
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	62
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	65
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	65
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	65
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	65
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	66
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	67
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	69
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	69
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	80
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	80
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	93
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	94
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	95
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Donor-spezifische Antikörper (DSA) – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Kreuzproben-Konversion – weitere Untersuchungen... ..	113
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Transplantatüberleben – weitere Untersuchungen	120
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Nierenfunktion – weitere Untersuchungen	145
4.3.2.3.3.6	Endpunkt Sicherheit – weitere Untersuchungen	152
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	189
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	189
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	190
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	190
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	191
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	199
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	199
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	199
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	199
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	200
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	200
4.6	Referenzliste.....	204

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	211
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	217
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	221
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	226
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	231
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	310

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von Imlifidase auf Endpunktebene.....	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	25
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	60
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	60
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	62
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	63
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	64
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	64

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	66
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	67
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	68
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-30: Studienpool – mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht-randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – nicht-randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht-randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-35: Status der Follow-Up-Untersuchungen	90
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	94
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-40: Gesamtüberleben nach Zeitraum – Studie 17-HMedIdeS-14.....	96
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt Donor-spezifische Antikörper (DSA) – weitere Untersuchungen	100
Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 – Dosisgruppe 0,25 mg/kg KG.....	102
Tabelle 4-44: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 – Dosisgruppe 0,50 mg/kg KG.....	103

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 14-HMedIdeS-04.....	106
Tabelle 4-46: Anzahl der identifizierten DSA und DSA mit MFI-Wert > 2.000 – Studie 14-HMedIdeS-04.....	107
Tabelle 4-47: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 15-HMedIdeS-06.....	109
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 17-HMedIdeS-14.....	111
Tabelle 4-49: Verschiebung bei DSA-MFI von 6 Monaten auf 1, 2 und 3 Jahre – Studie 17-HMedIdeS-14.....	112
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Kreuzproben-Konversion – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-52: FACS- und CDC-Kreuzproben zwischen Patient 102 und dem Spender im Zeitverlauf – Studie 13-HMedIdeS-02.....	116
Tabelle 4-53: FACS- und CDC-Kreuzproben pro Patient vor und nach der Imlifidase-Gabe – Studie 13-HMedIdeS-03.....	117
Tabelle 4-54: FACS-Kreuzproben für alle transplantierten Patienten – Studie 14-HMedIdeS-04.....	118
Tabelle 4-55: FACS-Kreuzproben für alle analysierten Patienten – Studie 15-HMedIdeS-06.....	119
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Endpunkt Transplantatüberleben – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-57: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-58: Patienten mit durch Biopsie bestätigter subklinischer oder akuter/aktiver AMR und/oder CMR, gemeldet als UE/SUE – Studie 14-HMedIdeS-04.....	126
Tabelle 4-59: Auswertung der nach Protokoll durchgeführten Biopsien an Tag 180 – Studie 14-HMedIdeS-04.....	130
Tabelle 4-60: Auswertung der nach Protokoll durchgeführten Biopsien an Tag 180 – Studie 15-HMedIdeS-06.....	132
Tabelle 4-61: Patienten mit durch Biopsie bestätigter oder klinisch bestätigter (Patient 202) subklinischer oder akuter/aktiver AMR und/oder CMR – Studie 15-HMedIdeS-06....	133
Tabelle 4-62: Auswertung gemeldeter Verdachtsfälle auf, angenommener und aktiver AMR mit ausgewerteten Biopsien – Studie 17-HMedIdeS-13.....	141
Tabelle 4-63: Todes-zensiertes Transplantatüberleben nach Zeitraum – Studie 17-HMedIdeS-14.....	143
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Nierenfunktion – weitere Untersuchungen.....	145

Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-66: Nierenfunktion an Tag 180 – Studie 13-HMedIdeS-03.....	147
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Nierenfunktion – Studie 14-HMedIdeS-04	148
Tabelle 4-68: Nierenfunktion kategorisiert nach eGFR am Ende der Studie – Studie 14-HMedIdeS-04	149
Tabelle 4-69: Nierenfunktion pro Patient an den Tagen 28, 90 und 180 – Studie 15-HMedIdeS-06.....	150
Tabelle 4-70: Nierenfunktion mittels eGFR nach Jahr ¹ – Studie 17-HMedIdeS-14.....	151
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-72: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 13-HMedIdeS-02.....	154
Tabelle 4-74: Darstellung von unerwünschten Ereignissen – Studie 13-HMedIdeS-02	155
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 13-HMedIdeS-03.....	159
Tabelle 4-76: Überblick über unerwünschte Ereignisse – Studie 13-HMedIdeS-03	160
Tabelle 4-77: UEs bei insgesamt mindestens 2 Patienten nach nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 13-HMedIdeS-03	163
Tabelle 4-78: In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 13-HMedIdeS-03 .	166
Tabelle 4-79: Behandlungsbedingte SUEs nach Kausalität – Studie 13-HMedIdeS-03	168
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 14-HMedIdeS-04.....	170
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der UEs – Studie 14-HMedIdeS-04	172
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der Behandlung neu auftretender unerwünschter Ereignisse nach Organklasse des MedDRA-Systems – Studie 14-HMedIdeS-04.....	173
Tabelle 4-83: Zusammenfassung schwerer unerwünschter Ereignisse nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 14-HMedIdeS-04	174
Tabelle 4-84: Zusammenfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 14-HMedIdeS-04 .	175
Tabelle 4-85: Zusammenfassung nach der Behandlung auftretender schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 14-HMedIdeS-04	176
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 15-HMedIdeS-06.....	177
Tabelle 4-87: Überblick über unerwünschte Ereignisse – Studie 15-HMedIdeS-06	179
Tabelle 4-88: UEs bei mehr als 2 Patienten nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 15-HMedIdeS-06.....	181

Tabelle 4-89: In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs – Studie 15-HMedIdeS-06	184
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der SUEs – Studie 15-HMedIdeS-06	186
Tabelle 4-91: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	189
Tabelle 4-92: Ausmaß des Zusatznutzens von Imlifidase auf Endpunktebene.....	192
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	199
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 13-HmedIdeS-02	231
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 13-HMED-IdeS-03	243
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-HMED-IdeS-04	258
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-HMED-IdeS-06	273
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 17-HMED-IdeS-13	289
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 17-HMED-IdeS-14	297
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 13-HMedIdeS-02	311
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 13-HMedIdeS-03	316
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-HMedIdeS-04	323
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-HMedIdeS-06	329
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 17-HMedIdeS-13	336
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 17-HMedIdeS-14	342

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	58
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Imlifidase	72
Abbildung 4: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 - Dosisgruppe 0,25 mg/kg KG; Patient 101 (oben links), Patient 102 (oben rechts), Patient 103 (unten links), Patient 104 (unten rechts)	104
Abbildung 5: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 - Dosisgruppe 0,50 mg/kg KG; Patient 105 (oben links), Patient 106 (oben rechts), Patient 107 (unten links), Patient 202 (unten rechts)	105
Abbildung 6: Flow-Chart Studie 13-HmedIdes-02	242
Abbildung 7: Flow-Chart Studie 13-HmedIdes-03	257
Abbildung 8: Flow-Chart Studie 14-HmedIdes-04	272
Abbildung 9: Flow-Chart Studie 15-HmedIdes-06	288
Abbildung 10: Flow-Chart Studie 17-HmedIdes-14	309

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	<i>Adverse event of special interest</i>
AM	<i>Acceptable Mismatch</i>
AMR	<i>Antibody-mediated rejection</i> (Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion)
ALP	<i>Alkaline phosphatase</i>
ALT	<i>Alanine aminotransferase</i>
AST	<i>Aspartate aminotransferase</i>
BÄK	Bundesärztekammer
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
CDC	<i>Complement dependent cytotoxicity</i> (Komplement-abhängige Zytotoxizität)
CKD	<i>Chronic kidney disease</i> (chronische Nierenkrankheit)
CMR	<i>Cell-mediated rejection</i> (zellvermittelte Abstoßungsreaktion)
CMV	Cytomegalovirus
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CORDIS	<i>Community Research and Development Information Service</i>
cPRA	<i>calculated panel reactive antibody level</i> (berechnete panel-reaktive Antikörper)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	<i>Dose limiting toxicity</i>
DSA(s)	Donor-spezifische(r) Antikörper
DSO	Deutsche Stiftung Organspende
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ET	Eurotransplant
FACS	<i>Fluorescence-activated cell sorting</i> (Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung)

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Guillain-Barré-Syndrome
HAR	<i>Hyperacute rejection</i>
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
i.v.	Intravenös
IVIg	Intravenöses Immunglobulin
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MFI	Mittlere Fluoreszenzintensität
mg	Milligramm
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>
PD-Profil	Pharmakodynamisches Profil
PK-Profil	Pharmakokinetisches Profil
p. o.	Per os (oral)
PRA	panel-reaktive Antikörper
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
rATG	Anti-Thymocyten-Globulin vom Kaninchen
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SAB	<i>Single antigen bead</i>
SAP	<i>Statistical Analysis Plan</i>
scIgG	<i>Single chain immunoglobulin</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STAMP	<i>Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program</i>

STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
T-CMR	<i>T-cell-mediated rejection</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
vPRA	<i>Virtual panel reactive antibody level</i> (virtuelle panel-reaktive Antikörper)
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ist für Imlifidase zur Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2020a) quantifizieren?

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage der bestverfügbaren klinischen Evidenz vorgenommen. Hierzu wurden alle klinischen Studien, in welchen Imlifidase Anwendung fand, basierend auf zwei systematischen Literaturrecherchen, davon eine nach randomisierten kontrollierten Studien (engl. randomized controlled trials = RCT) und weiteren Studien, die zweite eine Studienregistersuche/Studienergebnisdatenbanksuche, identifiziert und dargestellt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der angewandten Ein- und Ausschlusskriterien, wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Es wurden die verfügbaren Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06, 17-HMedIdeS-13 und 17-HMedIdeS-14 für das Orphan Drug Imlifidase herangezogen (Hansa Medical AB, 2015, Hansa Medical AB, 2017, Hansa Medical AB, 2018a, Hansa Medical AB, 2018b, Hansa Medical AB, 2018c, Hansa Medical AB, 2019).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Imlifidase wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studienpopulation: Erwachsene Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.
- Intervention: Imlifidase
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für Imlifidase nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2020b) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 25.08.2020 vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (vgl. G-BA Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020), SGB V (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV),

2020b)). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)).

- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Bestverfügbare Evidenz
- Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Des Weiteren mussten die Studien einer Reihe von Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten. Es wurden die verfügbaren Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06, 17-HMedIdeS-13 und 17-HMedIdeS-14 für das Orphan Drug Imlifidase herangezogen ((Hansa Medical AB, 2015, Hansa Medical AB, 2017, Hansa Medical AB, 2018a, Hansa Medical AB, 2018b, Hansa Medical AB, 2018c, Hansa Medical AB, 2019).

Besonders schwierige klinische Situation der Patientenpopulation

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 (DSO), 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). Aufgrund der besseren Gesamtüberlebensrate (Orandi et al., 2016), der deutlich verbesserten Lebensqualität und den Kostenvorteilen einer Nierentransplantation gegenüber einer dauerhaften Dialysebehandlung, gilt diese als Standardtherapie bei Patienten mit einem terminalen Nierenversagen.

Nach den geltenden Richtlinien zur Allokation von Nierentransplantaten aus postmortalen Spenden haben hochimmunisierte Patienten (berechnete panel-reaktive Antikörper, engl. calculated panel reactive antibody level = cPRA > 85 %, in den Richtlinien von Eurotransplant wird der Begriff virtual panel reactive antibody level = vPRA verwendet, der ein ähnliches Berechnungsverfahren beschreibt (Eurotransplant, 2020)) 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 Donorspezifischen Antikörpern (DSAs) würde mit einem erhöhten Risiko einer Antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion (engl. antibody-mediated rejection = AMR) einhergehen (Bundesärztekammer, 2013). Alle Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, auch hochimmunisierte Patienten, sollten nach dem Grundsatz der Chancengleichheit die Möglichkeit haben, von einer Nierentransplantation zu profitieren.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Einschätzung des Zusatznutzens, gegliedert nach den in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Endpunkten.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von Imlifidase auf Endpunktebene

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

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

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

Einen besonderen Stellenwert in der Bewertung des Zusatznutzens von Imlifidase im Hinblick auf das Transplantatüberleben nimmt der Surrogatendpunkt Nierenfunktion (beschrieben mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate, engl. estimated glomerular filtration rate = eGFR) ein. Die eGFR gilt als valider Surrogatparameter für die durch die verminderte Nierenfunktion bedingte Morbidität und Mortalität – insbesondere zählen hierzu die Folgekomplikationen einer erneuten terminalen Niereninsuffizienz, die Folgekomplikationen durch weitere Organversagen und das Transplantatüberleben. Die eGFR wird als diagnostischer Parameter herangezogen, um die Stadien des progredienten Fortschreitens der Niereninsuffizienz zu klassifizieren. Ein Abfall der eGFR ist somit direkt mit dem Nachlassen der Nierenfunktion assoziiert (Eknoyan et al., 2013).

Das Ziel des klinischen Programms, nämlich die Entwicklung eines sicheren und wirksamen Imlifidase-Dosierungsschemas, das eine effektive Kreuzproben-Konversion bei hochimmunisierten Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten, bewirkt, wurde erreicht. Diese Schlussfolgerung basiert auf den wichtigsten Vorteilen:

- Die Transplantationsfähigkeit wurde bei allen 46 Patienten erreicht, die in den Transplantationsstudien die vorgesehene Dosis von Imlifidase erhielten, einschließlich

aller Patienten, die als hochgradig unwahrscheinlich für eine Transplantation identifiziert wurden, durch:

- 100 %-ige Umwandlung der Antikörper-Kreuzprobe von positiv zu negativ bei allen zu transplantierenden Patienten
- Depletion der DSAs auf ein für die Transplantation akzeptables Niveau nach 0,24-0,50 mg/kg Körpergewicht (KG) Imlifidase
- Antikörperdepletion innerhalb weniger Stunden, was in Anbetracht des begrenzten Zeitfensters für die Transplantation von verstorbenen Spendern angemessen ist
- 100 % Gesamtüberleben am Ende der Studie nach 6 Monaten
- 93 % Transplantatüberlebensrate am Ende der Studie nach 6 Monaten (92 % bei den Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht transplantiert werden können)
- Gute Nierenfunktion nach 6 Monaten (87 % der Patienten hatten eine eGFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m²; 92 % bei den Patienten, bei denen eine Transplantation höchst unwahrscheinlich ist)
- Der Anteil der Patienten, bei denen eine AMR auftrat, lag vollständig im Bereich der veröffentlichten AMR-Häufigkeiten und alle Patienten mit AMR wurden erfolgreich mit aktuellen Therapien behandelt.

Insgesamt adressiert Imlifidase den klinisch bedeutsamen, ungedeckten medizinischen Bedarf einer schnellen Desensibilisierung von hochimmunisierten Patienten mit CKD, so dass diese für eine Nierentransplantation durch verstorbene Spender in Frage kommen. Dies wird einen großen Einfluss auf die Zuteilung von Nieren für diese Patientenpopulation haben, die in den Zuteilungssystemen der meisten Länder priorisiert ist (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1 „Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext“).

Es wurden keine Non-Responder auf Imlifidase identifiziert. Alle Patienten, die zur Transplantation vorgesehen waren, hatten eine Kreuzprobe, die nach Erhalt einer vollen Dosis von Imlifidase eine Transplantation ermöglichte.

Potenzielle unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse events of special interest = AESIs) wurden, basierend auf ausgewählten Systemorganklassen (engl. system organ classes = SOCs) und/oder vordefinierten bevorzugten Begriffen (engl. preferred terms = PTs) im statistischen Analyseplan (engl. statistical analysis plan = SAP) für die Analyse der gepoolten Daten über die klinischen Studien hinweg vorselektiert. Die Risiken für schwere und schwerwiegende Infektionen, infusionsbedingte Reaktionen, Serumkrankheit und Myalgie werden im Verhältnis zum Schweregrad der behandelten Indikation als akzeptabel angesehen. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) waren beherrschbar, und im klinischen Programm traten keine tödlichen SUEs auf.

Obwohl die bisherigen Wirksamkeitsdaten sehr konsistent sind, ergeben sich Einschränkungen und mögliche Unsicherheiten hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Imlifidase aus der begrenzten Anzahl der behandelten Patienten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung, der besonders schwierigen klinischen Situation der betroffenen Patientenpopulation, des therapeutischen Bedarfs und den bereits dargestellten Ergebnisse der Studien zu patientenrelevanten Endpunkten ergibt sich für Imlifidase ein Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der aktuellen Behandlungssituation von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das angewandte Dosierungsschema wirksam war, d. h. Imlifidase führte zu einer effektiven Kreuzprobeumwandlung durch Depletion von Immunglobulin G (IgG), einschließlich DSAs, und ermöglichte so die Transplantation bei hochimmunisierten Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten. Die Risiken der Imlifidase-Behandlung waren überschaubar und werden in Relation zum Schweregrad der behandelten Indikation als akzeptabel angesehen, wenn adäquate Routinemaßnahmen zur Risikominimierung durchgeführt werden. Insgesamt überwiegen die Vorteile der Transplantation, die durch Imlifidase bei hochimmunisierten Patienten mit CKD ermöglicht wird, die beobachteten Risiken, was zu einem positiven Nutzen-Risiko-Profil in der angestrebten Patientenpopulation führt, die ansonsten Dialysen mit kürzerer Lebenserwartung und schlechterer Lebensqualität fortsetzen müssten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ist für Imlifidase, zur Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß §5 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2020a) quantifizieren?

Patientenpopulation:

Erwachsene Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.

Intervention:

Imlifidase (Idefirix®) ist eine extrazelluläre 35-kDa-Cysteinprotease, die von Streptococcus pyogenes produziert wird (von Pawel-Rammingen et al., 2002b). Streptococcus pyogenes ist

ein Erreger, welcher zur Vermeidung der Erkennung durch spezifische, opsonisierende Antikörper Immunglobuline abbaut. Hierfür verwendet *Streptococcus pyogenes* ein stark spezifisches IgG-abbauendes Enzym: Imlifidase (von Pawel-Rammingen et al., 2002a, Lei et al., 2001).

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

Vergleichstherapie:

In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für Imlifidase nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2020b)) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 25.08.2020 vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (vgl. Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020), SGB V (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2020b)). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)).

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität:

- Gesamtüberleben

Morbidität:

- Donor-spezifische Antikörper (DSAs)
- Kreuzproben-Konversion
- Transplantatüberleben
- Nierenfunktion (eGFR)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / Serious adverse events (SUEs)

Studientypen:

Für Imlifidase soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Ermittlung der relevanten klinischen Studien für die Nutzenbewertung für Imlifidase wurde sowohl nach RCT als auch nach der bestverfügbaren klinischen Evidenz gesucht, ohne Einschränkungen des Studien- und Publikationstyps.

Kriterien für den Einschluss von klinischen Studien

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population ^a	E1	Erwachsene Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. ^a	A1 A2	Kinder und Jugendliche Andere Indikationen
Intervention	E2	Imlifidase (Idefirix®) ist eine extrazelluläre 35-kDa-Cysteinprotease, die von Streptococcus pyogenes produziert wird.	A3	Behandlung mit anderen Therapeutika
Kontrollgruppe	E3	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Endpunkte	E4	Mortalität: Gesamtüberleben Morbidität: Donor-spezifische Antikörper (DSAs) Kreuzproben-Konversion Transplantatüberleben Nierenfunktion (eGFR) Sicherheit Unerwünschte Ereignisse (UEs) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / Serious adverse events (SUEs)	A4	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studientyp	E5	Alle Evidenzstufen ^a	A RCT	Für die Suche nach RCT: ausschließlich RCT werden berücksichtigt
			-	Für die Suche nach weiteren Untersuchungen: Keine Einschränkungen
Studiendauer	E6	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	A5	Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar Letter/Notes/Editorial/
Sprache	E8	Englisch, Deutsch	A6	Andere Sprachen
^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert. ^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.				

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:**Population**

Die oben beschriebene Population entspricht der zugelassenen Population für die Verwendung des Wirkstoffes Imlifidase.

Intervention

Imlifidase (Idefirix[®]) ist eine extrazelluläre 35-kDa-Cysteinprotease, die von *Streptococcus pyogenes* produziert wird (von Pawel-Rammingen et al., 2002b). *Streptococcus pyogenes* ist ein Erreger, welcher zur Vermeidung der Erkennung durch spezifische, opsonisierende Antikörper Immunglobuline abbaut. Hierfür verwendet *Streptococcus pyogenes* ein stark spezifisches IgG-abbauendes Enzym: Imlifidase (von Pawel-Rammingen et al., 2002a, Lei et al., 2001).

Vergleichstherapie

Die Verfahrensordnung des G-BA berücksichtigt folgende Besonderheit bei einem Orphan Drug-Status: „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 European Public Assessment Report = EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel §5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.“

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach §35 Abs. 1b Satz 5 SGB V (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), 2020b), §5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt §7 Abs. 2 Satz 3 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit / Verträglichkeit Bezug genommen werden.

Studientyp

Für Imlifidase soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden.

Es wurde sowohl eine Suche nach RCT (Siehe Abschnitt 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel), als auch nach bestverfügbarer Evidenz (Siehe Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen) durchgeführt.

Studiendauer

Durch die große Diversität der relevanten klinischen Endpunkte und deren unterschiedlicher zeitlicher Relevanz wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Um die gesamte bestverfügbare Evidenz zu evaluieren, wurde hinsichtlich des Publikationsjahres keine Einschränkung vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographischen Literaturrecherchen wurden am 17./18.01.2021 in den Datenbanken PubMed.gov der US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed inkl. MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt.

Für jede der Datenbanken wurde die verwendete Suchstrategie individuell angepasst. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Dabei wurden die Suchen getrennt für jede Datenbank durchgeführt. Es wurden keinerlei Einschränkungen hinsichtlich Studientypus vorgenommen. Bei der Sprache wurden englische und deutsche Artikel berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden von zwei Gutachtern unabhängig bewertet und im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die beiden Gutachter, bis ein Konsens erreicht war. Ebenso wurde für die Artikel verfahren, für die ein Volltextreview notwendig war. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4C dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen werden ab Abschnitt 4.3 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgt separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>), und wurde zuletzt am 25.01.2021 durchgeführt.

Die Datenbank International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>) weist während der Bearbeitungszeit von Dezember 2020 bis Februar 2021 eine permanente Überlastung der Datenbank auf, in der Einzeldarstellungen der klinischen Studienergebnisse nicht verfügbar sind. Der Abgleich erfolgte daher ausschließlich über die exportierten Datensätze der Ergebnistabelle der Suche.

Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Gesucht wurde mit dem Handels- / bzw. Wirkstoffnamen sowie des Forschungskürzels ohne Einschränkung auf die Indikation. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und bei Nichtübereinstimmung gegebenenfalls durch Diskussion gelöst. Bei den als Resultat dargestellten Studien wurden per Hand geprüft, ob sie in der Indikation der Desensibilisierung von Nierentransplantationspatienten durchgeführt wurden. Mehrfachnennungen bei der Suche nach den verschiedenen Wirkstoffnamen wurden zu einem Ergebnis zusammengefasst (Dublettenprüfung). Die Studien, die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifiziert wurden, wurden mit den in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) identifizierten Studien abgeglichen. Abweichungen wurden dem sich aus der Suche im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ergebenden Studienpool hinzugefügt. Alle ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

Die Suche in den Ergebnisdatenbanken Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency = EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) wurde am 25.01.2021 durchgeführt und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3.1 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche in den Ergebnisdatenbanken des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde am 19.01.2021 durchgeführt und führte zu keinen Ergebnissen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der Suche in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken gemäß Abschnitt 4.2.3.3 und der Suche auf der Internetseite des G-BA gemäß Abschnitt 4.2.3.4 ergibt, wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen nicht-randomisierten klinischen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z. B. Assessment-Reports der Zulassungsbehörden) werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020).

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

Die Bewertung der eingeschlossenen weiteren Unterlagen erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Publikationen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der Einarmstudien werden analog der Vorgaben mittels Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TREND-Statement) berichtet (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika:

Imlifidase-Studien schlossen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, Stadium 5 mit Dialysepflichtigkeit, auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Die eingeschlossenen Patienten hatten Donor-spezifische Antikörper, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führten. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999) (Details zur Patientenpopulation siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1)

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt im Hinblick auf die Mortalität dar. Die Nierentransplantation zeigt bessere Gesamtüberlebensraten im Gegensatz zu einer Dialysebehandlung. Es konnte gezeigt werden, dass 8 Jahre nach einer Transplantation 32,5 % mehr Patienten im Vergleich zu einer Dialysebehandlung lebten, auch wenn die Allokation der Niere nicht auf einer perfekten Übereinstimmung der Merkmale zwischen Spender und Empfänger basierte (Orandi et al., 2016). Eine Immunisierung stellt eine entscheidende Barriere für die erfolgreiche Organvermittlung eines Nierentransplantats aus postmortalen Spenden dar (Jordan et al., 2015). Hochimmunisierte Patienten haben gegenüber weniger immunisierten Patienten daher eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine passende Spenderniere zu erhalten und haben eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Verbleib an der Dialyse. In der vorliegenden Langzeit-Follow-up-Studie 17-HMedIdeS-14 wird das Gesamtüberleben der Patienten definiert als die Zeit von der Transplantation bis zum Tod (jeglicher Ursache). Es handelt sich hierbei um einen harten, dichotomen Endpunkt, der den Erfolg einer Nierentransplantation bei dieser besonderen Patientengruppe direkt misst.

Morbidität:

- Donor-spezifische Antikörper (DSAs) (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2)

Die Reduktion der Donor-spezifischen Antikörper (DSAs) wird als patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt im Hinblick auf die Transplantationsfähigkeit betrachtet. Der DSA-Wert gilt als valider Parameter zur Bestimmung der Transplantationsfähigkeit. DSAs gelten als eines der primären Kriterien der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Wartelistenführung und Organallokation, um eine Kompatibilität von Spender und Empfänger zu überprüfen

(Bundesärztekammer, 2013). Es wurde gezeigt, dass eine Immunisierung gegen DSAs zu einem hohen Risiko einer hyperakuten Reaktion nach der Transplantation führt. Somit stellt eine Immunisierung eine entscheidende Barriere für die erfolgreiche Organvermittlung eines Nierentransplantats aus postmortalen Spenden dar (Jordan et al., 2015).

DSAs wurden in den vorliegenden Studien definiert als gegen Spender-Humanes Leukozyten-Antigen (HLA) gerichtete Antikörper, die im single antigen bead (SAB-) HLA-Test gemessen wurden und einen Mittlere Fluoreszenzintensitäts- (MFI-) Wert > 2.000 hatten. Ziel war die Reduktion der DSAs auf Werte < 2.000 innerhalb von 6 bis 24 Stunden nach der Gabe von Imlifidase und unmittelbar vor einer möglichen Nierentransplantation. Es besteht eine enge Verknüpfung mit dem im Folgenden dargestellten Endpunkt Kreuzproben-Konversion, da eine Desensibilisierung und eine damit einhergehende Senkung der DSAs eine Konversion der Kreuzprobe von positiv zu negativ und damit eine Nierentransplantation für hochimmunisierte Patienten ermöglicht.

- Kreuzproben-Konversion (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3)

Das Therapieziel von Imlifidase ist es, Patienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender für eine Transplantation verfügbar zu machen. Im Rahmen der Desensibilisierung kann dies durch eine Reduktion der DSAs erreicht werden, was wiederum mit einer Kreuzprobenkonversion von positiv zu negativ überprüft werden kann (European Medicines Agency, 2020). Durch diese Kreuzprobenkonversion werden die Patienten für eine Transplantation verfügbar gemacht. Somit werden die Risiken durch eine Abstoßungsreaktion verringert und die positiven Effekte für die Morbidität und Mortalität nach einer Transplantation gegenüber einer dauerhaften Dialysebehandlung erreicht (z. B. (Orandi et al., 2016, Wyld et al., 2012)).

Zur Überprüfung des Desensibilisierungserfolges wurden in den vorliegenden Studien durchflusszytometrische (engl. fluorescence-activated cell sorting = FACS-) sowie zytotoxische (engl. complement dependent cytotoxicity = CDC-) Kreuzproben innerhalb von 6 bis 24 Stunden nach der Gabe von Imlifidase sowie unmittelbar vor einer möglichen Nierentransplantation analysiert.

- Transplantatüberleben (siehe Abschnitt 4.3.2.3.4)

Während das Gesamtüberleben den bedeutendsten patientenrelevanten Endpunkt im Hinblick auf die Mortalität darstellt, gilt dies für das Transplantatüberleben im Hinblick auf die Morbidität. Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 unter „Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext“ beschrieben, gibt es in den Ländern der Studienorte Bemühungen, hochimmunisierte Patienten einer Nierentransplantation zuzuführen. Das kurz- und langfristige Transplantatüberleben hochimmunisierter Patienten, die nach dem Acceptable-Mismatch (AM)-Protokoll transplantiert werden, ist sehr gut. Dennoch können nicht alle Patienten nach diesem Verfahren transplantiert werden. Insbesondere für diese Patienten sind Desensibilisierungstherapien die einzige Lösung (Doxiadis and Claas, 2009). Die Erfassung des Transplantatüberlebens stellt zusammen mit dem im Folgenden dargestellten Endpunkt der

Nierenfunktion einen der wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte zur Messung des Transplantationserfolges dar.

Die Operationalisierung dieses Endpunktes unterschied sich zum Teil in den Studien. So wurde in den Studien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 und 17-HMedIdeS-13 die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen bis sechs Monate nach der Verabreichung von Imlifidase und nach der Transplantation überwacht. Eine Nierenbiopsie wurde zu vorher festgelegten Zeitpunkten und nach 180 Tagen durchgeführt. Bei Verdacht auf Abstoßung wurde ebenfalls eine Nierenbiopsie zur Bestätigung durchgeführt. In der Langzeit-Follow-up-Studie 17-HMedIdeS-14 wurde Transplantatüberleben definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie. Wenn die Dialyse zur Definition des Transplantatverlusts verwendet wurde, war das Datum des Transplantatverlusts der erste Tag der letzten laufenden Dialyseperiode, über die berichtet wurde.

- Nierenfunktion (eGFR) (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5)

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) gilt als valider Surrogatparameter für die durch die verminderte Nierenfunktion bedingte Morbidität und Mortalität – insbesondere zählen hierzu die Folgekomplikation einer erneuten terminalen Niereninsuffizienz, die Folgekomplikationen durch weitere Organversagen und das Transplantatüberleben. Die eGFR wird als diagnostischer Parameter herangezogen, um die Stadien des progredienten Fortschreitens der Niereninsuffizienz zu klassifizieren. Ein Abfall der eGFR ist somit direkt mit dem Nachlassen der Nierenfunktion assoziiert (Eknoyan et al., 2013). Nähere Ausführungen zur Auswahl dieses Surrogatendpunktes finden sich in Abschnitt 4.5.4.

Sicherheit (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6)

- Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / Serious adverse events (SUEs)

Ein Unerwünschtes Ereignis (UE) wird definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Zustands nach oder während der Exposition gegenüber einem pharmazeutischen Produkt, unabhängig davon, ob es als kausal mit dem Produkt verbunden angesehen wird oder nicht. Der Zusammenhang mit der Studienmedikation wird als nicht, unwahrscheinlich, möglich oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend angesehen. Der Begriff UE wird verwendet, um sowohl ernste als auch nicht ernste UEs einzuschließen.

Ein schwerwiegendes UE (SUE) wird definiert als ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt und eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tod
- Ist unmittelbar lebensbedrohlich

- Erforderlicher stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- Führt zu einer anhaltenden signifikanten Behinderung oder Invalidität
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden kann oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern

Der Endpunkt Sicherheitsparameter umfasste in allen Studien, in denen dieser Endpunkt berichtet wurde, die Auswertung von unerwünschten Ereignissen (UEs). UEs wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1 klassifiziert. Regelmäßige Dialysebehandlung im oder außerhalb des Krankenhauses wurde nicht eingeschlossen. Ein Krankenhausaufenthalt zur Transplantation wurde nicht als SUE betrachtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sensitivitätsanalysen wurden in den eingeschlossenen Studien aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden in den eingeschlossenen Studien aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potenziellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*, 26, 753-767.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

n.v. nicht verfügbar

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-3 spiegeln den Stand zum 29.01.2021 wider.

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation ist nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden sind oder als unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt werden. Daher handelte es sich bei den im Dossier zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Eine weitergehende Recherche (inklusive einer Suche nach RCT) findet sich unter „Weitere Untersuchungen“ in Abschnitt 4.3.2.3.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
n.v.	n.v.

n.v. nicht verfügbar

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

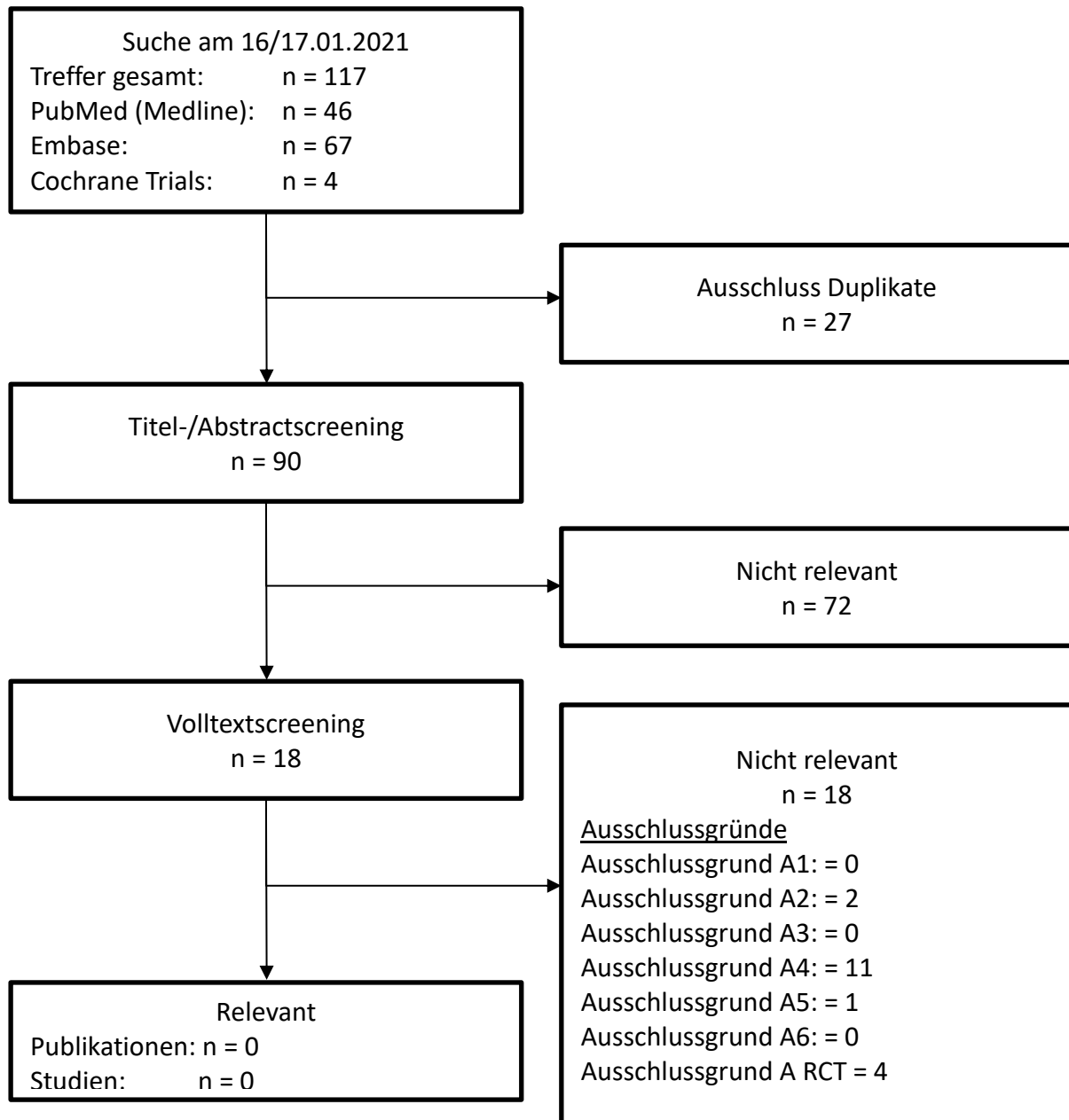


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 16./17.1.2021 durchgeführt. Die elektronische Datenbanksuche beinhaltete PubMed (MEDLINE), EMBASE und COCHRANE CENTRAL, worüber insgesamt 117 potenzielle Artikel identifiziert wurden (siehe Abbildung 3).

Nach der Entfernung von 27 Duplikaten blieben 90 Titel und Abstracts erhalten, welche auf Relevanz überprüft wurden. Nach Titel und Abstract Bewertung wurden 72 Artikel ausgeschlossen, sodass 18 Artikel zur Volltextprüfung kamen. Von diesen wurden alle 18 Artikel wegen Irrelevanz zur Fragestellung ausgeschlossen (A2 - Falsche Indikation, A4 –

Keine relevanten Patientendaten, A5 – Keine Vollpublikation, sowie A RCT – Keine RCT). Ausgeschlossene Referenzen wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

n.v. nicht verfügbar

Die Datenbanksuche in den klinischen Studienregistern (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO ICTRP) wurde am 25.01.2021 durchgeführt. Es konnten keine RCT im Dossier beschriebenen Anwendungsgebiet von Imlifidase identifiziert werden.

Die in Tabelle 4-5 dargestellte Information bildet den Studienstatus vom 25.01.2021 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

In der Suche im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) am 25.01.2021 konnte das Arzneimittel Idefirix[®] identifiziert werden, jedoch ohne weitere Dokumente.

Im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency konnten in der Suche am 25.01.2021 keine Dokumente identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

n.v. nicht verfügbar

Die Suche in der Ergebnisdatenbank des G-BA brachte unter der Indikation „Krankheiten des Urogenitalsystems“ 6 Bewertungsverfahren mit den Wirkstoffen Belatacept (2 Verfahren), Indigocarmin, Mirabegron, Ospemifen und Prasteron hervor. Es konnten für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten klinischen Studien identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Ergebnisdatenbanken des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde am 19.01.2021 durchgeführt und führte zu keinen Ergebnissen. Die in Tabelle 4-6 dargestellte Information bildet den Studienstatus vom 25.01.2021 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

n.v. nicht verfügbar

Es konnten keine RCT im Dossier beschriebenen Anwendungsgebiet von Imlifidase identifiziert werden.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

n.v. nicht verfügbar

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

n.v. nicht verfügbar

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
n.v.	n. v.	n.v.	n.v.	n.v. n.v.

n.v. nicht verfügbar

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert.

Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
11-HMedIdeS-01 (NCT01802697)	ja	ja	abgeschlossen	64 +/- 5 Tage	Imlifidase
13-HMedIdeS-02 (NCT02224820) (Hansa Medical AB, 2015)	ja	ja	abgeschlossen	64 +/- 7 Tage	Imlifidase
13-HMedIdeS-03 (NCT02475551) (Hansa Medical AB, 2017)	ja	ja	abgeschlossen	04. Juni 2015 (erster Patient, erster Besuch) bis 13. Oktober 2016 (letzter Patient, letzter Besuch), 497 Tage	Imlifidase
14-HMedIdeS-04 (NCT02426684) (Hansa Medical AB, 2018a)	ja	ja	abgeschlossen	180 ± 30 Tage	Imlifidase
15-HMedIdeS-06 (NCT02790437) (Hansa Medical AB, 2018b)	ja	ja	abgeschlossen	180 Tage	Imlifidase

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
17-HMedIdeS-13 (Hansa Medical AB, 2018c)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	Imlifidase
17-HMedIdeS-14 (NCT03611621) (Hansa Medical AB, 2019)	ja	ja	laufend*	Für jeden Patienten betrug die Studiendauer nicht mehr als 5 Jahre und 6 Monate nach der Imlifidase-Behandlung und Transplantation	Imlifidase
18-HMedIdeS-15	ja	nein	abgeschlossen	64 Tage	Imlifidase
18-HMedIdeS-16	nein	ja	geplant	6 Monate	Imlifidase
*Studie 17-HMedIdeS-14 (NCT03611621) dauert noch bis zum 31.12.2022 an, es werden die Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 30.09.2019 berichtet.					

Die Informationen in Tabelle 4-27 spiegeln den Stand zum 02.02.2021 wider.

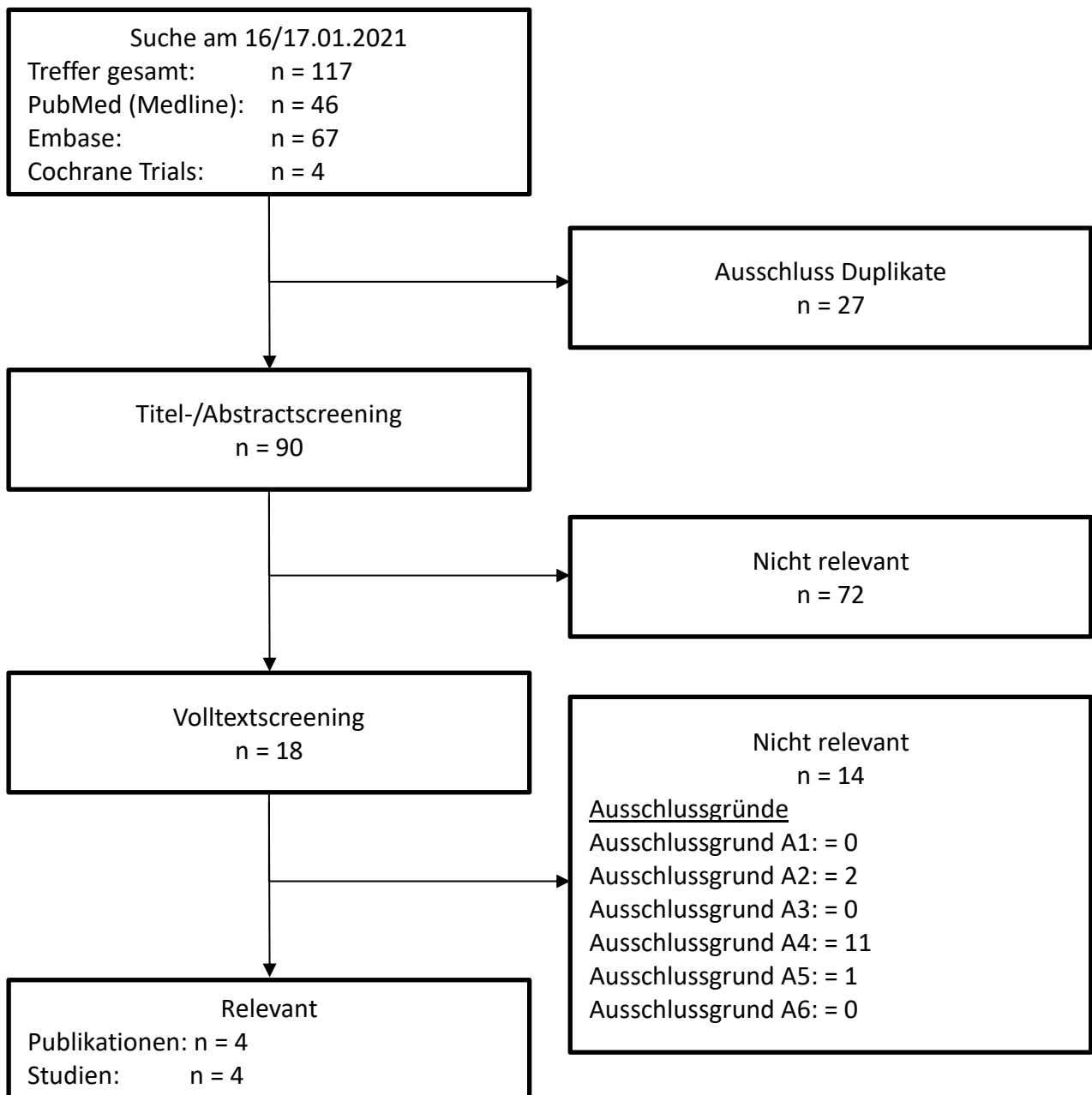
Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Imlifidase

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 16./17.1.2021 durchgeführt. Die elektronische Datenbanksuche beinhaltete PubMed (MEDLINE), EMBASE und COCHRANE CENTRAL, worüber insgesamt 117 potenzielle Artikel identifiziert wurden (siehe Abbildung 3).

Nach der Entfernung von 27 Duplikaten blieben 90 Titel und Abstracts erhalten, welche auf Relevanz überprüft wurden. Nach Titel und Abstract Bewertung wurden 72 Artikel ausgeschlossen, sodass 18 Artikel zur Volltextprüfung kamen. Von diesen wurden weitere 14 Artikel wegen Irrelevanz zur Fragestellung ausgeschlossen (A2 - Falsche Indikation, A4 – Keine relevanten Patientendaten, A5 – Keine Vollpublikation). Ausgeschlossene Referenzen wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C4 dokumentiert.

Es verbleiben 4 Referenzen, die Ergebnisse von 4 Studien des pharmazeutischen Unternehmers beschreiben: Die Studie 13-HMedIdeS-02 wird in Lorant et al. (2018) beschrieben, die Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 in Jordan et al. (2017), und für Studie 15-HMedIdeS-06 beschreibt Lonze et al. (2018) die Ergebnisse der Patienten, welche am Cedars-Sinai Medical Center behandelt wurden, und Jordan et al. (2020) beschreibt die Gesamtergebnisse. Weitere Studien wurden durch die SLR nicht identifiziert.

Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
13-HMedIdeS-02 (NCT02224820) (Hansa Medical AB, 2015)	Clinicaltrials.gov: NCT02224820 (Clinicaltrials.gov, 2014) EU Clinical Trials: 2013-005417-13 (EU Clinical Trials Register, 2013) ICTRP: (ICTRP, 2013)	Ja	Ja	Abgeschlossen
13-HMedIdeS-03 (NCT02475551) (Hansa Medical AB, 2017)	Clinicaltrials.gov: NCT02475551 (Clinicaltrials.gov, 2015b) EU Clinical Trials: 2014-000712-34 (EU Clinical Trials Register, 2014) ICTRP: (ICTRP, 2014, ICTRP, 2015b)	Ja	Ja	Abgeschlossen
14-HMedIdeS-04 (NCT02426684) (Hansa Medical AB, 2018a)	Clinicaltrials.gov: NCT02426684 (Clinicaltrials.gov, 2015a) EU Clinical Trials: Keine ICTRP: (ICTRP, 2015a)	Ja	Ja	Abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
15-HMedIdeS-06 (NCT02790437) (Hansa Medical AB, 2018b)	Clinicaltrials.gov: NCT02790437 (Clinicaltrials.gov, 2016) EU Clinical Trials: 2016-002064-13 (EU Clinical Trials Register, 2016) ICTRP: (ICTRP, 2016c, ICTRP, 2016b, ICTRP, 2016a)	Ja	Ja	Abgeschlossen
17-HMedIdeS-14 (NCT03611621) (Hansa Medical AB, 2019)	Clinicaltrials.gov: NCT03611621 (Clinicaltrials.gov, 2018) EU Clinical Trials: keine ICTRP: (ICTRP, 2018)	Ja	Nein	Laufend*
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>*Studie 17-HMedIdeS-14 (NCT03611621) dauert noch bis zum 31.12.2022 an, es werden die Ergebnisse aus dem Datenschnitt vom 30.09.2019 berichtet.</p>				

In der Suche im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) am 25.01.2021 konnte das Arzneimittel Idefirix[®] identifiziert werden, jedoch ohne weitere Dokumente.

Im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency konnten in der Suche am 25.01.2021 keine Dokumente identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Datenbanksuche in den klinischen Studienregistern (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO ICTRP) wurde am 25.01.2021 durchgeführt. Die in Tabelle 4-28 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 25.01.2021 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

n.v. nicht verfügbar

Die Suche in der Ergebnisdatenbank des G-BA brachte unter der Indikation „Krankheiten des Urogenitalsystems“ 6 Bewertungsverfahren mit den Wirkstoffen Belatacept (2 Verfahren), Indigocarmin, Mirabegron, Ospemifen und Prasteron hervor. Es konnten für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten klinischen Studien identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Ergebnisdatenbanken des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde am 19.01.2021 durchgeführt und führte zu keinen Ergebnissen.

Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-30: Studienpool – mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
13-HMedId eS-02 (NCT02224820) (Hansa Medical AB, 2015)	Ja	Ja	Nein	Ja (Hansa Medical AB, 2015)	Ja (Clinicaltrials.gov, 2014) (EU Clinical Trials Register, 2013) (ICTRP, 2013)	Ja (Lorant et al., 2018)
13-HMedId eS-03 (NCT02475551) (Hansa Medical AB, 2017)	Ja	Ja	Nein	Ja (Hansa Medical AB, 2017)	Ja (Clinicaltrials.gov, 2015b) (EU Clinical Trials Register, 2014) (ICTRP, 2014, ICTRP, 2015b)	Ja (Jordan et al., 2017)
14-HMedId eS-04 (NCT02426684) (Hansa Medical AB, 2018a)	Ja	Ja	Nein	Ja (Hansa Medical AB, 2018a)	Ja (Clinicaltrials.gov, 2015a) (ICTRP, 2015a)	Ja (Jordan et al., 2017)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
15-HMedId eS-06 (NCT02790437) (Hansa Medical AB, 2018b)	Ja	Ja	Nein	Ja (Hansa Medical AB, 2018b)	Ja (Clinicaltrials.gov, 2016) (EU Clinical Trials Register, 2016) (ICTRP, 2016c, ICTRP, 2016b, ICTRP, 2016a)	Ja (Jordan et al., 2020, Lonze et al., 2018)
17-HMedId eS-13 (Hansa Medical AB, 2018c)	Ja	Ja	Nein	Ja (Hansa Medical AB, 2018c)	Nein	Nein
17-HMedId eS-14 (NCT03611621) (Hansa Medical AB, 2019)	Ja	Ja	Nein	Ja (Hansa Medical AB, 2019)	Ja (Clinicaltrials.gov, 2018) (ICTRP, 2018)	Nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

n.v. nicht verfügbar

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
11-HMedIdeS-01 (NCT01802697)	Studie an gesunden Probanden
18-HMedIdeS-15	Studie an gesunden Probanden
18-HMedIdeS-16	Geplante Studie, keine Ergebnisse verfügbar

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht-randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte
13- HMedIdeS-02 (Hansa Medical AB, 2015)	Offene, nicht randomisierte Dosis- Wirkungs-Studie, kein Komparator	Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 5, die eine Dialyse benötigen und auf der Warteliste für eine Nierentransplantation stehen	0,12-0,50 mg/kg Körpergewicht Imlifidase (7 Patienten)	Behandlung: 15 Minuten Beobachtungsdauer: 64 +/- 7 Tage	Uppsala, Schweden 06/2014 – 02/2015	Kreuzproben- Konversion Sicherheit
13- HMedIdeS-03 (Hansa Medical AB, 2017)	Offene, nicht- randomisierte Phase- II-Studie zur Dosisfindung	Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die für eine Transplantation vorgesehen sind und mindestens einen HLA-Antikörper mit MFI > 3.000 haben	0,25-0,50 mg/kg Körpergewicht Imlifidase (10 Patienten)	Behandlung: 15 Minuten Beobachtungsdauer: 180 Tage	Zentrum 1: Uppsala, Schweden Zentrum 2: Stockholm, Schweden 06/2015 – 10/2016	DSA(s) Kreuzproben- Konversion Abstoßungsreaktionen Transplantat- überleben Nierenfunktion Sicherheit PK PD Immunogenität

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>14- HMedIdeS-04 (Hansa Medical AB, 2018a)</p>	<p>Offene exploratorische Studie der Phase I/II</p>	<p>Hochimmunisierte Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Endstadium, die auf eine Nierentransplantation warten und zum Zeitpunkt der Aufnahme nachweisbare Antikörper und positive Kreuzprobe(n) haben</p>	<p>0,24 mg/kg Körpergewicht Imlifidase (17 Patienten)</p>	<p>Behandlung: 15 Minuten Beobachtungsdauer: 180 ± 30 Tage</p>	<p>Los Angeles, USA 06/2015 – 06/2017</p>	<p>DSA(s) Kreuzproben- Konversion Abstoßungsreaktionen Transplantatüberleben Nierenfunktion Sicherheit</p>
<p>15- HMedIdeS-06 (Hansa Medical AB, 2018b)</p>	<p>Offene, nicht - randomisierte, exploratorische Phase-II-Studie</p>	<p>Hochimmunisierte Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Endstadium, die auf eine Nierentransplantation warten und zum Zeitpunkt der Aufnahme nachweisbare Antikörper und positive Kreuzprobe(n) haben</p>	<p>0,25-0,50 mg/kg Körpergewicht Imlifidase (19 Patienten)</p>	<p>Behandlung: 15 Minuten Beobachtungsdauer: 180 Tage</p>	<p>Los Angeles, USA Baltimore, USA New York, USA Uppsala, Schweden Paris, Frankreich 09/2016 – 07/2018</p>	<p>Kreuzproben- Konversion DSA(s) Transplantatüberleben Nierenfunktion Sicherheit PK PD Immunogenität</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>17-HMedIdeS-13 (Hansa Medical AB, 2018c)</p>	<p>Retrospektive Studie zur Erfassung zusätzlicher Spender- und Empfängerdaten</p>	<p>Patienten, die vor der Nierentransplantation in den zwei Phase-II-Studien 13-HMedIdeS-02 und 13-HMedIdeS-03 mit HMed-Ides behandelt wurden</p>	<p>Keine Intervention, Nachbeobachtung von einem Patienten aus 13-HMedIdeS-02 (0,12 mg/kg Körpergewicht Imlifidase) und 10 Patienten aus 13-HMedIdeS-03 (0,25 - 0,50 mg/kg Körpergewicht Imlifidase)</p>	<p>Beobachtungsdauer: 180 Tage</p>	<p>Uppsala, Schweden 04/2018 – 05/2018</p>	<p>Kreuzproben-Konversion Transplantatüberleben Nierenfunktion Akute Antikörper vermittelte Abstoßungsreaktionen</p>
<p>17-HMedIdeS-14 (Hansa Medical AB, 2019)</p>	<p>Prospektive, beobachtende Langzeit-Follow-Up-Studie</p>	<p>Patienten, die vor der Nierentransplantation mit Imlifidase (IdeS) behandelt wurden</p>	<p>Keine Intervention, Nachbeobachtung nach Transplantation (35 Patienten)</p>	<p>Beobachtungsdauer: Max. 5 Jahre und 6 Monate</p>	<p>Los Angeles, USA Baltimore, USA New York, USA Uppsala, Schweden Stockholm, Schweden Paris, Frankreich 07/2018 – ausstehend</p>	<p>Transplantatüberleben Gesamtüberleben Nierenfunktion Abstoßungsreaktionen DSA(s) und Behandlung von wiederauftretenden DSA(s) Sicherheit Lebensqualität</p>
<p>DSA(s): Donor-spezifische(r) Antikörper; kg: Kilogramm; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; mg: Milligramm</p>						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – nicht-randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dosis-Gruppe 1	Dosis-Gruppe 2	Infektionsprophylaxe
13-HMedIdeS-02	0,12 mg/kg KG Imlifidase (3 Patienten)	0,25 mg/kg KG Imlifidase (4 Patienten)	Glukokortikosteroid Solu-Medrol® 250 mg i.v., Antihistaminikum Loratadin 10 mg p. o., Amoxicillin und Clavulansäure (Spectramox®) 500 mg/125 mg, einmal täglich eine Tablette, später ersetzt durch Kåvepenin (Phenoxymethylpenicillin) 1 g, einmal täglich eine Tablette
13-HMedIdeS-03	0,25 mg/kg KG Imlifidase (5 Patienten)	0,50 mg/kg KG Imlifidase (5 Patienten)	Solu-Medrol® und Loratadin Phenoxymethylpenicillin 1 g, einmal täglich eine Tablette, Cefuroxim-Natrium, Clindamycin und Pip/Tazo
14-HMedIdeS-04	0,24 mg/kg KG Imlifidase (17 Patienten)	-	Methylprednisolon (Solu-Medrol®) 40 mg i.v., Acetaminophen (Tylenol) 650 mg p. o. und Diphenhydramin (Benadryl) 150 mg p. o. Ciprofloxacin und Alemtuzumab (Campath) 30 mg
15-HMedIdeS-06	0,25 mg/kg KG Imlifidase (19 Patienten)	-	Methylprednisolon 250 mg i.v., Loratadin 10 mg p. o., IVIg 10 %-Lösung 2 g/kg, Rituximab (Anti-CD20-Antikörper), prophylaktische Antibiotika, Immunsuppressiva und ATGAM oder Alemtuzumab (Anti-CD52-Antikörper)
17-HMedIdeS-13	0,12 mg/kg KG Imlifidase (1 Patient aus 13- HMedIdeS-02)	0,25 mg/kg KG Imlifidase (5 Patienten aus 13- HMedIdeS-03) 0,50 mg/kg KG Imlifidase (5 Patienten aus 13- HMedIdeS-03)	Siehe Quellstudien 13-HMedIdeS-02 und 13-HMedIdeS-03
17-HMedIdeS-14	0,12 mg/kg KG Imlifidase (1 Patient aus 13- HMedIdeS-02) 0,25-0,50 mg/kg KG Imlifidase (10 Patienten aus 13- HMedIdeS-03)	0,24 mg/kg KG Imlifidase (11 Patienten aus 14- HMedIdeS-04) 0,25 mg/kg KG Imlifidase (13 Patienten aus 15- HMedIdeS-06)	Siehe Feeder-Studien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06
i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; p. o.: per os (oral)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht-randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	Antikörper-Status			cPRA-Werte		Zeit auf der Warteliste
				B-Zell-CDC CXM-positiv n (%)	B-Zell-FACS CXM-positiv n (%)	T-Zell-FACS CXM-positiv n (%)	(MFI 2.000, cPRA > 80 %) n (%)	(MFI 3.000, cPRA > 80 %) n (%)	
13- HMedIdeS-02									
Dosis-Gruppe 1	3	59,0 (10,5)	33,3/66,7	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Dosis-Gruppe 2	4	45,3 (11,8)	75/25						
13- HMedIdeS-03									
Dosis-Gruppe 1	5	46,2 (10,5)	60/40	-	1	1	n. b.	n. b.	n. b.
Dosis-Gruppe 2	5	57,0 (15,5)	80/20	1	3	2			
14- HMedIdeS-04	17	41,3 (13,3)	53/47	n. b.	14	6	17 (100 %)	16 (94,1 %)	n. b.
15- HMedIdeS-06	19	39,1 (10,8)	32/68	8 (42,1 %)	18 (94,7 %)	7 (36,8 %)	16 (88,9 %)	16 (88,9 %)	88 bis 4.806 Tage (für 6 Patienten erfasst)
17- HMedIdeS-13	11	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	5 (45,5 %)	4 (36,4 %)	128 Tage bis 8 Jahre (für 10 Patienten erfasst)
17- HMedIdeS-14	35	45,0 (13,0)	46/54	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Zeit an der Dialyse vor Transplantation	Desensibilisierungsversuche vor Transplantation n (%)	Frühere Nierentransplantationen n (%)	Begleiterkrankungen SOC, Anteil der Patienten (%)
13-HMedIdeS-02 Dosis-Gruppe 1 Dosis-Gruppe 2	3 4	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
13-HMedIdeS-03 Dosis-Gruppe 1 Dosis-Gruppe 2	5 5	Längster Zeitraum: seit 2008	n. b.	4 (40 %)	Hypertonie (100 %), sekundärer Hyperparathyreoidismus (60 %), angeborene zystische Nierenerkrankung (40 %), IgA-Nephropathie (60 %), Hyperlipidämie (20 %) Hypertonie (80 %), sekundärer Hyperparathyreoidismus (60 %), angeborene zystische Nierenerkrankung (40 %), Anämie (80 %), und Hyperlipidämie (40 %)
14-HMedIdeS-04	17	1,4 – 24,3 Jahre	n. b.	11 (64,7 %)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (100 %), Gefäßerkrankungen (meist Hypertonie) (94 %), endokrine Erkrankungen (59 %), Störungen des Blutes und des Lymphsystems (53 %)
15-HMedIdeS-06	19	274 – 8.172 Tage	5 (26,3 %)	17 (89,5 %)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (94,7 %), Gefäßerkrankungen (84,2 %), Störungen des Blutes und des Lymphsystems (84,2 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (68,4 %), endokrine Erkrankungen (68,4 %)
17-HMedIdeS-13	11	287 – 2.795 Tage (Median 49 Tage)	0 (0 %)	5 (45,5 %)	n. b.
17-HMedIdeS-14	35	n. b.	n. b.	n. b.	Harnwegsinfektionen (23 %), Nasopharyngitis (8,6 %), Infektionen der oberen Atemwege (11,4 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CDC: Komplement-abhängige Zytotoxizität; cPRA: berechnetes Panel-reaktives Antikörper-Niveau; CXM: Kreuzprobe; FACS: Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; N: Anzahl Patienten in der Studie/Dosisgruppe; n: Anzahl Patienten mit Daten; SD: Standardabweichung; SOC: system organ class

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign und Durchführung

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Prospektive Studien zu Imlifidase

Bei den Studien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06 handelt es sich um offene, nicht randomisierte Studien der Phase I/II zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Imlifidase bei hochimmunisierten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Endstadium, die auf eine Nierentransplantation warten und einen positiven Kreuzprobe-Test gegen verfügbare Spender haben.

Alloantikörper sind der Hauptmechanismus, durch den Transplantate verloren gehen und das Haupthindernis für die Transplantation hochgradig Humanes Leukozyten-Antigen- (HLA-) immunisierter Patienten. Die derzeitigen Ansätze zur Desensibilisierung und Behandlung von Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen sind nicht ausreichend, um diese Barrieren vollständig zu überwinden (Manook et al., 2017, Jordan et al., 2004, Schinstock et al., 2020). Daher besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, den Zugang zu und den Erfolg von Nierentransplantationen bei immunisierten Patienten zu verbessern. Die Verwendung von Imlifidase vor einer Transplantation bei hochimmunisierten Patienten stellt eine schnelle und

robuste Technik zur Eliminierung von Donor-spezifischen Antikörpern (DSAs) aus dem Blut dieser Patienten dar. Eine Einzeldosis-Gabe von Imlifidase in der präoperativen Phase für Patienten mit positiven DSAs und Durchflusszytometrie-Kreuzproben eliminiert zirkulierende DSAs dauerhaft, so dass die Transplantation ohne das Risiko einer hyperakuten IgG-vermittelten Abstoßung erfolgen kann. In Verbindung mit einer Standard-Desensibilisierungstherapie führt sie zu einer dauerhaften Unterdrückung der DSA-Werte und senkt so das Risiko einer Antikörper-vermittelten Transplantatabstoßung (Hansa Medical AB, 2018a). Dies rechtfertigt die Wahl des Studiendesigns. Patienten eines Kontrollarms wäre diese aussichtsreiche Behandlungsoption vorenthalten worden.

Die Studien wurden im Zeitraum von 2014 bis 2018 an verschiedenen Studienzentren in Schweden, Frankreich und den USA durchgeführt. Einschlusskriterien zur Teilnahme an den Studien waren unter anderem die Diagnose CKD, die Registrierung auf einer Warteliste für eine Nierentransplantation sowie Dialysepflichtigkeit. Nach der schriftlichen Einwilligung erhielten insgesamt 53 Studienteilnehmer in 4 Studien in einem Zeitraum von 6 bis 24 Stunden vor der Nierentransplantation eine intravenöse Imlifidase-Infusion mit einer Dosierung von 0,12 bis 0,50 mg/kg Körpergewicht (KG) über die Dauer von 15 Minuten. Die Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer betrug zwischen 57 und 210 Tage nach Verabreichung der Infusion. Endpunkte waren Donor-spezifische Antikörper, Kreuzproben-Konversion, Transplantatüberleben, Nierenfunktion (beschrieben mit eGFR) sowie Sicherheit (UEs/SUEs).

Beobachtungsstudien zu Imlifidase

Bei den Studien 17-HMedIdeS-13 und 17-HMedIdeS-14 handelt es sich um Beobachtungsstudien an Patienten, die in den vier oben genannten prospektiven Feeder-Studien vor der Nierentransplantation mit Imlifidase behandelt wurden.

Studie 17-HMedIdeS-13 ist eine retrospektive Studie mit dem Ziel zusätzliche Spender- und Empfängerdaten zu erfassen. Diese Studie untersuchte 11 Patienten, die vor der Nierentransplantation in den zwei Phase-II-Studien 13-HMedIdeS-02 (1 Patient) und 13-HMedIdeS-03 (10 Patienten) mit Imlifidase behandelt wurden. Die Beobachtungsdauer betrug 180 Tage, Studienort war Schweden. Es wurden historische Daten vor der Verabreichung von Imlifidase (u. a. Demographie, Spenderorgan, Wartezeit, Dialyse) sowie Daten nach der Imlifidase-Verabreichung (Kreuzproben-Konversion, Transplantatüberleben, Sicherheit) erfasst.

Die Studie 17-HMedIdeS-14 ist eine prospektive, Langzeit-Follow-Up-Beobachtungsstudie mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 5 Jahren und 6 Monaten und dauert derzeit noch an. Ein erster Datenschnitt erfolgte am 30. September 2019, weitere Patienten sollten aufgenommen werden. 35 Patienten wurden im ersten Datenschnitt im Full Analysis Set (FAS) analysiert, davon waren ein Patient aus 13-HMedIdeS-02, 10 Patienten aus 13-HMedIdeS-03, 11 Patienten aus 14-HMedIdeS-04 und 13 Patienten aus 15-HMedIdeS-06. Bei 28 (80 %) Patienten war die Nachbeobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch andauernd, 6 Patienten fielen aus der Nachbeobachtung heraus, davon 3 Patienten wegen

Transplantatverlustes und 3 Patienten wegen Todes. Die Todesfälle traten zwischen 6 Monaten und 1 Jahr nach der Transplantation auf und standen nicht in Zusammenhang mit einer Funktionsstörung der Niere. Ein Todesfall war auf einen Kreislaufstillstand zurückzuführen, ein weiterer auf Komplikationen einer Pseudomonas-Bakteriämie, ein weiterer trat aus unbekanntem Gründen im Schlaf auf (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Der Zeitraum der Teilnahme an den Follow-Up-Untersuchungen erstreckte sich bei den Patienten von einem bis 5 Jahre. Tabelle 4-35 gibt einen Überblick über die bisher erfolgten Untersuchungen.

Tabelle 4-35: Status der Follow-Up-Untersuchungen

	13-02 N=1	13-03 N=10	14-04 N=11	15-06 N=13	Total N=35
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Teilnahme an 1-Jahres-Follow-up	0	0	0	6 (46)	6 (17)
Teilnahme an 2-Jahres-Follow-up	0	3 (30)	1 (9)	9 (69)	13 (37)
Teilnahme an 3-Jahres-Follow-up	0	9 (90)	6 (55)	1 (8)	16 (46)
Teilnahme an 5-Jahres-Follow-up	1 (100)	0	0	0	1 (3)

N: Anzahl der beobachteten Patienten

Die Wirksamkeit von Imlifidase wird anhand der Endpunkte Gesamtüberleben, Donorspezifische Antikörper, Transplantatüberleben, Nierenfunktion (eGFR) sowie Sicherheit (UEs/SUEs) untersucht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Organisation von Transplantationen

Schweden

Schweden ist eines von 5 Mitgliedsländern, welche die Organallokationsbehörde Skandnaviens – Scandiatransplant – bilden. Im Gegensatz zu den Zuteilungsprioritäten bei Eurotransplant und United Network for Organ Sharing werden die Organe zuerst lokal zugeteilt, es sei denn, es liegt innerhalb von Scandiatransplant eine Anfrage mit hoher Dringlichkeit vor. Zudem müssen Rückzahlungsverpflichtungen beachtet werden. Ein Transplantationszentrum muss somit für jedes empfangene Organ aus einer anderen Versorgungsregion ein Organ an diese Region zurückgeben. Das schwedische Allokationssystem unterscheidet zwischen den drei Kategorien hochimmunisierte (Panelreaktive Antikörper - PRA \geq 80 %), immunisierte und niedrigimmunisierte Patienten. Hochimmunisierte Patienten haben Priorität bei der Allokation von Spendernieren. Das sogenannte STAMP (Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program) soll die

Wahrscheinlichkeit erhöhen, breit immunisierten Empfängern ein geeignetes Nierentransplantat anbieten und so ihre Zeit auf der Warteliste verkürzen zu können. Um in das STAMP aufgenommen zu werden, muss der Transplantability Score (TS) $\leq 2\%$ betragen. Der TS wird auf der Grundlage der HLA-Typisierung des Patienten und der Definition akzeptabler Mismatches berechnet. Er gibt den Prozentsatz der Spender an, die ABO-identisch sind und HLA haben, die für den Empfänger akzeptabel sind (Scandiatransplant, 2017, Olausson, 2016, Scandiatransplant, 2020).

Frankreich

In Frankreich übernimmt die "Agence de la Biomédecine" verschiedene Aufgaben während des Organspende- und Beschaffungsprozesses sowie während des Transplantationsprozesses. So ist sie unter anderem für die Verwaltung des nationalen Ablehnungsregisters von Personen, die keine Spender werden wollen, die Verwaltung der nationalen Liste von Patienten, die auf eine Organtransplantation warten, die Entwicklung von Zuteilungsregeln in Zusammenarbeit mit der Transplantationsgemeinschaft sowie die Koordinierung der Organbeschaffung und Organzuteilung zuständig.

Priorität bei der Organzuteilung haben Kandidaten mit dringendem medizinischem Bedarf an Nieren und extrarenalen Organen sowie Kandidaten, die auf mehrere Organe warten, darunter Lungen- oder Herztransplantationen. Zwei Algorithmen ermöglichen den Zugriff auf die nationale Prioritätsliste für hochimmunisierte Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten (immunisierte Patienten mit spitzengerechneten panel-reaktiven Antikörpern $\geq 85\%$), einschließlich eines spezifischen akzeptablen Mismatch-Protokolls oder, alternativ, 1 oder weniger HLA-A, -B, -DR-Mismatches. In Ermangelung von Prioritäten werden Nieren an erwachsene Transplantationskandidaten auf der Grundlage von Zuteilungsbewertungen unter Berücksichtigung der Blutgruppe, der Entfernung zwischen Spender und Empfänger, des HLA-Matching, der an der Dialyse verbrachten Zeit, der Zeit seit der Registrierung und der Altersdiskrepanz zwischen Spender und Empfänger vergeben (Antoine and Legendre, 2017).

USA

In den USA ist das Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) zuständig für das Spende- und Transplantationssystem. OPTN repräsentiert dabei das United Network for Organ Sharing (UNOS). Bei der Allokation von Spendernieren werden Punkte an die Transplantationskandidaten vergeben unter Berücksichtigung von Wartezeit, Inkompatibilität von Spender- und Empfänger-Immunsystem, vorherigen Lebendspendern, Immunisierung (cPRA), Entfernung zum Spenderkrankenhaus sowie Überlebensvorteil durch die Transplantation. Immunisierte Patienten erhalten gestaffelt nach cPRA-Werten Punkte, wobei Patienten mit einem cPRA-Wert von 99 und 100 % die meisten Punkte erhalten. Bei diesen Patienten muss eine schriftliche Zustimmung zu den für den Kandidaten aufgelisteten inakzeptablen Antigenen durch den HLA-Laborleiter des Transplantationsprogramms und des Transplantationsarztes oder Chirurgen des Kandidaten erfolgen, bevor eine Organallokation erfolgen kann (Organ Procurement & Transplantation Network (OPTN), 2020).

Deutschland

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) übernimmt die Aufgabe der Koordinierungsstelle bei der Zusammenarbeit zwischen Transplantationszentren und Entnahmekrankenhäusern. Voraussetzung für eine Organspende ist der endgültige, nicht behebbare Ausfall der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms, der sogenannte „irreversible Hirnfunktionsausfall“. Sind alle medizinischen und juristischen Bedingungen für eine mögliche Organspende geklärt, übernimmt die DSO die Koordination des Spendeprozesses. Während für die Erhaltung der Organe weiter intensivmedizinische Maßnahmen durchgeführt werden, erfolgen parallel ergänzende diagnostische Maßnahmen, unter anderem zur HLA- und Infektionsdiagnostik. Die Entnahme und Konservierung der betreffenden Organe wird geplant und der Spender an die Vermittlungsstelle Eurotransplant (ET) gemeldet, welche die Allokation von Spenderorganen in Europa nach bestimmten Kriterien organisiert (Deutsche Stiftung Organspende (DSO), 2020).

Laut den Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation der Bundesärztekammer (BÄK) erfolgt die Zuteilung von Spendernieren unter Berücksichtigung der Kriterien Blutgruppenkompatibilität, Anzahl der HLA-Mismatches, Wartezeit (entspricht der Zeit an der Dialyse), Ischämiezeit (Entfernung zwischen Spender und Empfänger). Hochimmunisierte Patienten im Rahmen des Acceptable-Mismatch-Programms werden wegen ihrer sonst sehr viel schlechteren Chancen für die Zuteilung eines Spenderorgans bevorzugt berücksichtigt (Bundesärztekammer, 2013).

Wie oben aufgezeigt, gibt es in den Ländern der Studienorte Bemühungen, hochimmunisierte Patienten einer Nierentransplantation zuzuführen. Das kurz- und langfristige Transplantatüberleben hochimmunisierter Patienten, die nach dem Acceptable-Mismatch-Protokoll transplantiert werden, ist sehr gut. Dennoch können 40 % der hochimmunisierten Patienten nicht nach diesem Verfahren transplantiert werden (Doxiadis and Claas, 2009). Insbesondere für diese Patienten sind wirksame Desensibilisierungstherapien die einzige Lösung.

So wurden auch in den oben aufgeführten Studien Patienten eingeschlossen, die hochimmunisiert waren und sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Diese Patienten verbrachten bis zu 24 Jahre an der Dialyse und bis zu 13 Jahre auf der Warteliste, was die geringen Aussichten für diese Patienten zeigt, unter den Allokationsmechanismen in den Ländern transplantiert zu werden (siehe Tabelle 4-34).

In Deutschland ist ebenfalls eine Anzahl an solch hochimmunisierten Patienten zu erwarten, bei denen trotz der Priorisierung bei der Allokation von Nierentransplantaten zu keinem Zeitpunkt eine Transplantation durchgeführt werden kann und die daher während der Wartezeit auf eine geeignete Spenderniere versterben (Community Research and Development Information Service (CORDIS), 2016).

Vor diesem Hintergrund kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
13-HMedIdeS-02	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
13-HMedIdeS-03	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
14-HMedIdeS-04	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
15-HMedIdeS-06	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
17-HMedIdeS-13	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
17-HMedIdeS-14	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend

transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Durch das einarmige, offene Studiendesign und das Fehlen sowohl einer Randomisierung als auch eines Vergleichsarms können die Ergebnisse, basierend auf der einschlägigen Literatur, potenziell verzerrt sein.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamtüberleben	DSA	Kreuzproben-Konversion	Transplantat-überleben	Nierenfunktion (eGFR)	Sicherheit (UEs/SUEs)
13-HMedIdeS-02	nein	nein	ja	nein	nein	ja
13-HMedIdeS-03	nein	ja	ja	ja	ja	ja
14-HMedIdeS-04	nein	ja	ja	ja	ja	ja
15-HMedIdeS-06	nein	ja	ja	ja	ja	ja
17-HMedIdeS-13	nein	nein	ja	ja	nein	nein
17-HMedIdeS-14	ja	ja	nein	ja	ja	ja
DSA: Donor-spezifische Antikörper; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse						

Die Darstellung der Ergebnisse kann sich von Endpunkt zu Endpunkt sowie von Studie zu Studie unterscheiden. Eine Darstellung in Tabellenform wird, wo möglich, integriert. Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an Dosisgruppen, Studienteilnehmern und Messzeitpunkten ist eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse, jedoch nicht immer möglich. Dies ist vor allem der speziellen Therapie und Patientengruppe geschuldet.

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13-HMedIdeS-02	Endpunkt nicht berichtet.
13-HMedIdeS-03	Endpunkt nicht berichtet.
14-HMedIdeS-04	Endpunkt nicht berichtet.
15-HMedIdeS-06	Endpunkt nicht berichtet.
17-HMedIdeS-13	Endpunkt nicht berichtet.
17-HMedIdeS-14	Das Gesamtüberleben der Patienten ist definiert als die Zeit von der Transplantation bis zum Tod (jeglicher Ursache). Falls verfügbar, wurden Informationen über Zeitpunkt und Todesursache aufgezeichnet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
17-HMedIdeS-14	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine

wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Durch das einarmige, offene Studiendesign und das Fehlen sowohl einer Randomisierung als auch eines Vergleichsarms können die Ergebnisse, basierend auf der einschlägigen Literatur, potenziell verzerrt sein. Dies ist für den Endpunkt Gesamtüberleben jedoch vernachlässigbar, da es sich um einen dichotomen Endpunkt handelt (Überleben ja/nein).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie 17-HMedIdeS-14

Tabelle 4-40: Gesamtüberleben nach Zeitraum – Studie 17-HMedIdeS-14

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

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

Tabelle 4-32 (Abschnitt 4.3.2.3.2.1) gibt einen Überblick über die Zeiträume nach Transplantation und die jeweilige Anzahl der darin beobachteten Patienten aus Studie 17-HMedIdeS-14 (Datenschnitt: 30. September 2019). 6 Monate nach der Transplantation waren alle 46 beobachteten Patienten (100 %) am Leben. Von den über einen Zeitraum zwischen einem und fünf Jahren beobachteten Patienten waren ebenfalls alle Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben. Zwischen 6 Monaten und 1 Jahr nach der Transplantation traten drei Todesfälle auf (Tabelle 4-40), die im Folgenden näher beschrieben werden.

Der Todesfall einer 73-jährigen Patientin aus der Feeder-Studie 13-HMedIdeS-03 ereignete sich 7 Monate nach der Transplantation. Die Patientin verstarb vor Beginn der Studie 17-HMedIdeS-14. Der pharmazeutische Unternehmer erhielt von der Ethikkommission die Genehmigung, Daten über die Todesursache zu sammeln (September 2018). Die Patientin war in Dosisgruppe 2 der Studie 03 und erhielt eine Dosis Imlifidase von 0,50 mg/kg KG. Sie wurde noch am selben Tag nierentransplantiert. Das Transplantat stammte von einem verstorbenen Spender. Zu Beginn der Feeder-Studie 03 hatte die Patientin folgende Begleiterkrankungen: Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie und Asthma, Anämie, Hypothyreose und Verschluss der rechten Koronararterie. Die Patientin war seit 2013 an der Dialyse. Die Patientin schloss Studie 03 ab und hatte beim letzten Studienbesuch (Tag 173) eine funktionierende Niere mit einer eGFR von 46,6 ml/min/1,73 m². Die Patientin starb an einem Kreislaufstillstand, der 7 Monate nach der Imlifidase-Behandlung und der Transplantation (41 Tage nach Abschluss der Studie 03) auftrat. Nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers ist es unwahrscheinlich, dass der Herzstillstand in Zusammenhang mit der Imlifidase-Behandlung stand. Es ist anzunehmen, dass dieser durch Grunderkrankungen wie Verschluss der rechten Koronararterie, Bluthochdruck und Hyperlipidämie verursacht wurde.

Der zweite Todesfall betraf einen 63-jährigen Patienten aus der Feeder-Studie 14-HMedIdeS-04. Der Patient erhielt, wie in der Studie geplant, nach einer Dosis Imlifidase von 0,24 mg/kg KG eine Niere von einem verstorbenen Spender. Die Krankengeschichte umfasste zum Start der Feeder-Studie 04 Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Gicht und Katarakt, Vorhofflimmern (mit Beginn und Ende 2013) und Nierenerkrankungen im Endstadium seit 1952, die auf angeborene Ursachen zurückzuführen sind. Der Patient hatte in der Vorgeschichte zwei Nierentransplantationen (1976 und 2004). Dem Patienten wurde 781 Tage vor der Transplantation ein Pneumokokken-Impfstoff verabreicht sowie ein Meningokokken-C-Impfstoff 375 Tage vor Transplantation. Der Patient erhielt 97 und 69 Tage vor Transplantation eine Prätransplantations-Desensibilisierung mit IVIg und 89 Tage vor Transplantation mit Rituximab. Der Patient schloss Studie 04 ab und der zuletzt aufgezeichnete eGFR-Wert (Tag 95) betrug 55,8 ml/min/1,73 m², was darauf hinweist, dass die transplantierte Niere des Patienten funktionierte. Der Tod trat 10,5 Monate nach der Imlifidase-Behandlung und Transplantation ein, d. h. vor Beginn der Studie 14. Die Todesursache wurde als unbekannt festgehalten. Der Patient schlief ein und wurde am nächsten Morgen von seiner Ehefrau tot aufgefunden. Die Ethikkommission hat dem pharmazeutischen Unternehmer aus nicht bekannten Gründen den Zugang zu weiteren Daten über den Tod verweigert.

Der dritte Todesfall ereignete sich bei einem 64-jährigen Patienten aus der Feeder-Studie 15-HMedIdeS-06. Der Patient erhielt nach einer Dosis Imlifidase von 0,25 mg/kg KG am darauffolgenden Tag eine Niere von einem verstorbenen Spender. Die Krankengeschichte zu Beginn der Feeder-Studie 06 umfasste Tabakrauchen in den Jahren 1983-2003, eine Transplantation einer Niere eines verstorbenen Spenders im Jahr 2004, terminales Nierenversagen in den Jahren 2004-2017, Bluthochdruck, Nebennierentumor in den Jahren 2008-2010, intermittierende Müdigkeit, äußere und innere Hämorrhoiden, Hepatitis-C-Virus in den Jahren 2010-2011, gastro-ösophageale Refluxerkrankung, intermittierende Anämie,

intermittierende Schlaflosigkeit, intermittierende Bauchschmerzen, bilateraler Pleuraerguss 2012, Gicht, Arthritis, Dickdarm-Sigmapolyp, Milz-Flexur-Dickdarmpolyp und periphere Gefäßerkrankung. Der Patient schloss die Studie 06 ab und hatte eine eGFR von 61 ml/min/1,73 m² an Tag 180, d. h. die Niere war am Ende der Studie 06 funktionstüchtig. Der Patient starb 12 Monate nach der Imlifidase-Infusion und Transplantation im Krankenhaus an einer Pseudomonas-Bakteriämie. Der Tod trat vor Beginn der Studie 14 ein. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurden detaillierte Informationen vom Krankenhaus zur Verfügung gestellt.

Den medizinischen Aufzeichnungen zufolge hatte der Patient kurz vor dem Tod eine geringgradige BK-Virämie. Der Patient wurde mit Valganciclovir gegen eine kürzlich aufgetretene Zytomegalievirus- (engl. cytomegalovirus = CMV-) Infektion behandelt (Beginn der Behandlung wurde nicht mitgeteilt). Zudem wurde eine Leukopenie mit Beginn 20 Tage vor dem Tod dokumentiert.

Der Patient wurde 15 Tage vor dem Tod ohne Komplikationen operiert (Entfernung von Zäpfchenläsionen). Zu der laufenden Medikation gehörten Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus, Prednison, Cefdinir, Filgrastim, Valganciclovir, Pantoprazol, Nifedipin, Losartan, Entecavir und Febuxostat. Der Patient entwickelte etwa 8 Tage vor dem Tod Fieber und Halsschmerzen und erhielt Antibiotika. Der Patient war zudem gestürzt und wurde ins Krankenhaus eingeliefert. Bei der Krankenhauseinweisung, 6 Tage vor dem Tod, stellte sich der Patient mit Bewusstseinsverlust, Fieber, septischem Schock mit disseminierter intravaskulärer Gerinnung, akutem Atemstillstand mit Hypoxie und Hyperkapnie, akutem Nierenversagen mit tubulärer Nekrose (berichtet als durch Sepsis bedingt), Milchsäurevergiftung, Tachykardie und Leukopenie vor. Thoraxröntgen und Computertomographie (CT) zeigten eine Pneumonie, und der Patient wurde wegen hyperkarbischer Atemnot intubiert und mit Vasopressoren behandelt. Ein Influenza-A-Test war positiv. Das CT des Kopfes zeigte einen subakuten vs. akuten Infarkt der rechten hinteren Hirnarterie. Die stationäre Behandlung beinhaltete die Gabe von Vancomycin, Piperacillin-Tazobactam, Amikacin, Micafungin, Azithromycin, Tamiflu, Steroiden in Stressdosis (Hydrocortison IV), Fentanyl, Noradrenalin, Vasopressin, Fentanyl, Acetaminophen und Thiamin. Auf die Behandlung mit Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil wurde verzichtet.

Der Patient hatte keine Pyurie, die auf eine Harnwegsinfektion schließen lässt, war aber leukopenisch, was die Diagnose beeinträchtigen haben könnte. Einige Tage zuvor hatte der Patient zu Hause über eine Dysurie berichtet. Somit blieb eine gramnegative Sepsis aufgrund einer Harnwegsinfektion möglich.

Am Tag nach der Krankenhausaufnahme (5 Tage vor dem Tod) wurde zudem über einen Leberschock berichtet. Laboranalysen zeigten abnorm niedrige Werte der weißen Blutkörperchen, Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozytenzahl und abnorm hohe Werte von Chlorid, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Glukose, ALT, AST, Gesamtbilirubin, Prothrombinzeit, INR und aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

Zwei Tage vor dem Tod wurde über eine akute Enzephalopathie, Nichtansprechbarkeit, kardiogenen Schock und Hypervolämie berichtet. Der Patient litt an Multiorganversagen aufgrund eines septischen Schocks. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich am Tag vor dem Tod (Verschlimmerung von Hypoxämie und Hypotonie, Vorhofflimmern, steigender Laktat Spiegel und zunehmender Bedarf an Vasopressoren) trotz maximaler lebenserhaltender Maßnahmen. Der Patient wurde von der Intensivstation in ein Hospiz verlegt. Es wurde die Entscheidung getroffen, die Vasopressor-Unterstützung einzustellen und der Patient verstarb.

Die berichteten Daten legen den Schluss nahe, dass die drei Todesfälle, die während der Studie aufgetreten sind, nicht in Zusammenhang mit der Gabe von Imlifidase oder einer Nierenfunktionsstörung standen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Nierentransplantation zeigt bessere Gesamtüberlebensraten im Gegensatz zu einer Dialysebehandlung. Es konnte gezeigt werden, dass 8 Jahre nach einer Transplantation 32,5 % mehr Patienten im Vergleich zu einer Dialysebehandlung lebten, auch wenn die Allokation der Niere nicht auf einer perfekten Übereinstimmung der Merkmale zwischen Spender und Empfänger basierte (Orandi et al., 2016). Eine Immunisierung stellt eine entscheidende Barriere für die erfolgreiche Organvermittlung eines Nierentransplantats aus postmortaler Spende dar (Jordan et al., 2015). Hochimmunisierte Patienten haben gegenüber weniger immunisierten Patienten daher eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine passende Spenderniere zu erhalten. Details hierzu finden sich in Modul 3 des vorliegenden Dossiers. Trotz der regional unterschiedlichen Strukturen in den Ländern der oben genannten Studienorte lässt sich erkennen, dass hochimmunisierten Patienten bei der Nierentransplantation Vorrang eingeräumt wird. Somit lassen sich die Versorgungskontexte aus den Studien durchaus mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Endpunkt Donor-spezifische Antikörper (DSA) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt Donor-spezifische Antikörper (DSA) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13-HMedIdeS-02	Endpunkt nicht berichtet.
13-HMedIdeS-03	DSA wurden als die Antikörper gegen den Spender-HLA-Typ identifiziert, die im Single Antigen Beads Human Leukocyte Antigen (SAB-HLA)-Test (Blutprobenanalyse per Festphasen-Immunoassay) gemessen wurden und im Allgemeinen eine Mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) > 1.100 hatten.
14-HMedIdeS-04	DSA wurden definiert als gegen Spender-HLA gerichtete Antikörper, die im SAB-HLA-Test gemessen wurden und einen MFI-Wert > 2.000 hatten.
15-HMedIdeS-06	DSA wurden definiert als gegen Spender-HLA gerichtete Antikörper, die im SAB-HLA-Test gemessen wurden. Positive SAB-HLAs wurden als MFI-Werte vor Imlifidase-Gabe von > 3.000 definiert.
17-HMedIdeS-13	Endpunkt nicht berichtet.
17-HMedIdeS-14	Proben zur Bestimmung von DSA wurden in LABScreen Einzelantigen-HLA-Klasse-I- und -Klasse-II-Assays analysiert. Die Assays ermöglichen die Bestimmung der mittleren Fluoreszenzintensität (MFI) von Antikörpern im Patientenserum, die auf ein Array von einzelnen, an Beads immobilisierten HLA reagieren. DSA-Rebound ist definiert als jedes Wiederauftreten von DSA mit einem MFI-Wert ≥ 2.000 zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, d. h. von 6 Monaten bis zu 5 Jahren nach der Imlifidase-Behandlung.
DSA: Donor-spezifische Antikörper; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; SAB: single antigen beads	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
13-HMedIdeS-03	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
14-HMedIdeS-04	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
15-HMedIdeS-06	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
17-HMedIdeS-14	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Durch das einarmige, offene Studiendesign und das Fehlen sowohl einer Randomisierung als auch eines Vergleichsarms können die Ergebnisse, basierend auf der einschlägigen Literatur, potenziell verzerrt sein.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie 13-HMedIdeS-03

Zusammenfassungen der DSA sind in Tabelle 4-43 für Patienten in der Dosisgruppe mit 0,25 mg/kg KG Imlifidase und in Tabelle 4-44 für Patienten in der Dosisgruppe mit 0,50 mg/kg KG Imlifidase dargestellt. Acht Patienten hatten zu Studienbeginn DSA; 2 Patienten in jeder Dosisgruppe hatten einen DSA, 1 Patient in jeder Dosisgruppe hatte 3 DSA, 1 Patient in der Gruppe mit niedriger Dosis hatte 4 DSA und 1 Patient in der Gruppe mit hoher Dosis hatte 5 DSA. Die mediane mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) der DSA nahm nach der Imlifidase-Gabe rasch ab, erreichte den niedrigsten Wert 6 bis 24 Stunden nach der Gabe und blieb bei den meisten Patienten bis zum Tag 7 niedrig.

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 – Dosisgruppe 0,25 mg/kg KG

Patient	Anzahl der DSA vor Gabe	Vor der Gabe (MFI)	1 Stunde nach der Gabe (MFI)	2 Stunden nach der Gabe (MFI)	6 Stunden nach der Gabe (MFI)	24 Stunden nach der Gabe (MFI)	Tag 7 (MFI)	Tag 14 (MFI)	Tag 28 (MFI)	Tag 64 (MFI)	Tag 180 (MFI)
	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]
101	3	2410 [1854; 4637]	125 [83; 151]	106 [87; 142]	87 [53; 91]	161 [70; 200]	228 [91; 500]	9425 [1773; 12137]	8601 [1015; 12975]	14953 [336; 16890]	12457 [216; 15822]
102	1	1199 [1199; 1199]	142 [142; 142]	127 [127; 127]	86 [86; 86]	60 [60; 60]	148 [148; 148]	284 [284; 284]	4596 [4596; 4596]	4924 [4924; 4924]	4133 [4133; 4133]
103	1	9035 [9035; 9035]	1180 [1180; 1180]	665 [665; 665]	377 [377; 377]	301 [301; 301]	488 [488; 488]	1726 [1726; 1726]	4176 [4176; 4176]	5734 [5734; 5734]	7181 [7181; 7181]
104	4	8557 [4235; 16349]	458 [224; 1188]	263 [105; 820]	218 [85; 692]	179 [71; 598]	1342 [891; 2183]	1009 [443; 1737]	1084 [487; 2519]	1209 [507; 3606]	2118 [941; 4818]
DSA: Donor-spezifische Antikörper; KG: Körpergewicht; max: Maximum; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; min: Minimum											

Tabelle 4-44: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 – Dosisgruppe 0,50 mg/kg KG

Patient	Anzahl der DSA vor Gabe	Vor der Gabe (MFI)	1 Stunde nach der Gabe (MFI)	2 Stunden nach der Gabe (MFI)	6 Stunden nach der Gabe (MFI)	24 Stunden nach der Gabe (MFI)	Tag 7 (MFI)	Tag 14 (MFI)	Tag 28 (MFI)	Tag 64 (MFI)	Tag 180 (MFI)
	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]	Median [min; max]
105	3	2072 [1031; 2371]	79 [71; 124]	95 [67; 113]	80 [62; 112]	55 [42; 87]	329 [47; 441]	2989 [811; 5114]	16700 [5988; 17381]	12061 [1816; 13171]	2775 [1965; 7429]
106	5	18235 [3503; 21238]	1010 [137; 2287]	925 [132; 2221]	789 [102; 1821]	350 [145; 1426]	1586 [873; 3458]	20889 [16656; 21799]	22134 [19990; 23110]	20832 [17750; 21761]	19790 [4797; 20692]
107	1	8559 [8559; 8559]	1094 [1094; 1094]	855 [855; 855]	562 [562; 562]	63 [63; 63]	13079 [13079; 13079]	19979 [19979; 19979]	19737 [19737; 19737]	3674 [3674; 3674]	2073 [2073; 2073]
202	1	5239 [5239; 5239]	531 [531; 531]	204 [204; 204]	159 [159; 159]	132 [132; 132]	997 [997; 997]	16109 [16109; 16109]	11345 [11345; 11345]	14532 [14532; 14532]	19693 [19693; 19693]
DSA: Donor-spezifische Antikörper; KG: Körpergewicht; max: Maximum; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; min: Minimum											

Abbildung 4 zeigt die patientenindividuellen DSA in der Dosisgruppe mit 0,25 mg/kg KG Imlifidase und Abbildung 5 zeigt die patientenindividuellen DSA in der Dosisgruppe mit 0,50 mg/kg KG Imlifidase. Alle DSAs nahmen vor der Gabe von Imlifidase bis 1 Stunde nach der Gabe rasch ab und blieben bei allen Patienten bis 24 Stunden und bei den meisten Patienten bis Tag 7 niedrig. Bei 2 Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und allen Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis hatten viele DSA zwischen Tag 28 und Tag 64 einen Peak mit MFI-Werten, die höher waren als die Werte vor der Verabreichung. Bei 2 Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und 2 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis waren die meisten DSA-Werte am Tag 180 höher als vor der Imlifidase-Gabe.

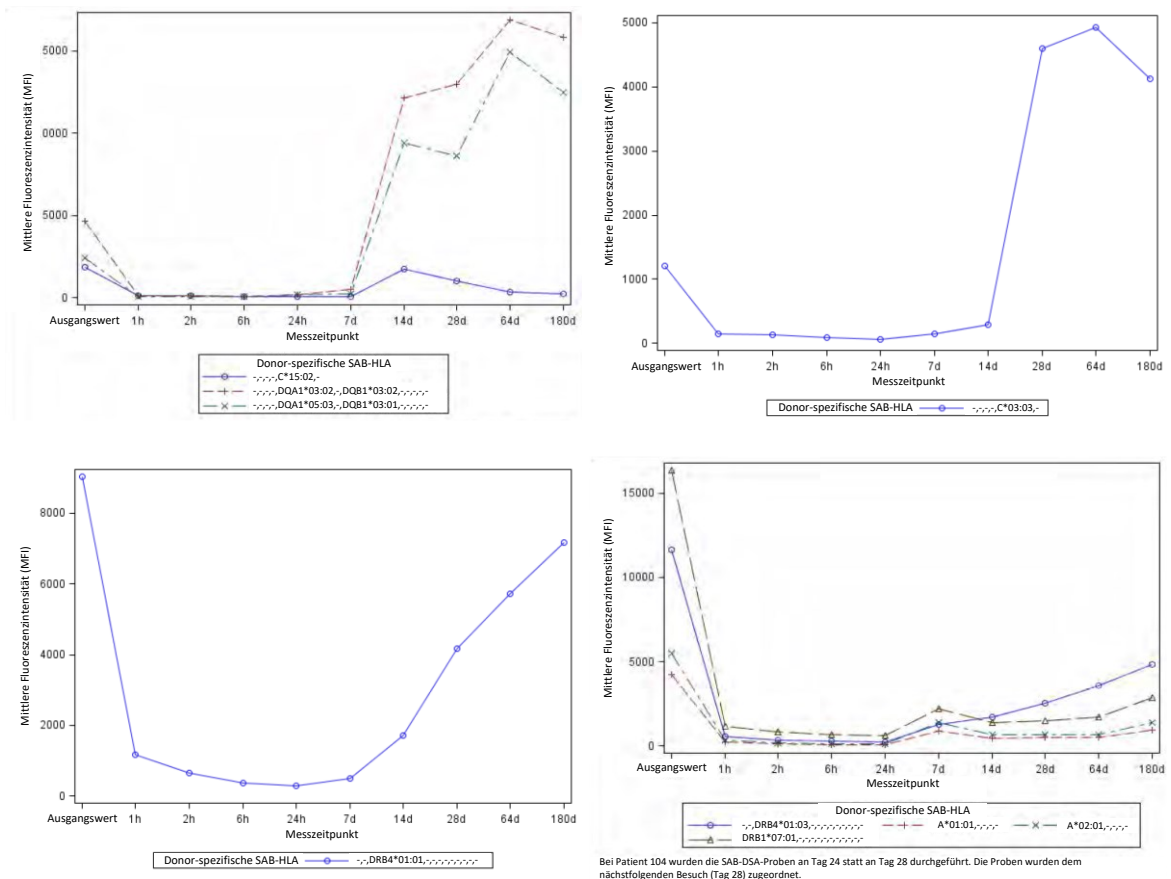


Abbildung 4: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 - Dosisgruppe 0,25 mg/kg KG; Patient 101 (oben links), Patient 102 (oben rechts), Patient 103 (unten links), Patient 104 (unten rechts)

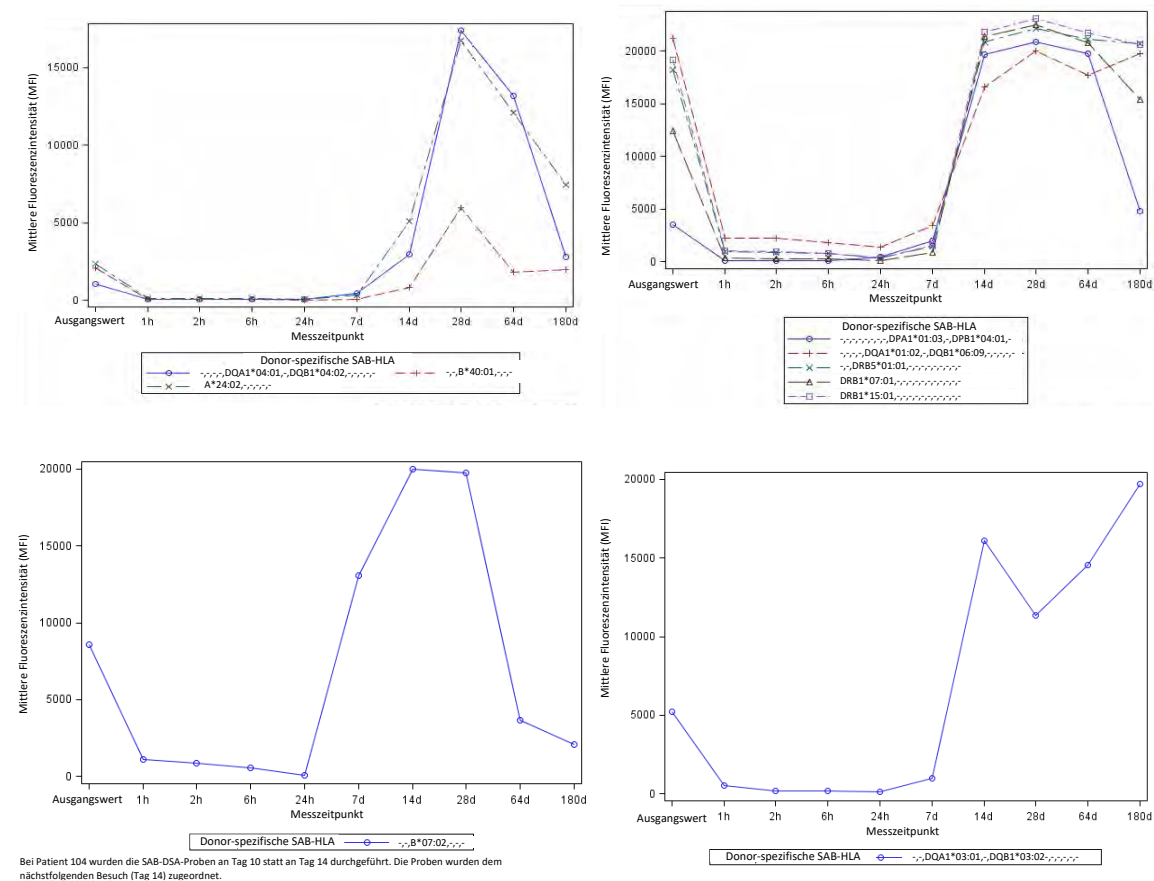


Abbildung 5: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 13-HMedIdeS-03 - Dosisgruppe 0,50 mg/kg KG; Patient 105 (oben links), Patient 106 (oben rechts), Patient 107 (unten links), Patient 202 (unten rechts)

Studie 14-HMedIdeS-04

Alle Patienten hatten vor der Imlifidase-Verabreichung zwischen 1 und 12 identifizierte Antikörper gegen Spender-HLA (Tabelle 4-45), und 15 der 17 Patienten hatten zwischen 1 und 5 DSA mit einem MFI-Wert > 2.000 (Tabelle 4-46). Die MFI-Werte nahmen nach der Imlifidase-Behandlung rasch ab, und 6 sowie 24 Stunden nach der Verabreichung wiesen alle DSA für alle bis auf 1 Patient MFI-Werte < 2.000 auf. 30 Tage nach Behandlung und Transplantation hatten die DSA-MFI-Werte bei allen Patienten zugenommen, lagen aber mit wenigen Ausnahmen immer noch unter den Werten von vor der Behandlung, auch für den Rest der Studienzeit.

Am Ende der Studie, 6 Monate nach der Imlifidase-Behandlung und Transplantation wiesen 7 der 14 Patienten mit Transplantation und Bewertung keine DSA mit MFI > 2.000 auf. Bei einigen Patienten wurde die Bewertung nach 3 Monaten herangezogen, da keine Bewertung nach 6 Monaten verfügbar war (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 14-HMedIdeS-04

		Zeit nach Beginn der Verabreichung					
Patientennummer		Vor der Gabe	6 Stunden	24 Stunden	30 Tage	90 Tage	180 Tage
401 N=6	Median min;max	11835 317;21971	2847 59;6693	1800 40;4900	9653 307;20077	9895 126;20423	10813 564;20502
402 N=11	Median min;max	488 73;9003	23 12;553	15 10;287	944 586;3792	349 154;1831	185 88;1564
403 N=10	Median min;max	507 76;1888	24 14;96	15 11;52	356 181;1404	295 97;1473	284 97;1411
404 N=9	Median min;max	1566 171;4119	306 52;478	51 24;100	625 470;2182	280 212;1754	-
405 N=7	Median min;max	655 129;4881	62 38;657	39 24;244	562 159;1808	361 95;2483	281 65;2544
406 N=7	Median min;max	847 183;3309	92 43;281	44 21;88	924 274;1623	599 135;1370	580 102;1227
407 N=9	Median min;max	412 144;7133	64 31;617	63 24;284	1339 346;5467	238 114;4978	-
408 N=12	Median min;max	300 118;2691	67 37;224	36 22;89	1054 523;2420	-	-
409 N=1	Median min;max	426	245	72	706	-	-
410 N=9	Median min;max	612 245;7975	52 25;322	38 18;165	524 324;1459	239 142;568	-
411 N=7	Median min;max	1350 729;4098	561 424;810	398 291;654	859 647;1478	675 424;1637	401 314;1531
412 N=4	Median min;max	1746 695;9118	424 370;517	401 363;460	1928 1760;17456	1020 647;3761	662 443;4318
413 N=5	Median min;max	836 317;7791	53 37;194	46 29;162	-	3587 1106;13365	3472 739;19407

		Zeit nach Beginn der Verabreichung					
Patientennummer		Vor der Gabe	6 Stunden	24 Stunden	30 Tage	90 Tage	180 Tage
414 N=9	Median min;max	2882 167;16292	256 37;1105	92 27;264	626 257;1386	167 105;866	154 73;894
415 N=7	Median min;max	449 190;5928	53 38;130	53 41;157	-	-	-
416 N=9	Median min;max	971 424;3113	-*	110 44;1251	567 382;1335	280 234;1353	330 217;2505
417 N=8	Median min;max	1514 275;9471	236 64;1088	158 51;793	1329 575;13433	1039 523;6072	6449 1727;16941

*Daten wurden aufgrund nicht-physiologischer Veränderungen ausgeschlossen; DSA: Donor-spezifische Antikörper; max: Maximum; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; min: Minimum; N: Gesamt-DSA

Tabelle 4-46: Anzahl der identifizierten DSA und DSA mit MFI-Wert > 2.000 – Studie 14-HMedIdeS-04

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Gesamt-DSA	6	11	10	9	7	7	9	12	1	9	7	4	5	9	7	9	8
DSA mit MFI > 2.000	4	2	0	3	2	1	1	2	0	1	1	2	1	5	2	3	3

DSA: Donor-spezifische Antikörper; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität

Studie 15-HMedIdeS-06

Tabelle 4-47 fasst die Anzahl der DSA und die MFI-Werte für jeden Patienten zu ausgewählten Zeitpunkten zusammen. Von den 18 Patienten, die über verfügbare HLA-Daten verfügten und transplantiert wurden, hatten 17 Patienten mindestens 1 DSA mit einem MFI-Wert > 3.000 vor der Imlifidase-Behandlung. Nach der Verabreichung gingen die DSA rasch zurück und bei 11 Patienten waren alle DSA 2 Stunden nach der Dosierung < 3.000. Bei den restlichen 7 Patienten erreichten alle DSA einen MFI-Wert < 3.000 zu den Zeitpunkten 6 Stunden (4 Patienten), 48 Stunden (1 Patient), 96 Stunden (1 Patient) und 90 Tage (1 Patient) nach der Verabreichung von Imlifidase.

Am Ende der Studie (Tag 180 bzw. Tag 120 und Tag 64 bei 2 Patienten ohne Daten am Tag 180) lagen alle DSA-Werte bei 11 Patienten bei unter 3000, 6 Patienten hatten eine oder mehrere DSA, die > 3.000 MFI, aber unter dem Niveau von vor der Verabreichung lagen, während 1 Patient einen DSA hatte, der von Tag 21 bis zum Ende der Studie über dem Niveau von vor der Verabreichung lag.

Der mediane DSA-Spiegel nahm nach der Imlifidase-Gabe rasch ab, erreichte den niedrigsten Wert zwischen 6 und 96 Stunden nach der Verabreichung und begann an Tag 3-14 nach der Verabreichung wieder anzusteigen. Bei einigen wenigen Patienten nahm der mediane DSA-Spiegel gegen Ende der Studie (Tage 120 bis 180) wieder ab.

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 15-HMedIdeS-06

Pt	n	MFI	Zeit nach Verabreichung von Imlifidase										
			Vor der Gabe	2 Stunden	6 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	96 Stunden	7 Tage	14 Tage	28 Tage	90 Tage	180 Tage
101	10	Median min; max	395 146; 4336	66 30; 438	35 19; 105	36 16; 74	21 12; 38	23 11; 63	38 18; 216	1943 377; 8928	1322 219; 6522	937 ^a 236; 2233 ^a	-
102	1	Median min; max	10568 10568; 10568	774 774; 774	578 578; 578	248 248; 248	204 204; 204	216 216; 216	573 573; 573	3067 3067; 3067	1386 1386; 1386	1643 1643; 1643	1395 ^b 1395; 1395b
103	4	Median min; max	165 90; 4725	27 19; 170	21 13; 82	19 13; 90	23 16; 157	51 37; 767	112 44; 893	697 285; 4290	547 186; 1723	344 240; 661	176 139; 415
104	5	Median min; max	577 253; 5496	27 22; 1518	17 14; 1103	13 9; 818	12 10; 810	12 10; 816	13 10; 761	247 166; 861	191 117; 490	122 74; 935	121 74; 1715
201	5	Median min; max	460 304; 2751	77 34; 431	61 27; 259	44 19; 86	41 16; 79	34 15; 101	73 25; 355	1068 422; 1716	550 239; 1415	256 160; 1516	215 145; 1577
202	7	Median min; max	2135 361; 14901	228 57; 2723	107 30; 982	67 18; 520	65 21; 494	92 24; 1015	230 43; 11047	1059 464; 11126	1029 668; 8196	1043 140; 9354	912 71; 8988
301	6	Median min; max	914 216; 21824	49 20; 3486	37 16; 2600	25 11; 2142	23 12; 2785	20 10; 4089	44 20; 8618	708 403; 20661	292 189; 14230	111 62; 11593	85 35; 8949
302	11	Median min; max	4949 369; 22387	632 85; 9115	336 52; 5855	107 21; 3758	80 22; 3268	47 25; 1798	133 25; 1916	1757 379; 21863	479 141; 5584	805 172; 6773	560 139; 2955
303	7	Median min; max	680 318; 13009	227 165; 5040	174 102; 2718	82 52; 1499	72 43; 1143	71 54; 1680	74 47; 1407	804 637; 8526	483 357; 16620	453 389; 14008	391 283; 14987

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Pt	n	MFI	Zeit nach Verabreichung von Imlifidase										
			Vor der Gabe	2 Stunden	6 Stunden	24 Stunden	48 Stunden	96 Stunden	7 Tage	14 Tage	28 Tage	90 Tage	180 Tage
304	5	Median min; max	1318 633; 21337	87 54; 4136	41 29; 2186	30 23; 1407	33 28; 1560	36 30; 2415	44 37; 5419	528 329; 18675	561 349; 12141	510 332; 11917	439 364; 12201
305	9	Median min; max	171 76; 21148	53 24; 6132	33 16; 3558	32 17; 3411	25 12; 2760	28 13; 3246	28 12; 2853	472 278; 2538	234 139; 4179	777 432; 8921	137 66; 11297
306	7	Median min; max	757 108; 9104	100 31; 981	66 32; 532	46 29; 306	43 27; 184	42 26; 191	75 32; 319	679 369; 1129	404 196; 1204	249 67; 1235	262 55; 1478
307	11 ^c	Median min; max	1441 299; 21787	101 38; 4514	39 21; 1753	38 19; 1536	50 23; 4059	69 27; 11019	66 28; 13424	755 424; 20265	563 301; 20610	304 168; 19181	287 148; 18087
308	10 ^c	Median min; max	109 38; 21917	20 12; 2467	15 9; 2158	12 5; 1895	17 8; 2172	14 7; 4499	17 10; 7697	790 311; 18650	391 167; 19011	185 96; 19358	137 63; 13875
401	10	Median min; max	3235 117; 7148	248 28; 622	147 25; 538	128 32; 618	164 43; 968	327 86; 4704	417 131; 5747	1200 311; 8514	538 123; 1718	634 197; 1459	225 63; 519
402	6	Median min; max	4294 102; 21956	949 27; 7739	514 18; 3788	680 172; 6569	397 49; 6145	435 74; 3821	682 45; 6599	2220 238; 21316	1248 279; 6244	314 113; 1531	296 97; 1025
502	8	Median min; max	607 40; 4623	236 23; 2170	105 16; 953	79 12; 744	79 14; 883	179 41; 677	2197 46; 15641	582 89; 8948	289 47; 1916	1347 655; 2075	628 334; 1012
503	5	Median min; max	112 68; 4544	20 12; 150	18 11; 125	16 8; 82	103 39; 920	210 50; 2577	267 50; 3635	109 66; 1503	103 71; 603	701 592; 2780	328 256; 2351

DSA: Donor-spezifische Antikörper; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; n: Anzahl der DSA; Pt: Patientenummer;
a: Daten von Tag 64; b: Daten von Tag 120; '-': zeigt fehlende Daten
Alle Zeitpunkte in der Tabelle beziehen sich auf den Beginn der ersten Imlifidase-Infusion.

Studie 17-HMedIdeS-14

DSA-Rebound ist definiert als jedes Wiederauftreten eines DSA mit einem MFI-Wert ≥ 2.000 zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie, d. h. von 6 Monaten nach der Imlifidase-Behandlung bis zu 5 Jahren nach der Behandlung. 27 der eingeschlossenen Patienten hatten nach 6 Monaten eine DSA-Analyse, 14 (52 %) davon mit mindestens einem DSA mit MFI ≥ 2.000 und 13 (48 %) ohne solche DSA (Tabelle 4-48). 16 Patienten wurden bisher 3 Jahre nach Verabreichung der Imlifidase analysiert, wobei zu diesem Zeitpunkt der Anteil der Patienten ohne jegliche DSA mit MFI ≥ 2.000 auf 81 % (n = 13) gestiegen war.

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der MFI-Werte für alle DSA im Zeitablauf – Studie 17-HMedIdeS-14

	6 Monate N = 27	1 Jahr N = 6	2 Jahre N = 12	3 Jahre N = 16	5 Jahre N = 1
DSA MFI-Wert	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 2.000	13 (48)	4 (67)	7 (58)	13 (81)	1 (100)
≥ 2.000	14 (52)	2 (33)	5 (42)	3 (19)	0

DSA: Donor-spezifische Antikörper; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; N: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie
Nicht alle Patienten haben alle Studienbesuche gehabt. Es werden nur tatsächliche Daten erfasst, es wurden keine Imputationen vorgenommen.

Der Rebound oder das Verschwinden von DSA mit MFI ≥ 2.000 während der Studie wurde bei den Patienten mit Daten nach 6 Monaten am Ende der Feeder-Studien (d. h. Beginn der aktuellen Studie) analysiert. Keiner der Patienten mit DSA mit MFI < 2.000 hat bisher einen Rebound erlebt. 5 Patienten mit DSA mit MFI ≥ 2.000 nach 6 Monaten zeigten eine Reduktion aller DSA-MFI-Werte auf unter 2.000. Ein Patient hatte DSA > 2.000 nach 2 Jahren und nach 3 Jahren (Tabelle 4-49).

Tabelle 4-49: Verschiebung bei DSA-MFI von 6 Monaten auf 1, 2 und 3 Jahre – Studie 17-HMedIdeS-14

MFI nach 6 Monaten	MFI nach 1 Jahr		MFI nach 2 Jahren		MFI nach 3 Jahren	
	< 2.000	≥ 2.000	< 2.000	≥ 2.000	< 2.000	≥ 2.000
< 2.000 (n = 13)	4	0	5	0	7	0
≥ 2.000 (n = 14)	0	2	2	5	4	3

DSA: Donor-spezifische Antikörper; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum
Nicht alle Patienten haben alle Studienbesuche gehabt. Es werden nur tatsächliche Daten erfasst, es wurden keine Imputationen vorgenommen.

Einem Probanden wurde im Verlauf dieser Studie ein Medikament zur Eindämmung von DSA verabreicht. Die Versuchsperson erhielt eine Dosis IVIg, gefolgt von einer Dosis Tocilizumab eine Woche später. Es wurden keine Verfahren zur Behandlung von DSA durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Trotz der regional unterschiedlichen Strukturen in den Ländern der Studienorte sowie den zum Teil unterschiedlichen Definitionen des Endpunktes in den Studien lässt sich erkennen, dass hochimmunisierten Patienten bei der Nierentransplantation Vorrang eingeräumt wird. Somit lassen sich die Versorgungskontexte aus den Studien durchaus mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichen.

Darlegung der Patientenrelevanz der Reduktion der Donor-spezifischen Antikörper (DSA) und Begründung der klinischen Relevanz

Die Reduktion der Donor-spezifischen Antikörper (DSA) wird als patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt im Hinblick auf die Transplantationsfähigkeit betrachtet. Der DSA-Wert gilt als valider Parameter zur Bestimmung der Transplantationsfähigkeit. DSAs gelten als eines der primären Kriterien der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Wartelistenführung und Organallokation, um eine Kompatibilität von Spender und Empfänger zu überprüfen (Bundesärztekammer, 2013). Es wurde gezeigt, dass eine Immunisierung gegen DSAs zu einem hohen Risiko einer hyperakuten Reaktion nach der Transplantation führt. Somit stellt eine Immunisierung eine entscheidende Barriere für die erfolgreiche Organvermittlung eines Nierentransplantats aus postmortaler Spende dar (Jordan et al., 2015).

Das Therapieziel von Imlifidase ist es, Patienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender für eine Transplantation verfügbar zu machen. Im Rahmen der Desensibilisierung kann dies durch eine Reduktion der DSAs erreicht werden, was wiederum mit einer Kreuzprobenkonversion von positiv zu negativ überprüft werden kann (European Medicines Agency, 2020). Durch diese Kreuzprobenkonversion werden die

Patienten für eine Transplantation verfügbar gemacht. Somit werden die Risiken durch eine Abstoßungsreaktion verringert und die positiven Effekte für die Morbidität und Mortalität nach einer Transplantation gegenüber einer dauerhaften Dialysebehandlung erreicht (z.B. (Orandi et al., 2016, Wyld et al., 2012)).

4.3.2.3.3 Endpunkt Kreuzproben-Konversion – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Kreuzproben-Konversion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13-HMedIdeS-02	Die Kreuzproben von jedem Patienten sollten auf Reaktivität gegen Lymphozyten von verfügbaren Spendern mittels Durchflusszytometrie (FACS) analysiert werden. Der FACS-Kreuzprobe-Test wurde nur bei dem einen Patienten durchgeführt, der im Verlauf der Studie nierentransplantiert wurde (Patient Nr. 102).
13-HMedIdeS-03	Durchflusszytometrie (FACS)-Kreuzprobe Kreuzproben von jedem Patienten wurden auf Reaktivität gegen Lymphozyten von verfügbaren Spendern mittels Durchflusszytometrie (FACS) analysiert, um zu untersuchen, ob die Kreuzprobe positiv oder negativ war. Bei rekrutierten Patienten mit einer positiven B-Zell- oder T-Zell-FACS-Kreuzprobe wurde der Test nach der Imlifidase-Dosierung, aber vor der Transplantation wiederholt, um eine negative Kreuzprobe vor der Transplantation sicherzustellen. Zytotoxische (CDC)-Kreuzprobe Eine CDC-Kreuzprobe wurde beim Screening für alle Patienten als Teil der Prüfung der Einschlusskriterien durchgeführt. Bei eingeschriebenen Patienten mit einer positiven B-Zell-CDC-Kreuzprobe wurde der Test nach der Imlifidase-Dosierung, aber vor der Transplantation wiederholt, um eine negative Kreuzprobe vor der Transplantation sicherzustellen.
14-HMedIdeS-04	Die Umwandlung der FACS-Kreuzprobe wurde 6 oder 24 Stunden nach Verabreichung der Imlifidase untersucht.
15-HMedIdeS-06	Der primäre Endpunkt war die Umwandlung einer positiven FACS-Kreuzprobe in eine negative Kreuzprobe innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Imlifidase. Bei jedem Patienten war der primäre Endpunkt erreicht, wenn mindestens ein Assay vor der Verabreichung positiv war und der letzte Assay innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung negativ war.
17-HMedIdeS-13	Für jeden Probanden wurden Informationen über Kreuzproben-Verfahren und Ergebnisse (CDC B+/-, T+/- und FACS B+/-, T+/-, soweit verfügbar) zum Zeitpunkt der Transplantation gesammelt.
17-HMedIdeS-14	Endpunkt nicht berichtet.
CDC: Komplement-abhängige Zytotoxizität; FACS: Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
13-HMedIdeS-02	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
13-HMedIdeS-03	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
14-HMedIdeS-04	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
15-HMedIdeS-06	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
17-HMedIdeS-13	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Durch das einarmige, offene Studiendesign und das Fehlen sowohl einer Randomisierung als auch eines Vergleichsarms können die Ergebnisse, basierend auf der einschlägigen Literatur, potenziell verzerrt sein.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie 13-HMedIdeS-02

Patient 102 war bereits 1997 mit einer Niere vom HLA-Typ A2; B15,60; DR13,15; DQ6,8 transplantiert worden. Der Patient ist seit 2012 positiv im CDC-Screening mit Reaktivität gegen B7+13+27+60+61 und B47. Der LABScreen-Test hat diese Reaktivität bestätigt, aber auch B48 und B81 hinzugefügt. Die Antikörperreaktivität wird vollständig durch die Reaktivität gegen das Epitop 163EW+73TE erklärt, wobei alle reaktiven Allele dieses Epitop tragen. Bei der Analyse der Kreuzprobe gegen 12 hypothetische T- und B-Spenderzellen, die dieses Epitop tragen, wurde eine positive Kreuzproben-Reaktivität gegen 11/12 T-Zellen und 12/12 B-Zellen festgestellt. Bereits eine Stunde nach der Imlifidase-Behandlung zeigte sich eine deutliche Reduktion der Reaktivität. 8/12 T-Zellen und 5/12 B-Zellen zeigten eine negative Kreuzprobe. Nach zwei Stunden waren noch eine T-Zelle und vier B-Zellen Kreuzproben-positiv. 24 Stunden nach der ersten Imlifidase-Infusion waren alle Kreuzproben von T-Zellen negativ und nur eine B-Zelle blieb positiv. Zellen mit dem B60-Antigen oder mit zwei Antigenen mit dem 163EW+73TE-Epitop, also homozygot, waren die Zellen, die am längsten kreuzprobepositiv blieben. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass nach der Imlifidase-Behandlung bei Patient 102 eine Kreuzprobe mit Antikörper-inkompatiblen hypothetischen Spendern negativ wurde.

Nach der zweiten Imlifidase-Behandlung stand eine Niere eines verstorbenen Spenders mit dem HLA-Typ A23,A68; B7,44; Cw4,7; DR7,15; DQ2,6 zur Verfügung. Da der Patient gegen B7 immunisiert war, waren die CDC- und FACS-Kreuzproben mit dem Serum vor der Imlifidase-Behandlung wie erwartet positiv. Die CDC-Kreuzprobe war sechs Stunden nach der ersten Imlifidase-Behandlung gegen T- und B-Zellen negativ (Tabelle 4-52). Die FACS-Kreuzprobe blieb bis 24 Stunden nach der ersten Imlifidase-Behandlung positiv, wurde jedoch sechs Stunden nach der zweiten Imlifidase-Behandlung und vor der Transplantation sowohl gegen T- als auch gegen B-Zellen negativ. Die CDC- und FACS-Kreuzproben waren eine Woche nach der Transplantation negativ.

Tabelle 4-52: FACS- und CDC-Kreuzproben zwischen Patient 102 und dem Spender im Zeitverlauf – Studie 13-HMedIdeS-02

		FACS-Kreuzprobe		CDC-Kreuzprobe	
		T	B	T	B
Vor der Gabe		+	+	+	+
Tag 1 (1. Gabe)	6 Stunden	+	+	-	-
	24 Stunden	+	+	-	-
Tag 2 (2. Gabe)	6 Stunden	-	-	-	-
	24 Stunden	-	-	-	-
Tag 8		-	-	-	-

B: B-Zelle; CDC: Komplement-abhängige Zytotoxizität; FACS: Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung; T: T-Zelle

Studie 13-HMedIdeS-03

Tabelle 4-53 fasst die FACS- und CDC-Kreuzprobenergebnisse pro Patient zusammen. Insgesamt waren vor der Gabe von Imlifidase ein Patient in der Gruppe mit niedriger Dosis und 3 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis B-Zell-FACS-positiv, ein Patient in der Gruppe mit niedriger Dosis und 2 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis T-Zell-FACS-positiv und ein Patient in der Gruppe mit hoher Dosis B-Zell-CDC-positiv. Nach der Behandlung wurden keine positiven Kreuzproben gefunden.

Tabelle 4-53: FACS- und CDC-Kreuzproben pro Patient vor und nach der Imlifidase-Gabe – Studie 13-HMedIdeS-03

Patient	Zeitpunkt	B-Zell-CDC-Kreuzprobe	T-Zell-CDC-Kreuzprobe	B-Zell-FACS-Kreuzprobe	T-Zell-FACS-Kreuzprobe
Dosisgruppe 0,25 mg/kg KG					
101	Vor der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
	Nach der Gabe	-	-	-	-
102	Vor der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv
	Nach der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
103	Vor der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
	Nach der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
104	Vor der Gabe	Negativ	Negativ	Positiv	Negativ
	Nach der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
201	Vor der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
	Nach der Gabe	-	-	-	-
Dosisgruppe 0,50 mg/kg KG					
105	Vor der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Positiv
	Nach der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
106	Vor der Gabe	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ
	Nach der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
107	Vor der Gabe	Negativ	Negativ	Positiv	Positiv
	Nach der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
202	Vor der Gabe	Negativ	Negativ	Positiv	Negativ
	Nach der Gabe	-	-	Negativ	Negativ
203	Vor der Gabe	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
	Nach der Gabe	-	-	-	-
CDC: Komplement-abhängige Zytotoxizität; FACS: Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung; KG: Körpergewicht; '-': zeigt fehlende Werte an Die Nachbehandlung wurde zwischen 2 und 24 Stunden nach der Imlifidase-Verabreichung analysiert.					

Studie 14-HMedIdeS-04

Die Umwandlung der Kreuzprobe wurde 6 oder 24 Stunden nach Verabreichung von Imlifidase per FACS-Kreuzprobe untersucht. Bei 7 Patienten wurden Daten gesammelt, während bei 10 der Patienten die Zellen des Spenders für die Analyse nicht ausreichend waren. Alle 7 analysierten Patienten zeigten nach der Imlifidase-Behandlung eine negative Kreuzprobe (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-54: FACS-Kreuzproben für alle transplantierten Patienten – Studie 14-HMedIdeS-04

	Vor der Gabe (N = 7)		Nach der Gabe (N = 7)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Positive T-Zell-FACS-Kreuzprobe	Negative T-Zell-FACS-Kreuzprobe	Positive T-Zell-FACS-Kreuzprobe	Negative T-Zell-FACS-Kreuzprobe
Positive B-Zell-FACS-Kreuzprobe	2	4	0 (0)	0 (0)
Negative B-Zell-FACS-Kreuzprobe	0	1	0 (0)	7 (100)

FACS: Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung; N=Anzahl der Patienten, die nach der Gabe von Imlifidase analysiert wurden; n= Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum

Studie 15-HMedIdeS-06

Der primäre Endpunkt war die Umwandlung einer positiven Kreuzprobe in eine negative Kreuzprobe innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von Imlifidase. Bei jedem Patienten war der primäre Endpunkt erreicht, wenn mindestens ein Assay vor der Verabreichung positiv und der letzte Assay innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung negativ war.

Von 19 analysierten Patienten wurde bei 17 Patienten (89,5 %) die positive Kreuzprobe in eine negative Kreuzprobe umgewandelt, während bei 2 Patienten (10,5 %) die Kreuzprobe nicht umgewandelt wurde (Tabelle 4-55). Dabei konnten diese beiden Nicht-Umwandlungen klinisch erklärt werden:

- Bei einem Patienten wurde 24 Stunden nach der Verabreichung eine positive FACS-T-Zell-Kreuzprobe festgestellt. Da die FACS-Kreuzprobe jedoch nur zu einer grenzwertigen Reaktivität führte und die Kreuzproben-Daten nicht mit dem Vorhandensein von DSA korreliert werden konnten, wurde die positive Kreuzprobe vom Studienzentrum als klinisch nicht signifikant interpretiert. Die virtuelle Kreuzprobe war bereits 2 Stunden nach der Imlifidase-Gabe negativ, und auf der Grundlage der Gesamtbeurteilung der Kreuzproben und HLA-Tests des Patienten wurde entschieden, den Patienten zu transplantieren.
- Ein weiterer Patient erhielt aufgrund einer Infusionsreaktion, die zum Entzug der Studienmedikation führte, weniger als 25 % der geplanten Dosis.

Tabelle 4-55: FACS-Kreuzproben für alle analysierten Patienten – Studie 15-HMedIdeS-06

Konvertierung innerhalb von 24 Stunden	N=19
	n (%)
Ja	17 (89.5)
Nein	2 (10.5)
N: Anzahl der analysierten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum	

Studie 17-HMedIdeS-13

Vor und nach der Imlifidasebehandlung wurden zytotoxische (CDC-) und durchflusszytometrische (FACS-) Kreuzproben durchgeführt.

Es besteht eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Kreuzproben in der vorliegenden Studie und denen im Studienprotokoll der Studie 13-HMedIdeS-03. Die Kreuzproben-Ergebnisse in der vorliegenden Studie sind Quelldaten, die verifiziert und für korrekt befunden wurden. Ein Patient hatte vor der Verabreichung von Imlifidase eine positive B- und T-Zell-CDC-Kreuzprobe und ein weiterer Patient hatte eine positive B-Zell-CDC-Kreuzprobe. Beide wurden innerhalb von 6 Stunden nach Verabreichung in negative Kreuzproben umgewandelt. 3 Patienten hatten positive B- und T-Zell-FACS-Kreuzproben, 2 Patienten hatten positive B-Zell-FACS-Kreuzproben und 2 Patienten hatten vor Imlifidase-Gabe positive T-Zell-FACS-Kreuzproben. Bei 6 Patienten wurden innerhalb von 6 Stunden nach der Verabreichung die Kreuzproben in negative umgewandelt und bei einem Patienten wurde 6 Stunden nach der zweiten Imlifidase-Infusion die Kreuzprobe zu einer negativen Kreuzprobe umgewandelt.

Während der Studie 13-HMedIdeS-03 wurden für die Patienten an Studienort 1 (Uppsala, Schweden) virtuelle Kreuzproben durchgeführt, und alle hatten vor der Verabreichung der Dosis positive Ergebnisse. 2 Stunden nach der Imlifidase-Verabreichung wurden für alle Patienten negative Kreuzproben erzielt, bis auf einen Patienten, der während der gesamten 24-stündigen Testperiode in der virtuellen Kreuzprobe positiv blieb. Die reale Kreuzprobe wurde auch bei diesem Patienten negativ.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Trotz der regional unterschiedlichen Strukturen in den Ländern der Studienorte lässt sich erkennen, dass hochimmunisierten Patienten bei der Nierentransplantation Vorrang eingeräumt wird. Somit lassen sich die Versorgungskontexte aus den Studien durchaus mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichen.

Darlegung der Kreuzprobenkonversion und Begründung der klinischen Relevanz

Die Reduktion der Donor-spezifischen Antikörper (DSA) wird als patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt im Hinblick auf die Transplantationsfähigkeit betrachtet. Der DSA-

Wert gilt als valider Parameter zur Bestimmung der Transplantationsfähigkeit. DSAs gelten als eines der primären Kriterien der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Wartelistenführung und Organallokation, um eine Kompatibilität von Spender und Empfänger zu überprüfen (Bundesärztekammer, 2013). Es wurde gezeigt, dass eine Immunisierung gegen DSAs zu einem hohen Risiko einer hyperakuten Reaktion nach der Transplantation führt. Somit stellt eine Immunisierung eine entscheidende Barriere für die erfolgreiche Organvermittlung eines Nierentransplantats aus postmortaler Spende dar (Jordan et al., 2015).

Das Therapieziel von Imlifidase ist es, Patienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender für eine Transplantation verfügbar zu machen. Im Rahmen der Desensibilisierung kann dies durch eine Reduktion der DSAs erreicht werden, was wiederum mit einer Kreuzprobenkonversion von positiv zu negativ überprüft werden kann (European Medicines Agency, 2020). Durch diese Kreuzprobenkonversion werden die Patienten für eine Transplantation verfügbar gemacht. Somit werden die Risiken durch eine Abstoßungsreaktion verringert und die positiven Effekte für die Morbidität und Mortalität nach einer Transplantation gegenüber einer dauerhaften Dialysebehandlung erreicht (z.B. (Orandi et al., 2016, Wyld et al., 2012).

4.3.2.3.3.4 Endpunkt Transplantatüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Endpunkt Transplantatüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13-HMedIdeS-02	Endpunkt nicht berichtet.
13-HMedIdeS-03	Die Inzidenz der Abstoßungsreaktionen sowie das Transplantatüberleben wurden bis sechs Monate nach Verabreichung von Imlifidase und Transplantation überwacht. Die Diagnose der Abstoßung basierte auf der klinischen Beurteilung durch den Prüfarzt sowie der täglichen Überwachung von Kreatinin und Harnstoff, dem Luminex-Assay (HLA-Screening) und, bei Verdacht auf Abstoßung, einer Nierenbiopsie.
14-HMedIdeS-04	Es wurde die Inzidenz von Alлотransplantat-Abstoßungen bis sechs Monate nach Verabreichung von Imlifidase und Transplantation überwacht. Eine Protokollbiopsie wurde durchgeführt, um das Alлотransplantat nach 6 Monaten auf Anzeichen von AMR, einschließlich C4d-Färbung, zu untersuchen. Darüber hinaus konnten bei Patienten mit Anzeichen einer Alлотransplantat-Funktionsstörung jederzeit Nicht-Protokoll-Biopsien (Indikations-Biopsien) durchgeführt werden. Die Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion wurde gemäß den Banff-Kriterien 2017 definiert.
15-HMedIdeS-06	Es wurde die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen bis sechs Monate nach Verabreichung von Imlifidase und Transplantation überwacht. Eine Nierenbiopsie wurde nach 1-2 Tagen nach Transplantation bei Nieren verstorbener Spender (nur Schweden und USA) und nach 180 Tagen bei Nieren lebender und verstorbener Spender (alle Länder) durchgeführt. Bei Verdacht auf Abstoßung wurde eine Nierenbiopsie zur Bestätigung durchgeführt.
17-HMedIdeS-13	Es wurden die Anzahl und Zeitpunkt der akuten Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen (AMR) sowie die Anzahl und Zeitpunkt der Transplantatverluste berichtet. Bei Verdacht auf Abstoßung wurde eine Nierenbiopsie zur Bestätigung durchgeführt.
17-HMedIdeS-14	Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Bestimmung der Gesamtüberlebensdauer des Transplantats, definiert als Zeit von der Transplantation bis zum Verlust des Transplantats. Transplantatverlust wurde definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie. Wenn die Dialyse zur Definition des Transplantatverlusts verwendet wurde, war das Datum des Transplantatverlusts der erste Tag der letzten laufenden Dialyseperiode, über die berichtet wurde. Bei Verdacht auf Abstoßung wurde eine Nierenbiopsie zur Bestätigung durchgeführt.
AMR: Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-57: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
13-HMedIdeS-03	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
14-HMedIdeS-04	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
15-HMedIdeS-06	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
17-HMedIdeS-13	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
17-HMedIdeS-14	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Durch das einarmige, offene Studiendesign und das Fehlen sowohl einer Randomisierung als auch eines Vergleichsarms können die Ergebnisse, basierend auf der einschlägigen Literatur, potenziell verzerrt sein.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie 13-HMedIdeS-03

Bei insgesamt 4 Patienten, alle in der Hochdosisgruppe, wurden 7 Abstoßungsreaktionen gemeldet, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Patient 106 (2 Ereignisse)

Bei Patient 106 wurde die AMR 10 Tage nach der Verabreichung von Imlifidase und die Borderline-Nierenabstoßung 81 Tage nach der Verabreichung gemeldet. Beide Ereignisse wurden als SUE mit den folgenden Beschreibungen gemeldet:

Am 28. Februar 2016, als der Patient nach der Verabreichung von Imlifidase und der Transplantation, die 10 Tage zuvor stattgefunden hatte, noch im Krankenhaus lag, war das Plasmakreatinin von 71 µmol/l (am 7. Tag) auf 244 µmol/l erhöht. Eine Nierenbiopsie am folgenden Tag bestätigte eine frühe AMR. Die Abstoßungsbehandlung mit Solu-Medrol® (Methylprednisolon-Natriumsuccinat) erfolgte am 28. und 29. Februar, gefolgt von einer Behandlung mit Thymoglobulin® (rATG) vom 29. Februar bis zum 03. März 2016 und mit Soliris® (Eculizumab) vom 01. März 2016 bis zum 04. März 2016. Furix® (Furosemid) wurde am Tag der Aufnahme aufgrund von Hypervolämie verabreicht (bis 04. März 2016) und erneut vom 13. März 2016 bis 30. März 2016. Die Plasmapheresebehandlung wurde am 03. März 2016 begonnen. Das Kreatinin sank nach den Abstoßungsbehandlungen auf 90 µmol/l mit einem leichten Anstieg auf 124 µmol/l am Tag der zweiten Nierenbiopsie (14. März 2016). Die Nierenbiopsie zeigte keine Anzeichen einer Abstoßungsreaktion, aber eine erhöhte Entzündung und Vaskulitis sowie intravaskuläre Veränderungen von vagem Charakter ohne Verdacht auf Bösartigkeit. Der Patient wurde am 14. März 2016 als von der AMR genesen betrachtet, blieb aber bis zum 23. März 2016 im Krankenhaus. Der Schweregrad des SUE wurde als lebensbedrohlich eingestuft (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-) Grad 4). Das Ereignis wurde als nicht Imlifidase-assoziiert bewertet.

Am 09. Mai 2016, 81 Tage nach Verabreichung von Imlifidase und der Nierentransplantation, wurde der Patient wegen eines erhöhten Kreatininwertes von 146 µmol/l ins Krankenhaus eingeliefert. Am 10. Mai 2016 wurde eine Biopsie der transplantierten Niere durchgeführt, die eine Borderline-Abstoßung der Niere zeigte. Die Behandlung mit intravenös verabreichtem Solu-Medrol® (Methylprednisolon-Natriumsuccinat) wurde am gleichen Tag begonnen und bis zum 12. Mai 2016 fortgesetzt, als der Kreatininwert auf 121 µmol/l gesenkt wurde, das Ereignis als behoben betrachtet und der Patient entlassen wurde. Der Schweregrad des SUE wurde als schwer eingestuft (CTCAE Grad 3). Das Ereignis wurde als nicht mit Imlifidase in Zusammenhang stehend bewertet.

Patient 107 (2 Ereignisse)

Patient 107 hatte ein nicht schwerwiegendes UE mit schwerer (CTCAE Grad 3) akuter Abstoßung, das 9 Tage nach der Verabreichung gemeldet wurde. Die Dauer des Ereignisses betrug 7 Tage, und das Ereignis wurde als nicht mit Imlifidase in Zusammenhang stehend

bewertet. Darüber hinaus wurde 25 Tage nach der Verabreichung eine Borderline-Abstoßung der Niere als SUE mit der folgenden Beschreibung gemeldet:

Am 10. Mai 2016, 25 Tage nach der Verabreichung von Imlifidase und der Transplantation, wurde der Patient wegen eines erhöhten Kreatininspiegels (192 µmol/l) ins Krankenhaus eingeliefert. Die Behandlung begann am selben Tag mit Solu-Medrol® (Methylprednisolon-Natriumsuccinat) (bis 12. Mai 2016) und Soliris® (Eculizumab) (bis 10. Mai 2016). Eine am 11. Mai 2016 durchgeführte Nierenbiopsie ergab ein Bild einer akuten AMR, stark C4d-positiv und BK-Virus-negativ, was die Borderline-Transplantatabstoßung bestätigte. Der Patient wurde am 13. Mai 2016 entlassen und in der Ambulanz mit Soliris® (Eculizumab) einmal wöchentlich und Privigen® (Immunglobulin) an zwei Tagen im Monat bis zum 11. und 12. August 2016 behandelt. Die Intensität des SUE wurde als schwer eingestuft (CTCAE Grad 3). Das Ereignis wurde als nicht mit Imlifidase in Zusammenhang stehend bewertet.

Patient 202 (1 Ereignis)

Bei Patient 202 wurde 14 Tage nach der Verabreichung eine Abstoßungsreaktion mit der folgenden Beschreibung als SUE gemeldet:

Am 10. März 2016, 13 Tage nach Verabreichung von Imlifidase und Transplantation, ergab eine Nierenbiopsie den Verdacht auf eine hochgradige akute AMR Typ II, diffus positives C4d und eine niedriggradige zellvermittelte Abstoßungskomponente. Eine durchgeführte Ultraschalluntersuchung ergab keine signifikanten Hinweise. Die Methylprednisolon-Behandlung wurde am 10. März 2016 als Abstoßungstherapie begonnen (bis 12. März 2016). Es war ein langsamer Kreatininanstieg von 67 µmol/l am 05. März 2016 auf 97 µmol/l am 10. März 2016 und ein weiterer Anstieg auf 193 µmol/l am 11. März 2016 beobachtet worden. Ein immunologischer Test am 11. März 2016 zeigte 3 neue DSA und signifikante Werte der zuvor bekannten 3 DSA.

Die FACS-Kreuzproben waren nun sowohl für B- als auch für T-Zellen positiv, nachdem diese nach der Transplantation negativ waren. Der höchste MFI lag bei 11000. Am 11. März 2016 wurde der Patient vor Beginn der Plasmapheresebehandlung mit Kalziumgluconat prämediziert (bis 22. März 2016), Kloxacillin wurde als antibiotische Prämedikation zur Einführung eines zentralen Dialysekatheters verabreicht, Plasma wurde nach Bedarf verabreicht (bis 17. März 2016). Thymoglobulin® (rATG) wurde vom 11. März 2016 bis zum 18. März 2016 verabreicht und davor eine Prämedikation mit Hydrocortison und Klemastin (bis 23. März 2016). Am 12. März 2016 wurde Ciprofloxacin als Prämedikation zu Soliris® (Eculizumab) verabreicht, das am selben Tag verabreicht wurde. Am 14. März 2016 wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt, die einen starken Verdacht auf eine akute AMR (Grad II) in Kombination mit einer zellvermittelten Gefäßreaktion Banff-Typ IIA ergab. Darüber hinaus wurden eine leichte bis mäßige Allotransplantatvaskulopathie, eine erhöhte interstitielle Entzündung und eine ausgeprägte Vaskulitis festgestellt. Der Kreatininwert nahm weiter ab (124 µmol/l am 16. März 2016). Am 14. März 2016 wurde der Patient mit Diazepam prämediziert, um einen Zentralvenenkatheter zu erhalten. Am 23. März 2016 wurde der Kreatininspiegel auf 91 µmol/l gesenkt, und der Patient galt als genesen und wurde nach Hause entlassen. Die Intensität des

SUE wurde als schwer eingestuft (CTCAE Grad 3). Das Ereignis wurde als nicht mit Imlifidase in Zusammenhang stehend bewertet.

Patient 203 (2 Ereignisse)

Bei Patient 203 wurde 60 Tage nach der Verabreichung von Imlifidase eine Abstoßungsreaktion als SUE und 104 Tage nach der Verabreichung ein nicht schwerwiegendes UE mit schwerer (CTCAE Grad 3) Abstoßungsreaktion berichtet. Die Dauer des UE betrug 5 Tage, und das Ereignis wurde als nicht mit Imlifidase in Zusammenhang stehend bewertet. Das SUE wurde mit folgender Beschreibung gemeldet:

Am 14. Juni 2016, zwei Monate nach der Verabreichung von Imlifidase und der Transplantation, als der Patient noch wegen des vorausgegangenen SUE, einer Parvovirus-Infektion, im Krankenhaus lag, wurde ein Anstieg des Kreatinins festgestellt. Am 15. Juni 2016 wurden Ultraschall und Nierenbiopsie durchgeführt. Die Ultraschalluntersuchung ergab keinen signifikanten Befund. Das Ergebnis der Biopsie zeigte eine Abstoßungsreaktion des Banff-Typ 1A. Es gab Ähnlichkeiten zur akuten AMR trotz negativem C4d. Es wurden DSA-Proben entnommen. Der Patient erhielt 3 Dosen Solu-Medrol® 0,5 g am 16. Juni 2016. Am selben Tag sank der Kreatininwert von 280 auf 260 µmol/l. Aufgrund des hohen Kaliumwertes erhielt der Patient auch Natriumbikarbonat. Der Patient wurde am 18. Juni 2016 entlassen. Am 21. Juni 2016 sank der Kreatininwert auf 160 µmol/l und das Ereignis wurde als behoben betrachtet. Die Intensität des SUE wurde als moderat bewertet (CTCAE-Grad 2). Das Ereignis wurde als unwahrscheinlich in Zusammenhang mit Imlifidase stehend bewertet.

Studie 14-HMedIdeS-04

9 Ereignisse von Abstoßungsreaktionen wurden als unerwünschte Ereignisse bei 8 Patienten gemeldet, darunter ein hyperakute IgM-vermittelte Abstoßung, die zu einem Transplantatverlust führte. Eine Abstoßungsreaktion war als akute/aktive AMR und zellvermittelte Abstoßungsreaktion (engl. cell-mediated rejection = CMR) klassifiziert und eine weitere Abstoßungsreaktion wurde als chronische AMR und CMR klassifiziert, während die übrigen als zellvermittelte Abstoßungsreaktionen identifiziert wurden. Darüber hinaus wurde bei der Biopsie am Ende des Studienprotokolls eine subklinische AMR identifiziert, die nicht als UE gewertet wurde. Somit lag die Gesamthäufigkeit von AMR und möglichen subklinischen AMRs bei 3 von 16 erfolgreich transplantierten Patienten (19 %).

Die Auswertung der gemeldeten unerwünschten AMR und der Protokollbiopsien 6 Monate nach der Transplantation basierte auf den Banff-Kriterien. Akute/aktive Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktionen wurden durch Biopsie, klinische Anzeichen und das Vorhandensein von DSA bestätigt. Biopsien, die auf AMR in Kombination mit dem Vorhandensein von DSA hinweisen, bei denen jedoch keine klinischen Anzeichen vorliegen, werden als subklinische AMR definiert. Einige der anfänglich als AMR oder angedeutete/verdächtige AMR berichteten Abstoßungsreaktionen wurden später auf der Grundlage von Biopsieberichten und Ergebnissen von DSA-Messungen neu bewertet.

Akute/aktive AMR/CMR, bei der alle Voraussetzungen erfüllt waren, wurden bei der Protokollbiopsie, die 5 Monate nach der Transplantation durchgeführt wurde, bei einem der 16 Patienten (6 %) mit funktionierenden Nieren identifiziert (Tabelle 4-58). Bei einem Patienten (6 %) wurde an Tag 70 als Ergebnis einer Biopsie, die aufgrund von Oligurie und Anzeichen einer Abstoßung durchgeführt wurde, eine chronische AMR und CMR diagnostiziert.

Tabelle 4-58: Patienten mit durch Biopsie bestätigter subklinischer oder akuter/aktiver AMR und/oder CMR, gemeldet als UE/SUE – Studie 14-HMedIdeS-04

Patienten-ID	Diagnose	Tag der Biopsie	Grund der Biopsie	UE/SUE	DSA ja/nein	eGFR ml/min/1,73m ²	Ein-schätzung
401	Verdacht AMR und CMR	157	Protokoll	SUE	ja	20; keine Änderung im Laufe der Zeit	Aktive AMR und CMR
402	Akute CMR	6	Abstoßungs-Episode	SUE	nein	42	Akute CMR
	Angenommene AMR und CMR	198	Protokoll	SUE	nein	> 60	Akute CMR
406	CMR	161	Protokoll	UE	nein	Tag 180: > 60	CMR
408	Verdacht AMR und CMR	70	Abstoßungs-Episode	SUE	nein	Tag 30: 30 Tag 90: 34	Borderline-CMR
409	Borderline-CMR	158	Abstoßungs-Episode	UE	nein	Tag 180: 43	Borderline-CMR
411	AMR und CMR	51	Langsame Transplantat-Funktion	SUE	nein	Tag 36: 42 Tag 90: 48	CMR
412	AMR und CMR	70	Abstoßung, Oligurie	SUE	ja	Tag 30: > 60 Tag 90: 47	Chronische AMR und CMR
413	HAR	2	Hyperakute Abstoßung	SUE	nein	NB	Hyperakute Abstoßung, IgM-vermittelt
415	CMR	49	Suboptimales Kreatinin	SUE	ja (Tag 14)	Tag 30: 29 Tag 90: 31	CMR

AMR: Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion; CMR: zellvermittelte Abstoßungsreaktion; DSA: Donor-spezifische Antikörper; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HAR: Hyperakute Abstoßung; NB: nicht berichtet; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

In den nachfolgenden Beschreibungen werden die bei der Biopsie identifizierten AMRs mit klinischen Belegen, wie z. B. Daten zur Nierenfunktion, als "durch Biopsie nachgewiesene aktive AMR" definiert und der Schweregrad der AMR diskutiert. AMRs, die durch Biopsien

indiziert waren, für die jedoch keine klinischen Belege vorlagen, wurden als "subklinische AMR" definiert und der Grad des AMR diskutiert.

Patient 401

Dieser Patient hatte einen DSA der Klasse I und 2 DSA der Klasse II auf einem MFI-Niveau von 20.000 und hatte sowohl eine positive T- als auch B-Zell-Kreuzprobe. 7-14 Tage nach der Imlifidase-Behandlung waren die 3 DSA zurückgekehrt. Die erste Biopsie, die am 56. Tag durchgeführt wurde, zeigte keine AMR oder CMR, sondern eine schwere tubuläre Verletzung mit ausgedehnter assoziierter tubulärer Epithelkalzifizierung und fokaler segmentaler Glomerulosklerose. Dazu waren milde sich entwickelnde chronische tubulo-interstitielle Veränderungen und eine milde Arterio- und Arteriolsklerose sichtbar, die auf eine Erkrankung des Spenders zurückzuführen sind. Am Tag 157 zeigte die Protokollbiopsie den Verdacht auf eine C4d-negative AMR und CMR Grad 1a. Zu diesem Zeitpunkt wiesen dieselben 3 DSA MFI-Werte von 20.000 auf, also die gleichen Werte wie vor der Behandlung. Der Patient hatte von Anfang an eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion, die sich über die gesamte Studiendauer fortsetzte. Der Patient hatte weiterhin eine schlechte Transplantatfunktion mit einem Serumkreatininwert von mehr als 4 mg/dl. Schlussfolgerung: Die Biopsie ergab eine aktive AMR und CMR sowie eine schlechte Transplantatfunktion am Tag 157.

Patient 402

Dieser Patient hatte einen Klasse-I-DSA bei einem MFI-Wert von 9000 und hatte eine positive B-Zell-Kreuzprobe. Der DSA kehrte nicht zurück, das DSA-MFI-Niveau lag am Tag 180 unter 2.000. Der Patient hatte 5 Tage nach der Imlifidase-Behandlung ein SUE mit starkem Rückgang der Urinausscheidung. Die Biopsie ergab eine akute CMR Grad 1b. Am Tag 198 wurde eine Protokollbiopsie entnommen, die eine akute CMR Grad 2a zeigte und auf eine akute aktive AMR hindeutete, wenn auch C4d-negativ und ohne DSA zu diesem Zeitpunkt. Der Patient erhielt Pulssteroid mit einer Verbesserung des Serumkreatinins auf 0,6 mg/dl. Schlussfolgerung: Die Biopsie ergab eine akute CMR sowohl am Tag 5 als auch am Tag 198.

Patient 406

Dieser Patient hat einen DSA der Klasse I mit einem MFI-Wert um 3000, Kreuzprobe positiv für T- und B-Zellen. Am Tag 180 erholte sie sich nur bis zu einem MFI-Wert von 1200. Am Tag 161 kam es zu einer Abstoßungsepisode und es wurde eine Biopsie entnommen, die eine CMR Grad 1a zeigte. Zu diesem Zeitpunkt wurden keine DSA festgestellt. Sowohl die Kreatinin- als auch die eGFR-Werte am Tag 180 waren zufriedenstellend und stabil. Schlussfolgerung: Die Biopsie ergab eine CMR am Tag 161.

Patient 408

Dieser Patient hatte einen DSA der Klasse I mit einem MFI-Wert um 2700 und einen DSA der Klasse II mit einem MFI-Wert um 2500. Der Patient hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Am Tag 70 trat eine Abstoßungsepisode auf und es wurde eine Biopsie entnommen, die den Verdacht auf eine akute AMR und grenzwertige Veränderungen für CMR zeigte. Es wurde

kein DSA identifiziert. Es wurde ein suboptimaler Kreatininspiegel von 2 mg/dl und eine eGFR von 33,7 berichtet, die jedoch stabil blieben. Die C4d-Färbung war in den peritubulären Kapillaren negativ. Schlussfolgerung: Die Biopsie ergab eine Borderline-CMR an Tag 70.

Patient 409

Bei diesem Patienten war die Kreuzprobe sowohl für B- als auch für T-Zellen negativ. Es wurde kein DSA gefunden. An Tag 159 trat eine Abstoßungsperiode auf und es wurde eine Biopsie entnommen, die eine Borderline-CMR zeigte. Schlussfolgerung: Die Biopsie ergab eine Borderline-CMR an Tag 159.

Patient 411

Dieser Patient hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Der Patient hatte einen DSA der Klasse II mit einem MFI-Wert um 4100. An Tag 51 wurde aufgrund der langsamen Transplantatfunktion eine Biopsie entnommen, die eine akute/aktive AMR mit Glomerulitis und peritubulärer Kapillaritis zeigte, aber C4d negativ in den peritubulären Kapillaren und eine akute CMR mit Banff-97-Grad 2a. Der Patient zeigte an den Tagen 30 und 90 keine DSA. Der Patient wurde zur Behandlung der Abstoßungsreaktion mit Plasmapherese und Pulssteroiden behandelt. Schlussfolgerung: Die Biopsie ergab eine CMR Grad 2a an Tag 51.

Patient 412

Dieser Patient hatte eine positive Kreuzprobe sowohl für B- als auch für T-Zellen. Der Patient hatte einen DSA der Klasse I mit einem MFI-Wert um 9100 und einen DSA der Klasse II mit einem MFI-Wert unter 3000. Die DSA kehrten um den 14. Tag herum zurück, Klasse I auf ein höheres Niveau und Klasse II auf ein ähnliches Niveau wie vor der Verabreichung von Imlifidase, waren aber an Tag 180 auf einen Ausgangswert unter 500 gesunken. Aufgrund einer Abstoßungsperiode und eines oligurischen Nierenversagens wurde eine Biopsie durchgeführt (Tag 70) und der Patient wurde bei der Aufnahme mit Solumedrol 500 mg täglich über 3 Tage und 3 Plasmaaustausch-Sitzungen gegen Abstoßung behandelt. Die Biopsie ergab eine akut/aktive und sehr frühe chronische AMR, C4d-negativ in den peritubulären Kapillaren, eine akute CMR, BANFF-97-Grad 2B, mit einer zugrunde liegenden leichten bis mäßigen Arteriosklerose, die höchstwahrscheinlich eine Spendererkrankung ist. An Tag 30 hatte der DSA der Klasse I wieder einen MFI-Wert von 17000 erreicht, während dieser am Tag 90 unter 4000 lag. Die Nierenfunktion nahm zwischen Tag 30 und 90 ab, wobei die Kreatininwerte von 0,7 auf 1,2 mg/dl und die eGFR von 87 auf 47 ml/min/1,73 m² anstiegen. Die Nierenfunktion an Tag 180 war stabil und zufriedenstellend mit Kreatinin bei 0,9 mg/dl und eGFR bei 65 ml/min/1,73 m². Schlussfolgerung: Die Biopsie ergab eine chronische AMR und CMR an Tag 70.

Patient 413

Ein Transplantatverlust trat während der Studie als Folge einer hyperakuten Antikörpervermittelten Abstoßungsreaktion auf. Die Versuchsperson hatte ein früheres Transplantat, welches 18 Jahre hielt, bevor es aufgrund einer chronischen Abstoßung verloren ging. Der

Patient war vor der Verabreichung von Imlifidase hochimmunisiert mit cPRA > 95 % (MFI > 2.000 Cut-off), die 24 Stunden nach der Imlifidase-Behandlung bei sehr niedriger IgG-Konzentration zu keinem MFI-Wert > 200 wechselten, vollständig in F(ab')₂ und Fc gespalten. Unmittelbar nach der Operation, sobald die Zirkulation wieder in Gang gesetzt wurde, wurde die Niere schwarz, schwoh an und wurde entfernt. Die Pathologie zeigte Hinweise auf eine hyperakute Abstoßung, im Serum wurden jedoch keine DSA- oder HLA-Antikörper gefunden. Es wurde jedoch ein starker IgM-Antikörper mit unbekannter Spezifität nachgewiesen, der an pathologisch relevante Ziele in der Niere bindet. Da nach Inkubation des Serums des Probanden mit der Spenderniere keine IgG-Färbung festgestellt wurde, kam man zu dem Schluss, dass das Ereignis nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand. Schlussfolgerung: Hyperakute Nicht-IgG-Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion, wahrscheinlich verursacht durch IgM.

Patient 415

Dieser Patient hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Der Patient hatte zwei Klasse-II-DSA mit MFI-Werten um 6000. Imlifidase spaltete die DSA. Drei DSA traten am 14. Tag in hoher Konzentration auf, eine präformierte und zwei de novo. Nach dem 14. Tag wurde keine weitere DSA-Beurteilung durchgeführt. 49 Tage nach Imlifidase-Behandlung hatte der Patient eine Abstoßungsperiode. Die Biopsie zeigte eine akute CMR, Banff-Grad 2a. Im MedWatch-Bericht wurde suboptimales Kreatinin angegeben, aber der Kreatininwert betrug 1,8 mg/dl und die eGFR 31 ml/min/1,73 m² an Tag 90. Schlussfolgerung: Die Biopsie ergab eine akute CMR an Tag 49.

Nierenbiopsien nach Protokoll am Ende der Studie

Alle bis auf einen Patienten hatten am Ende der Studie eine funktionierende Niere. Anzeichen einer aktiven AMR wurden bei einem Patienten (Patient Nr. 401, siehe obiger Bericht) beobachtet. Anzeichen einer AMR, die durch Biopsiebefunde und das Vorhandensein von DSA, jedoch ohne klinische Anzeichen einer anhaltenden Verschlechterung der Nierenfunktion gekennzeichnet waren, wurden bei einem Patienten beobachtet und daher als subklinische AMR definiert (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-59: Auswertung der nach Protokoll durchgeführten Biopsien an Tag 180 – Studie 14-HMedIdeS-04

Patient-ID	DSA vorhanden	eGFR ml/min/1,73m ²	Bewertung durch pU	Biopsie/Kommentar
401	ja	29	Aktive AMR und CMR	Verdacht auf C4d-negative AMR und akute CMR Grad 1a
402	nein	> 60	Keine AMR, akute CMR	akute CMR und Anzeichen einer akuten aktiven AMR, C4d-negativ
403	nein	> 60	NB	Fehlende Daten
404	nein	> 60	NB	Fehlende Daten
405	2 grenzwertige DSA	48	NB	Fehlende Daten
406	nein	> 60	CMR	Milde akute CMR Grad 1a
407	ja (Tag 90)	> 60	Keine AMR, keine CMR	Keine AMR, keine CMR
408	nein (Tag 30)	34 (Tag 90)	NB	Fehlende Daten
409	nein (Tag 30)	43	NB	Fehlende Daten
410	nein (Tag 90)	56 (Tag 90)	Keine AMR, keine CMR	Keine AMR, keine CMR
411	nein	60	NB	Fehlende Daten
412	ja	> 60	NB	Fehlende Daten
413	NB, Hyperakute Abstoßung am 2. Tag			
414	nein	> 60	Keine AMR, keine CMR	Verdächtige leichte AMR, C4d-negativ, keine CMR
415	ja (Tag 14)	33	NB	Fehlende Daten
416	1 grenzwertiger DSA	> 60 (Tag 90)	Subklinische aktive AMR	Merkmale von leichter AMR, C4d-negativ
417	ja	50 (Tag 90)	NB	Fehlende Daten

AMR: Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion; CMR: zellvermittelte Abstoßungsreaktion; DSA: Donor-spezifische Antikörper; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NB: nicht berichtet; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Studie 15-HMedIdeS-06

Während der Studie wurde ein Fall einer gemischten zellulären und humoralen akuten Abstoßungsreaktion als schwerwiegendes UE bei einem Patienten in seinen 20er Jahren gemeldet. Der Patient erhielt eine Dosis von 17,5 mg Imlifidase (0,25 mg/kg KG) und unterzog sich einer Lebendspender-Nierentransplantation. Zwei Tage nach der Infusion der Studienmedikation trat bei diesem Patienten ein schwerwiegendes Ereignis des

Wiederauftretens von DSA auf, das zu einem längeren Krankenhausaufenthalt führte. Die Laboruntersuchungen vor Ort ergaben HLA der Klasse 1 mit einer Reaktivität von 2/97 und einer Reaktivität der Klasse 2 von 14/95. Die Behandlung des Ereignisses umfasste eine Plasmapherese. Zwei Wochen nach dem Ereignis wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Diese zeigte das Auftreten einer akuten zellulären Abstoßungsreaktion in Verbindung mit einer V3-Gefäßläsion, wodurch eine Abstoßungsreaktion vom Typ 2b entstand. Zusätzlich zu der V3-Läsion gab es eine peritubuläre Kapillaritis ohne Glomerulonephritis und mit negativem C4d, was auf eine humorale Beteiligung hindeutet. Eine Nierenbiopsie, die einen Monat nach dem Ereignis durchgeführt wurde, zeigte insgesamt keine histologischen Zeichen einer Abstoßung (2/3 der Biopsie), während das letzte Drittel der Biopsie in einem nekrotischen Bereich zentriert war, in dessen Nähe fibroinflammatorische Veränderungen lagen, die unspezifisch zu sein schienen. Eine dritte Nierenbiopsie 3 Monate nach dem Ereignis ergab chronische leichte bis mittelschwere vaskuläre Läsionen und nichts, was auf eine zelluläre oder humorale Abstoßung hindeutet. Das Ereignis galt am selben Tag als gelöst.

SDS-PAGE- und Western-Blot-Analysen zeigten, dass das IgG von 2 Stunden bis Tag 9 nach der Medikamenteninfusion vollständig gespalten war. Die im HLA-single antigen bead- (SAB-) Assay 2 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation beobachteten DSA waren aufgrund des hohen Niveaus der vordosierten DSA im interstitiellen Kompartiment und in den Geweben verbliebene scIgG. Der HLA-SAB-Test kann nicht zwischen scIgG und intaktem IgG unterscheiden, so dass die Analyse zu einem falsch positiven Signal für intaktes IgG führte. Da die Wirksamkeit der Studienmedikation nur durch eine DSA-Messung mit einer SAB-HLA-Methode überwacht werden konnte und da es eine Diskrepanz zwischen dem Fehlen von IgG mit der SDS-PAGE-Methode und einem positiven DSA-Nachweis mit der SAB-HLA-Methode gab, war es schwierig, einen möglichen Kausalzusammenhang auszuschließen.

Nierenbiopsien nach Protokoll am Ende der Studie

Die Nierenbiopsien wurden entsprechend dem Protokoll am Ende des Studienbesuchs an Tag 180 durchgeführt. Alle verfügbaren Protokollbiopsien, die an Tag 180 durchgeführt wurden, sind in Tabelle 4-60 aufgeführt. Protokollbiopsien wurden aus logistischen Gründen oder wegen der Weigerung des Patienten, eine Biopsie ohne Anzeichen einer verminderten Nierenfunktion durchführen zu lassen, nicht bei allen Patienten durchgeführt. Es gab 12 Protokollbiopsien am Ende der Studie, von denen eine aufgrund einer unzureichenden Biopsie nicht schlüssig war (Patient 302). Von den 11 Patienten mit auswertbaren Biopsien wurde eine als subklinische aktive AMR (Patient 301), zwei als subklinische aktive chronische AMR (Patienten 202 und 402) und eine als subklinische Borderline-CMR (Patient 305) bestätigt.

Tabelle 4-60: Auswertung der nach Protokoll durchgeführten Biopsien an Tag 180 – Studie 15-HMedIdeS-06

Patient-ID	DSA vorhanden	eGFR ml/min/1,73m ²	Bewertung durch pU	Biopsie/Kommentar
202	ja	56,1	Subklinische aktive cAMR	Chronische aktive AMR, positives C4d
301	ja	> 60	Subklinische aktive cAMR	Anzeichen, die auf eine verspätete/beginnende AMR hindeuten
302	ja	36,9	Nicht schlüssig	Unzureichende Biopsie: kein Nierenparenchym vorhanden
303	ja	20,5	Keine AMR	Kein diagnostischer Nachweis einer Abstoßung
304	ja	30,6	Keine AMR	Kein diagnostischer Nachweis einer Abstoßung
305	ja	> 60	Keine AMR, subklinische, Borderline-CMR	Biopsie zeigt grenzwertige Veränderungen, C4d-negativ
306	ja (1, ca. 2.000)	35,6	Keine AMR	Sehr milde AMR kann nicht ausgeschlossen werden, C4d-negativ
307	ja	> 60	Keine AMR	Kein diagnostischer Nachweis einer Abstoßung
308	ja	39,1	Keine AMR	Glomeruläre mesangiale Ausdehnung; ein glomerulärer fibröser Halbmond; IFTA 15 %; keine Abstoßung
401	nein	21,1	Keine AMR	Keine Abstoßung
402	nein	> 60	Subklinische aktive cAMR	Histologische Veränderungen verdächtig für C4d-negative chronische aktive AMR, aber keine DSA
503	ja	52,7	Keine AMR	Unzureichende Biopsie mit Glomerulitis und peritubulärer Kapillaritis, könnte C4d-negative AMR darstellen

(c)AMR: (chronische) Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion; CMR: zellvermittelte Abstoßungsreaktion; DSA: Donor-spezifische Antikörper; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NB: nicht berichtet; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Durch Biopsie bestätigte subklinische oder akute/aktive AMR und/oder CMR

Biopsien wurden nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt, wenn die Patienten Anzeichen von AMR und/oder CMR aufwiesen, um die Diagnose zu bestätigen. Tabelle 4-61 zeigt Patienten mit bestätigter akuter oder subklinischer AMR oder AMR/CMR, einschließlich des Grundes für die Biopsie oder die UE-Bezeichnung. Die Diagnosen basierten auf den

Biopsieberichten in Kombination mit Kreatinin, eGFR, Vorhandensein von DSA und ob zum Zeitpunkt der vermuteten Abstoßungsperiode eine Abstoßungsbehandlung durchgeführt wurde. Sechs Patienten hatten eine bestätigte aktive AMR, eine davon wurde vermutet, da keine Biopsie durchgeführt wurde, aber sie war klinisch eindeutig. Von diesen 6 Patienten hatten 2 zusätzlich eine CMR bzw. Borderline-CMR. Ein Patient hatte eine bestätigte subklinische aktive AMR und CMR.

Tabelle 4-61: Patienten mit durch Biopsie bestätigter oder klinisch bestätigter (Patient 202) subklinischer oder akuter/aktiver AMR und/oder CMR – Studie 15-HMedIdeS-06

Patient-ID	Beginn SUE	Grund der Biopsie/UE-Bezeichnung	DSA ja/nein	eGFR ml/min/1,73m ²	Einschätzung
202	Tag 10	Vermutete AMR	ja	33,3	Vermutete AMR
302	Tag 20	AMR	ja	9,8	Aktive AMR, Borderline-CMR
303	Tag 26	Anstieg des Kreatinins	ja	13,5	Subklinische aktive AMR und CMR
304	Tag 11	Akute AMR	ja	6,6	Aktive AMR
402	Tag 11	Akute AMR	ja	57,1	Aktive AMR
502	Tag 5	AMR	ja (< 1000)	7,0	Aktive AMR
503	Tag 3	AMR und CMR	ja	45,2	Aktive AMR und CMR

AMR: Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion; CMR: zellvermittelte Abstoßungsreaktion; DSA: Donorspezifische Antikörper; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Im folgenden Abschnitt werden die Biopsiebefunde für jeden Patienten mit dem Ziel zusammengefasst, zu beschreiben, wie die Befunde und der Schweregrad der Befunde mit den DSA-Daten und der Nierenfunktion korrelierten. Der Schwerpunkt lag auf der Identifizierung von AMR-Episoden. In den nachfolgenden Beschreibungen werden die bei der Biopsie identifizierten AMR-Episoden mit klinischer Untermauerung, z. B. Daten zur Nierenfunktion, als "Durch Biopsie bewiesene akute AMR" definiert und der Grad der AMR diskutiert. Durch Biopsien angezeigte, aber klinisch nicht belegte AMR wurden als "subklinische AMR" definiert und der Grad der AMR diskutiert.

Patient 101

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 2 DSA der Klasse II bei 2.500 bzw. 4.300 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Verabreichung von Imlifidase wurde die Kreuzprobe negativ. Die Niere begann nie, Urin zu produzieren. Eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion wurde mit Beginn am 3. Tag berichtet. Die Dialyse begann am selben Tag und wurde während der gesamten Studie fortgesetzt. Am 9. Tag wurde der Patient wegen des Verdachts auf eine nicht durch Biopsie nachgewiesene AMR mit Methylprednisolon behandelt. Am Tag 10 kam es zu einer Abstoßungsreaktion und ein DSA

(HLA-A31) trat um den 14. Tag wieder auf. Etwa 2 Monate nach der Transplantation zeigte eine nuklearmedizinische Nierenuntersuchung eine nicht funktionierende transplantierte Niere. Zwei Wochen später erlitt der Patient ein Transplantatversagen und es kam am 76. Tag zu einem stationären Aufenthalt, während dem Anzeichen einer CMR (Grad 2b) festgestellt wurden. 2 Tage später wurde eine Nephrektomie durchgeführt. Der Patient, der bereits einmal transplantiert worden war, befand sich seit 9 Jahren an der Dialyse und hatte eine Wegener-Syndrom Anamnese, anti-neutrophiler zytoplasmatischer Antikörper-positiver Vaskulitis und schwerer Hypotonie. Die Hypotonie verursachte während der Operation Probleme mit schlechter Durchblutung des Allotransplantats und anschließendem Verlust der Niere. Die erfolglose Transplantation war in erster Linie auf komplexe vorbestehende medizinische Bedingungen zurückzuführen, die die Verabreichung von Rituximab zur Verhinderung eines DSA-Rückpralls und einer schweren Hypotonie nach der Transplantation ausschlossen. Fazit: Verlust eines nicht funktionierenden Transplantats.

Patient 102

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 1 Klasse-II-DSA bei 10.500 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Dosierung wurden die Antikörper durch Imlifidase gespalten und die Kreuzprobe wurde negativ. Über eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion wurde mit Beginn am Tag 2 berichtet. Die Dialyse begann am selben Tag und wurde während der gesamten Studie fortgesetzt. Der Patient wurde mit Methylprednisolon, Plasmapherese (Tag 28) und IVIg (Tag 34) behandelt. An Tag 120 wurde der Patient ins Krankenhaus eingeliefert und das Vorliegen einer chronischen aktiven AMR und einer aktiven CMR (SUE) festgestellt (durch Biopsie nachgewiesen). Die Behandlung umfasste IVIg. Die Niere hat nach der Transplantation nie begonnen, Urin zu produzieren, und das Transplantat galt an Tag 120 als verloren. Der Patient war seit 23 Jahren an der Dialyse, hatte das Alport-Syndrom und eine Vorgeschichte von 3 fehlgeschlagenen Nierentransplantationen wegen schwerer AMR und thrombotischer Mikroangiopathie. Das zweite und das dritte Allotransplantat begannen nie zu funktionieren. Der gegenwärtige Transplantatverlust war aufgrund zahlreicher vorbestehender Krankheiten, die wesentlich dazu beitrugen, dass die Transplantation nicht erfolgreich war, komplex. Fazit: Verlust eines nicht funktionierenden Transplantats.

Patient 103

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient einen Klasse-I-DSA bei 5.000 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Verabreichung von Imlifidase wurde die Kreuzprobe negativ. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins, und die eGFR stabilisierte sich ab Tag 14 auf 40-60 ml/min/1,73 m². Der DSA stieg am 14. Tag wieder an und nahm dann allmählich ab. Der Patient litt in der Anamnese an C3-Glomerulopathie, und wurde am 62. Tag wegen eines erneuten Auftretens von Proteinurie und eines berichteten SUE, C4 und AMR, ins Krankenhaus eingeliefert. Es wurde eine Biopsie durchgeführt, die sowohl Anzeichen zeigte, die mit der rezidivierenden C3-Glomerulopathie in Verbindung gebracht werden konnten, als auch Anzeichen, die mit einer milden subklinischen AMR in Verbindung gebracht werden konnten. Der Patient hatte jedoch zu diesem Zeitpunkt keine DSA und war

negativ für C4d in den peritubulären Kapillaren, was eindeutig gegen eine AMR spricht. Eine AMR wurde an Tag 167 (SUE) gemeldet, aber es wurde keine Biopsie entnommen. An Tag 180 verweigerte der Patient die Biopsie und andere Studienmessungen, aber an den Tagen 90 und 120 war das Kreatinin auf etwa 120 µmol/l gesunken und die eGFR betrug 50-60 ml/min/1,73 m². Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dem Patienten weder eine durch Biopsie nachgewiesene akute AMR noch eine subklinische AMR vorlag.

Patient 104

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient einen Klasse-I-DSA bei 5.500 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Verabreichung von Imlifidase wurde die Kreuzprobe negativ. Über eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion wurde mit Beginn an Tag 4 und einer Dauer von 10 Tagen berichtet. Die Dialyse begann am 4. Tag und wurde 9 Tage lang fortgesetzt. Der Patient hatte einen allmählichen Rückgang von Kreatinin und die eGFR stabilisierte sich auf 50-60 ml/min/1,73 m² ab Tag 90. Der DSA blieb während des gesamten Zeitraums niedrig. Es wurden keine Biopsien entnommen und keine AMR berichtet. An Tag 180 wurden keine Biopsien entnommen, aber Kreatinin und eGFR waren am Ende der Studie stabil. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dem Patienten weder eine durch Biopsie nachgewiesene aktive AMR noch eine subklinische AMR vorlag.

Patient 201

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 2 Klasse-II-DSA, beide um die 2.700 MFI, und hatte eine positive Kreuzprobe für T- und B-Zellen. Nach der Verabreichung von Imlifidase wurde die Kreuzprobe negativ. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins, und die eGFR stabilisierte sich ab Tag 21 auf 50-60 ml/min/1,73 m². DSA blieben während des gesamten Zeitraums niedrig. Es wurden keine Biopsien entnommen und keine AMR gemeldet. Eine Biopsie an Tag 180 wurde nicht entnommen, Kreatinin und eGFR waren am Ende der Studie stabil. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dem Patienten weder eine durch Biopsie nachgewiesene aktive AMR noch eine subklinische AMR vorlag.

Patient 202

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 3 Klasse-I-DSA im Bereich von 3.000-15.000 MFI und 3 Klasse-II-DSA bei 2.000 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für T-Zellen. Nach der Imlifidase-Behandlung zeigte die Kreuzprobe eine grenzwertige Reaktivität, die aufgrund des Fehlens von DSA als klinisch nicht signifikant beurteilt wurde und der Patient wurde transplantiert. Die virtuelle Kreuzprobe war 2 Stunden nach der Verabreichung von Imlifidase negativ. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins. Die DSA stiegen von Tag 7 bis 14 wieder auf oder unter die Werte vor der Verabreichung, nahmen um Tag 21 ab und bildeten dann ein Plateau. Eine vermutete AMR wurde an Tag 10 gemeldet (SUE). Während der Abstoßungsperiode wurde der Patient an den Tagen 11-25 mit Plasmapherese, IVIg und Methylprednisolon behandelt. Es wurde keine Biopsie durchgeführt. An Tag 21 war das Kreatinin bei 133 und an Tag 25 wurde das Ereignis als behoben gemeldet. Die eGFR stabilisierte sich ab Tag 21 um 60 ml/min/1,73 m². Die Protokollbiopsie an Tag 180 zeigte das

Vorliegen einer subklinischen chronischen AMR (C4d positiv, C4d2). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Patient 1-2 Wochen nach der Transplantation eine vermutete aktive AMR hatte, die nicht durch Biopsie nachgewiesen wurde, sowie eine subklinisch aktive AMR, die durch die Biopsie an Tag 180 festgestellt wurde.

Patient 301

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient einen DSA der Klasse I bei 2.500 MFI und einen DSA der Klasse II bei > 20.000 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Imlifidase-Behandlung wurde die Kreuzprobe negativ. Die DSA stiegen am 14. Tag wieder auf oder unter die Werte vor der Dosierung und nahm dann allmählich ab. Erhöhte DSA wurden am 14. Tag als UE gemeldet und der Patient erhielt Rituximab und Methylprednisolon. Am 14. Tag wurde eine Biopsie durchgeführt, die keinen schlüssigen Beweis für eine AMR ergab. Die Protokollbiopsie (Tag 180) zeigte Anzeichen einer subklinischen aktiven AMR, aber keine CMR. Der Patient erhielt einmal an Tag 174 ein IVIg. Der Patient hatte einen raschen Kreatininabfall, der während der gesamten Studie anhielt und die eGFR stabilisierte sich ab Tag 21 auf > 60 ml/min/1,73 m². Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dem Patienten während der Studie weder eine durch Biopsie nachgewiesene akute AMR noch eine subklinische AMR auftrat, aber Anzeichen einer subklinischen aktiven AMR in der Biopsie an Tag 180 gefunden wurden.

Patient 302

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 4 Klasse-I-DAS mit MFI > 20.000 und einen DSA bei 6.000 MFI sowie 3 Klasse-II-DAS im Bereich von 2.000-5.000 MFI. Der Patient hatte eine positive Kreuzprobe für T- und B-Zellen, welche nach Imlifidase-Verabreichung negativ wurde. Die verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion wurde an Tag 2 nach der Transplantation (Dauer 25 Tage) berichtet. Auch die intermittierende Dialyse begann an diesem Tag und dauerte 25 Tage an. Die DSA erhöhten sich am 14. Tag auf oder unter die Werte von vor der Verabreichung und nahmen dann allmählich ab. Der Patient wurde zwischen Tag 8 und 93 nach der Transplantation 6-mal biopsiert. Die Biopsie am 12. Tag zeigte eine aktive AMR, aber auch eine thrombotische Mikroangiopathie. Zu diesem Zeitpunkt wurde die thrombotische Mikroangiopathie als SUE mit Ende eine Woche später gemeldet. An Tag 20 wurde eine AMR gemeldet (SUE) und eine Biopsie bestätigte das Vorliegen einer aktiven AMR. Eine CMR im Grenzbereich konnte nicht ausgeschlossen werden. Die Behandlung umfasste Plasmapherese, IVIg, Methylprednisolon, Eculizumab, Bortezomib und Milzembolisation. Die Abstoßungsperiode wurde an Tag 93 nach der Transplantation als behoben gemeldet. Die Protokollbiopsie an Tag 180 war unzureichend, aber das Kreatinin war auf 159 µmol/l gesunken und die eGFR auf 37 ml/min/1,73 m² gestiegen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Patient etwa 20 Tage nach der Transplantation eine durch Biopsie bestätigte aktive AMR hatte und eine Borderline-CMR nicht ausgeschlossen werden konnte.

Patient 303

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 2 DSA der Klasse I bei 2.000 und 8.000 MFI und 1 DSA der Klasse II bei 13.000 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Imlifidase-Verabreichung wurde die Kreuzprobe negativ. Über eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion wurde an Tag 1 nach der Transplantation berichtet (Dauer 11 Tage). Am gleichen Tag begann die intermittierende Dialyse und dauerte 11 Tage an. Um den 14. Tag begann ein langsamer allmählicher Rückgang des Kreatinins und stabilisierte sich um 300 µmol/l an Tag 180 (eGFR 20 ml/min/1,73 m²). Die DSA stiegen am 14. Tag wieder auf oder unter die Werte von vor der Verabreichung an und flachten dann ab. Der Patient wurde zwischen Tag 16 und Tag 43 nach der Transplantation viermal biopsiert. Eine akute AMR wurde am 15. Tag gemeldet (SUE). Der Patient erhielt am 17. Tag eine Plasmapherese. Weder die am 16. noch die am 21. Tag durchgeführten Biopsien bestätigten die AMR, zeigten jedoch eine Borderline-CMR. Am 25. Tag wurde über ansteigendes Kreatinin als SUE berichtet, und die am 28. Tag durchgeführte Biopsie zeigte eine subklinische AMR und CMR, aber nur die CMR wurde mit Methylprednisolon, Plasmapherese und niedrig dosiertem IVIg behandelt. Die an den Tagen 43, 65 und 173 nach der Transplantation durchgeführten Biopsien zeigten keine Anzeichen von AMR oder CMR. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patientin ab dem 24. Tag eine durch Biopsie nachgewiesene subklinisch aktive AMR und eine CMR aufwies, jedoch am Ende der Studie keine Anzeichen einer Abstoßung zu erkennen waren.

Patient 304

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 2 DSA der Klasse II bei 17.000 und > 20.000 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für T- und B-Zellen. Nach der Imlifidase-Behandlung wurde die Kreuzprobe negativ. Über eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion wurde an Tag 2 nach der Transplantation berichtet (Dauer 9 Tage), und die eine Dialysesitzung wurde bis zum Tag 9 verschoben. Der Patient hatte einen allmählichen Rückgang des Kreatinins, und die eGFR stabilisierte sich ab Tag 28 auf 30-35 ml/min/1,73 m². Die DSA erhöhten sich am 7. Tag auf oder unter die Werte von vor der Verabreichung und flachten nach dem 14. Tag ab. Der Patient wurde am 8. Tag nach der Transplantation biopsiert, was eine aktive AMR, aber keine CMR bestätigte. Der Patient wurde wegen der AMR mit Plasmapherese und niedrig dosiertem IVIg behandelt; Rituximab wurde nach Protokoll verabreicht. An Tag 180 zeigte die Biopsie keine Anzeichen von AMR. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Patient ab 1-2 Wochen nach der Transplantation eine durch Biopsie bestätigte aktive AMR hatte. Bei der Biopsie an Tag 180 gab es keine Anzeichen einer AMR.

Patient 305

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient einen Klasse-II-DSA mit MFI > 20.000 und hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Verabreichung von Imlifidase wurde die Kreuzprobe negativ. Über eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion wurde an Tag 2 berichtet (Dauer 1 Tag), eine Dialyse war jedoch nicht erforderlich. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins, und die eGFR stabilisierte sich ab Tag 14 auf 50-60 ml/min/1,73 m². Der DSA stieg ab dem 28. Tag wieder unter die Werte von vor der

Verabreichung an. Während der Studie wurde keine AMR berichtet. Die Biopsie an Tag 180 zeigte keine Anzeichen von AMR, aber es gab Anzeichen für eine subklinische Borderline-CMR. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dem Patienten weder eine durch Biopsie nachgewiesene akute AMR noch eine subklinische AMR vorlag und dass in der Biopsie an Tag 180 keine Anzeichen von AMR, aber einer subklinischen CMR im Grenzbereich festgestellt wurden.

Patient 306

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient einen DSA der Klasse I mit MFI 1.000 und einen DSA der Klasse II mit MFI > 10.000. Der Patient hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Imlifidase-Gabe wurde die Kreuzprobe negativ. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins, und die eGFR stabilisierte sich auf 50-60 ml/min/1,73 m² ab Tag 7. Der DSA blieb während der gesamten Studienzeit niedrig. Keine AMR wurden während der Studie berichtet und die Biopsie an Tag 180 zeigte keine Anzeichen einer AMR. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dem Patienten weder eine durch Biopsie nachgewiesene akute AMR noch eine subklinische AMR vorlag und dass in der Biopsie an Tag 180 keine Anzeichen von AMR gefunden wurden, ebenso keine Anzeichen einer CMR.

Patient 307

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 2 DSA der Klasse I im Bereich von 2.000-4.000 MFI und 2 DSA der Klasse II bei > 20.000 MFI. Der Patient hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Die Kreuzprobe wurde nach der Imlifidase-Behandlung negativ. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins, und die eGFR stabilisierte sich ab dem 7. Tag auf ≥ 60 ml/min/1,73 m². Die DSA stiegen von Tag 2-3 wieder auf die Werte von vor der Verabreichung an. Während der Studie wurde keine AMR berichtet, und die Biopsie an Tag 180 zeigte keine Anzeichen von AMR. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Patient weder eine akute AMR noch eine subklinische AMR hatte und dass in der Biopsie an Tag 180 keine Anzeichen von AMR gefunden wurden.

Patient 308

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 2 Klasse-II-DSA bei > 20.000 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Imlifidase-Gabe wurde die Kreuzprobe negativ. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins und die eGFR stabilisierte sich ab dem 7. Tag auf 40-60 ml/min/1,73 m². Die DSA erhöhten sich am 4. Tag und stiegen am 14. Tag weiter bis auf die Werte von vor der Verabreichung an und bildeten dann ein Plateau. Erhöhte Kreatininwerte wurden am 14. Tag nach der Transplantation (SUE) berichtet. Die am 14. Tag entnommene Biopsie zeigte keine Anzeichen von AMR oder CMR. Die an Tag 180 entnommene Biopsie zeigte keine Anzeichen von AMR oder CMR. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dem Patienten weder eine durch Biopsie nachgewiesene akute AMR noch eine subklinische AMR vorlag und dass in der Biopsie an Tag 180 keine Anzeichen von AMR gefunden wurden.

Patient 401

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 3 DSA der Klasse I im Bereich von 2.000-5.000 MFI und 3 DSA der Klasse II im Bereich von 4.000-7.000 MFI. Der Patient hatte eine positive Kreuzprobe für T- und B-Zellen. Nach der Imlifidase-Gabe wurde die Kreuzprobe negativ. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins und die eGFR stabilisierte sich ab Tag 7 auf 40-60 ml/min/1,73 m². Die DSA erhöhten sich von Tag 4 bis Tag 14 auf oder unter die Werte von vor der Verabreichung und ging dann rasch zurück. Am 24. Tag wurde ein Wiederauftreten von DSA als SUE berichtet. Zu diesem Zeitpunkt zeigten die zentralen DSA-Werte, dass diese deutlich unter die Werte von vor der Verabreichung von Imlifidase gesunken waren. Während der Studie wurde keine AMR gemeldet und an Tag 180 zeigte die Biopsie keine Anzeichen von AMR. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Patient weder eine aktive AMR noch eine subklinische AMR hatte und in der Biopsie an Tag keine Anzeichen von AMR gefunden wurden.

Patient 402

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 3 DSA der Klasse I mit MFI zwischen 3.500 und > 20.000 und einen DSA der Klasse II bei 5.000 MFI. Der Patient hatte eine positive Kreuzprobe für T- und B-Zellen. Nach der Imlifidase-Gabe wurde die Kreuzprobe negativ. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins, und die eGFR stabilisierte sich ab dem 7. Tag auf > 60 ml/min/1,73 m². Die DSA stiegen zwischen 24 Stunden nach der Verabreichung und dem 21. Tag auf oder unter die Werte von vor der Verabreichung und nahmen dann allmählich ab. Eine akute AMR wurde an Tag 11 gemeldet (SUE). Am 12. Tag wurde eine Biopsie entnommen, die eine aktive AMR bestätigte. Der Patient wurde mit Eculizumab, rATG, Plasmapherese, IVIg und Methylprednisolon behandelt und einer Splenektomie unterzogen. Es wurde berichtet, dass die AMR an Tag 98 behoben wurde. An Tag 180 wurde eine Biopsie entnommen, die Anzeichen einer subklinischen, aktiven chronischen AMR zeigte, es waren jedoch keine DSA vorhanden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dem Patienten ab 1-2 Wochen nach der Transplantation eine durch Biopsie nachgewiesene aktive AMR bestand und in der Biopsie an Tag 180 eine subklinische aktive chronische AMR nachgewiesen wurde.

Patient 502

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient 2 Klasse-II-DSAs mit MFI zwischen 3.500 und 5.000 und hatte eine positive Kreuzprobe für T- und B-Zellen. Nach der Imlifidase-Behandlung wurde die Kreuzprobe negativ. Über eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion wurde an Tag 2 nach der Transplantation berichtet (Dauer 40 Tage). Die Dialyse wurde an Tag 5 begonnen und dauerte 29 Tage an. Bei dem Patienten kam es zu einem langsamen allmählichen Rückgang des Kreatinins und die eGFR stabilisierte sich ab Tag 90 bei etwa 30 ml/min/1,73 m². Die DSA erhöhten sich frühzeitig, bereits am 7. Tag waren die Werte höher als vor der Verabreichung und nahmen dann mit der Zeit allmählich ab. An Tag 2 nach der Transplantation wurde über eine humorale Abstoßungsreaktion berichtet (SUE) und der Patient wurde noch am selben Tag biopsiert. Die Biopsie zeigte eine aktive AMR, was auch die Biopsie an Tag 24 zeigte. Die Abstoßungsbehandlung bestand aus Eculizumab, Plasmapherese,

Methylprednisolon und Bortezomib. Es lag keine Biopsie an Tag 180 vor, aber der SUE-Bericht beschreibt das Ergebnis einer Biopsie, die etwa 10 Monate nach der Transplantation durchgeführt wurde. Der Bericht beschrieb eine verminderte mikrovaskuläre Entzündung und verminderte Zeichen der Abstoßung. Kreatinin und eGFR waren stabil und verbesserten sich am Ende der Studie immer noch. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Patient ab dem Tag nach der Transplantation eine durch Biopsie nachgewiesene aktive AMR hatte. Die AMR war etwa 10 Monate nach der Transplantation abgeklungen.

Patient 503

Vor der Verabreichung von Imlifidase hatte der Patient einen Klasse-II-DSA bei 5.000 MFI und hatte eine positive Kreuzprobe für B-Zellen. Nach der Gabe von Imlifidase wurde die Kreuzprobe negativ. Der Patient hatte einen raschen Rückgang des Kreatinins und die eGFR stabilisierte sich ab dem 7. Tag auf 50-60 ml/min/1,73 m². Der DSA stieg an den Tagen 4-7 sowie an den Tagen 64-180 wieder an, lag aber immer noch unter dem Wert von vor der Verabreichung. Ein SUE von gemischter AMR/CMR wurde mit Beginn an Studientag 3 gemeldet. Die Abstoßungsbehandlung umfasste Methylprednisolon, Prednison und Plasmapherese. Eine am 15. Tag nach der Transplantation entnommene Biopsie zeigte eine aktive CMR und AMR. Der Patient wurde ebenfalls an Tag 37 und an Tag 90 biopsiert, ohne Anzeichen einer Abstoßung. An Tag 180 zeigte die Biopsie keine Abstoßung, weder AMR noch CMR. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Patient innerhalb der ersten Woche nach der Transplantation eine durch Biopsie nachgewiesene aktive AMR hatte, aber an Tag 180 wurden in der Biopsie keine Anzeichen von AMR/CMR gefunden.

Die Transplantatüberlebensrate bei Studienabschluss, 6 Monate nach der Transplantation, betrug 89 % (16/18). Die 16 Patienten mit funktionierenden Transplantaten waren dialysefrei mit guter Nierenfunktion und mit Kreatininwerten und eGFR innerhalb des erwarteten Bereichs für transplantierte Patienten.

Studie 17-HMedIdeS-13

Keiner der Patienten erlitt während der Nachbeobachtungszeit einen Transplantatverlust, aber bei 4 der 11 Patienten (36 %) traten innerhalb von 4 Monaten nach der Transplantation insgesamt 7 vermutete Transplantat-Abstoßungsepisoden auf. Bei 3 der Patienten gab es jeweils 2 vermutete Abstoßungsepisoden und bei allen 4 Patienten wurde mindestens eine Abstoßungsperiode als SUE betrachtet. Außerdem wurde bei 3 Patienten (27 %) die AMR durch eine Biopsie bestätigt.

Nierenbiopsien

Insgesamt 6 Biopsien von 4 Patienten wurden während der Ausgangsstudie aufgrund vermuteter Abstoßungsepisoden entnommen. Darüber hinaus wurden bei allen bis auf einen Patienten nach Protokoll Biopsien am Ende der Studie durchgeführt. Keine dieser Biopsien zeigten Anzeichen von Abstoßungsreaktionen, außer bei einem Patienten mit 2 AMR-Episoden während der Studie. Bei diesem Patienten zeigte die Biopsie am Ende der Studie eine Färbung

des Grades 3 von C4d-Ablagerungen, die mit chronischer, schwach aktiver AMR übereinstimmte.

Aktive Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktionen (AMR) und zellvermittelte Abstoßungsreaktionen (CMR)

Die durch die Biopsie bestätigten Abstoßungsreaktionen sind in Tabelle 4-62 dargestellt. Erhöhte DSA-Werte und C4d-Ablagerungen wurden bei 3 der 4 Patienten gefunden. Die eGFR-Werte lagen bei allen Patienten bei 60 ml/min/1,73 m² oder darunter. Die klinischen Berichte über die Daten zur Abstoßung wurden sowohl vom Untersucher als auch vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewertet. Die Bewertung ergab, dass bei 2 Patienten eine durch Biopsie bestätigte AMR auftrat und 1 Patient mit gemischter AMR/CMR vorgestellt wurde. Weiterhin hatte 1 Patient 2 Episoden von durch Biopsie bestätigter CMR.

Tabelle 4-62: Auswertung gemeldeter Verdachtsfälle auf, angenommener und aktiver AMR mit ausgewerteten Biopsien – Studie 17-HMedIdeS-13

Patienten-ID	Diagnose	UE/SUE	Beginn (Tag) UE/SUE	Grund der Biopsie	Tag der Biopsie	DSA	eGFR ml/min/1,73m ²	Ein-schätzung
03106	AMR	SUE	11	Erhöhte Kreatininspiegel	12	5 DSA, hoher Spiegel	15 / (Tag 15)	Biopsie-nachgewiesene aktive AMR
	Borderline-Nierenabstoßung	SUE	82	Erhöhte Kreatininspiegel	82	5 DSA, hoher Spiegel	60 / (Tag 90)	Biopsie-nachgewiesene aktive AMR und Borderline-CMR
03107	Borderline-Nierenabstoßung	SUE	26	Erhöhte Kreatininspiegel	26	1 DSA, hoher Spiegel	30 / (Tag 28)	Biopsie-nachgewiesene aktive AMR
03202	Abstoßung	SUE	15	Erhöhte Kreatininspiegel	14	1 DSA, hoher Spiegel	39 / (Tag 19)	Biopsie-nachgewiesene aktive AMR und CMR
03203	Abstoßung	SUE	61	Erhöhte Kreatininspiegel	62	-	16 / (Tag 64)	Biopsie-nachgewiesene CMR
	Abstoßung	UE	105	Erhöhte Kreatininspiegel	106	-	39 / (Tag 120)	Biopsie-nachgewiesene CMR

AMR: Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion; CMR: zellvermittelte Abstoßungsreaktion; DSA: Donor-spezifische Antikörper; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HAR: Hyperakute Abstoßung; NB: nicht berichtet; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Die durch die Biopsie bestätigten Abstoßungsreaktionen werden im Folgenden kurz beschrieben, basierend auf Informationen aus den Pathologieberichten, SUE-Erzählungen und Auflistungen der individuellen Patientendaten.

Patient 03106

10 Tage nach der Verabreichung der Studienmedikation und der Transplantation war das Kreatinin von 71 $\mu\text{mol/l}$, gemessen 3 Tage zuvor, auf 244 $\mu\text{mol/l}$ erhöht. Die Biopsie am folgenden Tag bestätigte eine frühe AMR mit 5 DSA in hohen Konzentrationen. Nach der Abstoßungsbehandlung sank der Kreatininspiegel auf 90 $\mu\text{mol/l}$ mit einem leichten Anstieg auf 124 $\mu\text{mol/l}$ an Tag 15. Die Biopsie zeigte keine Anzeichen einer Abstoßung. 24 Tage nach der Verabreichung wurde der Patient als von der AMR genesen betrachtet, blieb aber weitere 9 Tage im Krankenhaus. Die Abstoßungsepisode wurde als durch Biopsie nachgewiesene AMR mit starker C4d-Färbung, Grad 3, gewertet. 82 Tage nach Verabreichung von Imlifidase stieg der Kreatininspiegel von 89 auf 132 $\mu\text{mol/l}$. Es wurde eine Biopsie entnommen, die eine Grad-3-Färbung mit C4d-Ablagerung und akuter tubulärer Nekrose zeigte. Die Biopsie zeigte zudem eine Glomerulitis, peritubuläre Kapillaritis und Vaskulitis. Der Patient wies auch hohe Werte der zuvor identifizierten 5 DSA auf. Somit wurde eine aktive AMR bestätigt. Darüber hinaus zeigte die Biopsie eine Tubulitis und interstitielle Entzündungen, die auf eine Borderline-T-CMR hindeuteten.

Patient 03107

9 Tage nach Verabreichung von Imlifidase wurde eine klinisch vermutete, nicht durch Biopsie nachgewiesene AMR mit hohen DSA erfolgreich behandelt. 25 Tage nach der Verabreichung der Studienmedikation und der Transplantation wurde der Patient wegen eines erhöhten Kreatininspiegels 192 $\mu\text{mol/l}$ (Ref: 50-90 $\mu\text{mol/l}$) ins Krankenhaus eingeliefert. Die am folgenden Tag durchgeführte Biopsie ergab ein Bild der aktiven AMR, stark C4d-positiv und BK-Virus-negativ, was die Borderline-Transplantatabstoßung bestätigte. 3 Monate nach dem Ereignis wurde der Patient als geheilt betrachtet. Das Vorhandensein eines hochgradigen DAS in der Kombination mit den Daten des Pathologieberichts und den erhöhten Kreatininwerten bestätigte die diagnostischen Kriterien für eine aktive AMR.

Patient 03202

Es war ein langsamer Anstieg des Kreatinins von 67 $\mu\text{mol/l}$ an Tag 8 nach der Verabreichung auf 97 $\mu\text{mol/l}$ an Tag 13 (Ref: < 90 $\mu\text{mol/l}$) und ein weiterer Anstieg auf 193 $\mu\text{mol/l}$ an Tag 14 zu verzeichnen. Der immunologische Test am 11. März zeigte 3 neue DSA und signifikante Werte der zuvor bekannten 3 DSA. Die Kreuzproben waren sowohl für B- als auch für T-Zellen positiv, nachdem sie nach der Transplantation negativ waren. Der höchste DSA-Wert lag bei einem MFI-Wert von 11.000. 13 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation und der Transplantation wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt, die den Verdacht auf hochgradige aktive AMR Typ II, diffus positives C4d und eine niedriggradige zellvermittelte Abstoßungskomponente (CMR) ergab. Am folgenden Tag wurde eine zweite Biopsie durchgeführt, die einen starken Verdacht auf eine aktive AMR (Grad II) in Kombination mit einer zellvermittelten Gefäßreaktion Banff-Typ IIA mit einem DSA mit hohem Spiegel an Tag 14 und bis zu Tag 180 ergab. Die Biopsie zeigte diffus positives C4d. Beide Biopsien, die an Tag 14 und 18 entnommen wurden, zeigten eine umfassende C4d-Positivität, Grad 3. Bei dem Patienten wurde eine gemischte AMR/CMR diagnostiziert.

Patient 03203

61 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation und Transplantation wurde ein Anstieg des Serumkreatinins auf 270 µmol/l festgestellt. Ultraschall und Biopsie wurden am folgenden Tag durchgeführt. Der Ultraschall zeigte keine signifikanten Befunde. Das Ergebnis der Biopsie zeigte eine Abstoßungsreaktion Banff-Typ 1A. Es gab Ähnlichkeiten mit einer aktiven AMR trotz negativem C4d. DSA-Proben wurden entsprechend dem Studienprotokoll am 64. Tag entnommen und die DSA-Werte lagen bei 1735 MFI. Es wurde der Verdacht auf eine AMR mit diffuser Glomerulitis und peritubulärer Kapillaritis gestellt, aber da der DSA-Spiegel niedrig war und eine Parvovirus-Infektion zu den erhöhten Kreatininspiegeln beitrug, wurde die AMR nicht nach den Banff-Kriterien diagnostiziert. Die immunhistochemische Analyse zeigte eine Infiltration von T-Lymphozyten und B-Lymphozyten mit einer viel stärkeren Infiltration von T-Lymphozyten, was auf eine CMR hinweist. An Tag 106 stieg das Kreatinin nach erhöhten DNA-Spiegeln des Parvovirus und Behandlung mit IVIg wieder an. Die an Tag 106 durchgeführte Biopsie zeigte ein ähnliches Muster der CMR ohne C4d-Färbung. Bei dem Patienten wurde eine weitere Episode von CMR diagnostiziert.

Studie 17-HMedIdeS-14

6 Monate nach der Nierentransplantation hatten 93 % der 46 für diesen Zeitraum analysierten Patienten ein funktionierendes Transplantat. Nach einem Jahr (n = 35) sowie nach zwei Jahren (n = 31) funktionierten 100 % der für diesen Zeitraum analysierten Transplantate. Nach drei Jahren (n = 20) war eine Transplantatüberlebensrate von 85 % zu verzeichnen, nach fünf Jahren (n = 1) eine Transplantatüberlebensrate von 100 %. (Tabelle 4-63). Zwei der drei Transplantatverluste waren auf eine Reduzierung oder Nichteinhaltung der Immunsuppressionsmedikation zurückzuführen, und der dritte war auf eine verlängerte verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion zurückzuführen (siehe Kurzberichte weiter unten).

Tabelle 4-63: Todes-zensiertes Transplantatüberleben nach Zeitraum – Studie 17-HMedIdeS-14

	6 Monate (n = 46 ¹)	6 Monate – 1 Jahr (n = 35 ²)	1-2 Jahre (n = 31 ²)	2-3 Jahre (n = 20)	3-5 Jahre (n = 1)
Transplantat-Überleben	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ja	43 (93)	35 (100)	31 (100)	17 (85)	1 (100)
Nein	3 (7)	0	0	3 (15)	0

n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum
Das Überleben der Patienten und die Funktion der Transplantate zu früheren Zeitpunkten wurde angenommen, wenn sie zum angegebenen Zeitpunkt am Leben waren
1 Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien (Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06)
2 Ein eingeschriebener Patient hatte keinen Studienbesuch, aber es ist bekannt, dass er zu diesem Zeitpunkt mit einer funktionierenden Niere am Leben war

Einer von 34 Patienten (3 %) mit Daten hatte eine Abstoßungsepisode, die aufgrund der Auswertung nach den Banff-Kriterien als AMR angesehen wurde und ca. 9 Monate nach der Transplantation auftrat. Bei diesem Patienten war bereits während der Feeder-Studie eine AMR aufgetreten. Eine anfänglich als AMR berichtete Abstoßungsepisode zeigte weder DSA noch eine Antikörperinteraktion mit dem Nierengewebe und wurde daher nach den Banff-Kriterien nicht als AMR betrachtet. Die daraufhin entnommene Biopsie war negativ.

Drei Patienten verloren ihr Transplantat nach dem Ende der jeweiligen Feeder-Studie, jeweils allerdings vor der Aufnahme in die aktuelle Studie. Die Transplantatverluste werden im Folgenden kurz beschrieben.

Patient Nr. 04-401

Der 24-jährige Patient erhielt eine Dosis von 0,24 mg/kg KG Imlifidase und erhielt am selben Tag eine Niere von einem verstorbenen Spender. Der Patient hatte nach der Transplantation eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion, gefolgt von einer Abstoßungsepisode und einem allmählichen Rückgang der Nierenfunktion. Das Transplantat ging 38,5 Monate nach der Transplantation verloren.

Patient Nr. 04-406

Diese 55-jährige Frau erhielt eine Dosis von 0,24 mg/kg KG Imlifidase und erhielt am selben Tag eine Niere von einem verstorbenen Spender. Die Patientin hielt die Immunsuppressionstherapie nicht ein, was zu einer Abstoßungsreaktion führte. Die Abstoßung wurde behandelt, jedoch ohne Erfolg. Das Transplantat ging 31,5 Monate nach der Transplantation verloren.

Patient Nr. 04-408

Dieser 24-jährige Patient erhielt eine Dosis von 0,24 mg/kg KG Imlifidase und erhielt am selben Tag eine Niere von einem verstorbenen Spender. Beim Patienten trat eine Infektion auf, während deren Behandlung die Immunsuppressionsmedikation herabgesetzt wurde. Dies führte zu einer Abstoßungsreaktion und in der Folge zum Verlust des Transplantats.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Trotz der teilweise unterschiedlichen Definitionen des Endpunktes Transplantatüberleben in den Studien und der regional unterschiedlichen Strukturen in den Ländern der Studienorte lässt sich erkennen, dass hochimmunisierten Patienten bei der Nierentransplantation Vorrang eingeräumt wird. Somit lassen sich die Versorgungskontexte aus den Studien durchaus mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichen.

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Nierenfunktion – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Nierenfunktion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13-HMedIdeS-02	Endpunkt nicht berichtet.
13-HMedIdeS-03	Es wurde die Nierenfunktion bei Patienten, die transplantiert wurden, an Tag 180 berichtet. Die Nierenfunktion wurde anhand des Parameters geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bewertet. Die eGFR wurde wie folgt berechnet: $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,212 \text{ bei Afroamerikanern})$.
14-HMedIdeS-04	Die Langzeitfunktion der Niere wurde bis zu 180 Tage nach der Imlifidasebehandlung mittels eGFR beurteilt. Die eGFR wurde wie folgt berechnet: $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,212 \text{ bei Afroamerikanern})$.
15-HMedIdeS-06	Die Bewertung der Nierenfunktion wurde bis zu 180 Tage nach Transplantation auf der Grundlage der Berechnung der eGFR durchgeführt. Die eGFR wurde wie folgt berechnet: $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,212 \text{ bei Afroamerikanern})$.
17-HMedIdeS-13	Endpunkt nicht berichtet.
17-HMedIdeS-14	Die Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten Filtrationsrate (eGFR) mit der MDRD/CKD-EPI-Formel berechnet. eGFR-Berechnungen fanden nach 1, 2, 3 und 5 Jahren statt. Die eGFR wurde in den Feeder-Studien wie folgt berechnet: $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,212 \text{ bei Afroamerikanern})$.
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
13-HMedIdeS-03	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
14-HMedIdeS-04	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
15-HMedIdeS-06	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
17-HMedIdeS-14	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Durch das einarmige, offene Studiendesign und das Fehlen sowohl einer Randomisierung als auch eines Vergleichsarms können die Ergebnisse, basierend auf der einschlägigen Literatur, potenziell verzerrt sein.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie 13-HMedIdeS-03

Am Ende der Studie 13-HMedIdeS-03 waren alle transplantierten Nieren funktionsfähig. Tabelle 4-66 gibt einen Überblick über die Nierenfunktion der einzelnen Patienten an Tag 180.

Tabelle 4-66: Nierenfunktion an Tag 180 – Studie 13-HMedIdeS-03

Patient	eGFR, ml/min/1,73 m ²	
	Tag 180	Referenzbereich
Dosisgruppe 0,25 mg/kg KG		
101	28,5	≥ 60
102	52,9	≥ 60
103	43,8	≥ 60
104	53,8	≥ 60
201	72,5	≥ 60
Dosisgruppe 0,50 mg/kg KG		
105	65,8	≥ 60
106	46,6	≥ 60
107	26,6	≥ 60
202	49,2	≥ 60
203	43,6	≥ 60
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KG: Körpergewicht		

Wie bei Nierentransplantationspatienten erwartet, lag die eGFR bei den meisten Patienten in einem Bereich von weniger als 60 ml/min/1,73 m². An Tag 180 betrug die eGFR > 60 ml/min/1,73 m² bei einem Patienten in jeder Dosisgruppe, zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² bei 3 Patienten in jeder Dosisgruppe und < 30 ml/min/1,73 m² bei einem Patienten in jeder Dosisgruppe.

Studie 14-HMedIdeS-04

Der individuelle eGFR-Wert stieg bei den Patienten der Studie 14-HMedIdeS-04 von allgemein sehr niedrigen Werten auf einen Mittelwert von 49 ml/min/1,73 m² nach 3 Wochen an, mit einer großen Spannweite an Werten (10-157 mg/ml/1,73 m²) (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Nierenfunktion – Studie 14-HMedIdeS-04

Zeit		eGFR mg/ml/1,73 m ² ; N = 17
Prädosis	n	12
	Mittelwert (SD)	5,9 (4,6)
	Median	4,8
	min; max	2,8 ; 19,8
Tag 7	n	15
	Mittelwert (SD)	25.0 (22.2)
	Median	16.7
	min; max	4.2 ; 69.7
Tag 14	n	16
	Mittelwert (SD)	41.4 (47.4)
	Median	22.6
	min; max	6.2 ; 204
Tag 21	n	16
	Mittelwert (SD)	49.0 (34.1)
	Median	40.2
	min; max	10.2 ; 157
Tag 30	n	15
	Mittelwert (SD)	64.4 (64.1)
	Median	47.9
	min; max	9.1 ; 284
Tag 90	n	16
	Mittelwert (SD)	65.9 (42.1)
	Median	54.6
	min; max	15.4 ; 204
Tag 180	n	12
	Mittelwert (SD)	75.1 (46.7)
	Median	67.2
	min; max	29.2 ; 204
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; max: Maximum; min: Minimum N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum; SD: Standardabweichung		

Am Ende der Studie hatten 9 Patienten (56 %) funktionierende Nieren mit einem eGFR > 60 ml/min/1,73 m², 6 zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² und nur einer unter 30 ml/min/1,73 m² (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Nierenfunktion kategorisiert nach eGFR am Ende der Studie – Studie 14-HMedIdeS-04

eGFR-Kategorie; N = 16		
eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²	eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²	eGFR < 30 ml/min/1,73 m²
n (%)	n (%)	n (%)
9 (56)	6 (38)	1 (6)
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl der Patienten mit transplantiertem Niere; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie		

Studie 15-HMedIdeS-06

Nach 6 Monaten hatten 4 Patienten eine eGFR $>$ 60 ml/min/1,73 m², 11 Patienten hatten eine eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² und 2 Patienten hatten eine eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m². Bei einem dieser Patienten (#102) galt das Transplantat nach der Messung am Tag 120 als verloren (siehe Tabelle 4-69 und Abschnitt 4.3.2.3.3.4).

Tabelle 4-69: Nierenfunktion pro Patient an den Tagen 28, 90 und 180 – Studie 15-HMedIdeS-06

Patient	eGFR (ml/min/1.73 m ²)		
	Tag 28	Tag 90	Tag 180
101	8,2	- ^a	- ^a
102	10,7	10,7	10,5 ^{b,c}
103	49,0	53,0	57,7 ^b
104	31,9	52,8	58,9
201	50,8	72,7	47,2
202	56,1	56,1	56,1
301	55,6	67,4	61,0
302	10,8	19,0	36,9
303	12,7	22,0	20,5
304	30,6	34,8	30,6
305	57,9	64,7	83,7
306	50,0	53,9	35,6
307	83,2	67,4	71,2
308	63,1	44,0	39,1
401	39,5	34,4	42,1
402	63,5	73,5	92,0
502	11,4	27,7	33,3
503	68,4	61,0	52,7

a: Der Patient verlor das Transplantat an Tag 77; b: Daten von Tag 120; c: Der Patient verlor das nicht funktionierende Transplantat an Tag 128; '-': zeigt fehlende Daten an; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Studie 17-HMedIdeS-14

Am Ende der ursprünglichen Studien hatten 27 der 31 Patienten (87 %), die in die Studie mit funktioneller Niere und einer eGFR-Bewertung eingeschlossen waren, einen eGFR-Wert von ≥ 30 ml/min/1,73 m², 17 zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m² und 10 ≥ 60 ml/min/1,73 m², während 4 Patienten einen eGFR-Wert von < 30 ml/min/1,73 m² hatten (Tabelle 4-70). Die Anteile der Patienten mit zufriedenstellender oder guter Nierenfunktion, d. h. eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², verbesserten sich im Laufe der Zeit tendenziell, die geringen Zahlen erfordern jedoch Vorsicht bei der Interpretation.

Tabelle 4-70: Nierenfunktion mittels eGFR nach Jahr¹ – Studie 17-HMedIdeS-14

	6 Monate (n = 31)	1 Jahr (n = 6)	2 Jahre (n = 13)	3 Jahre (n = 16)	5 Jahre (n = 1)
eGFR-Kategorie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 30 ml/min/1,73 m ²	4 (13)	0	1 (8)	1 (6)	0
30-59 ml/min/1,73 m ²	17 (55)	4 (67)	9 (69)	8 (50)	1 (100)
60-90 ml/min/1,73 m ²	10 (32)	2 (33)	3 (23)	7 (44)	0

1: Bei einigen Patienten liegen Daten für spätere, aber nicht für frühere Zeitpunkte vor, da die Studie nach dem Ende der Feeder-Studien begonnen wurde. Es wurde erlaubt, zusätzliche Daten zur Nierenfunktion aus einigen Krankenakten der Patienten abzurufen, die in zukünftige Berichte aufgenommen werden sollen. In der Tabelle sind nur gesammelte Daten enthalten, es wurden keine Imputationen vorgenommen.
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; n: Anzahl der beobachteten Patienten

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Trotz der regional unterschiedlichen Strukturen in den Ländern der Studienorte lässt sich erkennen, dass hochimmunisierten Patienten bei der Nierentransplantation Vorrang eingeräumt wird. Somit lassen sich die Versorgungskontexte aus den Studien durchaus mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichen.

Darlegung der Patientenrelevanz der eGFR und Begründung der klinischen Relevanz

Einen besonderen Stellenwert in der Bewertung des Zusatznutzens von Imlifidase im Hinblick auf das Transplantatüberleben nimmt der patientenrelevante Endpunkt Nierenfunktion (beschrieben mit eGFR) ein. Die eGFR gilt als valides Surrogat für die durch die verminderte Nierenfunktion bedingte Morbidität und Mortalität – insbesondere zählen hierzu die Folgekomplikation einer erneuten terminalen Niereninsuffizienz, die Folgekomplikationen durch weitere Organversagen und das Transplantatüberleben. Die eGFR wird als diagnostischer Parameter herangezogen, um die Stadien des progredienten Fortschreitens der Niereninsuffizienz zu klassifizieren. Ein Abfall der eGFR ist somit direkt mit dem Nachlassen der Nierenfunktion assoziiert (Eknoyan et al., 2013) (vgl. Abschnitt 4.5.4).

4.3.2.3.3.6 Endpunkt Sicherheit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
13-HMedIdeS-02	<p>Der Endpunkt Sicherheitsparameter umfasste die Auswertung von unerwünschten Ereignissen (UEs). UEs wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1 klassifiziert.</p> <p>Ein Unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Zustands nach oder während der Exposition gegenüber einem pharmazeutischen Produkt, unabhängig davon, ob es als kausal mit dem Produkt verbunden angesehen wurde oder nicht. Der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde als nicht, unwahrscheinlich, möglich oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend angesehen. Der Begriff UE wurde verwendet, um sowohl ernste als auch nicht ernste UEs einzuschließen.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) wurde definiert als ein UE, das während einer beliebigen Studienphase auftritt und eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Führt zum Tod - Ist unmittelbar lebensbedrohlich - Erforderlicher stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts. Regelmäßige Dialysebehandlung im oder außerhalb des Krankenhauses war nicht eingeschlossen. - Ein Krankenhausaufenthalt zur Transplantation wurde nicht als SUE betrachtet - Führt zu einer anhaltenden signifikanten Behinderung oder Invalidität - Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler - Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden kann oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern.
13-HMedIdeS-03	UEs wurden analog zu Studie 13-HMedIdeS-02 definiert. UEs wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1 klassifiziert.
14-HMedIdeS-04	UEs wurden analog zu Studie 13-HMedIdeS-02 definiert. UEs wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1 klassifiziert
15-HMedIdeS-06	<p>Der Endpunkt Sicherheitsparameter umfasste die Auswertung von unerwünschten Ereignissen (UEs).</p> <p>UEs wurden analog zu Studie 13-HMedIdeS-02 definiert. UEs wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1 klassifiziert.</p>
17-HMedIdeS-13	Endpunkt nicht berichtet.
17-HMedIdeS-14	UEs wurden analog zu Studie 13-HMedIdeS-02 definiert. UEs wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.1 klassifiziert.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-72: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht-randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
13-HMedIdeS-02	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
13-HMedIdeS-03	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
14-HMedIdeS-04	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
15-HMedIdeS-06	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
17-HMedIdeS-14	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Durch das einarmige, offene Studiendesign und das Fehlen sowohl einer Randomisierung als auch eines Vergleichsarms können die Ergebnisse, basierend auf der einschlägigen Literatur, potenziell verzerrt sein.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie 13-HMedIdeS-02

Eine allgemeine Zusammenfassung der UEs ist in Tabelle 4-73 enthalten.

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 13-HMedIdeS-02

Anzahl der UEs	0,12 mg/kg KG (n = 3)	0,25 mg/kg KG (n = 4)	0,25 mg/kg KG unterbrochen (n = 1)	Gesamt (n = 8)
Alle UEs	23	34	19	76
Milde UEs	n. b.	n. b.	n. b.	14
Moderate UEs	n. b.	n. b.	n. b.	4
Schwere UEs	n. b.	n. b.	n. b.	5
Lebensbedrohliche UEs	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
SUEs	1	4	0	5
Abbruch nach UEs	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UEs nach SOC				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. b.	n. b.	n. b.	8
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. b.	n. b.	n. b.	7
Untersuchungen	n. b.	n. b.	n. b.	7
AESIs	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Abbruch nach SOC	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
AESIs: Adverse event of special interest; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; n: Anzahl der beobachteten Patienten; n. b.: Ergebnis im Studienprotokoll nicht berichtet; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; SOC: system organ class				

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse im Detail dargestellt.

Es gab 76 unerwünschte Ereignisse (UEs), von denen 22 als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend (sog. „related AE“) eingestuft wurden, 14 als Grad 1, vier als Grad 2 und fünf als Grad 3. Insgesamt gab es fünf SUEs, von denen vier als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurden. 71 UEs traten einmalig auf. Die Gesamtzahl der gemeldeten möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs betrug 27 und die Gesamtzahl der einmaligen in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs 24. Alle Patienten gaben mindestens ein in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes UE an.

Die Gesamtzahl der gemeldeten SUEs betrug fünf. Insgesamt berichteten vier Patienten über jeweils mindestens ein in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes SUE. In

Dosisgruppe 1 wurden bei einem von drei Patienten SUEs gemeldet, in Dosisgruppe 2 bei drei der vier Patienten. Ein Patient meldete zwei SUEs. Die Gesamtzahl der gemeldeten in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden SUEs betrug vier und die Gesamtzahl der einmaligen in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden SUEs vier (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-74: Darstellung von unerwünschten Ereignissen – Studie 13-HMedIdeS-02

Gesamtzahl an	0,12 mg/kg KG (n = 3)	0,25 mg/kg KG (n = 4)	0,25 mg/kg KG unterbrochen (n = 1)	Gesamt (n = 8)
unerwünschten Ereignissen	23	34	19	76
einmaligen unerwünschten Ereignissen	22	31	18	71
Patienten (%) mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	3 (100 %)	4 (100 %)	1 (100 %)	8 (100 %)
in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden [a] unerwünschten Ereignissen	8	12	7	27
einmaligen in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden [a] unerwünschten Ereignissen	8	9	7	24
Patienten (%) mit mindestens einem in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden [a] Ereignis	2 (66,7 %)	4 (100 %)	1 (100 %)	7 (87,5 %)
schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	1	4		5
einmaligen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	1	4		5
Patienten (%) mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	1 (33,3 %)	3 (75 %)		4 (50 %)
[a] ein in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes UE wird als wahrscheinlich oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend definiert (d. h. 8 UEs, die als unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft worden sind, gelten als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend); n: Anzahl der beobachteten Patienten				

Insgesamt 76 UEs wurden von den acht Patienten der Studie gemeldet, von denen 27 als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend (möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend) eingestuft wurden. Die am häufigsten gemeldeten UEs betrafen die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (acht Ereignisse), gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Untersuchungen (sieben Ereignisse in jeder Klasse). Alle Patienten berichteten über mindestens zwei in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende (möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend) UEs. Die am häufigsten berichteten in Zusammenhang mit der

Studienmedikation stehenden UEs waren drei Kopfschmerzereignisse, die von zwei Patienten berichtet wurden. Von den 27 in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs waren 18 Grad 1 und vier Grad 2 (Lungenentzündung bei Patient 102, die ebenfalls ein SUE war, P-Alkalisches Phosphat (engl. alkaline phosphatase = ALP)-Erhöhung bei Patient 102 (weiter unten besprochen), Grippe bei Patient 205 und Myalgie bei Patient 204. Fünf in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs waren Grad 3 (P- Aspartat-Aminotransferase (engl. aspartate aminotransferase = AST)- und P- Alanin-Aminotransferase (engl. alanine aminotransferase = ALT)-Anstieg bei Patient 102) (weiter unten besprochen), Lungenentzündung bei Patient 205, Infektion der oberen Atemwege bei Patient 204 und Myalgie bei Patient 203. Ein Patient (202) meldete sieben in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs, alle Grad 1. Bei diesem Patienten bestand der Verdacht auf eine Infusionsreaktion mit Sinustachykardie, Skleralblutung, Sehbehinderung, Dyspnoe, Hitzegefühl, Bluthochdruck und Hautrötung 4 Minuten nach Beginn der Infusion (alles UEs). Die Infusion wurde gestoppt, und die UEs klangen innerhalb von 11 Minuten nach Beginn der Verabreichung ohne jegliche medizinische Behandlung ab.

Zwei Patienten (102 und 201) hatten erhöhte Spiegel von P-AST und P-ALT, die als UEs gemeldet wurden und beide als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurden. Darüber hinaus hatte Patient 102 einen erhöhten Gehalt an P-ALP, ebenfalls als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes UE gemeldet. Bei Patient 102 betrug die verabreichte Imlifidase-Dosis 2 x 0,12 mg/kg KG, und bei Patient 201 betrug die verabreichte Imlifidase-Dosis 1 x 0,25 mg/kg KG. Die Imlifidase-Plasmakonzentration zum Zeitpunkt des Auftretens der UEs lag für beide Patienten zu den angegebenen Zeitpunkten bei den gleichen Werten wie für andere Studienpatienten.

Der Anstieg von P-AST und P-ALT bei Patient 102 begann 7 und 9 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation und der Anstieg von P-ALP begann 15 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation. Patient 102 unterzog sich 48 Stunden nach der ersten Imlifidase-Dosis einer Nierentransplantation. Zum Zeitpunkt des UE-Beginns hatte der Patient toxische Spiegel von Tacrolimus (Transplantatabstoßungsprophylaxe) im Blut und wurde zusätzlich mit Spektramox (prophylaktische Antibiotika), Candesartan (Blutdrucksenker) und Ciprofloxacin (Antibiotikum) behandelt. Es ist bekannt, dass alle vier Medikamente die Fähigkeit haben, erhöhte Leberenzymwerte zu verursachen. Die Tacrolimus-Dosis wurde angepasst und Spektramox gestoppt, und die Leberenzymwerte sanken auf normale Werte. Der P-AST- und P-ALP-Anstieg bei Patient 102 war signifikant, und der Datenüberwachungs-Ausschuss entschied, dass dies als dosisbegrenzende Toxizität betrachtet werden sollte, da die Studienmedikation möglicherweise eine Rolle bei dem Ereignis gespielt haben könnte. Da jedoch vermutet wurde, dass das prophylaktische Antibiotikum Spektramox in Kombination mit Tacrolimus lebertoxisch sein und eine Rolle bei den Ereignissen spielen könnte, wurde Spektramox durch Kävepenin (Fenoximetylpenicillin) ersetzt. Diese Änderung wurde beginnend mit Patient Nr. 202 (beschrieben im administrativen Änderungsantrag 2 zum klinischen Studienprotokoll) durchgeführt.

Bei Patient 201 begann der P-ALT-Anstieg zwei Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation, und die Konzentration der Studienmedikation betrug zu diesem Zeitpunkt < 3126 ng/ml. Die P-ALT-Spiegel waren 3 Tage nach Beginn normalisiert. Auch dieser Patient wurde mit Spektramax behandelt.

Bei Patient 202 wurde die Dosis unterbrochen und der Patient erhielt nur eine Imlifidase-Dosis von 0,07 mg/kg KG. Diese Dosis führte zu keiner Wirkung auf die Antikörper des Patienten (keine IgG-Spaltung). Diesem Patienten wurde jedoch 4 Tage nach der Imlifidase-Behandlung eine Niere von einem verstorbenen Spender angeboten. Die Niere war trotz der fehlenden Wirkung von Imlifidase für den Patienten geeignet, und der Patient wurde vier Tage nach der Imlifidase-Behandlung transplantiert. Der Patient befand sich zum Zeitpunkt der Transplantation noch in der Studie zur Sicherheitskontrolle, und es wurde über eine Reihe von UEs im Zusammenhang mit der eigentlichen Transplantation berichtet. Diese werden alle als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft.

Todesfälle

In dieser Studie wurden keine Todesfälle gemeldet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) wurden für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen angegeben und alle 3 SUEs innerhalb dieser Kategorie wurden als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend angegeben. Zwei davon waren Lungenentzündung, und bei einem bestand der Verdacht auf eine Infektion der oberen Atemwege. Für Patient 102 (Lungenentzündung) betrug die verabreichte Gesamtdosis 0,12 mg/kg KG, für Patient 205 (Lungenentzündung) betrug die verabreichte Dosis 2 x 0,25 mg/kg KG und für Patient 204 (Verdacht auf eine Infektion der oberen Atemwege) betrug die verabreichte Gesamtdosis 1 x 0,25 mg/kg KG. Die Lungenentzündung bei Patient 102 begann 40 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Konzentration der Studienmedikation war zu dem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze. Bei Patient 205 trat die Lungenentzündung 8 Tage nach der Gabe von Imlifidase auf, die Konzentration der Studienmedikation betrug zu diesem Zeitpunkt < 2829 ng/ml. Der Verdacht auf eine Infektion der oberen Atemwege (Patient 204) trat 6 Tage nach der Infusion der Studienmedikation auf und die Konzentration der Studienmedikation betrug < 1556 ng/ml.

Ein SUE wurde für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Myalgie bei Patient 203) berichtet und als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gemeldet. Die verabreichte Gesamtdosis für diesen Patienten betrug 2 x 0,25 mg/kg KG. Das SUE begann 4 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation, und die Konzentration der Studienmedikation betrug 2534 ng/ml am Tag des Beginns. Das SUE war am Ende der Studie noch nicht abgeschlossen. Dieses SUE war laut der Broschüre des Untersuchers nicht zu erwarten, und es wurde als Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung betrachtet und den Behörden als SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) gemeldet. Der Patient wurde nach Abschluss der Studie

vom Untersucher weiterverfolgt. Der Patient hat seit vielen Jahren niedrig dosierte Kortikosteroide eingenommen und es bestand der Verdacht, dass dies ein Grund für die anhaltende Myalgie sein könnte. Deshalb wurden die Kortikosteroide reduziert und schließlich abgesetzt. Einige Wochen nach dem Absetzen der Kortikosteroidbehandlung, etwa 10 Monate nach der Exposition mit der Studienmedikation, verschwand die Myalgie im Nacken und in beiden Armen, blieb aber im linken Bein bestehen (23. Juni 2015).

Eine Myalgie wurde auch bei Patient 204 berichtet. Sie wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gemeldet, aber nicht als schwerwiegend eingestuft. Dem Patienten (204) wurde eine Dosis von 1 x 0,25 mg/kg KG verabreicht. Das UE Myalgie begann 9 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation, und die Konzentration der Studienmedikation war unter der Nachweisgrenze. Am Ende der Studie war das UE aufgrund der laufenden Behandlung mit Kortikosteroiden noch nicht abgeschlossen. Die Myalgiesymptome verschwanden jedoch nach 2 Dosen Kortikosteroiden. Das UE war etwa 4 Monate nach der Exposition mit der Studienmedikation behoben, als die Behandlung mit Kortikosteroiden beendet wurde.

Ein SUE wurde für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums berichtet (erhöhte Schleimproduktion bei Patient 205), jedoch wurde dies als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend berichtet. Der Beginn des Ereignisses erfolgte 8 Tage nach der Infusion der Studienmedikation, der Patient hat eine Vorgeschichte von Asthma.

Die folgenden SUEs wurden als dosisbegrenzende Toxizitäten (engl. dose limiting toxicity = DLT) eingestuft: Für Patient 203 (Myalgie), Patient 204 (Verdacht auf eine Infektion der oberen Atemwege) und für Patient 205 (Lungenentzündung). Somit gab es zusammen mit dem UE für Patient 102 (erhöhte P-AST und P-ALT) insgesamt 4 DLTs; 1 in Dosisgruppe 1 und 3 in Dosisgruppe 2. Nach zwei DLTs innerhalb derselben Dosisgruppe hätte nach der Charta des Datenüberwachungs-Ausschusses kein Patient mehr eingeschlossen werden dürfen, aber zu dem Zeitpunkt, als der letzte Patient 205 eingeschlossen wurde, war dem pharmazeutischen Unternehmer nicht klar, dass die Atemwegsinfektion bei Patient 204 ein UE Grad 3 und damit eine DLT war. Nach Einschluss des Patienten 205 wurden jedoch keine weiteren Patienten mehr eingeschlossen, und die Studie wurde beendet.

Andere bedeutende unerwünschte Ereignisse

Es wurden keine anderen bedeutenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

Studie 13-HMedIdeS-03

Eine allgemeine Zusammenfassung der UEs ist in Tabelle 4-75 enthalten.

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 13-HMedIdeS-03

Anzahl der UEs	0,25 mg/kg KG (n = 5)	0,5 mg/kg KG (n = 5)	Gesamt (n = 10)
Alle UEs	52	54	106
Milde UEs	20	3	23
Moderate UEs	18	33	51
Schwere UEs	12	15	27
Lebensbedrohliche UEs	2	3	5
SUEs	10	17	27
Abbruch nach UEs	0	0	0
UEs nach SOC			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14	18	32
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8	6	14
Untersuchungen	10	3	13
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2	5	7
Erkrankungen des Immunsystems	0	7	7
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2	3	5
Gefäßerkrankungen	2	2	4
Erkrankungen des Nervensystems	3	1	4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2	2	4
AESIs	n. b.	n. b.	n. b.
Abbruch nach SOC	n. b.	n. b.	n. b.
AESIs: Adverse event of special interest; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; n: Anzahl der beobachteten Patienten; n. b.: Ergebnis im Studienprotokoll nicht berichtet; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; SOC: system organ class			

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse im Detail dargestellt.

Insgesamt wurden während der Studie 106 UEs bei 10 Patienten (100 %) gemeldet. Die Häufigkeiten waren zwischen den beiden Dosisgruppen ähnlich: 52 UEs in der Gruppe mit niedriger Dosis und 54 UEs in der Gruppe mit hoher Dosis (siehe Tabelle 4-76).

Tabelle 4-76: Überblick über unerwünschte Ereignisse – Studie 13-HMedIdeS-03

	0,25 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	0,5 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	Gesamt (N = 10) n (%) E
Alle unerwünschten Ereignisse	5 (100) 52	5 (100) 54	10 (100) 106
Todesfälle	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
UEs, die zum Studienabbruch führten	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	3 (60) 10	5 (100) 17	8 (80) 27
Milde UEs	4 (80) 20	2 (40) 3	6 (60) 23
Moderate UEs	5 (100) 18	5 (100) 33	10 (100) 51
Schwere UEs	5 (100) 12	4 (80) 15	9 (90) 27
Lebensbedrohliche UEs	1 (20) 2	3 (60) 3	4 (40) 5
Nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs	5 (100) 24	5 (100) 35	10 (100) 59
Unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs	5 (100) 19	5 (100) 16	10 (100) 35
Möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs	4 (80) 5	2 (40) 3	6 (60) 8
Wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs	4 (80) 4	0 (0) 0	4 (40) 4

	0,25 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	0,5 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	Gesamt (N = 10) n (%) E
Nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUEs	2 (40) 6	5 (100) 11	7 (70) 17
Unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUEs	1 (20) 1	4 (80) 5	5 (50) 6
Möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUEs	3 (60) 3	1 (20) 1	4 (40) 4
Wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUEs	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
E: Anzahl der Ereignisse; KG: Körpergewicht; N: Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; %: Prozentsatz der Patienten mit Ereignissen			

Die Mehrzahl der UEs (78 Ereignisse) war von moderater oder schwerer Intensität, 23 UEs bei 6 Patienten wurden als mild und 5 UEs bei 4 Patienten (1 Patient in der Gruppe mit niedriger Dosis und 3 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis) als lebensbedrohlich eingestuft.

Während der Studie traten insgesamt 27 schwerwiegende UEs bei 8 Patienten (80 %) auf, 10 SUEs bei 3 Patienten (60 %) in der Gruppe mit niedriger Dosis und 17 SUEs bei 5 Patienten (100 %) in der Gruppe mit hoher Dosis. Die am häufigsten gemeldeten SUEs traten innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (6 SUEs bei 3 Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und 6 SUEs bei 5 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis) und Störungen des Immunsystems (5 SUEs bei 4 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis) auf.

Vier SUEs wurden als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gemeldet und keines als wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend. Alle in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden SUEs lagen innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und es wurden mehr in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUEs in der Gruppe mit niedriger Dosis im Vergleich zur Gruppe mit hoher Dosis gemeldet (3 SUEs bei 3 Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und 1 SUE bei 1 Patient in der Gruppe mit hoher Dosis). Die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden SUEs waren von moderater (Katheterstellen-Infektion und Parvovirus-Infektion), schwerer (abdominale Infektion) oder lebensbedrohlicher (Sepsis) Intensität.

Die von mindestens 2 Patienten gemeldeten UEs sind in Tabelle 4-77 zusammengefasst. Insgesamt wurden UEs am häufigsten im Rahmen der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen gemeldet (32 Ereignisse bei 10 Patienten), gefolgt von den SOC Stoffwechsel-

und Ernährungsstörungen (14 Ereignisse bei 7 Patienten) und Untersuchungen (13 Ereignisse bei 8 Patienten). Es gab etwas mehr Ereignisse innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Gruppe mit hoher Dosis (18 Ereignisse bei 5 Patienten) im Vergleich zur Gruppe mit niedriger Dosis (14 Ereignisse bei 5 Patienten). Ansonsten wurde keine erhöhte Häufigkeit mit einer Dosiserhöhung beobachtet.

Die am häufigsten berichteten UEs waren Harnwegsinfektionen (10 Ereignisse bei 6 Patienten), Hypervolämie (7 Ereignisse bei 7 Patienten), Anämie (5 Ereignisse bei 5 Patienten) und Abstoßungsreaktion (5 Ereignisse bei 4 Patienten). Harnwegsinfektionen traten in der Gruppe mit hoher Dosis (7 Ereignisse bei 3 Patienten) häufiger auf als in der Gruppe mit niedriger Dosis (3 Ereignisse bei 3 Patienten). Abstoßungsreaktionen (5 Ereignisse bei 4 Patienten) traten nur in der Gruppe mit hoher Dosis auf. Ansonsten wurde keine nennenswerte erhöhte Häufigkeit bei einer Dosiserhöhung beobachtet.

Tabelle 4-77: UEs bei insgesamt mindestens 2 Patienten nach nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 13-HMedIdeS-03

SOC PT	0,25 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	0,5 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	Gesamt (N = 10) n (%) E
Alle unerwünschten Ereignisse	5 (100) 52	5 (100) 54	10 (100) 106
Infektionen und parasitäre Erkrankungen¹	5 (100) 14	5 (100) 18	10 (100) 32
Harnwegsinfektion	3 (60) 3	3 (60) 7	6 (60) 10
Sepsis	1 (20) 1	2 (40) 2	3 (30) 3
Infektion	0 (0) 0	2 (40) 2	2 (20) 2
Pneumonie	1 (20) 1	1 (20) 1	2 (20) 2
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen¹	4 (80) 8	3 (60) 6	7 (70) 14
Hypervolämie	4 (80) 4	3 (60) 3	7 (70) 7
Diabetes mellitus	1 (20) 1	1 (20) 1	2 (20) 2
Untersuchungen¹	5 (100) 10	3 (60) 3	8 (80) 13
Erhöhung Kreatininspiegel	1 (20) 1	2 (40) 2	3 (30) 3
Escherichia-Test positiv	2 (40) 2	0 (0) 0	2 (20) 2
Anzahl der Neutrophilen erhöht	2 (40) 2	0 (0) 0	2 (20) 2
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems¹	2 (40) 2	3 (60) 5	5 (50) 7
Anämie	2 (40) 2	3 (60) 3	5 (50) 5
Leukopenie	0 (0) 0	2 (40) 2	2 (20) 2
Erkrankungen des Immunsystems¹	0 (0) 0	4 (80) 7	4 (40) 7
Abstoßungsreaktion	0 (0) 0	4 (80) 5	4 (40) 5

SOC PT	0,25 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	0,5 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	Gesamt (N = 10) n (%) E
Nierentransplantat- Abstoßung	0 (0) 0	2 (40) 2	2 (20) 2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts¹	2 (40) 2	3 (60) 3	5 (50) 5
Diarrhoe	2 (40) 2	0 (0) 0	2 (20) 2
Gefäßerkrankungen¹	2 (40) 2	2 (40) 2	4 (40) 4
Lymphozele	1 (20) 1	2 (40) 2	3 (30) 3
Erkrankungen des Nervensystems¹	2 (40) 3	1 (20) 1	3 (30) 4
Kopfschmerzen	2 (40) 2	1 (20) 1	3 (30) 3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort¹	1 (20) 2	1 (20) 2	2 (20) 4
Schmerzen	1 (20) 1	1 (20) 1	2 (20) 2
<p>E: Anzahl der Ereignisse; KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; PT: preferred term nach MedDRA; SOC: system organ class; %: Prozentsatz der Patienten mit Ereignissen</p> <p>1: PTs, die nur bei einem Patienten auftraten, wurden in der Tabelle weggelassen und somit summieren sich die Ereignisse nicht zu den Gesamtereignissen für die SOC</p>			

Es wurden einige Unterschiede zwischen den Dosisgruppen beobachtet. UEs innerhalb der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (PTs: Proteinurie, Nierenarterienstenose und Harnleiterverschluss) wurden nur in der niedrig dosierten Gruppe (3 UEs bei 3 Patienten) berichtet. Ebenso wurden UEs innerhalb der SOC Herzerkrankungen (PTs: Vorhofflimmern, Sinus-Tachykardie und Tachykardie) nur in der Niedrigdosisgruppe (3 UEs bei 3 Patienten) gemeldet. Darüber hinaus traten UEs innerhalb der SOC Untersuchungen häufiger in der Gruppe mit niedriger Dosis (10 Ereignisse bei 5 Patienten) als in der Gruppe mit hoher Dosis (3 Ereignisse bei 3 Patienten) auf und innerhalb dieser SOC wurden die PTs Escherichia-Testpositivität und erhöhte Neutrophilenzahl jeweils von 2 Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und keinen Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis berichtet.

UEs innerhalb der SOC Erkrankungen des Immunsystems (PTs: Abstoßungsreaktion und Nierentransplantatabstoßung) wurden nur in der Hochdosisgruppe berichtet (7 UEs bei 4 Patienten).

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Die Mehrheit der UEs waren von moderater (51 UEs bei 10 Patienten) oder schwerer Intensität (27 UEs bei 9 Patienten). In der Gruppe mit hoher Dosis (33 moderate und 15 schwere UEs) wurden moderatere und schwerere UEs gemeldet als in der Gruppe mit niedriger Dosis (18

moderate und 12 schwere UEs). Milde UEs traten in der Gruppe mit niedriger Dosis (20 Ereignisse bei 4 Patienten) häufiger auf als in der Gruppe mit hoher Dosis (3 Ereignisse bei 2 Patienten). Fünf UEs (2 Ereignisse in der Gruppe mit niedriger Dosis und 3 Ereignisse in der Gruppe mit hoher Dosis) waren von lebensbedrohlichem Schweregrad: In der Gruppe mit niedriger Dosis wurden Sepsis und Urosepsis (beide bei Patient 101) und in der Gruppe mit hoher Dosis Sepsis (Patienten 105 und 202) und AMR (Patient 106) gemeldet.

Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation

UEs in Zusammenhang mit der Behandlung sind in Tabelle 4-78 zusammengefasst. Insgesamt wurden 12 UEs als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Es wurden mehr UEs in der Gruppe mit niedriger Dosis (9 Ereignisse bei 4 Patienten) als in der Gruppe mit hoher Dosis (3 Ereignisse bei 2 Patienten) als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet.

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs wurden nur innerhalb von 2 verschiedenen SOCs gemeldet: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (10 Ereignisse bei 6 Patienten) und Untersuchungen (2 Ereignisse bei 2 Patienten).

Die meisten in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs waren von moderater (5 Ereignisse: Adenovirus-Infektion, Infektion der Katheterstelle, Escherichia-Test positiv, Parvovirus-Infektion und postoperative Wundinfektion) oder schwerer Intensität (3 Ereignisse: Bauchhöhleninfektion, Infektion und Harnwegsinfektion). Ein in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendes UE war lebensbedrohlich (Sepsis) und 3 in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs waren mild (erhöhte Bluttriglyzeride, Infektion der Harnwege und Wundinfektion).

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs im Rahmen der SOC Untersuchungen wurden nur in der niedrig dosierten Gruppe gemeldet.

Tabelle 4-78: In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 13-HMedIdeS-03

SOC PT	0,25 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	0,5 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	Gesamt (N = 10) n (%) E
Alle in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden Ereignisse¹	4 (80) 9	2 (40) 3	6 (60) 12
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (80) 7	2 (40) 3	6 (60) 10
Harnwegsinfektion	2 (40) 2	0 (0) 0	2 (20) 2
Abdominale Infektion	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Adenovirus-Infektion	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Infektion der Katheterstelle	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Infektion	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Parvovirus-Infektion	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Postoperative Wundinfektion	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Sepsis	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Wundinfektion	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Untersuchungen	2 (40) 2	0 (0) 0	2 (20) 2
Bluttriglyceride erhöht	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Escherichia-Test positiv	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
E: Anzahl der Ereignisse; KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; PT: preferred term nach MedDRA; SOC: system organ class; %: Prozentsatz der Patienten mit Ereignissen 1: in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs werden als wahrscheinlich oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend definiert			

Todesfälle

Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Während der Studie traten insgesamt 27 SUEs bei 8 Patienten auf. In der Gruppe mit hoher Dosis traten mehr SUEs auf (17 SUEs bei 5 [100 %] Patienten) als in der Gruppe mit niedriger Dosis (10 SUEs bei 3 [60 %] Patienten).

Die am häufigsten gemeldeten SUEs traten innerhalb der SOCs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12 SUEs bei 8 Patienten) und Erkrankungen des Immunsystems (5 SUEs bei 4

Patienten) auf. SUEs innerhalb der SOC's Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei mehr Patienten in der Hochdosisgruppe (5 Patienten [100 %]) als in der Niedrigdosisgruppe (3 Patienten [60 %]) auf. SUEs innerhalb der SOC's Erkrankungen des Immunsystems traten nur in der Hochdosisgruppe auf (5 SUEs bei 4 Patienten). Die meisten SUEs waren von moderater (11 SUEs) oder schwerer (11 SUEs) Intensität, und 5 SUEs waren von lebensbedrohlicher Schwere.

Eine Gesamtzusammenfassung der behandlungsbedingten SUEs nach Kausalität ist in Tabelle 4-79 enthalten. Die meisten SUEs wurden als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. Insgesamt wurden 4 SUEs bei 4 Patienten als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt (3 SUEs bei 3 Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und 1 SUE bei 1 Patient in der Gruppe mit hoher Dosis). Die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden SUEs waren von moderater (Katheterstellen-Infektion und Parvovirus-Infektion), schwerer (abdominale Infektion) oder lebensbedrohlicher (Sepsis) Intensität.

Tabelle 4-79: Behandlungsbedingte SUEs nach Kausalität – Studie 13-HMedIdeS-03

SOC PT	0,25 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	0,5 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	Gesamt (N = 10) n (%) E
Alle schwerwiegenden UEs	3 (60) 10	5 (100) 17	8 (80) 27
Alle in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden schwerwiegenden UEs	3 (60) 3	1 (20) 1	4 (40) 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (60) 3	1 (20) 1	4 (40) 4
Abdominale Infektion	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Infektion der Katheterstelle	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Parvovirus-Infektion	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Sepsis	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Alle nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden schwerwiegenden UEs	3 (60) 7	5 (100) 16	8 (80) 23
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (40) 3	5 (100) 5	7 (70) 8
Pneumonie	1 (20) 1	1 (20) 1	2 (20) 2
Sepsis	0 (0) 0	2 (40) 2	2 (20) 2
Infektion	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Serratia-Infektion	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Harnwegsinfektion	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Urosepsis	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0) 0	4 (80) 5	4 (40) 5
Abstoßungsreaktion	0 (0) 0	3 (60) 3	3 (30) 3

SOC PT	0,25 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	0,5 mg/kg KG (N = 5) n (%) E	Gesamt (N = 10) n (%) E
Nierentransplantat- Abstoßung	0 (0) 0	2 (40) 2	2 (20) 2
Untersuchungen	1 (20) 1	2 (40) 2	3 (30) 3
Kreatinin im Blut erhöht	1 (20) 1	1 (20) 1	2 (20) 2
Donor-spezifische Antikörper vorhanden	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0) 0	1 (20) 2	1 (10) 2
Cholezystitis	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Cholelithiasis	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (40) 2	0 (0) 0	2 (20) 2
Nierenarterienstenose	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Harnleiterobstruktion	1 (20) 1	0 (0) 0	1 (10) 1
Gefäßerkrankungen	1 (20) 1	1 (20) 1	2 (20) 2
Lymphozele	1 (20) 1	1 (20) 1	2 (20) 2
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
Leukopenie	0 (0) 0	1 (20) 1	1 (10) 1
<p>E: Anzahl der Ereignisse; KG: Körpergewicht; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; PT: preferred term nach MedDRA; SOC: system organ class; %: Prozentsatz der Patienten mit Ereignissen</p> <p>In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs werden als wahrscheinlich oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend definiert</p>			

Andere bedeutende unerwünschte Ereignisse

Keine UEs führten zum vorzeitigen Abbruch der Imlifidase-Infusion und keine UEs oder SUEs führten zum Abbruch der Studie.

Abstoßungen

Bei insgesamt 4 Patienten, alle in der Hochdosisgruppe, wurden 7 Abstoßungsreaktionen als UEs oder SUEs gemeldet. Über die Abstoßungsreaktionen wird in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 für den Endpunkt Transplantatüberleben separat berichtet.

Studie 14-HMedIdeS-04

Eine allgemeine Zusammenfassung der UEs ist in Tabelle 4-80 enthalten.

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 14-HMedIdeS-04

Anzahl der UEs	0,25 mg/kg KG (n = 17)
Alle UEs	128
Milde UEs	62
Moderate UEs	61
Schwere UEs	5
Lebensbedrohliche UEs	0
SUEs	9
Abbruch nach UEs	0
UEs nach SOC	
Herzerkrankungen	6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23
Erkrankungen des Immunsystems	3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14

UEs nach SOC	0,25 mg/kg KG (n = 17)
Untersuchungen	7
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2
Erkrankungen des Nervensystems	4
Psychiatrische Erkrankungen	3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2
Gefäßerkrankungen	6
AESIs	n. b.
Abbruch nach SOC	n. b.
AESIs: Adverse event of special interest; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; n: Anzahl der beobachteten Patienten; n. b.: Ergebnis im Studienprotokoll nicht berichtet; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; SOC: system organ class	

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse im Detail dargestellt.

Alle 17 in die Studie eingeschlossenen Probanden berichteten über mindestens ein unerwünschtes Ereignis, was 128 UEs ergibt (Tabelle 4-81). 7 der 17 Patienten (41 %) berichteten über 9 schwerwiegende UEs, und 4 (24 %) der Probanden berichteten über 5 schwere UEs. Keiner der Probanden wurde wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie genommen, und keines der gemeldeten UEs wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend betrachtet.

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der UEs – Studie 14-HMedIdeS-04

	Total N = 17 n (%) E
Alle UEs	17 (100) 128
Schwere UEs	4 (24) 5
Schwerwiegende UEs (SUEs)	7 (41) 9
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ¹	0
UEs, die zum Abbruch der Studie führten	0
Todesfälle	0
1: Möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend E: Anzahl der Ereignisse; N: Gesamtzahl der Probanden; n: Anzahl der Probanden; %: n/N	

Die SOCs, die die meisten Patienten betrafen und über die am häufigsten mit UEs berichtet wurde, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (12 Patienten (71 %), die 27 UEs berichteten), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (11 Patienten (65 %), die 21 UEs berichteten), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (11 Probanden (65 %), die 19 UEs berichteten) sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (9 Probanden (53 %), die 12 UEs berichteten (Tabelle 4-82)).

Die meisten Einzel-UEs wurden mit nur wenigen Ereignissen erfasst. Die häufigsten Einzel-UEs, die von mehr als 3 Patienten gemeldet wurden waren Hyperkaliämie, (8 Patienten (47 %) mit 8 Ereignissen), Obstipation (5 Patienten (29 %) mit 5 Ereignissen) und Übelkeit (4 Patienten (24 %) mit 7 Ereignissen). Mit einer Ausnahme traten alle Hyperkaliämie-Ereignisse innerhalb von 3 Tagen nach der Transplantation auf.

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der Behandlung neu auftretender unerwünschter Ereignisse nach Organklasse des MedDRA-Systems – Studie 14-HMedIdeS-04

SOC	Total N = 17 n (%) E
Herzerkrankungen	3 (18) 6
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (71) 30
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (65) 23
Erkrankungen des Immunsystems	3 (18) 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (29) 6
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (53) 14
Untersuchungen	5 (29) 7
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (65) 26
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (12) 2
Erkrankungen des Nervensystems	3 (18) 4
Psychiatrische Erkrankungen	2 (12) 3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (24) 6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (29) 7
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (12) 2
Gefäßerkrankungen	5 (29) 6
E: Anzahl der Ereignisse; N: Gesamtzahl der Probanden; n: Anzahl der Probanden; SOC: system organ class %: n/N	

Unerwünschte Ereignisse nach Intensität

62 der 128 UEs wurden als mild, 61 als moderat und 5 als schwer eingestuft (Tabelle 4-83). Bei den schweren UEs handelte es sich im Allgemeinen um Einzelbeobachtungen, die der Grunderkrankung zugeschrieben werden konnten.

Tabelle 4-83: Zusammenfassung schwerer unerwünschter Ereignisse nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 14-HMedIdeS-04

SOC PT	Total N = 17 n (%) E
Alle schweren UEs	4 (24) 5
Erkrankungen des Immunsystems	
Abstoßungsreaktion	1 (6) 1
Untersuchungen	
Hämoglobin verringert	1 (6) 1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hyperkaliämie	1 (6) 1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Rückenschmerzen	1 (6) 1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Atemstillstand	1 (6) 1
E: Anzahl der Ereignisse; N: Gesamtzahl der Probanden; n: Anzahl der Probanden; PT: preferred term nach MedDRA; SOC: system organ class; %: n/N	

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Keines der gemeldeten UEs wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend betrachtet.

Todesfälle

Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es wurden 9 schwerwiegende UEs bei 7 Patienten gemeldet, die als Einzelereignisse auftraten, mit Ausnahme der Abstoßungsreaktion, über die bei 2 Probanden berichtet wurde und von denen eines zu einem Transplantatverlust führte (Über die Abstoßungsreaktionen wird in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 für den Endpunkt Transplantatüberleben separat berichtet). Keines der SUEs wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend betrachtet (Tabelle 4-84).

Tabelle 4-84: Zusammenfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 14-HMedIdeS-04

SOC PT	Total N = 17 n (%) E
Alle SUEs	7 (41) 9
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Abdominale Schmerzen	1 (6) 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Hämatom im Implantatbereich	1 (6) 1
Erkrankungen des Immunsystems	
Abstoßungsreaktion	2 (12) 2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Abdominale Infektion (d. h. Sepsis)	1 (6) 1
Harnwegsinfektion	1 (6) 1
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (6) 1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hyperkaliämie	1 (6) 1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Hydronephrose	1 (6) 1
E: Anzahl der Ereignisse; N: Gesamtzahl der Probanden; n: Anzahl der Probanden; PT: preferred term nach MedDRA; SOC: system organ class; %: n/N	

Bei 7 Patienten wurden 12 neu aufgetretene SUEs nach der Behandlung gemeldet. Das einzige SUE nach der Behandlung, über das mehr als einmal berichtet wurde, war die Abstoßungsreaktion, die mit 5 Ereignissen bei 4 Patienten (24 %) gemeldet wurde (Tabelle 4-85 und Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Keines der SUE wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend betrachtet.

Tabelle 4-85: Zusammenfassung nach der Behandlung auftretender schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 14-HMedIdeS-04

SOC PT	Total N = 17 n (%) E
Alle SUEs	7 (41) 12
Herzerkrankungen	
Herzinsuffizienz kongestiv	1 (6) 1
Erkrankungen des Immunsystems	
Abstoßungsreaktion	4 (24) 5
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Escherichia-Harnwegsinfektion	1 (6) 1
Parainfluenzae-Virusinfektion	1 (6) 1
Untersuchungen	
Kreatinin im Blut verringert	1 (6) 1
Kreatinin im Blut erhöht	1 (6) 1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Hämaturie	1 (6) 1
Inkontinenz	1 (6) 1
E: Anzahl der Ereignisse; N: Gesamtzahl der Probanden; n: Anzahl der Probanden; PT: preferred term nach MedDRA; SOC: system organ class; %: n/N	

Andere bedeutende unerwünschte Ereignisse

Es wurde kein anderes bedeutendes unerwünschtes Ereignis identifiziert. Es gab kein UE, das zum Abbruch führte.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktionen

9 Ereignisse von Abstoßungsreaktionen wurden berichtet und werden im Detail in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 für den Endpunkt Transplantatüberleben beschrieben.

Infektionen

Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Imlifidase kann ein erhöhtes Infektionsrisiko nicht ausgeschlossen werden. 6 Infektions-UEs, davon 3 schwerwiegende, traten bei 6 Patienten während der Behandlung auf und 6 UEs bei 4 Patienten traten nach der Behandlung auf, von denen 2 schwerwiegend waren. 5 der Infektionen waren Harnwegsinfektionen, 2 waren

Infektionen der oberen Atemwege und die übrigen 5 Einzelereignisse mit unterschiedlichen Indikationen. Alle UEs bis auf eines traten auf, nachdem den Probanden ein IVIg verabreicht worden war. Die IgG-Spiegel lagen bei diesen Probanden alle im Normbereich oder darüber. Ein nicht schwerwiegendes Ereignis einer Sepsis von moderater Intensität trat am 6. Tag auf, als die IgG-Konzentration unter dem Normalbereich lag.

Infusionsbedingte Reaktionen

Während der Studie trat keine infusionsbedingte Reaktion im Zusammenhang mit der Verabreichung von Imlifidase auf.

Studie 15-HMedIdeS-06

Eine allgemeine Zusammenfassung der UEs ist in Tabelle 4-86 enthalten.

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse – Studie 15-HMedIdeS-06

Anzahl der UEs	0,25 mg/kg KG (n = 16)	2 x 0,25 mg/kg KG (n = 3)	Gesamt (n = 19)
Alle UEs	332	63	395
Milde UEs	n. b.	n. b.	53
Moderate UEs	n. b.	n. b.	132
Schwere UEs	38	12	50
Lebensbedrohliche UEs	0	0	0
SUEs	33	8	41
Abbruch nach UEs	1	0	1
UEs nach SOC			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11	5	16
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44	4	48
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13	1	14
Erkrankungen des Immunsystems	8	2	10
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8	0	8
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23	1	24

UEs nach SOC	0,25 mg/kg KG (n = 16)	2 x 0,25 mg/kg KG (n = 3)	Gesamt (n = 19)
Untersuchungen	11	3	14
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44	10	54
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3	1	4
Erkrankungen des Nervensystems	2	1	3
Psychiatrische Erkrankungen	7	0	7
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6	0	6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8	0	8
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7	1	8
Gefäßerkrankungen	7	1	8
AESIs	n. b.	n. b.	n. b.
Abbruch nach SOC			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1	0	1
AESIs: Adverse event of special interest; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; n: Anzahl der beobachteten Patienten; n. b.: Ergebnis im Studienprotokoll nicht berichtet; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; SOC: system organ class			

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse im Detail dargestellt.

Alle exponierten Patienten erlebten mindestens 1 UE, und insgesamt wurden 237 UEs (Ereignisse mit Beginn bis zu 30 Tage nach der Behandlung) bei 19 Patienten berichtet. Während der Studie wurden von den 19 Patienten insgesamt 395 UEs berichtet (siehe Tabelle 4-87). Die meisten berichteten UEs (132 UEs bei 19 Patienten) waren von moderater Intensität (CTCAE Grad 2), 53 UEs bei 15 Patienten waren mild (CTCAE Grad 1) und 50 UEs bei 15 Patienten waren schwer (CTCAE Grad 3). Es wurden keine lebensbedrohlichen UEs gemeldet. Sieben UEs bei 6 Patienten wurden als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend berichtet (6 Ereignisse bei 5 Patienten mit einer Dosis und 1 Ereignis bei 1 Patient mit zwei Dosen). Von den in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs waren 2 Ereignisse bei 2 Patienten mild, 4 Ereignisse bei 3 Patienten moderat und 1 Ereignis bei 1 Patient schwer.

18 schwerwiegende UEs wurden bei 13 Patienten gemeldet, und während der gesamten Studie wurden 41 SUEs bei 15 Patienten gemeldet. Nur 2 SUEs wurden als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (1 Abstoßungsreaktion und 1 infusionsbedingte Reaktion). Während der Studie wurden keine Todesfälle gemeldet, während ein schwerwiegendes UE (infusionsbedingte Reaktion mittlerer Intensität) zum Entzug der Studienmedikation und zum Abbruch der Studie durch den Patienten führte.

Tabelle 4-87: Überblick über unerwünschte Ereignisse – Studie 15-HMedIdeS-06

	0,25 mg/kg KG (N = 16) n (%) E	2 x 0,25 mg/kg KG (N = 3) n (%) E	Gesamt (N = 19) n (%) E
Alle unerwünschten Ereignisse	16 (100) 332	3 (100) 63	19 (100) 395
Alle unerwünschten Ereignisse (während der Behandlung aufgetreten) ¹	16 (100) 206	3 (100) 31	19 (100) 237
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	12 (75) 33	3 (100) 8	15 (79) 41
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) (während der Behandlung aufgetreten) ¹	10 (63) 14	3 (100) 4	13 (68) 18
UEs, die zum Abbruch der Studie führten	1 (6) 1	0	1 (5) 1
UEs (während der Behandlung aufgetreten) ¹ , die zum Abbruch der Studie führten	1 (6) 1	0	1 (5) 1
UEs, die zum Tod führten	0	0	0
UEs (während der Behandlung aufgetreten) ¹ , die zum Tod führten	0	0	0
Schwere UEs	15 (94) 62	3 (100) 19	18 (95) 81
Schwere UEs (während der Behandlung aufgetreten) ¹	12 (75) 38	3 (100) 12	15 (79) 50
In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs ²	5 (31) 6	1 (33) 1	6 (32) 7
In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs ² (während der Behandlung aufgetreten) ¹	5 (31) 6	1 (33) 1	6 (32) 7
<p>E: Anzahl der Ereignisse; KG: Körpergewicht; N: Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; %: Prozentsatz der Patienten mit Ereignissen</p> <p>1: Ein UE, das während der Behandlung auftrat, wurde definiert als jede UE, das nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation und vor dem Ende eines 30-Tage-Fensters, das der Restwirkung des Medikaments entspricht, auftrat.</p> <p>2: In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend: Jedes vom Untersucher als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestufte UE.</p> <p>Schweregrad bewertet nach CTCAE-Toxizitätsgrad: 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwer, 4 = lebensbedrohlich oder behindernd, 5 = Tod im Zusammenhang mit UE</p>			

UEs, die von mehr als 2 der 19 Patienten gemeldet wurden, sind in Tabelle 4-88 zusammengefasst. Bei allen exponierten Patienten traten UEs auf und es wurden insgesamt 237 UEs gemeldet. Insgesamt wurden UEs am häufigsten im Rahmen der SOC's Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (54 Ereignisse bei 17 Patienten [89,5 %]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (48 Ereignisse bei 15 Patienten [78,9 %]), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (24 Ereignisse bei 13 Patienten [68,4 %]) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (16 Ereignisse bei 11 Patienten [57,9 %]) berichtet. Es gab keine offensichtlichen Unterschiede in der Häufigkeit oder im Muster von SOC's zwischen Patienten, die eine oder zwei Dosen Imlifidase erhielten.

Die am häufigsten berichteten UEs waren Obstipation (13 Ereignisse bei 10 Patienten), Anämie (10 Ereignisse bei 10 Patienten), Hypomagnesiämie (11 Ereignisse bei 9 Patienten), verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion (8 Ereignisse bei 8 Patienten), Abstoßungsreaktion (8 Ereignisse bei 7 Patienten) und Hyperkaliämie (8 Ereignisse bei 7 Patienten). Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie und Abstoßungsreaktion schienen bei doppelt dosierten Patienten häufiger aufzutreten als bei einmal dosierten Patienten; da jedoch nur 3 Patienten 2 Dosen Imlifidase erhielten, beruhen die Prozentsätze auf kleinen Zahlen.

Tabelle 4-88: UEs bei mehr als 2 Patienten nach Organklasse und bevorzugtem Begriff des MedDRA-Systems – Studie 15-HMedIdeS-06

SOC PT	0,25 mg/kg KG (N = 16) n (%) E	2 x 0,25 mg/kg KG (N = 3) n (%) E	Gesamt (N = 19) n (%) E
Alle UEs	16 (100) 206	3 (100) 31	19 (100) 237
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (56,3) 11	2 (66,7) 5	11 (57,9) 16
Anämie	8 (50) 8	2 (66,7) 2	10 (52,6) 10
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (81,3) 44	2 (66,7) 4	15 (78,9) 48
Verstopfung	8 (50) 11	2 (66,7) 2	10 (52,6) 13
Diarrhoe	4 (25) 4	0	4 (21,1) 4
Dyspepsie	4 (25) 5	0	4 (21,1) 5
Übelkeit	5 (31,3) 5	1 (33,3) 1	6 (31,6) 6
Erbrechen	5 (31,3) 7	0	5 (26,3) 7
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (50) 13	1 (33,3) 1	9 (47,4) 14
Periphere Ödeme	2 (12,5) 4	1 (33,3) 1	3 (15,8) 5
Erkrankungen des Immunsystems	7 (43,8) 8	2 (66,7) 2	9 (47,4) 10
Abstoßungsreaktion	5 (31,3) 6	2 (66,7) 2	7 (36,8) 8
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (43,8) 8	0	7 (36,8) 8
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (75) 23	1 (33,3) 1	13 (68,4) 24
Komplikationen der Transplantationschirurgie	4 (25) 4	0	4 (21,1) 4
Verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion	7 (43,8) 7	1 (33,3) 1	8 (42,1) 8
Infusionsbedingte Reaktion	3 (18,8) 4	0	3 (15,8) 4
Untersuchungen	7 (43,8) 11	2 (66,7) 3	9 (47,4) 14

SOC PT	0,25 mg/kg KG (N = 16) n (%) E	2 x 0,25 mg/kg KG (N = 3) n (%) E	Gesamt (N = 19) n (%) E
Donor-spezifische Antikörper vorhanden	2 (12,5) 2	1 (33,3) 1	3 (15,8) 3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (87,5) 44	3 (100) 10	17 (89,5) 54
Hyperglykämie	4 (25) 4	0	4 (21,1) 4
Hyperkaliämie	5 (31,3) 5	2 (66,7) 3	7 (36,8) 8
Hypertriglyceridämie	4 (25) 5	0	4 (21,1) 5
Hypokalzämie	4 (25) 5	0	4 (21,1) 5
Hypomagnesiämie	6 (37,5) 7	3 (100) 4	9 (47,4) 11
Hypophosphatämie	3 (18,8) 3	1 (33,3) 1	4 (21,1) 4
Metabolische Azidose	2 (12,5) 2	1 (33,3) 1	3 (15,8) 3
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (12,5) 3	1 (33,3) 1	3 (15,8) 4
Muskelkrämpfe	2 (12,5) 2	1 (33,3) 1	3 (15,8) 3
Erkrankungen des Nervensystems	2 (12,5) 2	1 (33,3) 1	3 (15,8) 3
Psychiatrische Erkrankungen	5 (31,3) 7	0	5 (26,3) 7
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (18,8) 6	0	3 (15,8) 6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (37,5) 8	0	6 (31,6) 8
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (37,5) 7	1 (33,3) 1	7 (36,8) 8
Pruritus	5 (31,3) 5	0	5 (26,3) 5
Gefäßerkrankungen	5 (31,3) 7	1 (33,3) 1	6 (31,6) 8
Hypotonie	4 (25) 4	0	4 (21,1) 4
E: Anzahl der Ereignisse; KG: Körpergewicht; N: Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; PT: preferred term nach MedDRA; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; %: Prozentsatz der Patienten mit Ereignissen			

Betrachtet man alle UEs, die nach Beginn der Behandlung auftraten, so traten insgesamt 395 UEs auf, davon 158 UEs während der Nachbehandlungszeit von 31 Tagen nach der Verabreichung bis zum Ende der Studie.

Neue PTs (nicht als UEs berichtet), die von mehr als einem Patienten während der Nachbehandlungszeit gemeldet wurden, waren Hypogammaglobulinämie (4 Ereignisse bei 4 Patienten), Husten (3 Ereignisse bei 3 Patienten), Schmerzen (5 Ereignisse bei 2 Patienten), Oberbauchschmerzen, Gastroenteritis, Infektionen der oberen Atemwege und Nephropathietoxizität (jeweils 2 Ereignisse bei 2 Patienten).

Es wurde kein offensichtlicher Unterschied in der Häufigkeit oder dem Muster der UE zwischen UEs während und UEs nach der Behandlung beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse nach Intensität

Die meisten berichteten UEs (132 UEs bei 19 Patienten [100,0 %]) waren von moderater Intensität (CTCAE Grad 2), 53 UEs bei 15 Patienten (78,9 %) waren mild (CTCAE Grad 1) und 50 UEs bei 15 Patienten (78,9 %) waren schwer (CTCAE Grad 3). Es wurden keine lebensbedrohlichen UEs gemeldet.

Schwere UEs wurden am häufigsten im Rahmen der SOC's Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (14 Ereignisse bei 9 Patienten [47,4 %]), Erkrankungen des Immunsystems (7 Ereignisse bei 6 Patienten [31,6 %]), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (5 Ereignisse bei 5 Patienten [26,3 %]) und Untersuchungen (5 Ereignisse bei 5 Patienten [26,3 %]) berichtet. Die am häufigsten berichteten schweren UEs waren Abstoßungsreaktion (7 Ereignisse bei 6 Patienten), Hypophosphatämie (4 Ereignisse bei 4 Patienten), verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion, Hypomagnesiämie und Anämie (jeweils 3 Ereignisse bei 3 Patienten).

Moderate UEs waren am häufigsten in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit 30 UEs bei 11 Patienten (57,9 %), gefolgt von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (26 Ereignisse bei 15 Patienten [78,9 %]) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (16 Ereignisse bei 9 Patienten [47,4 %]). Die am häufigsten gemeldeten moderaten UEs waren Verstopfung (7 Ereignisse bei 5 Patienten), Übelkeit und Anämie (je 6 Ereignisse bei 6 Patienten) und Erbrechen (6 Ereignisse bei 4 Patienten).

Die meisten milden Ereignisse wurden im Rahmen der SOC's Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (14 Ereignisse bei 8 Patienten [42,1 %]) und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (13 Ereignisse bei 10 Patienten [52,6 %]) berichtet. Verstopfung (5 Ereignisse bei 5 Patienten) und Hypomagnesiämie (5 Ereignisse bei 4 Patienten) waren die am häufigsten berichteten milden UEs.

Zu den UEs nach der Behandlung zählten 39 milde UEs, 88 moderate UEs, 30 schwere UEs und 1 lebensbedrohliches (CTCAE Grad 4) UE. Das lebensbedrohliche Ereignis war ein Transplantatversagen, das an Tag 76 auftrat und als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurde. Das Ereignis wurde nach 5 Tagen mit Folgeerscheinungen behoben.

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Nur 7 UEs wurden als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet, die Ereignisse sind in Tabelle 4-89 zusammengefasst. Von diesen UEs waren 2 Ereignisse bei 2 Patienten mild, 4 Ereignisse bei 3 Patienten moderat und 1 Ereignis bei 1 Patient schwer. Alle in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs wurden am Ende der Studie gelöst.

Die einzigen in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs, über die bei mehr als einem Patienten berichtet wurde, waren 2 Ereignisse einer infusionsbedingten Reaktion bei 2 Patienten. Ein Ereignis wurde als eine möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende, moderate (CTCAE Grad 2) Infusionsreaktion gemeldet, die zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Medikamenteninfusion führte, während das andere Ereignis als eine wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende, schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion von moderatem Schweregrad (CTCAE Grad 2) gemeldet wurde, die zum Entzug der Studienmedikation und zum Abbruch der Studie bei diesem Patienten führte.

Tabelle 4-89: In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UEs – Studie 15-HMedIdeS-06

SOC PT	0,25 mg/kg KG (N = 16) n (%) E	2 x 0,25 mg/kg KG (N = 3) n (%) E	Gesamt (N = 19) n (%) E
Alle in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs¹	5 (31,3) 6	1 (33,3) 1	6 (31,6) 7
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Anämie	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Erkrankungen des Immunsystems	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Abstoßungsreaktion	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Harnwegsinfektion	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (12,5) 2	0	2 (10,5) 2
Infusionsbedingte Reaktion	2 (12,5) 2	0	2 (10,5) 2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	1 (33,3) 1	1 (5,3) 1
Ausschlag	0	1 (33,3) 1	1 (5,3) 1
Gefäßerkrankungen	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Hypotonie	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
E: Anzahl der Ereignisse; KG: Körpergewicht; N: Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; PT: preferred term nach MedDRA; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; %: Prozentsatz der Patienten mit Ereignissen			
1: in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend: Jedes vom Untersucher als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestufte UE.			

Alle nach der Behandlung aufgetretenen UEs wurden als unwahrscheinlich oder nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gemeldet.

Todesfälle

Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt wurden 41 SUEs gemeldet, von denen 18 therapiebedingte SUEs waren. Die therapiebedingten SUEs sind in Tabelle 4-90 zusammengefasst.

Zwei SUEs wurden als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet: eine Abstoßungsreaktion (berichtete Bezeichnung: gemischte zelluläre und humorale akute Abstoßung), die zwei Tage nach Verabreichung der Studienmedikation auftrat und als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurde und eine infusionsbedingte Reaktion (berichtete Bezeichnung: infusionsbedingte allergische Reaktion), die während der Verabreichung der Studienmedikation auftrat und als wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurde. Beide Ereignisse wurden am Ende der Studie behoben.

Von den 41 SUEs wurden 39 Ereignisse am Ende der Studie behoben, 1 SUE nach der Behandlung wurde mit Folgeerscheinungen behoben (berichteter Begriff: Transplantatversagen) und 1 behandlungsbedingtes SUE wurde nicht behoben (berichteter Begriff: humorale Abstoßung).

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der SUEs – Studie 15-HMedIdeS-06

SOC PT	0,25 mg/kg KG (N = 16) n (%) E	2 x 0,25 mg/kg KG (N = 3) n (%) E	Gesamt (N = 19) n (%) E
Alle SUEs	10 (62,5) 14	3 (100) 4	13 (68,4) 18
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (33,3) 1	1 (5,3) 1
Thrombotische Mikroangiopathie	0	1 (33,3) 1	1 (5,3) 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (18,8) 3	0	3 (15,8) 3
Verstopfung	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Zwölffingerdarmgeschwür	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Dysphagie	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Thrombose im Katheter	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Erkrankungen des Immunsystems	5 (31,3) 5	2 (66,7) 2	7 (36,8) 7
Abstoßungsreaktion	5 (31,3) 5	2 (66,7) 2	7 (36,8) 7
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Katheter-bezogene Infektion	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (12,5) 2	0	2 (10,5) 2
Infusionsbedingte Reaktion	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Entwöhnungsversagen	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
Untersuchungen	2 (12,5) 2	1 (33,3) 1	3 (15,8) 3
Kreatinin im Blut erhöht	1 (6,3) 1	1 (33,3) 1	2 (10,5) 2
Donor-spezifische Antikörper vorhanden	1 (6,3) 1	0	1 (5,3) 1
E: Anzahl der Ereignisse; KG: Körpergewicht; N: Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; PT: preferred term nach MedDRA; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; %: Prozentsatz der Patienten mit Ereignissen			

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUEs

Zwei SUEs wurden als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt.

Ein Ereignis betraf einen Patienten, der eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion (berichtete Bezeichnung: infusionsbedingte allergische Reaktion) der CTCAE-Toxizitätsstufe 2 erlitt. Fünf Minuten nach Beginn der Infusion, nachdem 7 ml der Studienmedikation infundiert worden waren, erlebte der Patient eine infusionsbedingte allergische Reaktion, die

durch Hitzegefühl, Kopfschmerzen, Juckreiz, Ausschlag im unteren Rückenbereich, Schwellung der Hände und Erbrechen gekennzeichnet war. Anschließend wurde die Infusion gestoppt und der Patient wurde mit Dexchlorpheniramin behandelt. Die verabreichte Gesamtdosis der Imlifidase betrug 3,96 mg. Das Ereignis galt 1,5 Stunden nach Beginn der Infusion als abgeschlossen. Die Nierentransplantation wurde abgesagt, und die Patientin wurde am folgenden Tag aus dem Krankenhaus entlassen. Es wurden keine relevanten Labor-/Diagnostiktests berichtet.

Das zweite Ereignis betraf einen Patienten, bei dem eine gemischte zelluläre und humorale akute Abstoßung auftrat. Der Patient erhielt eine Dosis von 17,5 mg Imlifidase (0,25 mg/kg KG) und unterzog sich einer Lebendspender-Nierentransplantation. Zwei Tage nach der Infusion der Studienmedikation trat bei dem Patienten ein schwerwiegendes Ereignis des Wiederauftretens von DSA auf, das zu einem längeren Krankenhausaufenthalt führte. Details zu diesem Ereignis werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 für den Endpunkt Transplantatüberleben beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten

Ein SUE führte zum Entzug der Studienmedikation und zum Abbruch der Studie bei diesem Patienten. Bei dem Ereignis handelte es sich um eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion moderater Intensität (CTCAE-Grad 2), die 5 Minuten nach Beginn der Infusion auftrat und als wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurde. Das Ereignis wurde als SUSAR gemeldet.

Zwei weitere infusionsbedingte Reaktionen führten zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Medikamenteninfusion für 12 bzw. 18 Minuten. Beide Ereignisse waren von moderater Schwere (CTCAE-Grad 2). Ein Ereignis wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend und das andere als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet.

Alle Ereignisse, die zum Entzug oder zur Unterbrechung der Infusion der Studienmedikation führten, wurden am Ende der Studie behoben.

Andere bedeutende unerwünschte Ereignisse

Verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion

Acht Episoden von verzögerter Transplantatfunktion wurden als UEs gemeldet. Keines der Ereignisse wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet. 3 Ereignisse wurden als moderat, 3 Ereignisse als schwer bewertet und 2 Ereignisse hatten keinen Toxizitätsgrad. Zwei der Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion verloren das Transplantat und die Dialyse war am Ende der Studie noch im Gange (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4). Bei den übrigen 6 Patienten lag die Dauer der verzögerten Transplantatfunktion zwischen 1 und 40 Tagen, und 5 dieser Patienten befanden sich zwischen 8 und 29 Tagen an der Dialyse.

Abstoßungen

Während der Studie wurden bei 9 Patienten 12 UEs mit dem PT Abstoßungsreaktion berichtet. Davon waren 8 Ereignisse bei 7 Patienten behandlungsbedingte UEs und 4 Ereignisse bei 3 Patienten UEs nach der Behandlung.

Ein Ereignis wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet und 11 Ereignisse bei 8 Patienten als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend. Zwei Ereignisse bei 2 Patienten waren von moderater Schwere und 10 Ereignisse bei 8 Patienten waren schwer. Zehn Ereignisse bei 9 Patienten wurden als SUEs gemeldet.

Die Ereignisse hatten zwischen Tag 3 und Tag 167 begonnen. Zwei Ereignisse wurden am Ende der Studie als nicht behoben gemeldet. Bei einem der Patienten (#303) zeigte die Biopsie am Tag 180 jedoch keinen diagnostischen Beweis für eine Abstoßung und bei dem anderen Patienten (#502) wurde das Ereignis in einer Aktualisierung des SUE-Berichts, der nach der Datenbanksperrung einging, als mit Folgeerscheinungen geheilt gemeldet. Darüber hinaus wurde bei einem Patienten 1 Ereignis mit Transplantatversagen als UE gemeldet (#101) (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4).

Studie 17-HMedIdeS-14

Es wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Todesfälle

Drei Todesfälle sind nach dem Abschluss der Feeder-Studien aufgetreten. Keiner dieser Patienten war aktiv in die Studie 14 aufgenommen worden, sondern wurde nach Genehmigung der jeweiligen Ethikkommission/des institutionellen Überprüfungsausschusses in die Studie aufgenommen. Keiner der Todesfälle wurde als im Zusammenhang mit Imlifidase stehend betrachtet (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1 zum Endpunkt Gesamtüberleben).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie wurde kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Drei Patienten verloren ihr Transplantat nach dem Ende der jeweiligen Feeder-Studie, aber vor der Aufnahme in die aktuelle Studie. Keiner dieser Patienten war aktiv an der Studie 14 beteiligt, wurde jedoch nach Genehmigung durch die jeweilige Ethikkommission/den institutionellen Prüfungsausschuss in die Studie aufgenommen (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4 zum Endpunkt Transplantatüberleben).

Andere bedeutende unerwünschte Ereignisse

Es wurde kein anderes bedeutendes unerwünschtes Ereignis identifiziert. Es gab kein UE, das zum Abbruch führte.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Trotz der regional unterschiedlichen Strukturen in den Ländern der Studienorte lässt sich erkennen, dass hochimmunisierten Patienten bei der Nierentransplantation Vorrang eingeräumt wird. Somit lassen sich die Versorgungskontexte aus den Studien durchaus mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichen.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Gemäß IQWiG Methodenpapier (Version 6.0) werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2020). Die Fallzahlen der Einzelfallberichte liegt jeweils unter 10 Personen und Ereignissen, weshalb infolgedessen keine Subgruppenanalysen berichtet werden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-91: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Quelle
13-HMedIdeS-02 (NCT02224820)	(Hansa Medical AB, 2015, Clincialtrials.gov, 2014, EU Clinical Trials Register, 2013, ICTRP, 2013, Lorant et al., 2018)
13-HMedIdeS-03 (NCT02475551)	(Hansa Medical AB, 2017, Clincialtrials.gov, 2015b, EU Clinical Trials Register, 2014, ICTRP, 2014, ICTRP, 2015b, Jordan et al., 2017)
14-HMedIdeS-04 (NCT02426684)	(Hansa Medical AB, 2018a, Clincialtrials.gov, 2015a, ICTRP, 2015a, Jordan et al., 2017)
15-HMedIdeS-06 (NCT02790437)	(Hansa Medical AB, 2018b, Clincialtrials.gov, 2016, EU Clinical Trials Register, 2016, ICTRP, 2016c, ICTRP, 2016b, ICTRP, 2016a, Jordan et al., 2020, Lonze et al., 2018)
17-HMedIdeS-13	(Hansa Medical AB, 2018c)
17-HMedIdeS-14 (NCT03611621)	(Hansa Medical AB, 2019, Clincialtrials.gov, 2018, ICTRP, 2018)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei den in die Nutzenbewertung von Imlifidase eingeschlossenen Studien handelt es sich um nicht randomisierte Einarmstudien. Diese entsprechen der Evidenzstufe IV. In den Studien wurden Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen eingeschlossen, welche sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden waren oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden.

Im Rahmen dieses Dossiers wurde der medizinische Zusatznutzen von Imlifidase gegenüber der aktuellen Behandlungssituation von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen, mithilfe der verfügbaren klinischen Studien dargelegt. Hiermit wird die positive Risiko-Nutzen-Bewertung der Zulassungsbehörden auf höchstmöglichem Evidenzniveau bestätigt. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Literaturrecherche gewährleistet. Die Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene wurden ausführlich geprüft und diskutiert.

Die verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt im Hinblick auf die Mortalität dar. Das Transplantatüberleben stellt den bedeutendsten patientenrelevanten Endpunkt im Hinblick auf die Morbidität dar. Die Reduktion der Donor-spezifischen Antikörper (DSA) wird als patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt im Hinblick auf die Transplantationsfähigkeit betrachtet.

Der DSA-Wert gilt als valider Parameter zur Bestimmung der Transplantationsfähigkeit. DSAs gelten als eines der primären Kriterien der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Wartelistenführung und Organallokation, um eine Kompatibilität von Spender und Empfänger zu überprüfen (Bundesärztekammer, 2013). Es wurde gezeigt, dass eine Immunisierung gegen DSAs zu einem hohen Risiko einer hyperakuten Reaktion unmittelbar nach der Transplantation führt. Somit stellt eine Immunisierung eine entscheidende Barriere für die erfolgreiche Organvermittlung eines Nierentransplantats aus postmortalen Spende dar (Jordan et al., 2015). Das Therapieziel von Imlifidase ist es, Patienten mit einer positiven Kreuzprobe gegenüber einem verfügbaren verstorbenen Spender für eine Transplantation verfügbar zu machen. Im Rahmen der Desensibilisierung kann dies durch eine Reduktion der DSAs erreicht werden, was wiederum mit einer Kreuzprobenkonversion von positiv zu negativ überprüft werden kann (European Medicines Agency, 2020). Durch diese Kreuzprobenkonversion werden die

Patienten für eine Transplantation verfügbar gemacht. Somit werden die Risiken durch eine Abstoßungsreaktion verringert und die positiven Effekte auf die Morbidität und Mortalität nach einer Transplantation gegenüber einer dauerhaften Dialysebehandlung erreicht (z.B. (Orandi et al., 2016, Wyld et al., 2012).

Einen besonderen Stellenwert in der Bewertung des Zusatznutzens von Imlifidase im Hinblick auf das Transplantatüberleben nimmt der Surrogatendpunkt Nierenfunktion (beschrieben mit eGFR) ein. Die eGFR gilt als valider Surrogatparameter für die durch die verminderte Nierenfunktion bedingte Morbidität und Mortalität – insbesondere zählen hierzu die Folgekomplikation einer erneuten terminalen Niereninsuffizienz, die Folgekomplikationen durch weitere Organversagen und das Transplantatüberleben. Die eGFR wird als diagnostischer Parameter herangezogen, um die Stadien des progredienten Fortschreitens der Niereninsuffizienz zu klassifizieren. Ein Abfall der eGFR ist somit direkt mit dem Nachlassen der Nierenfunktion assoziiert (Eknayan et al., 2013).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Tabelle 4-92 gibt einen Überblick über die Einschätzung des Zusatznutzens, gegliedert nach den in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Endpunkten.

Tabelle 4-92: Ausmaß des Zusatznutzens von Imlifidase auf Endpunktebene

Endpunkt	Zeitpunkt nach Transplantation	Ergebnis	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtüberleben	6 Monate ¹	100 % (n = 46) ²	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	1 Jahr ¹	91 % (n = 35) ^{2,3}	
	2 Jahre ¹	100 % (n = 31) ³	
	3 Jahre ¹	100 % (n = 20)	
	5 Jahre ¹	100 % (n = 1)	
<p>n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum Das Überleben der Patienten zu früheren Zeitpunkten wurde angenommen, wenn sie zum angegebenen Zeitpunkt am Leben waren.</p> <p>1 Zeitraum nach Transplantation und jeweilige Anzahl der darin beobachteten Patienten aus Studie 17-HMedIdeS-14 (Datenschnitt: 30. September 2019)</p> <p>2 Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien (Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06)</p> <p>3 Ein eingeschriebener Patient hatte keinen Studienbesuch, aber es ist bekannt, dass er zu diesem Zeitpunkt am Leben war</p>			

Endpunkt	Zeitpunkt nach Transplantation	Ergebnis	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
<i>Donor-spezifische Antikörper (DSA)</i>	6-24 Stunden	Reduktion der DSAs auf die in den jeweiligen Studien festgelegten MFI-Grenzwerte bei allen transplantierten Patienten	<i>Nicht quantifizierbar</i>
<i>Kreuzproben-Konversion</i>	6-24 Stunden	Bei allen transplantierten Patienten	<i>Nicht quantifizierbar</i>
<i>Transplantatüberleben</i>	6 Monate ¹	93 % (n = 46) ²	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	1 Jahr ¹	100 % (n = 35) ^{2,3}	
	2 Jahre ¹	100 % (n = 31) ³	
	3 Jahre ¹	85 % (n = 20)	
	5 Jahre ¹	100 % (n = 1)	
<p>n: Anzahl der Patienten mit vorliegenden Studiendaten für den angegebenen Zeitraum Das Überleben der Patienten und die Funktion der Transplantate zu früheren Zeitpunkten wurde angenommen, wenn sie zum angegebenen Zeitpunkt am Leben waren 1 Zeitraum nach Transplantation und jeweilige Anzahl der darin beobachteten Patienten aus Studie 17-HMedIdeS-14 (Datenschnitt: 30. September 2019) 2 Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien (Einarmstudien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06) 3 Ein eingeschriebener Patient hatte keinen Studienbesuch, aber es ist bekannt, dass er zu diesem Zeitpunkt mit einer funktionierenden Niere am Leben war</p>			
<i>Nierenfunktion (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m²)</i>	6 Monate	87 % (n = 31)	<i>Nicht quantifizierbar</i>
	1 Jahr	100 % (n = 6)	
	2 Jahre	92 % (n = 13)	
	3 Jahre	94 % (n = 16)	
	5 Jahre	100 % (n = 1)	

Sicherheit			<i>Nicht quantifizierbar</i>
	Transplantierte Patienten (n = 46)	Nicht transplantierte Patienten (n = 8)	Gesamt (n = 54)
<i>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</i>	n (%)	n (%)	n (%)
≥ 1 UE	46 (100)	8 (100)	54 (100)
≥ 1 in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende UE	13 (28,3)	7 (87,5)	20 (37)
≥ 1 UE, die zum Studienabbruch führten	0	1 (12,5)	1 (1,9)
≥ 1 UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	2 (25,0)	2 (3,7)
Milde UEs	3 (6,5)	3 (37,5)	6 (11,1)
Moderate UEs	3 (6,5)	1 (12,5)	4 (7,4)
Schwere UEs	5 (10,9)	3 (37,5)	8 (14,8)
Lebensbedrohliche UEs	2 (4,3)	0	2 (3,7)
Tödliche UE	0	0	0
Nicht wiederhergestellte UE	17 (37,0)	3 (37,5)	20 (37)
Mit Folgeerscheinungen wiederhergestellte UE	1 (2,2)	0	1 (1,9)
Wiederhergestellte UE	46 (100)	8 (100)	54 (100)
UE mit unbekanntem Ergebnis	4 (8,7)	0	4 (7,4)

	Transplantierte Patienten (n = 46)	Nicht transplantierte Patienten (n = 8)	Gesamt (n = 54)
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i>	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamt	34 (73,9)	4 (50)	38 (70,4)
Abstoßungsreaktion	19 (41,3)		19 (35,2)
Harnwegsinfektion	5 (10,9)		5 (9,3)
Kreatininanstieg	5 (10,9)		5 (9,3)
Sepsis	4 (8,7)		4 (7,4)
Pneumonie	3 (6,5)	1 (12,5)	4 (7,4)
Abdominale Infektion	2 (4,3)		2 (3,7)
Verstopfung	2 (4,3)		2 (3,7)
DSAs vorhanden	2 (4,3)		2 (3,7)
Lymphozele	2 (4,3)		2 (3,7)
Toxische Nephropathie	2 (4,3)		2 (3,7)
Vena-cava-superior-Syndrom	2 (4,3)		2 (3,7)
Harnleiterobstruktion	2 (4,3)		2 (3,7)

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; DSAs: Donor-spezifische Antikörper; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Mortalität

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

Gesamtüberleben

Für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität wurde das Gesamtüberleben nach der Nierentransplantation untersucht. Nach 6 Monaten waren alle für diesen Zeitraum analysierten Patienten (n = 46) am Leben. Nach einem Jahr waren 93 % der analysierten Patienten (n = 35) am Leben, nach zwei Jahren (n = 31), drei Jahren (n = 20) und fünf Jahren (n = 1) waren 100 % der beobachteten Patienten am Leben. Die guten Gesamtüberlebensraten sprechen für einen Zusatznutzen der Studienmedikation. Die Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da eine Langzeitbeobachtung nur bei einer kleinen Patientenzahl durchgeführt werden konnte. Da zudem eine Vergleichsgruppe, wie oben beschrieben, nicht anwendbar war, ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Morbidität

Donor-spezifische Antikörper (DSAs)

In den vorliegenden Studien konnte gezeigt werden, dass innerhalb eines Zeitraums von 6 bis 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation bei allen transplantierten Patienten die Donor-spezifischen Antikörper auf die in den jeweiligen Studien festgelegten MFI-Grenzwerte gesenkt werden konnten. Die DSA-Werte blieben bis zu 7 Tage nach der Transplantation niedrig, so dass die Transplantation durchgeführt werden konnte. Diese Ergebnisse bestätigen den gewünschten Effekt, für hochimmunisierte Patienten mithilfe der Studienmedikation eine Nierentransplantation zu ermöglichen, was andernfalls für diese Patientenpopulation ausgeschlossen wäre. Da eine Vergleichsgruppe, wie oben beschrieben, nicht anwendbar war, ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Kreuzproben-Konversion

Eine Kreuzproben-Konversion von positiv zu negativ war die Voraussetzung für eine mögliche Nierentransplantation bei den eingeschlossenen Patienten in den vorliegenden Studien. Bei allen Patienten, die die vollständige Dosis Imlifidase der jeweiligen Studien erhielten, wurde die Kreuzprobe innerhalb von 6 bis 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation von positiv zu negativ konvertiert und damit für diese Patienten eine Transplantation ermöglicht, die andernfalls für diese Patientenpopulation ausgeschlossen wäre. Da eine Vergleichsgruppe, wie oben beschrieben, nicht anwendbar war, ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Transplantatüberleben

Für den Endpunkt Transplantatüberleben sind ähnlich gute Werte wie für das Gesamtüberleben zu berichten. So hatten 6 Monate nach der Nierentransplantation 93 % der 46 für diesen Zeitraum analysierten Patienten ein funktionierendes Transplantat. Nach einem Jahr (n = 35) sowie nach zwei Jahren (n = 31) funktionierten 100 % der für diesen Zeitraum analysierten Transplantate. Nach drei Jahren (n = 20) war eine Transplantatüberlebensrate von 85 % zu verzeichnen, nach fünf Jahren (n = 1) eine Transplantatüberlebensrate von 100 %. Ähnlich wie bei der Gesamtüberlebensrate, sprechen die guten Überlebensraten der Transplantate für einen Zusatznutzen der Studienmedikation. Die Ergebnisse sind jedoch auch hier mit Vorsicht zu interpretieren, da eine Langzeitbeobachtung nur bei einer kleinen Patientenzahl durchgeführt werden konnte. Da zudem eine Vergleichsgruppe, wie oben beschrieben, nicht anwendbar war, ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Nierenfunktion (eGFR)

Die mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beschriebene Nierenfunktion war auch über einen längeren beobachteten Zeitraum in einem guten Bereich. So hatten nach 6 Monaten 87 % von 31 beobachteten Patienten eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Nach einem Jahr (n = 6) lag dieser Wert bei allen Patienten in diesem Bereich, nach zwei Jahren (n = 13) bei 92 %, nach drei Jahren (n = 16) bei 94 % und nach fünf Jahren (n = 1) bei 100 %. Auch bei

diesem Endpunkt müssen die guten Ergebnisse, die für den Zusatznutzen der Studienmedikation sprechen, vor dem Hintergrund der kleinen Patientenzahlen, gerade in der Langzeitbeobachtung, betrachtet werden. Da zudem eine Vergleichsgruppe, wie oben beschrieben, nicht anwendbar war, ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Sicherheit

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

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Imlifidase wies in allen Studien ein akzeptables Sicherheitsprofil auf: Es wurde im Allgemeinen gut vertragen, und die UEs waren im Allgemeinen mild bis moderat und waren in allen Studien ähnlich (Tabelle 4-92). Die meisten in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UEs (Auftreten bis zu 30 Tage nach der letzten Imlifidase-Dosis) traten in geringer Häufigkeit auf, oft nur bei einem Patienten. Transplantationsbedingte UEs wie verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion und Abstoßung waren weitgehend nicht vorhanden.

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Insgesamt 112 SUEs wurden von 38 der 54 Patienten (70 %) mit terminaler Niereninsuffizienz (Stadium 5) berichtet. Die häufigsten SUEs waren Abstoßungsreaktion bei 19 Patienten (35 %), Harnwegsinfektion und erhöhtes Blutkreatinin bei jeweils 5 Patienten (9 %). Es ist wichtig zu betonen, dass transplantationsbedingte Ereignisse wie verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion und Abstoßungsreaktion nach einer Nierentransplantation zu erwarten sind, insbesondere bei Empfängern von Organen von verstorbenen Spendern und bei Patienten, die eine zweite oder nachfolgende Transplantation erhalten. Darüber hinaus sind Harnwegsinfektionen mit der zugrundeliegenden chronischen Niereninsuffizienz assoziiert und treten bei mehr als einem Drittel der Patienten nach einer Nierentransplantation auf (Wu et al., 2016).

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

Finale Begründung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Imlifidase wurde durch die EMA der medizinische sowie gesellschaftliche Nutzen der Innovation mehrfach hervorgehoben. Imlifidase ist einer von sehr wenigen im Jahr 2020 zugelassenen Wirkstoffen, welchen eine „PRIME-Klassifizierung“ zugesprochen wurde. Dieses Programm wurde von der EMA initiiert, um vielversprechende Therapieoptionen in Indikationen mit einem besonders hohen medizinischen Bedarf in besonderem Maße zu fördern. Als Begründung für die Aufnahme in das PRIME-Programm führt die EMA an, dass ein neuer effektiver Ansatz für die Behandlung hochimmunisierter Patienten benötigt wird, welche aktuell keine Möglichkeit haben eine Nierentransplantation zu erhalten. Außerdem verweist die EMA auf die klinischen Ergebnisse der Studien mit Imlifidase, welche belegen, dass das Arzneimittel eine signifikante Reduktion der DSAs bereits in den ersten Stunden nach der Applikation bewirkt (European Medicines Agency, 2020). Neben der „PRIME-Klassifizierung“ wurde Imlifidase von der EMA als „Outstanding Contribution to Public Health (zu Deutsch: Herausragende Bedeutung für die öffentliche Gesundheit)“ hervorgehoben. Imlifidase ist das einzige so ausgezeichnete Präparat in der Kategorie Immunologie/ Rheumatologie / Transplantation. Neben Imlifidase gehören hierzu beispielsweise Zolgensma[®], die Kombination aus Zabdeno[®] und Mvabea[®] sowie Kaftrio[®].

Die Behandlung mit Imlifidase ermöglicht die Nierentransplantation bei hochimmunisierten Patienten innerhalb des engen Zeitfensters, das zwischen Tod des Spenders, Konservierung des Organs und der Transplantation selbst zur Verfügung steht. Hochimmunisierte Patienten, welche ohne Imlifidase in einer Dialysebehandlung verbleiben würden, eignen sich erstmals für eine Nierentransplantation. Die Nierentransplantation ist die präferierte Therapieoption bei einem terminalen Nierenversagen, da eine Transplantation im Vergleich zu einer Dialysebehandlung mit einer geringeren Mortalität (Sapir-Pichhadze et al., 2016) und einer höheren Lebensqualität (Sethi et al., 2019, Sapir-Pichhadze et al., 2016, Tonelli et al., 2011) verbunden ist. Durch die Therapieoption mit Imlifidase kann eine gerechte Verteilung der Nierentransplantate sichergestellt werden, ohne dass Patienten auf Grund des Grades ihrer Immunisierung diskriminiert werden.

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung, der besonders schwierigen klinischen Situation der betroffenen Patientenpopulation, des therapeutischen Bedarfs und den bereits dargestellten Ergebnissen der Studien zu patientenrelevanten Endpunkten ergibt sich für Imlifidase ein Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der aktuellen Behandlungssituation von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das in den jeweiligen Studien angewandte Dosierungsschema wirksam war und Imlifidase zu einer effektiven Kreuzprobeumwandlung durch Depletion von Immunglobulin G (IgG), einschließlich DSAs, führte und so die Transplantation bei hochimmunisierten Patienten, die auf eine

Nierentransplantation warten, ermöglichte. Die Risiken der Imlifidase-Behandlung werden in Relation zum Schweregrad der behandelten Indikation als akzeptabel angesehen, wenn adäquate Routinemaßnahmen zur Risikominimierung durchgeführt werden. Insgesamt überwiegen die Vorteile der Transplantation, die durch Imlifidase bei hochimmunisierten Patienten mit terminalem Nierenversagen ermöglicht werden, die beobachteten Risiken, was zu einem positiven Nutzen-Risiko-Profil in der angestrebten Patientenpopulation führt, die ansonsten Dialysen mit kürzerer Lebenserwartung und schlechterer Lebensqualität fortsetzen müssten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Durch das einarmige, offene Studiendesign und das Fehlen sowohl einer Randomisierung als auch eines Vergleichsarms können die Ergebnisse, basierend auf der einschlägigen Literatur, potenziell verzerrt sein.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Imlifidase-Studien schlossen Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen ein, die sich zum Teil bereits erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien. Nichtsdestotrotz wurde bei allen Patienten, die Imlifidase erhielten, eine Konvertierung der Kreuzprobe erreicht, so dass sie innerhalb des erforderlichen Zeitrahmens für eine Transplantation in Frage kamen, und alle anschließend transplantiert wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten 6 Monate nach der Transplantation noch am Leben. Im Allgemeinen ist bei jungen Patienten eine Nierentransplantation mit einer höheren Lebenserwartung assoziiert (WOLFE et al., 1999).

Durch das einarmige, offene Studiendesign und das Fehlen sowohl einer Randomisierung als auch eines Vergleichsarms können die Ergebnisse, basierend auf der einschlägigen Literatur, potenziell verzerrt sein.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Als patientenrelevanter Endpunkt im Hinblick auf das Transplantatüberleben wird im vorliegenden Dossier die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) betrachtet. Die eGFR gilt als valides Surrogat für die durch die verminderte Nierenfunktion bedingte Morbidität und Mortalität – insbesondere zählen hierzu die Folgekomplikation einer erneuten terminalen Niereninsuffizienz, die Folgekomplikationen durch weiteres Organversagen und das Transplantatüberleben. Die eGFR wird als diagnostischer Parameter herangezogen, um die Stadien des progredienten Fortschreitens der Niereninsuffizienz zu klassifizieren. Ein Abfall der eGFR ist somit direkt mit dem Nachlassen der Nierenfunktion assoziiert (Eknoyan et al., 2013). Auf die Beantwortung der Frage, inwiefern der Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf das Transplantatüberleben nachweisen kann, wird in diesem Kontext verzichtet. Durch die Behandlung mit Imlifidase werden die Patienten für eine Transplantation verfügbar gemacht (European Medicines Agency, 2020). Es ist dementsprechend nicht entscheidend für die Bewertung des Nutzens von Imlifidase, ob eine verbesserte Nierenfunktion auf eine Behandlung mit Imlifidase oder die Transplantation zurückzuführen ist. Ohne eine Behandlung mit Imlifidase würden die Patienten keine Transplantation erhalten. Aus der verfügbaren Literatur lässt sich eine Korrelation zwischen eGFR und der Transplantation anstellen, um zu beschreiben, inwiefern Patienten nach einer Desensibilisierungsbehandlung mit Imlifidase und einer anschließenden Transplantation eine nachhaltig verbesserte Nierenfunktion zeigen. Im Rahmen der in Abschnitt 4.3.2.3.3.5 beschriebenen Studien wurde die eGFR nach einer Transplantation fortlaufend gemessen, um die Nierenfunktion und das Transplantationsüberleben zu überwachen.

Die Niereninsuffizienz ist eine progredient fortschreitende Erkrankung, welche zur terminalen Niereninsuffizienz führt und infolge der Nierenschäden und den damit assoziierten Komplikationen zum Tod führt. Eine terminale Niereninsuffizienz kann durch eine Nierenersatztherapie, in Form einer Dialyse, behandelt werden. Außerdem sollen Patienten mit einer Niereninsuffizienz über die Möglichkeit einer Aufnahme auf die Warteliste für die Nierentransplantation aufgeklärt werden. Eine Niereninsuffizienz gilt als erfolgreich behandelt, wenn die Nierenfunktion nach einer Transplantation wieder in einem Normalbereich hergestellt ist. Daher wird die Transplantation in den relevanten Leitlinien mit höchsten Evidenzstufen (Eknoyan et al., 2013) als zentrales Therapieziel anerkannt und von den Zulassungsbehörden FDA und EMA bestätigt. Eine erfolgreiche Transplantation kann die Nierenfunktion wiederherstellen, was sich durch eine gesteigerte eGFR beschreiben lässt (Eknoyan et al., 2013).

Darlegung der Patientenrelevanz der eGFR und Begründung der klinischen Relevanz:

Es besteht eine klare Korrelation zwischen der Morbidität sowie der Mortalität und dem Transplantatüberleben, was die Patientenrelevanz anzeigt. Eine formale Validierung des Surrogatparameters eGFR auf das Transplantatüberleben kann auf Grundlage verschiedener korrelationsbasierter Studien und Metaanalysen erstellt werden. Diese werden beispielsweise in einem Workshop der National Kidney Foundation (US) und der FDA aus dem Jahr 2012 zusammengetragen. Im Rahmen des Workshops wurde eine Reduktion der eGFR um 30 % - 40 % in einem Zeitraum von 2 bis 3 Jahren (z. B. nach einer Transplantation) als valider

Surrogatendpunkt für die Entwicklung eines Nierenversagens bestätigt (Levey et al., 2014). Im Umkehrschluss ist eine gleichbleibende eGFR nach einer Transplantation, welche durch eine Verabreichung von Imlifidase ermöglicht wurde, mit einer konstanten Nierenfunktion und dem Transplantatüberleben assoziiert.

Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belatacept in den Jahren 2011-2012 und 2015-2016 (Vorgangsnummern 2011-07-15-D-011 und 2015-07-15-D-173), wurde umfassend diskutiert, inwiefern die GFR als valides Surrogat für das Transplantatüberleben klassifiziert werden kann (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015). Aus den tragenden Gründen zur Nutzenbewertung des G-BAs geht hervor, dass sowohl beim G-BA als auch beim IQWiG unterschiedliche Auffassungen herrschen, wie die Validität der GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben eingeschätzt werden sollte (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012d). In der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung erläutert eine Vertreterin des IQWiGs, Frau Dr. Wieseler, dass die vorliegenden Daten ausreichen könnten um eine Validität der Interventionseffekte von Belatacept auf die GFR als Surrogat für das Transplantatüberleben nachzuweisen, die Fragestellung vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht korrekt bearbeitet wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). Dieser Argumentation des IQWiGs folgt der G-BA nur bedingt. In den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BAs zu Belatacept vom 07. Januar 2016 erläutert der G-BA, dass innerhalb des G-BAs unterschiedliche Auffassungen herrschen, „inwieweit dem IQWiG bezüglich der Einschätzung zur Validität der GFR als Surrogat gefolgt werden soll bzw. ob die Nierenfunktion, gemessenen anhand der GFR, einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als solcher in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen wäre.“ Eine abschließende Bewertung und Konsens wird im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahren nicht getroffen, da auf Grund anderer Effekte diese Fragestellung zu keiner Veränderung des Beschlusses des G-BAs geführt hätte: „Als Konsequenz für den Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Endpunkt „Nierenfunktion (eGFR)“ zwar dargestellt, jedoch wird angemerkt, dass dieser Endpunkt kein entscheidungsrelevanter Faktor für das Bewertungsergebnis darstellt“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). Basierend auf diesen Erläuterungen ist davon auszugehen, dass dem G-BA die Patientenrelevanz der GFR bewusst ist.

Die Patientenrelevanz und klinische Relevanz der GFR als Surrogatendpunkt für das Transplantatüberleben für Patienten nach einer Nierentransplantation ergibt sich unter anderem aus den folgenden Punkten:

- Der Abfall der GFR ist direkt mit dem Nachlassen der Nierenfunktion assoziiert (z. B. (Eknoyan et al., 2013)).
- Die GFR entscheidet aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über die weitere Therapie. Durch die GFR wird beispielsweise bestimmt, ob eine (erneute) Nierenersatztherapie, in Form einer Dialyse oder Transplantation, eingeleitet werden muss (z.B. (Schnitzler et al., 2011)).

- In Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen GFR und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtsterblichkeit gezeigt (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2010).
- In verschiedenen Studien wurde die GFR als robuster Parameter zur Messung des Langzeitüberlebens des Transplantats in der frühen Post-Transplantation-Phase verwendet (Hariharan et al., 2002, Kasiske et al., 2011, Lenihan et al., 2008, Levey et al., 2014, Salvadori et al., 2006, Schnitzler et al., 2011).
- Außerdem wurde eine Korrelation der GFR mit der Lebensqualität der Patienten gezeigt. Eine Veränderung der GFR hat somit einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität (z.B. (Gorodetskaya et al., 2005, Neri et al., 2011)).

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. ANTOINE, C. & LEGENDRE, C. 2017. Organ Transplantation in France. *Transplantation*, 101, 445-448.
2. BUNDESÄRZTEKAMMER. 2013. *Richtlinien der Bundesärztekammer für die Wartelistenführung und die Organvermittlung in der Nierentransplantation nach § 16 Abs. 2 S. 1 Nr. 2 u. 5 TPG* [Online]. Available: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Niere_091201_3.pdf [Accessed 01.02.2021].
3. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). 2020a. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html [Accessed 01.02.2021].
4. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ (BMJV). 2020b. *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html [Accessed 01.02.2021].
5. CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGNOSIS CONSORTIUM 2010. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*, 375, 2073-2081.
6. CLINICALTRIALS.GOV. 2014. *NCT02224820: Phase II Study, Evaluation of Safety and Efficacy of IdeS in Chronic Kidney Disease. = 13-HMedIdeS-02* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224820> [Accessed 01.02.2021].

7. CLINICALTRIALS.GOV. 2015a. *NCT02426684: Ides in Highly Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation = 14-HMedIdeS-04* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426684> [Accessed 01.02.2021].
8. CLINICALTRIALS.GOV. 2015b. *NCT02475551: Phase II Study, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy and PK of IdeS in Kidney Transplantation = 13-HMedIdeS-03* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475551> [Accessed 01.02.2021].
9. CLINICALTRIALS.GOV. 2016. *NCT02790437: A Phase II Study to Evaluate the Efficacy of IdeS to Desensitize Transplant Patients With a Positive Crossmatch Test. = 15-HMedIdeS-06* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790437> [Accessed 01.02.2021].
10. CLINICALTRIALS.GOV. 2018. *NCT03611621: A Follow up Study of Patients Treated With Imlifidase Prior to Kidney Transplantation = 17-HMedIdeS-14* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611621> [Accessed 01.02.2021].
11. COMMUNITY RESEARCH AND DEVELOPMENT INFORMATION SERVICE (CORDIS). 2016. *Final Report Summary - EUROSTAM (A Europe-wide Strategy to enhance Transplantation of highly sensitized patients on basis of Acceptable HLA Mismatches.)* [Online]. Available: <https://cordis.europa.eu/project/id/305385/reporting> [Accessed 01.02.2021].
12. DEUTSCHE STIFTUNG ORGANSPENDE (DSO). 2020. *Jahresbericht 2019* [Online]. Available: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf> [Accessed 01.02.2021].
13. DOXIADIS, I. I. N. & CLAAS, F. H. J. 2009. Transplantation of highly sensitized patients via the acceptable mismatch program or desensitization? We need both. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 14.
14. 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.
15. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2013. *2013-005417-13: A Phase II Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Intravenous Ides after Administration of Ascending Doses in Chronic Kidney Disease Patients = 13-HMedIdeS-02* [Online]. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005417-13 [Accessed 01.02.2021].
16. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2014. *2014-000712-34: A Phase II Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Intravenous Ascending Doses of Ides in Kidney Transplantation = 13-HMedIdeS-03* [Online]. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000712-34 [Accessed 01.02.2021].
17. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2016. *2016-002064-13: A Phase II Study to Evaluate the Efficacy of IdeS (IgG endopeptidase) to Desensitize Transplant Patients with a Positive Crossmatch Test = 15-HMedIdeS-06* [Online]. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002064-13 [Accessed 01.02.2021].
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2020. *Idefirix: EPAR - Product Information* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.02.2021].

19. EUROTRANSPLANT. 2020. *Eurotransplant Manual Professionals. Chapter 10 Histocompatibility Testing* [Online]. Available: <http://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H10-Histocompatibility-v4.6.pdf> [Accessed 01.02.2021].
20. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2012a. *Modul 4A Belatacept (Nulojix™)* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-82/2012-01-13_Modul4A_Belatacept.pdf [Accessed 01.02.2021].
21. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2012b. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA, hier: Wirkstoff Belatacept* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-27/2012-05-29_Wortprotokoll_Belatacept.pdf [Accessed 01.02.2021].
22. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2012c. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Belatacept* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2076/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_ZD.pdf [Accessed 01.02.2021].
23. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2012d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belatacept* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1978/2012-07-05_AM-RL-XII_Belatacept_TrG.pdf [Accessed 01.02.2021].
24. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 16. Juli 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.12.2020 B2 in Kraft getreten am 16. Dezember 2020* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf [Accessed 01.02.2021].
25. GORODETSKAYA, I., ZENIOS, S., MCCULLOCH, C. E., BOSTROM, A., HSU, C.-Y., BINDMAN, A. B., GO, A. S. & CHERTOW, G. M. 2005. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney International*, 68, 2801-2808.
26. HANSA MEDICAL AB 2015. Clinical Study Report. A phase II study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of intravenous IdeS after administration of ascending doses in chronic kidney disease patients. 13-HMedIdeS-02. Eudract No 2013-005417-13.
27. HANSA MEDICAL AB 2017. Clinical Study Report. A Phase II Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Intravenous Ascending Doses of IdeS in Kidney Transplantation. HMed-IdeS. 13-HMED-IdeS-03. EudraCT Number: 2014-000712-34.
28. HANSA MEDICAL AB 2018a. Clinical Study Report. A Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of IdeS (IgG endopeptidase) to Eliminate Donor Specific HLA Antibodies (DSAs) and Prevent Antibody-Mediated Rejection Post-Transplant in Highly-HLA Sensitized Patients. 14-HMed-IdeS-04.
29. HANSA MEDICAL AB 2018b. Clinical Trial Report. A phase II study to evaluate the efficacy of IdeS (IgG endopeptidase) to desensitize transplant patients with a positive crossmatch test. 15-HMedIdeS-06. EudraCT Number: 2016-002064-13.

30. HANSA MEDICAL AB 2018c. Clinical Study Report. A retrospective study to collect additional donor and recipient data from patients who have been treated with HMed-IdeS prior to kidney transplantation in two Phase II studies. 17-HMedIdeS-13.
31. HANSA MEDICAL AB 2019. Clinical Trial Report. Annual Status Report. A prospective, observational long-term follow up study of patients treated with imlifidase (IdeS) prior to kidney transplantation. 17-HMedIdeS-14.
32. HARIHARAN, S., MCBRIDE, M. A., CHERIKH, W. S., TOLLERIS, C. B., BRESNAHAN, B. A. & JOHNSON, C. P. 2002. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney International*, 62, 311-318.
33. ICTRP. 2013. *EUCTR2013-005417-13-SE, A STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF IDES IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS. 13-HMedIdeS-02* [Online]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005417-13. [Accessed 01.02.2021].
34. ICTRP. 2014. *EUCTR2014-000712-34-SE, A STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF IDES IN KIDNEY TRANSPLANTATION. 13-HMedIdeS-03* [Online]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000712-34. [Accessed 01.02.2021].
35. ICTRP. 2015a. *NCT02426684, Ides in Highly Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. 14-HMedIdeS-04* [Online]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02426684>. [Accessed 01.02.2021].
36. ICTRP. 2015b. *NCT02475551, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy and PK of IdeS in Kidney Transplantation. 13-HMed-IdeS-03* [Online]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02475551>. [Accessed 01.02.2021].
37. ICTRP. 2016a. *EUCTR2016-002064-13-FR, A Phase II Study to Evaluate the Efficacy of IdeS to reduce antibodies in Transplant Patients with a Positive Crossmatch Test. 15-HMedIdeS-06* [Online]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002064-13. [Accessed 01.02.2021].
38. ICTRP. 2016b. *EUCTR2016-002064-13-SE, A Phase II Study to Evaluate the Efficacy of IdeS to reduce antibodies in Transplant Patients with a Positive Crossmatch Test. 15-HMedIdeS-06* [Online]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002064-13. [Accessed 01.02.2021].
39. ICTRP. 2016c. *NCT02790437, A Phase II Study to Evaluate the Efficacy of IdeS to Desensitize Transplant Patients With a Positive Crossmatch Test - Highdes. 15-HMedIdeS-06* [Online]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02790437>. [Accessed 01.02.2021].
40. ICTRP. 2018. *NCT03611621, A Follow up Study of Patients Treated With Imlifidase Prior to Kidney Transplantation. 17-HMedIdeS-14* [Online]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03611621>. [Accessed 01.02.2021].
41. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2015. *IQWiG-Berichte – Nr. 330: Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-896/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Belatacept.pdf [Accessed 01.02.2021].
42. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN. 2020. *Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030 [Accessed 01.02.2021].

43. JORDAN, S. C., CHOI, J. & VO, A. 2015. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *British Medical Bulletin*, 114, 113-125.
44. JORDAN, S. C., LEGENDRE, C., DESAI, N. M., LORANT, T., BENGTSSON, M., LONZE, B. E., VO, A. A., RUNSTROM, A., LAXMYR, L., SJOHOLM, K., SCHIOTT, A., SONESSON, E., WOOD, K., WINSTEDT, L., KJELLMAN, C. & MONTGOMERY, R. A. 2020. Imlifidase desensitization in crossmatch-positive, highly-sensitized kidney transplant recipients: Results of an international phase 2 trial (Highdes). *Transplantation.*, 21.
45. JORDAN, S. C., LORANT, T., CHOI, J., KJELLMAN, C., WINSTEDT, L., BENGTSSON, M., ZHANG, X., EICH, T., TOYODA, M., ERIKSSON, B. M., GE, S., PENG, A., JÄRNUM, S., WOOD, K. J., LUNDGREN, T., WENNERBERG, L., BÄCKMAN, L., LARSSON, E., VILICANA, R., KAHWAJI, J., LOUIE, S., KANG, A., HAAS, M., NAST, C., VO, A. & TUFVESON, G. 2017. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*, 377, 442-453.
46. JORDAN, S. C., TYAN, D., STABLEIN, D., MCINTOSH, M., ROSE, S., VO, A., TOYODA, M., DAVIS, C., SHAPIRO, R., ADEY, D., MILLINER, D., GRAFF, R., STEINER, R., CIANCIO, G., SAHNEY, S. & LIGHT, J. 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. *J Am Soc Nephrol*, 15, 3256-62.
47. KASISKE, B. L., ISRANI, A. K., SNYDER, J. J. & SKEANS, M. A. 2011. The Relationship Between Kidney Function and Long-term Graft Survival After Kidney Transplant. *American Journal of Kidney Diseases*, 57, 466-475.
48. LEI, B., DELEO, F. R., HOE, N. P., GRAHAM, M. R., MACKIE, S. M., COLE, R. L., LIU, M., HILL, H. R., LOW, D. E. & FEDERLE, M. J. 2001. Evasion of human innate and acquired immunity by a bacterial homolog of CD11b that inhibits opsonophagocytosis. *Nature medicine*, 7, 1298-1305.
49. LENIHAN, C. R., O'KELLY, P., MOHAN, P., LITTLE, D., WALSH, J. J., KIERAN, N. E. & CONLON, P. J. 2008. MDRD-Estimated GFR at One Year Post-Renal Transplant Is a Predictor of Long-Term Graft Function. *Renal Failure*, 30, 345-352.
50. LEVEY, A. S., INKER, L. A., MATSUSHITA, K., GREENE, T., WILLIS, K., LEWIS, E., DE ZEEUW, D., CHEUNG, A. K. & CORESH, J. 2014. GFR Decline as an End Point for Clinical Trials in CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *American Journal of Kidney Diseases*, 64, 821-835.
51. LONZE, B. E., TATAPUDI, V. S., WELDON, E. P., MIN, E. S., ALI, N. M., DETERVILLE, C. L., GELB, B. E., BENSTEIN, J. A., DAGHER, N. N., WU, M. & MONTGOMERY, R. A. 2018. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. *Annals of surgery*, 268, 488-496.
52. LORANT, T., BENGTSSON, M., EICH, T., ERIKSSON, B. M., WINSTEDT, L., JÄRNUM, S., STENBERG, Y., ROBERTSON, A. K., MOSÉN, K. & BJÖRCK, L. 2018. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients. *American Journal of Transplantation*, 18, 2752-2762.
53. MANOOK, M., KOESER, L., AHMED, Z., ROBB, M., JOHNSON, R., SHAW, O., KESSARIS, N., DORLING, A. & MAMODE, N. 2017. Post-listing survival for highly

- sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *The Lancet*, 389, 727-734.
54. NERI, L., DUKES, J., BRENNAN, D. C., SALVALAGGIO, P. R., SEELAM, S., DESIRAJU, S. & SCHNITZLER, M. 2011. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. *Quality of Life Research*, 20, 1689-1698.
55. OLAUSSON, M. 2016. Organ Transplantation in Sweden. *Transplantation*, 100, 251-5.
56. 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.
57. ORGAN PROCUREMENT & TRANSPLANTATION NETWORK (OPTN). 2020. *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies* [Online]. Available: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf [Accessed 01.02.2021].
58. SALVADORI, M., ROSATI, A., BOCK, A., CHAPMAN, J., DUSSOL, B., FRITSCHÉ, L., KLIEM, V., LEBRANCHU, Y., OPPENHEIMER, F., POHANKA, E., TUFVESON, G. & BERTONI, E. 2006. Estimated One-Year Glomerular Filtration Rate is the Best Predictor of Long-term Graft Function Following Renal Transplant. *Transplantation*, 81.
59. 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. *J Am Soc Nephrol*, 27, 570-8.
60. SCANDIATRANSPLANT. 2017. *STAMP guideline version 8.1 – December 1, 2017 Scandiatriplant Acceptable Mismatch Program (STAMP) and Local Acceptable Mismatch Program (LAMP)* [Online]. Available: [http://www.scandiatriplant.org/organ-allocation/Manual STAMP 20 nov 2017 version 8.1.pdf](http://www.scandiatriplant.org/organ-allocation/Manual%20STAMP%20nov%202017%20version%208.1.pdf) [Accessed 01.02.2021].
61. SCANDIATRANSPLANT. 2020. *Rules for exchange of kidneys from deceased donor within the Scandiatriplant cooperation* [Online]. Available: [http://www.scandiatriplant.org/organ-allocation/Kidney exchange 11 november 2020.pdf](http://www.scandiatriplant.org/organ-allocation/Kidney%20exchange%2011%20november%202020.pdf) [Accessed 01.02.2021].
62. SCHINSTOCK, C. A., MANNON, R. B., BUDDE, K., CHONG, A. S., HAAS, M., KNECHTLE, S., LEFAUCHEUR, C., MONTGOMERY, R. A., NICKERSON, P., TULLIUS, S. G., AHN, C., ASKAR, M., CRESPO, M., CHADBAN, S. J., FENG, S., JORDAN, S. C., MAN, K., MENGEL, M., MORRIS, R. E., O'DOHERTY, I., OZDEMIR, B. H., SERON, D., TAMBUR, A. R., TANABE, K., TAUPIN, J. L. & O'CONNELL, P. J. 2020. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*, 104, 911-922.
63. SCHNITZLER, M. A., JOHNSTON, K., AXELROD, D., GHEORGHIAN, A. & LENTINE, K. L. 2011. Associations of Renal Function at 1-Year After Kidney Transplantation With Subsequent Return to Dialysis, Mortality, and Healthcare Costs. *Transplantation*, 91.
64. 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. *Am J Kidney Dis*, 73, 605-614.
65. 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. *Am J Transplant*, 11, 2093-109.
 66. VON PAWEL-RAMMINGEN, U., JOHANSSON, B. P., TAPPER, H. & BJÖRCK, L. 2002a. Streptococcus pyogenes and phagocytic killing. *Nature medicine*, 8, 1044-1045.
 67. VON PAWEL-RAMMINGEN, U., JOHANSSON, B. P. & BJÖRCK, L. 2002b. IdeS, a novel streptococcal cysteine proteinase with unique specificity for immunoglobulin G. *The EMBO journal*, 21, 1607-1615.
 68. WOLFE, R. A., ASHBY, V. B., MILFORD, E. L., OJO, A. O., ETTENGER, R. E., AGODOA, L. Y. C., HELD, P. J. & PORT, F. K. 1999. COMPARISON OF MORTALITY IN ALL PATIENTS ON DIALYSIS, PATIENTS ON DIALYSIS AWAITING TRANSPLANTATION, AND RECIPIENTS OF A FIRST CADAVERIC TRANSPLANT. *N Engl J Med*, 341, 1725-30.
 69. WU, X., DONG, Y., LIU, Y., LI, Y., SUN, Y., WANG, J. & WANG, S. 2016. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control*, 44, 1261-1268.
 70. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Pubmed	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	
Datum der Suche	16.01.2021	
Zeitsegment	1946 to 16.01.2021	
Suchfilter	Kein Filter angewendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"IdeS"[All Fields] AND ("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields] OR "kidneys"[All Fields] OR "kidney s"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] OR "renals"[All Fields])) AND ("transplantability"[All Fields] OR "transplantable"[All Fields] OR "transplantated"[All Fields] OR "transplantating"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplantations"[All Fields] OR "transplanted"[All Fields] OR "transplanting"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Subheading] OR "transplantation s"[All Fields] OR "transplanter"[All Fields] OR "transplanters"[All Fields] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields] OR "transplant"[All Fields])	11
2	"35"[All Fields] AND "kDa"[All Fields] AND "extracellular"[All Fields] AND ("cysteine proteases"[MeSH Terms] OR ("cysteine"[All Fields] AND "proteases"[All Fields]) OR "cysteine proteases"[All Fields] OR ("cysteine"[All Fields] AND "protease"[All Fields]) OR "cysteine protease"[All Fields])	22
3	"Streptococcus pyogenes"[All Fields] AND ("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields] OR "kidneys"[All Fields] OR "kidney s"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] OR "renals"[All Fields])) AND ("transplantability"[All Fields] OR "transplantable"[All Fields] OR "transplantated"[All Fields] OR "transplantating"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplantations"[All Fields] OR "transplanted"[All Fields] OR "transplanting"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Subheading] OR "transplantation s"[All Fields] OR "transplanter"[All Fields] OR "transplanters"[All Fields] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields] OR "transplant"[All Fields])	23
4	"imlifidase"[All Fields]	10
5	"idefirix"[All Fields]	1
6	L04AA41	0
7	#1 OR #2 or #3 or #6 or # 8 or #9	57
8	"animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms:noexp]	4778666
9	#7 NOT #8	46

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OvidSP	
Datum der Suche	17.01.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 Week 02	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	imlifidase/	23
2	(imlifidase or idefirix or L04AA41).mp.	25
3	IdeS/	1
4	IdeS.mp.	813
5	kidney/ or renal/	254766
6	(kidney* or renal*).ti,ab,kw.	1210723
7	transplant/ or transplantation/	153923
8	transplant*.ti,ab,kw.	729419
9	(3 or 4) and (5 or 6) and (7 or 8)	30
10	"Streptococcus pyogenes"/	15570
11	"Streptococcus pyogenes".mp.	18010
12	(10 or 11) and (5 or 6) and (7 or 8)	33
13	("35" and "kDa" and "extracellular").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	760
14	"cysteine protease"/	10377
15	(cysteine and protease*).ti,ab,kw.	13841
16	13 and (14 or 15)	11
17	1 or 2 or 9 or 12 or 16	76
18	(animal/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or nonhuman/) not exp human/	6170216
19	17 not 18	67

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Wiley Cochrane Library	
Datum der Suche	17.01.2021	
Zeitsegment	Issue 1 of 12, January 2021	
Suchfilter	Trials-(Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(imlifidase or idefirix or L04AA41)	3
#2	35 kDa	103
#3	extracellular	3171

#4	cysteine AND proteas*	61
#5	#2 AND #3 AND #4	0
#6	IdeS	64
#7	MeSH descriptor: [Streptococcus pyogenes] explode all trees	272
#8	Streptococcus pyogenes	482
#9	kidney* OR renal	88623
#10	MeSH descriptor: [Kidney] explode all trees	3916
#11	transplant*	44010
#12	#6 AND (#9 OR #10) AND #11	2
#13	(#7 OR #8) AND (#9 OR #10) AND #11	3
#14	#1 OR #5 OR #12 OR #13	7
#15	#14 in Trials	4

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Pubmed	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	
Datum der Suche	16.01.2021	
Zeitsegment	1946 to 16.01.2021	
Suchfilter	Kein Filter angewendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"IdeS"[All Fields] AND ("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields] OR "kidneys"[All Fields] OR "kidney s"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] OR "renals"[All Fields])) AND ("transplantability"[All Fields] OR "transplantable"[All Fields] OR "transplantated"[All Fields] OR "transplantating"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplantations"[All Fields] OR "transplanted"[All Fields] OR "transplanting"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Subheading] OR "transplantation s"[All Fields] OR "transplanter"[All Fields] OR "transplanters"[All Fields] OR "transplanton"[All Fields] OR "transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields] OR "transplant"[All Fields])	11

2	"35"[All Fields] AND "kDa"[All Fields] AND "extracellular"[All Fields] AND ("cysteine proteases"[MeSH Terms] OR ("cysteine"[All Fields] AND "proteases"[All Fields]) OR "cysteine proteases"[All Fields] OR ("cysteine"[All Fields] AND "protease"[All Fields]) OR "cysteine protease"[All Fields])	22
3	"Streptococcus pyogenes"[All Fields] AND ("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields] OR "kidneys"[All Fields] OR "kidney s"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] OR "renals"[All Fields])) AND ("transplantability"[All Fields] OR "transplantable"[All Fields] OR "transplantated"[All Fields] OR "transplantating"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Terms] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplantations"[All Fields] OR "transplanted"[All Fields] OR "transplanting"[All Fields] OR "transplantation"[MeSH Subheading] OR "transplantation s"[All Fields] OR "transplanter"[All Fields] OR "transplanters"[All Fields] OR "transplantation"[All Fields] OR "transplants"[MeSH Terms] OR "transplants"[All Fields] OR "transplant"[All Fields])	23
4	"imlifidase"[All Fields]	10
5	"idefirix"[All Fields]	1
6	L04AA41	0
7	#1 OR #2 or #3 or #6 or # 8 or #9	57
8	"animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms:noexp]	4778666
9	#7 NOT #8	46

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OvidSP	
Datum der Suche	17.01.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 Week 02	
Suchfilter	Kein Filter angewendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	imlifidase/	23
2	(imlifidase or idefirix or L04AA41).mp.	25
3	IdeS/	1
4	IdeS.mp.	813
5	kidney/ or renal/	254766
6	(kidney* or renal*).ti,ab,kw.	1210723
7	transplant/ or transplantation/	153923
8	transplant*.ti,ab,kw.	729419
9	(3 or 4) and (5 or 6) and (7 or 8)	30
10	"Streptococcus pyogenes"/	15570
11	"Streptococcus pyogenes".mp.	18010
12	(10 or 11) and (5 or 6) and (7 or 8)	33

13	("35" and "kDa" and "extracellular").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	760
14	"cysteine protease"/	10377
15	(cysteine and protease*).ti,ab,kw.	13841
16	13 and (14 or 15)	11
17	1 or 2 or 9 or 12 or 16	76
18	(animal/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or nonhuman/) not exp human/	6170216
19	17 not 18	67

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Wiley Cochrane Library	
Datum der Suche	17.01.2021	
Zeitsegment	Issue 1 of 12, January 2021	
Suchfilter	Trials-(Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))	
#	Suchbegriffe	
#1	(imlifidase or idefirix or L04AA41)	3
#2	35 kDa	103
#3	extracellular	3171
#4	cysteine AND proteas*	61
#5	#2 AND #3 AND #4	0
#6	IdeS	64
#7	MeSH descriptor: [Streptococcus pyogenes] explode all trees	272
#8	Streptococcus pyogenes	482
#9	kidney* OR renal	88623
#10	MeSH descriptor: [Kidney] explode all trees	3916
#11	transplant*	44010
#12	#6 AND (#9 OR #10) AND #11	2
#13	(#7 OR #8) AND (#9 OR #10) AND #11	3
#14	#1 OR #5 OR #12 OR #13	7
#15	#14 in Trials	4

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	19.01.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Imlifidase OR Idefirix
Treffer	9
Suchstrategie	IdeS AND kidney
Treffer	7
Suchstrategie	IdeS AND renal
Treffer	4
Suchstrategie	Streptococcus AND pyogenes AND kidney
Treffer	0
Suchstrategie	Streptococcus AND pyogenes AND renal
Treffer	0
Gesamt	20

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.01.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Imlifidase OR Idefirix [other terms]
Treffer	4
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	IdeS [intervention /treatment] AND kidney or renal [condition or disease]
Treffer	10
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Streptococcus AND pyogenes [intervention /treatment] AND kidney OR RENAL [condition or disease]
Treffer	2
Gesamt	16

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.01.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Imlifidase OR Idefirix
Treffer	4
Suchstrategie	(Kidney OR RENAL) AND IdeS
Treffer	4
Suchstrategie	(Kidney OR RENAL) AND (Streptococcus AND pyogenes)
Treffer	0
Gesamt	8

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	19.01.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Imlifidase OR Idefirix
Treffer	9
Suchstrategie	IdeS AND kidney
Treffer	7
Suchstrategie	IdeS AND renal
Treffer	4
Suchstrategie	Streptococcus AND pyogenes AND kidney
Treffer	0
Suchstrategie	Streptococcus AND pyogenes AND renal
Treffer	0
Gesamt	20

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.01.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Imlifidase OR Idefirix [other terms]
Treffer	4
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	IdeS [intervention /treatment] AND kidney or renal [condition or disease]
Treffer	10
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Streptococcus AND pyogenes [intervention /treatment] AND kidney OR RENAL [condition or disease]
Treffer	2
Gesamt	16

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.01.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Imlifidase OR Idefirix
Treffer	4
Suchstrategie	(Kidney OR RENAL) AND IdeS
Treffer	4
Suchstrategie	(Kidney OR RENAL) AND (Streptococcus AND pyogenes)
Treffer	0
Gesamt	8

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	BÖHMIG, G. A. & ROSTAING, L. 2017. Transplantation: IdeS to desensitize organ allograft recipients. <i>Nat Rev Nephrol</i> , 13, 666-668.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
2.	CLINICALTRIALS.GOV. 2019. <i>An Efficacy and Safety Study of Imlifidase in Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Patients</i> [Online]. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03897205 [Accessed 25.01.2021].	A2 - Falsche Indikation (Post-Transplantation)
3.	EUCTR A. T. 2019. <i>A study investigating the efficacy and safety of imlifidase in eliminating donor specific antibodies in the treatment of antibody-mediated rejection in kidney Transplant patients</i> [Online]. Available: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000022-66-AT [Accessed 25.01.2021].	A4 – Keine patientenrelevante Daten
4.	GE, S., CHU, M., CHOI, J., LOUIE, S., VO, A., JORDAN, S. C. & TOYODA, M. 2020. Imlifidase inhibits HLA antibody-mediated NK cell activation and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in vitro. <i>Transplantation</i> , 104, 1574-1579.	A4 – Keine patientenrelevante Daten Dies ist eine Serumstudie der Studie 14-HMedIdeS -04
5.	HUANG, E. & JORDAN, S. C. 2018. Immunoglobulin G-degrading enzyme of streptococcus pyogenes (IdeS), desensitization, and the kidney allocation system: Complementary approaches to increase transplantation in highly HLA sensitized patients. <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> , 13, 799-801.	A4 – Keine patientenrelevante Daten

6.	JORDAN, S. C., AMMERMAN, N., CHOI, J., HUANG, E., PENG, A., SETHI, S., NAJJAR, R., KIM, I., TOYODA, M., KUMAR, S., LIM, K. & VO, A. 2020. The role of novel therapeutic approaches for prevention of allosensitization and antibody-mediated rejection. <i>American Journal of Transplantation</i> , 20, 42-56.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
7.	JORDAN, S. C., AMMERMAN, N., CHOI, J., HUANG, E., PENG, A., SETHI, S., NAJJAR, R., TOYODA, M., LIM, K., LOUIE, S. & VO, A. 2019. Novel Therapeutic Approaches to Allosensitization and Antibody-mediated Rejection. <i>Transplantation</i> , 103, 262-272.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
8.	JORDAN, S. C., CHOI, J. & VO, A. 2015. Kidney transplantation in highly sensitized patients. <i>British Medical Bulletin</i> , 114, 113-125.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
9.	JORDAN, S. C., LEGENDRE, C., DESAI, N., LORANT, T., BENGTSSON, M., LAX-MYR, L., LONZE, B., VO, A., WOOD, K. J., KJELLMAN, C. & MONTGOMERY, R. A. 2019. Safety and efficacy of imlifidase in highly-sensitized kidney transplant patients: Results from a phase 2 study. <i>American Journal of Transplantation</i> , 19 (Supplement 3), 327-328.	A5 – Keine Vollpublikation
10.	JORDAN, S. C., LEGENDRE, C., DESAI, N. M., LORANT, T., BENGTSSON, M., LONZE, B. E., VO, A. A., RUNSTROM, A., LAXMYR, L., SJOHOLM, K., SCHIOTT, A., SONESSON, E., WOOD, K., WINSTEDT, L., KJELLMAN, C. & MONTGOMERY, R. A. 2020. Imlifidase desensitization in crossmatch-positive, highly-sensitized kidney transplant recipients: Results of an international phase 2 trial (Highdes). <i>Transplantation</i> , 21.	A RCT – Keine RCT
11.	JORDAN, S. C., LORANT, T., CHOI, J., KJELLMAN, C., WINSTEDT, L., BENGTSSON, M., ZHANG, X., EICH, T., TOYODA, M., ERIKSSON, B. M., GE, S., PENG, A., JÄRNUM, S., WOOD, K. J., LUNDGREN, T., WENNBERG, L., BÄCKMAN, L., LARSSON, E., VILICANA, R., KAHWAJI, J., LOUIE, S., KANG, A., HAAS, M., NAST, C., VO, A. & TUFVESON, G. 2017. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. <i>N Engl J Med</i> , 377, 442-453.	A RCT – Keine RCT
12.	LONZE, B. E., TATAPUDI, V. S., WELDON, E. P., MIN, E. S., ALI, N. M., DETERVILLE, C. L., GELB, B. E., BENSTEIN, J. A., DAGHER, N. N., WU, M. & MONTGOMERY, R. A. 2018. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. <i>Annals of surgery</i> , 268, 488-496.	A RCT – Keine RCT

13.	LORANT, T., BENGTSSON, M., EICH, T., ERIKSSON, B. M., WINSTEDT, L., JÄRNUM, S., STENBERG, Y., ROBERTSON, A. K., MOSÉN, K. & BJÖRCK, L. 2018. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients. <i>American Journal of Transplantation</i> , 18, 2752-2762.	A RCT – Keine RCT
14.	MALVEZZI, P., JOUVE, T., NOBLE, J. & ROSTAING, L. 2018. Desensitization in the setting of HLA-incompatible kidney transplant. <i>Experimental and Clinical Transplantation</i> , 16, 367-375.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
15.	MONTGOMERY, R. A., LOUPY, A. & SEGEV, D. L. 2018. Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management. <i>American Journal of Transplantation</i> , 18, 3-17.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
16.	SCHINSTOCK, C. A. 2020. Imlifidase Shows Promise for the Most Disadvantaged Sensitized Transplant Candidates. <i>Transplantation</i> , 21.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
17.	SETHI, S., CHOI, J., TOYODA, M., VO, A., PENG, A. & JORDAN, S. C. 2017. Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. <i>Journal of Immunology Research</i> , 2017 (no pagination).	A4 – Keine patientenrelevante Daten
18.	TAN, M., HENNIGAR, R. A. & WOLF, J. H. 2019. Post-streptococcal glomerulonephritis in two patients following deceased donor kidney transplant. <i>American Journal of Case Reports</i> , 20, 587-591.	A2 – Falsche Indikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die folgenden Artikel wurden ausgeschlossen:

	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	BÖHMIG, G. A. & ROSTAING, L. 2017. Transplantation: IdeS to desensitize organ allograft recipients. <i>Nat Rev Nephrol</i> , 13, 666-668.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
2.	CLINICALTRIALS.GOV. 2019. <i>An Efficacy and Safety Study of Imlifidase in Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Patients</i> [Online]. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03897205 [Accessed 25.01.2021].	A2 - Falsche Indikation (Post-Transplantation)
3.	EUCTR A. T. 2019. <i>A study investigating the efficacy and safety of imlifidase in eliminating donor specific antibodies in the treatment of antibody-mediated rejection in kidney Transplant patients</i> [Online]. Available: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000022-66-AT [Accessed 25.01.2021].	A4 – Keine patientenrelevante Daten
4.	GE, S., CHU, M., CHOI, J., LOUIE, S., VO, A., JORDAN, S. C. & TOYODA, M. 2020. Imlifidase inhibits HLA antibody-mediated NK cell activation and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in vitro. <i>Transplantation</i> , 104, 1574-1579.	A4 – Keine patientenrelevante Daten Dies ist eine Serumstudie der Studie 14-HMedIdeS-04
5.	HUANG, E. & JORDAN, S. C. 2018. Immunoglobulin G-degrading enzyme of streptococcus pyogenes (IdeS), desensitization, and the kidney allocation system: Complementary approaches to increase transplantation in highly HLA sensitized patients. <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> , 13, 799-801.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
6.	JORDAN, S. C., AMMERMAN, N., CHOI, J., HUANG, E., PENG, A., SETHI, S., NAJJAR, R., KIM, I., TOYODA, M., KUMAR, S., LIM, K. & VO, A. 2020. The role of novel therapeutic approaches for prevention of allosensitization and antibody-mediated rejection. <i>American Journal of Transplantation</i> , 20, 42-56.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
7.	JORDAN, S. C., AMMERMAN, N., CHOI, J., HUANG, E., PENG, A., SETHI, S., NAJJAR, R., TOYODA, M., LIM, K., LOUIE, S. & VO, A. 2019. Novel Therapeutic Approaches to Allosensitization and Antibody-mediated Rejection. <i>Transplantation</i> , 103, 262-272.	A4 – Keine patientenrelevante Daten

8.	JORDAN, S. C., CHOI, J. & VO, A. 2015. Kidney transplantation in highly sensitized patients. <i>British Medical Bulletin</i> , 114, 113-125.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
9.	JORDAN, S. C., LEGENDRE, C., DESAI, N., LORANT, T., BENGTTSSON, M., LAX-MYR, L., LONZE, B., VO, A., WOOD, K. J., KJELLMAN, C. & MONTGOMERY, R. A. 2019. Safety and efficacy of imlifidase in highly-sensitized kidney transplant patients: Results from a phase 2 study. <i>American Journal of Transplantation</i> , 19 (Supplement 3), 327-328.	A5 – Keine Vollpublikation
10.	MALVEZZI, P., JOUVE, T., NOBLE, J. & ROSTAING, L. 2018. Desensitization in the setting of HLA-incompatible kidney transplant. <i>Experimental and Clinical Transplantation</i> , 16, 367-375.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
11.	MONTGOMERY, R. A., LOUPY, A. & SEGEV, D. L. 2018. Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management. <i>American Journal of Transplantation</i> , 18, 3-17.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
12.	SCHINSTOCK, C. A. 2020. Imlifidase Shows Promise for the Most Disadvantaged Sensitized Transplant Candidates. <i>Transplantation.</i> , 21.	A4 – Keine patientenrelevante Daten
13.	SETHI, S., CHOI, J., TOYODA, M., VO, A., PENG, A. & JORDAN, S. C. 2017. Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. <i>Journal of Immunology Research</i> , 2017 (no pagination).	A4 – Keine patientenrelevante Daten
14.	TAN, M., HENNIGAR, R. A. & WOLF, J. H. 2019. Post-streptococcal glomerulonephritis in two patients following deceased donor kidney transplant. <i>American Journal of Case Reports</i> , 20, 587-591.	A2 – Falsche Indikation

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Registereintrag:	Ausschlussgrund:
1.	<p>SEGELMARK, M., AB, H. B. & UNIVERSITY, L. 2017. An Open-Label Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IdeS in Anti-GBM Disease (GOOD-IDES) [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157037 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov 2x)</p> <p>=</p> <p>LINKÖPING UNIVERSITY. An Open-Label Phase II Study in anti-GBM disease (Goodpasture's disease) with Adverse Renal Prognosis to Evaluate the Efficacy and Safety of IdeS --GOOD-IDES [Online]. 2016-004082-39. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004082-39 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag EUclinicaltrials 2x)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 3x)</p>	A2 – Falsche Indikation (Goodpasture's disease)
2.	<p>JOHANN WOLFGANG GOETHE UNIVERSITY HOSPITAL. 2014. Hepatitis B Patients Under Oral Nucleos(t)ide Treatment With Intermittent Assessment of Kidney Function [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267473 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p>	A2 – Falsche Indikation (Hepatitis B, Chronic)
3.	<p>UNIVERSITY, S., NATIONAL HEART, L. & INSTITUTE, B. 2010. Combined Blood Stem Cell and Kidney Transplant of One Haplotype Match Living Donor Pairs [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165762 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p>	A3 – Falsche Intervention (Immune tolerance)
4.	<p>HANSA BIOPHARMA AB. 2019. A Study of Imlifidase in Patients With Guillain-Barré Syndrome [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943589 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p> <p>=</p>	A2 – Falsche Indikation (Guillain-Barré-Syndrome (GBS))

	<p>HANSA BIOPHARMA AB. An open-label, single arm, multi-centre, phase II study investigating safety, tolerability, efficacy, pharmacodynamics and pharmacokinetics of imlifidase (IdeS) in patients with Guillain-Barré Synd [Online]. 2018-001059-12. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001059-12 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag EUclinicaltrials)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 3x)</p>	
5.	<p>HANSA BIOPHARMA AB. 2019. An Efficacy and Safety Study of Imlifidase in Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Patients [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897205 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov 2x)</p> <p>=</p> <p>HANSA MEDICAL AB. A Randomized, Open-Label, Multi-Centre, Active Control Study Investigating the Efficacy and Safety of Imlifidase in Eliminating Donor Specific Anti-HLA Antibodies in the Treatment of Active Antibody [Online]. 2018-000022-66. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000022-66 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag EUclinicaltrials)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 3x)</p>	A2 - Falsche Indikation (Post-Transplantation)
6.	<p>HANSA BIOPHARMA AB. 2021. An Long-term Follow-up Trial of Kidney Tx Patients Treated With Imlifidase or PE After an AMR [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04711850 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov 3x)</p> <p>=</p> <p>HANSA BIOPHARMA. A prospective, observational long-term follow-up trial of kidney transplant patients treated with imlifidase or plasma exchange after an active/chronic active Antibody-Mediated Rejection episode [Online]. 2020-004777-49. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004777-49 [Accessed 25.01.21]. (Registereintrag EUclinicaltrials)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP)</p>	A2 - Falsche Indikation (Observationsstudie nach Transplantation - Folgestudie von NCT03897205)
7.	<p>HANSA BIOPHARMA AB. 2014. <i>Phase II Study, Evaluation of Safety and Efficacy of IdeS in Chronic Kidney Disease</i> [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224820 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p> <p>=</p> <p>HANSA MEDICAL AB A Phase Ii Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Intravenous Ides after Administration of</p>	A RCT – Keine RCT

	<p>Ascending Doses in Chronic Kidney Disease Patients. 2013-005417-13. (Registereintrag EUclinicaltrials)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 2x)</p>	
8.	<p>HANSA BIOPHARMA AB. 2016. <i>A Phase II Study to Evaluate the Efficacy of IdeS to Desensitize Transplant Patients With a Positive Crossmatch Test</i> [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790437 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p> <p>=</p> <p>HANSA MEDICAL AB A Phase II Study to Evaluate the Efficacy of IdeS (IgG endopeptidase) to Desensitize Transplant Patients with a Positive Crossmatch Test. 2016-002064-13. (Registereintrag EUclinicaltrials)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 3x)</p>	A RCT – Keine RCT
9.	<p>HANSA BIOPHARMA AB, UPPSALA UNIVERSITY HOSPITAL & KAROLINSKA INSTITUTET. 2015. <i>Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy and PK of IdeS in Kidney Transplantation</i> [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475551 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p> <p>=</p> <p>HANSA MEDICAL AB A Phase Ii Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Intravenous Ascending Doses of Ides in Kidney Transplantation. 2014-000712-34. (Registereintrag EUclinicaltrials)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 2x)</p>	A RCT – Keine RCT
10.	<p>HANSA BIOPHARMA AB. 2018. <i>A Follow up Study of Patients Treated With Imlifidase Prior to Kidney Transplantation</i> [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611621 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov 2x)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP)</p>	A RCT – Keine RCT
11.	<p>CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER & HANSA BIOPHARMA AB. 2015. <i>Ides in Highly Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation</i> [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426684 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 2x)</p>	A RCT – Keine RCT

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die folgenden Studien wurden ausgeschlossen:

	Registereintrag:	Ausschlussgrund:
1.	<p>SEGELMARK, M., AB, H. B. & UNIVERSITY, L. 2017. An Open-Label Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IdeS in Anti-GBM Disease (GOOD-IDES) [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157037 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov 2x)</p> <p>=</p> <p>LINKÖPING UNIVERSITY. An Open-Label Phase II Study in anti-GBM disease (Goodpasture's disease) with Adverse Renal Prognosis to Evaluate the Efficacy and Safety of IdeS --GOOD-IDES [Online]. 2016-004082-39. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004082-39 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag EUclinicaltrials 2x)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 3x)</p>	A2 – Falsche Indikation (Goodpasture's disease)
2.	<p>JOHANN WOLFGANG GOETHE UNIVERSITY HOSPITAL. 2014. Hepatitis B Patients Under Oral Nucleos(t)Ide Treatment With Intermittent Assessment of Kidney Function [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267473 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p>	A2 – Falsche Indikation (Hepatitis B, Chronic)
3.	<p>UNIVERSITY, S., NATIONAL HEART, L. & INSTITUTE, B. 2010. Combined Blood Stem Cell and Kidney Transplant of One Haplotype Match Living Donor Pairs [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165762 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p>	A3 – Falsche Intervention (Immune tolerance)
4.	<p>HANSA BIOPHARMA AB. 2019. A Study of Imlifidase in Patients With Guillain-Barré Syndrome [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943589 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov)</p> <p>=</p> <p>HANSA BIOPHARMA AB. An open-label, single arm, multi-centre, phase II study investigating safety, tolerability, efficacy, pharmacodynamics and</p>	A2 – Falsche Indikation (Guillain-Barré-Syndrome (GBS))

	<p>pharmacokinetics of imlifidase (IdeS) in patients with Guillain-Barré Synd [Online]. 2018-001059-12. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001059-12 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag EUclinicaltrials)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 3x)</p>	
5.	<p>HANSA BIOPHARMA AB. 2019. An Efficacy and Safety Study of Imlifidase in Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Patients [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897205 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov 2x)</p> <p>=</p> <p>HANSA MEDICAL AB. A Randomized, Open-Label, Multi-Centre, Active Control Study Investigating the Efficacy and Safety of Imlifidase in Eliminating Donor Specific Anti-HLA Antibodies in the Treatment of Active Antibody [Online]. 2018-000022-66. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000022-66 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag EUclinicaltrials)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP 3x)</p>	A2 - Falsche Indikation (Post-Transplantation)
6.	<p>HANSA BIOPHARMA AB. 2021. An Long-term Follow-up Trial of Kidney Tx Patients Treated With Imlifidase or PE After an AMR [Online]. Available: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04711850 [Accessed 25.01.2021]. (Registereintrag clinicaltrials.gov 3x)</p> <p>=</p> <p>HANSA BIOPHARMA. A prospective, observational long-term follow-up trial of kidney transplant patients treated with imlifidase or plasma exchange after an active/chronic active Antibody-Mediated Rejection episode [Online]. 2020-004777-49. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004777-49 [Accessed 25.01.21]. (Registereintrag EUclinicaltrials)</p> <p>= (Registereintrag ICTRP)</p>	A2 - Falsche Indikation (Observationsstudie nach Transplantation - Folgestudie von NCT03897205)

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie 1:

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 13-HMedIdeS-02

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	13-HMedIdeS-02 Eine Phase-II-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von intravenös verabreichten IdeS nach Verabreichung aufsteigender Dosen bei chronisch nierenkranken Patienten Sponsor: Hansa Medical AB Scheelevägen 22, P.O. Box 785 220 07 Lund, Sweden
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<u>Hintergrund</u> Hansa Medical AB hat in vitro-Studien durchgeführt und eindeutig nachgewiesen, dass IdeS sowohl gereinigtes IgG als auch IgG im Serum von Mensch und Kaninchen effektiv spaltet und dass das Enzym im Kaninchen sehr aktiv ist, wo sehr niedrige Konzentrationen von IdeS > 99 % des IgG spalten können. IdeS ist auch insofern sehr spezifisch, als kein anderes Substrat gefunden wurde. Eine Phase-I-Studie, in der gesunde Probanden intravenös IdeS in aufsteigenden Dosen erhielten, zeigte, dass IdeS in Dosen bis zu 0,24 mg/kg KG sicher und gut verträglich war. Bei dieser Dosis spaltete IdeS den Plasma-IgG-Pool innerhalb von 14 Minuten nach Beginn der Infusion vollständig ab, und der Gehalt an intaktem IgG wurde auf weniger als 5 % seines ursprünglichen Spiegels reduziert. Darüber hinaus war neu synthetisiertes IgG erst zwei Wochen nach der Dosierung nachweisbar. Die Daten zeigten deutlich, dass eine einzige Dosis IdeS sowohl der Plasmapherese als auch der Immunoabsorption in Bezug auf die Effizienz und die Geschwindigkeit der Plasma-IgG-Reduktion überlegen ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Darüber hinaus spaltete die IdeS-Behandlung schnell und substanziell Anti-HLA-IgG im Serum von immunisierten Patienten mit CKD Grad 5. Die Reaktivität auf einzelne HLA-Antigene wurde unter die für die Transplantation kritische mittlere Floreszenzintensität (MFI) reduziert, d.h. unter 1100, und die positive Kreuzprobe wurde in eine negative umgewandelt.</p> <p>Alles in allem gibt es einen starken Hinweis darauf, dass die IdeS-Behandlung kurz vor der Transplantation die Fähigkeit besitzt, einen hochimmunisierten Patienten zu desensibilisieren und dadurch eine Transplantation zu ermöglichen und eine akute Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion zu vermeiden.</p> <p>Studie</p> <p>Offene, nicht randomisierte Dosis-Wirkungs-Studie, kein Komparator. Vier Dosisgruppen mit 0,12, 0,25, 0,50 und 1,0 mg/kg KG. ein- oder zweimal i.v. innerhalb von maximal 2 Tagen und einer Gesamtstudienzeit von 64 Tagen verabreicht. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen und auf der Warteliste für eine Nierentransplantation stehen.</p>
Methoden		
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden • Studiendauer • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p>Studienort</p> <p>Die Studie wurde in der Abteilung für chirurgische Wissenschaften, Abteilung für Transplantationschirurgie am Universitätskrankenhaus Uppsala in Schweden durchgeführt.</p> <p>Studiendauer</p> <p>64 +/- 7 Tage</p> <p>Rekrutierung</p> <p>Für die Teilnahme an dieser Studie wurden Patienten beiderlei Geschlechts mit CKD, Stadium 5, Erkrankung und auf der Warteliste für eine Nierentransplantation am Department of Surgical Sciences, Sektion für Transplantationschirurgie des Universitätskrankenhauses Uppsala, ausgewählt.</p> <p>Alle für die Studie in Frage kommenden Patienten mussten ihre schriftliche Einwilligung geben, bevor ein Screening oder ein anderes Studienverfahren durchgeführt werden sollte. Das Screening eines Patienten konnte bis zu 28 Tage vor der ersten Dosierung am Studientag 0</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfolgen. Für einige Parameter konnten frühere Bewertungen verwendet werden, wie in den Flussdiagrammen angegeben. Um für die Studie in Frage zu kommen, mussten die Patienten alle Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllen.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit, die Einverständniserklärung zu verstehen und muss diese unterschreiben 2. Alter 18 Jahre oder älter 3. Mit CKD diagnostiziert und an der Dialyse mit identifizierten Antikörpern gegen mindestens zwei HLA-Antigene, von denen mindestens eines einen MFI von 3000 oder mehr aufweist, gemessen durch SAB-Test bei mindestens zwei Gelegenheiten. Eine der Messungen kann beim Screening durchgeführt werden. Wenn die letzte Messung mehr als 4 Wochen vor der ersten IdeS-Dosierung erfolgt, muss sie wiederholt werden, um einen Ausgangswert zu erhalten. 4. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Studie und mindestens 12 Wochen nach Abbruch hochwirksame Verhütungsmittel verwenden <p>Zu den hochwirksamen Verhütungsmethoden gehören:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totale Abstinenz (wenn dies mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des/der Patient/in übereinstimmt. Periodische Abstinenz (z.B. Kalender-, Ovulations-, Symptothermal-, Post-Ovulationsmethoden) und Entzug sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. 2. Sterilisation der Frau (die sich einer chirurgischen bilateralen Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie unterzogen hat) allein, nur wenn der Reproduktionsstatus der Frau durch eine Nachuntersuchung des Hormonspiegels bestätigt wurde 3. Sterilisation des Mannes (mindestens 6 Monate vor dem Screening). Bei weiblichen Patienten in der Studie sollte der vasktomierte männliche Partner der einzige Partner für diese Patientin sein. 4. Kombination von zwei beliebigen der folgenden Methoden (a+b oder a+c oder b+c): <ol style="list-style-type: none"> a. Verwendung von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Methoden der Empfängnisverhütung oder anderen Formen der hormonellen Empfängnisverhütung mit vergleichbarer Wirksamkeit (Versagerrate <

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1 %), z.B. Hormon-Vaginalring oder transdermale Hormonverhütung</p> <p>b. Platzierung eines Intrauterinpressars (IUD) oder eines Intrauterinsystems (IUS)</p> <p>c. Barrieremethoden der Empfängnisverhütung: Kondom oder Okklusivkappe (Diaphragma oder Portiokappe/Gewölbekappe) mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Vaginalzäpfchen</p> <p>Im Falle der Anwendung oraler Kontrazeption sollten die Frauen vor der Studienbehandlung mindestens 3 Monate lang stabil mit der gleichen Pille behandelt worden sein. Frauen gelten als postmenopausal und nicht als gebärfähig, wenn sie seit 12 Monaten eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit einem geeigneten klinischen Profil (z.B. dem Alter entsprechend, vasomotorische Symptome in der Vorgeschichte) oder vor mindestens sechs Wochen eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) oder eine Tubenligatur hatten. Im Falle einer Oophorektomie allein gilt die Frau erst dann als nicht gebärfähig, wenn der Reproduktionsstatus der Frau durch eine Kontrolle des Hormonspiegels bestätigt wurde.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Positiv getestet auf IgE-Antikörper gegen IdeS 2. Frühere Malignität innerhalb von 5 Jahren unter Ausschluss von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ 3. Jedes positive Ergebnis beim Screening auf Serum-Hepatitis-B-Oberflächenantigen, Hepatitis-C-Antikörper und humanes Immunschwächevirus (HIV) 4. Klinische Anzeichen einer andauernden Infektionskrankheit. Dies schließt P-CRP > 10 ein. Patienten mit einem stabilen P-CRP > 10 können eingeschlossen werden, wenn der Anstieg in den letzten 4 Wochen 50 % oder weniger beträgt. 5. Patienten, bei denen die Milz entfernt wurde 6. Schwere andere Erkrankungen, die eine Behandlung und enge Überwachung erfordern, z.B. Herzinsuffizienz \geq NYHA (New York Heart Association) Grad 3,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>instabile Koronarerkrankung oder sauerstoffabhängige COPD</p> <p>7. Patienten mit einem anhaltenden Rezidiv bei einer Autoimmunerkrankung. Patienten mit Diabetes oder IgA-Nephritis werden nicht von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>8. Patienten, die sich einer Leber-, Herz- oder Lungentransplantation unterzogen haben</p> <p>9. Patienten, die innerhalb von 5 Jahren vor der IdeS-Dosierung eine Zelltransplantation oder Zelltherapie erhalten haben</p> <p>10. Patienten, die mit biologischen Therapien auf der Basis von Antikörpern innerhalb von mindestens 5 T_{1/2} des Medikaments behandelt werden</p> <p>11. Anamnese einer anderen klinisch bedeutsamen Krankheit oder Störung, die nach Ansicht des Prüfarztes entweder den Patienten aufgrund der Teilnahme an der Studie einem erhöhten Risiko aussetzen oder das Ergebnis oder die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinflussen kann</p> <p>12. Hypogammaglobulinämie definiert als alle Werte von P-Gesamt-IgG unter 3 g/L</p> <p>13. Anamnese einer schweren Allergie/Hypersensibilität oder einer anhaltenden Allergie/Hypersensibilität nach Einschätzung des Prüfarztes oder Anamnese einer Überempfindlichkeit gegen Medikamente mit einer ähnlichen chemischen Struktur oder Klasse wie IdeS (z.B. Streptokinase und/oder Staphylokinase)</p> <p>14. Hat innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening eine Behandlung mit Rituximab oder Cyclophosphamid erhalten</p> <p>15. Hat innerhalb von 4 Monaten nach der ersten Verabreichung des Prüfpräparats in dieser Studie eine andere neue chemische Einheit erhalten (definiert als eine Verbindung, die nicht zur Vermarktung zugelassen wurde) oder an einer anderen klinischen Studie teilgenommen, die eine medikamentöse Behandlung einschloss. Patienten, die in früheren Studien eingewilligt und untersucht, aber nicht dosiert wurden, sind nicht ausgeschlossen.</p> <p>16. Substanzmissbrauch oder eine andere gleichzeitige Erkrankung, die nach Meinung des Prüfers die Interpretation der Studie verzerren oder die Fähigkeit des Patienten, die Studie zu tolerieren oder abzuschließen, beeinträchtigen könnte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Prüfer hält es für unwahrscheinlich, dass der Patient die Studienverfahren, Einschränkungen und Anforderungen einhält</p> <p>18. Stillende Frauen oder Frauen mit einem positiven Schwangerschaftstest</p> <p>19. Vorheriger Einschluss in die vorliegende Studie, es sei denn, der Patient hat aus irgendeinem Grund kein IdeS erhalten</p> <p>20. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen:</u></p> <p>Es waren vier Dosisgruppen mit IdeS geplant, die in der Studie untersucht werden sollten, 0,12, 0,25, 0,5 und 1,0 mg/kg KG, in aufsteigender Reihenfolge. Den Patienten konnte IdeS in einer oder zwei Dosen verabreicht werden, die zweite Dosis innerhalb von 2 Tagen nach der ersten. Ob eine zweite Dosis verabreicht werden sollte, hing davon ab, ob die Anforderung an die Wirksamkeit erfüllt war (MFI < 1100) und vorausgesetzt, dass die Sicherheitsparameter nach Einschätzung des Prüfarztes günstig waren. Zwei Patienten sollten in der ersten Dosisgruppe dosiert werden, wobei ein oder zwei weitere Patienten hinzukommen sollten, wenn dies für die Sicherheits- oder Wirksamkeitsbewertung für notwendig erachtet wurde. Der Übergang zu der Gruppe mit der höheren Dosis erforderte eine Gruppe mit der vollen Dosis (2-4 Patienten) und eine Bewertung durch das DMC. Die Dosen in allen Dosisgruppen mit Ausnahme der niedrigsten Dosisgruppe konnten nach Auswertung der vorherigen Dosisgruppe angepasst werden. Die zweite Dosisgruppe konnte ebenfalls eine oder zwei Verabreichungen erhalten und sollte auf die gleiche Weise wie die erste Gruppe durchgeführt werden. Die beiden höheren Dosisgruppen waren optional und sollten bei Bedarf durchgeführt werden, um eine ausreichende Wirksamkeit bei den SAB-Testparametern zu erreichen, vorausgesetzt, es gab keine größeren Bedenken in den niedrigeren Dosisgruppen. Die Dosierung sollte gestaffelt erfolgen, wobei mindestens 7 Tage zwischen den Patienten einer Gruppe und mindestens 14 Tage zwischen der Dosierung des ersten Patienten in der höheren Dosisgruppe und des letzten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten in der vorherigen Dosisgruppe liegen sollten.</p> <p>Die Patienten erhielten IdeS intravenös durch Infusion während 15 Minuten über die linke oder rechte Armvene. Die Infusion konnte unterbrochen oder verlangsamt werden, wenn dies erforderlich war.</p> <p>Vorausgehende und begleitende Therapie</p> <p>Die Patienten erhielten vor jeder IdeS-Infusion eine Prämedikation mit einem Glukokortikosteroid, Solu-Medrol 250 mg i.v., und einem Antihistaminikum, Loratidin 10 mg p.o., um das Risiko von Infusionsreaktionen zu minimieren.</p> <p>Alle Patienten erhielten eine prophylaktische Antibiotikabehandlung gegen bakterielle Infektionen. Die Dosierung begann am Tag der Verabreichung von IdeS und wurde fortgesetzt, bis der Gesamt-IgG-Spiegel im Serum 3,0 g/L oder mehr betrug. Das Protokoll sah vor, dass Amoxicillin und Clavulansäure (Spectramox®) 500 mg/125 mg zu verabreichen waren, eine Tablette einmal täglich.</p> <p>Behandlungsdauer</p> <p>Den Patienten konnte IdeS in einer oder zwei Dosen verabreicht werden, die zweite Dosis innerhalb von 2 Tagen nach der ersten. Die Patienten erhielten IdeS intravenös durch Infusion während 15 Minuten über die linke oder rechte Armvene.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p>Studienziel:</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie war es, ein IdeS-Dosierungsschema zu finden, das bei der Mehrheit der Patienten zu HLA-Antikörperwerten führt, die für eine Transplantation akzeptabel sind. Dies wird als ein MFI von weniger als 1100 in einem Single Antigen Bead (SAB)-Test innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung gemessen.</p> <p>Zusätzliche Studienziele:</p> <p>Das sekundäre Ziel dieser Studie war es, bei CKD-Patienten Folgendes festzustellen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screening zytotoxischer Seren 2. FACS-Kreuzproben-Test gegen verfügbare Spenderzellen 3. Sicherheit und Verträglichkeit von IdeS 4. Pharmakokinetisches (PK-) Profil von IdeS 5. Pharmakodynamisches (PD-) Profil von IdeS (Spaltung von IgG)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p>6. Immunogenitätsprofil von IdeS</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u> Wirksamkeit definiert als das IdeS-Dosierungsschema, das innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung zu HLA-Antikörper-Spiegeln führt, die für eine Transplantation akzeptabel sind, gemessen als ein MFI von weniger als 1100, gemessen in einem SAB-Assay.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reduktion der PRA-Werte im zytotoxischen Serumscreening nach IdeS-Behandlung 2. Ergebnis im FACS-Kreuzproben-Test gegen verfügbare Spenderzellen nach IdeS-Behandlung 3. Sicherheitsparameter (Unerwünschte Ereignisse, klinische Labortests, Vitalparameter und EKGs) 4. Pharmakokinetisches (PK-) Profil von IdeS 5. Pharmakodynamisches (PD-) Profil von IdeS (Spaltung von IgG) 6. Immunogenität von IdeS durch Messung von Anti-Arzneimittel-Antikörpern <p><u>Sicherheitsendpunkte</u> Siehe sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p>
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Aufgrund des explorativen Charakters der Studie basierte die Stichprobengröße nicht auf formalen statistischen Überlegungen. Die Stichprobengröße basierte auf den Erfahrungen aus früheren ähnlichen Phase-II-Studien mit anderen Verbindungen, um ausreichende Sicherheits-, Verträglichkeits- und PK-Daten zu erhalten, damit die Ziele der Studie erreicht werden können, während gleichzeitig so wenige Patienten wie möglich den Medikamenten und Verfahren der Studie ausgesetzt wurden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen Bias-Reduktion)	In dieser Studie gab es nur eine Behandlungsgruppe, nämlich die Infusion mit IdeS. Den Patienten konnte zweimal eine Infusion mit der gleichen Dosis pro kg KG wie beim ersten Mal verabreicht werden, wenn die erste Infusion vom Prüfarzt als unzureichend beurteilt wurde und wenn die Sicherheitsaspekte dies erlaubten.
9	Verblindung	Die Studie war offen. Es konnte nicht gerechtfertigt werden, für diese Studie Patienten für eine Placebo-Behandlung zu verwenden, da es von zentraler Bedeutung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		war, den Antikörperabbau und das Gesamt-IgG zu verfolgen, und das Studienpersonal unmittelbar nach den ersten Laborergebnissen nach der Verabreichung der ersten Dosis unverblindet sein würde.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Angesichts des explorativen Charakters der Studie war keine formale statistische Hypothesenprüfung geplant.</p> <p>Hintergrundmerkmale und Unerwünschte Ereignisse werden in zusammenfassenden Tabellen dargestellt. Alle anderen Studiendaten werden nur in Datenlisten dargestellt. Daten, die mit der Wirksamkeit von IdeS bei der IgG-Spaltung assoziiert sind, werden für jeden Patienten grafisch dargestellt.</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p><u>Andere Auswertungen:</u></p> <p><u>Analyse der Population</u></p> <p><u>Handhabung fehlender Daten</u></p> <p>Ausreißer sind in zusammenfassenden Tabellen und Auflistungen enthalten. Fehlende Daten wurden nicht unterstellt.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<u>Behandlungsphase</u> Siehe Abbildung 6
13	Aufnahme / Rekrutierung	<u>Studiendauer</u> 64 +/- 7 Tage
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Das mittlere Alter der Patienten betrug 50,5 (SD: 11,9) Jahre. 5 von 8 Patienten (62,5 %) waren weiblich, 3 (37,5 %) waren männlich. Alle Patienten waren kaukasischer Herkunft. Die mittlere Körpergröße betrug 172,3 (SD: 9,7) cm, das mittlere Körpergewicht 74,5 (SD: 14,5) kg. Der mittlere BMI betrug 25,1 (SD: 4,5).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<p>Insgesamt wurden 10 Patienten auf ihre Eignung hin untersucht; ein Patient wollte nicht teilnehmen, und ein Patient war telefonisch nicht erreichbar, um Informationen über die Studie zu erhalten. Acht Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten eine IdeS-Infusion. Drei Patienten erhielten 0,12 mg/kg KG an IdeS, wurden aber zweimal infundiert, d.h. insgesamt 0,24 mg/kg KG (Pat. 101-103). Zwei Patienten erhielten 0,25 mg/kg Körpergewicht (Pat. 201, 204), und zwei Patienten erhielten die gleiche Dosis, wurden aber zweimal infundiert, d.h. insgesamt 0,50 mg/kg Körpergewicht (203, 205). Einem Patienten wurden 0,25 mg/kg KG verabreicht, aber die Infusion wurde nach etwa 4 Minuten aufgrund von Infusionsreaktionen unterbrochen (Pat. 202).</p> <p>Alle 8 Patienten erhielten die Studienmedikation und wurden somit in das Sicherheitsset aufgenommen. Bei einem Patienten wurde die Dosis unterbrochen (Patient 202). Der PK-Analytiker entschied, dass der Patient, bei dem die Dosis unterbrochen wurde, von der PPS ausgeschlossen werden sollte (Anhang 16.2.3). Das PPS umfasst somit 7 Patienten. Das vollständige Analyseset (FAS) bestand aus allen Patienten im Sicherheitsset, bei denen der Anti-HLA-Antikörperspiegel innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung gemessen wurde. Es wurde beschlossen, dass der Patient, bei dem die Dosis unterbrochen wurde (Patient 202), aus den Analysesets von C1q (Anhang 16.2.6.2) und B-Zell-Rezeptor (Anhang 16.2.6.4) ausgeschlossen werden sollte. Patient 201 wurde ebenfalls aufgrund eines hohen Hintergrunds aus dem C1q-Analyseset ausgeschlossen.</p>
17	Ergebnisse und Schätzmethode	<p>Endpunkt Kreuzproben-Konversion (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3):</p> <p>Die CDC-Kreuzprobe von Patient 102 war sechs Stunden nach der ersten Imlifidase-Behandlung gegen T- und B-Zellen. Die FACS-Kreuzprobe blieb bis 24 Stunden nach der ersten Imlifidase-Behandlung positiv, wurde jedoch sechs Stunden nach der zweiten Imlifidase-Behandlung und vor der Transplantation sowohl gegen T- als auch gegen B-Zellen negativ. Die CDC- und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>FACS-Kreuzproben waren eine Woche nach der Transplantation negativ.</p> <p>Es kann der Schluss gezogen werden, dass eine oder zwei Dosen IdeS mit 0,25 mg/kg KG bei der Mehrheit der Patienten zu HLA-Antikörperspiegeln führten, die für eine Transplantation akzeptabel waren, gemessen als MFI (LABScreen) von weniger als 1100 innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung.</p>
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Unerwünschte Wirkungen (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6)	<p>Kurzzusammenfassung der unerwünschten Ereignisse:</p> <p>Es gab 76 UEs, von denen 22 als mit der Gabe des Medikaments zusammenhängend eingestuft wurden, 14 als Grad 1, vier als Grad 2 und fünf als Grad 3. Insgesamt gab es fünf SUEs, von denen vier als mit der Gabe des Medikaments zusammenhängend eingestuft wurden, über die in der Studie berichtet wurde.</p> <p>Die Gesamtzahl der gemeldeten SUEs betrug fünf. Insgesamt berichteten vier Patienten über jeweils mindestens ein mit der Gabe des Medikaments in Zusammenhang stehendes SUE. In Dosisgruppe 1 wurden bei einem von drei Patienten SUEs gemeldet, in Dosisgruppe 2 bei drei der vier Patienten. Ein Patient meldete zwei SUEs. Die Gesamtzahl der gemeldeten mit der Gabe des Medikaments in Zusammenhang stehenden SUEs betrug vier und die Gesamtzahl der einmaligen mit der Gabe des Medikaments in Zusammenhang stehenden SUEs vier.</p> <p>In dieser Studie wurden keine Todesfälle gemeldet.</p>
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

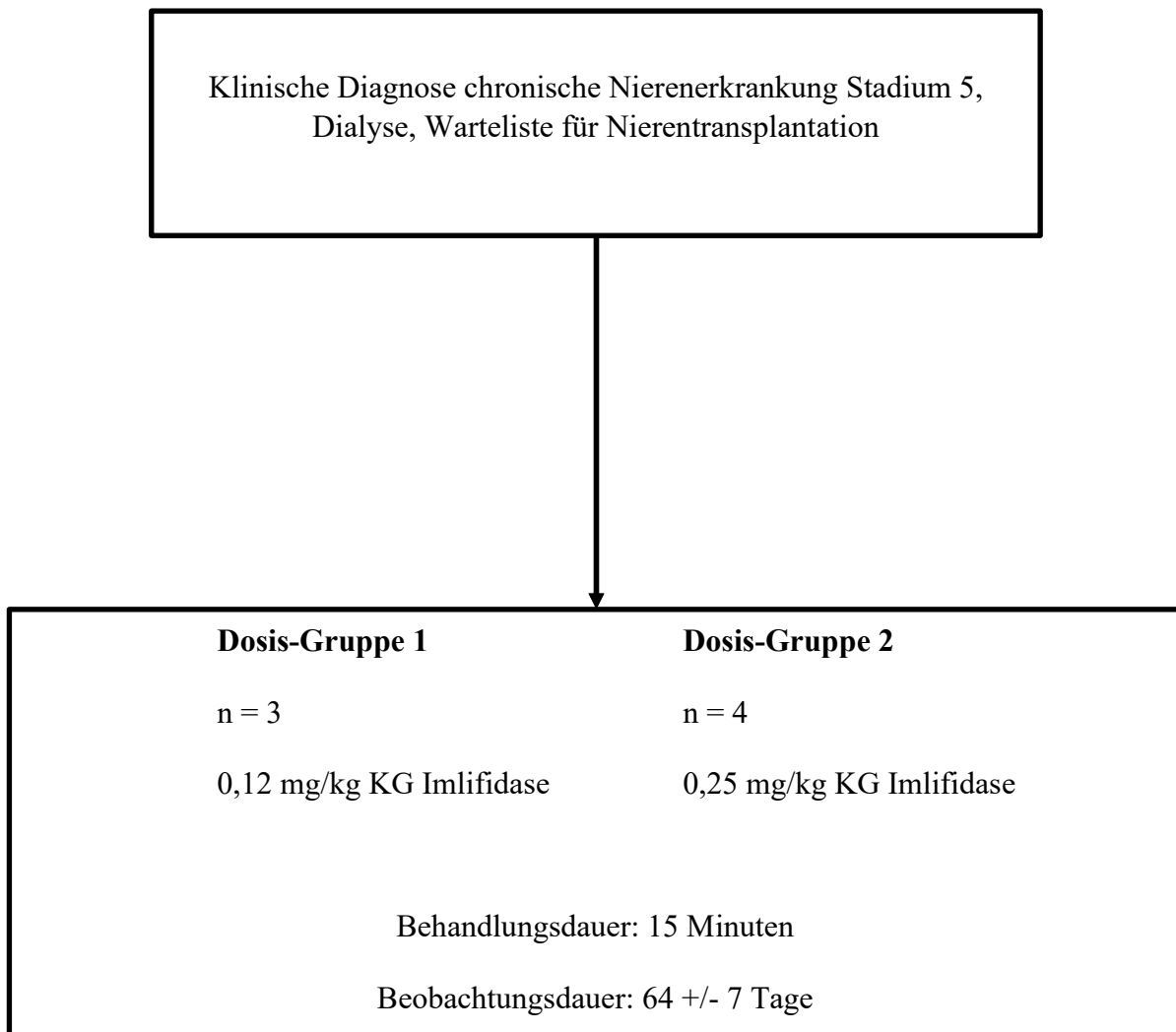


Abbildung 6: Flow-Chart Studie 13-HmedIdes-02

Studie 2:

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 13-HMED-IdeS-03

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	13-HMED-IdeS-03 Eine Phase-II-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von intravenös ansteigenden Dosen von Imlifidase bei Nierentransplantation – Klinischer Studienbericht Sponsor: Hansa Medical AB, Lund, Schweden
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	Hintergrund Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Imlifidase. Die Sicherheit wurde vom Beginn der Behandlung bis 6 Monate nach der Verabreichung bewertet. Studie Es handelte sich um eine nicht-randomisierte Phase-II-Studie mit einer einzigen aufsteigenden Dosis bei Patienten mit CKD, die für eine Transplantation vorgesehen waren.
Methoden		
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden Studiendauer Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	Studienort Die Phase-II-Studie wurde in zwei Studienzentren durchgeführt: Zentrum 1: Abteilung für chirurgische Wissenschaften, Abteilung für Transplantationschirurgie, Universitätsklinik Uppsala, 751 85 Uppsala, Schweden Zentrum 2: Abteilung für Transplantationschirurgie, Karolinska-Universitätsklinik, Huddinge, 141 86 Stockholm, Schweden Studiendauer 04. Juni 2015 (erster Patient, erster Besuch) bis 13. Oktober 2016 (letzter Patient, letzter Besuch) (dies entspricht 497 Tagen) Rekrutierung Vor der Aufnahme in die Studie wurden die Patienten auf ihre Eignung hin untersucht und unterzeichneten die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Um für die Studie in Frage zu kommen, sollten die Patienten über mindestens einen identifizierten HLA-Antikörper mit einer mittleren Fluoreszenzintensität (MFI) von 3000 oder mehr verfügen, die mit einem Einzelantigen-Bead-Assay (SAB) bei mindestens zwei Gelegenheiten gemessen wurde.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit, die Einwilligungserklärung zu verstehen und unterzeichnet zu haben 2. Alter 18 Jahre oder älter 3. Patienten mit diagnostizierter CKD und an der Dialyse mit vorgebildeten Anti-HLA-Antikörpern (nicht DSA, DSA oder beides), negatives T-CDC CXM und mindestens einen Antikörper MFI > 3.000 4. Verfügbarer ABO-kompatibler Spender (lebender oder verstorbener Spender) 5. Patienten sollten für die Operation geeignet sein 6. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer sollten während der Studie und mindestens 12 Wochen nach dem Abbruch hochwirksame Verhütungsmittel verwenden. Hochwirksame Verhütungsmethoden schlossen ein: <ol style="list-style-type: none"> i. Totale Abstinenz (wenn dies mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patienten übereinstimmte). Periodische Abstinenz (z.B. Kalender-, Ovulations-, Symptothermal-, Post-Ovulationsmethoden) und Entzug waren keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. ii. Sterilisation der Frau (hatte eine chirurgische bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie) oder Eileiterunterbindung mindestens sechs Wochen vor der Studienbehandlung. Im Falle einer Oophorektomie allein nur dann, wenn der Reproduktionsstatus der Frau durch eine Nachuntersuchung des Hormonspiegels bestätigt worden war. iii. Sterilisation des Mannes (mindestens 6 Monate vor dem Screening). Bei weiblichen Patienten in der Studie sollte der vasktomierte männliche Partner der einzige Partner für diese Patientin sein. iv. Kombination von zwei beliebigen der folgenden Methoden (a+b oder a+c oder b+c):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. Anwendung von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Methoden der Empfängnisverhütung oder anderen Formen der hormonellen Empfängnisverhütung, die eine vergleichbare Wirksamkeit haben (Misserfolgsrate < 1 %), z.B. Hormon-Vaginalring oder transdermale Hormonverhütung.</p> <p>b. Platzierung eines Intrauterinpressars (IUD) oder Intrauterinsystems (IUS)</p> <p>c. Barrieremethoden der Empfängnisverhütung: Kondom oder Okklusivkappe (Diaphragma oder Portiokappe/Gewölbekappe) mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Vaginalzäpfchen.</p> <p>d. Im Falle der Anwendung oraler Kontrazeption sollten die Frauen vor der Studienbehandlung mindestens 3 Monate lang stabil mit derselben Pille behandelt worden sein. Frauen wurden als postmenopausal und nicht im gebärfähigen Alter betrachtet, wenn sie 12 Monate lang eine natürliche (spontane) Amenorrhö mit einem geeigneten klinischen Profil (z.B. geeignetes Alter, Vorgeschichte vasomotorischer Symptome) aufwiesen oder mindestens sechs Wochen vor dem Screening eine chirurgische bilaterale Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie) oder eine Eileiterunterbindung hatten. Im Falle einer alleinigen Oophorektomie wurde die Frau erst dann als nicht gebärfähig eingestuft, wenn der Reproduktionsstatus der Frau durch eine Kontrolle des Hormonspiegels bestätigt worden war.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frühere Malignität innerhalb von 5 Jahren, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ 2. Jedes positive Ergebnis beim Screening auf Serum-Hepatitis-B-Oberflächenantigen, Hepatitis-C-Antikörper und humanes Immunschwächevirus (HIV) 3. Klinische Anzeichen einer andauernden Infektionskrankheit, einschließlich p-C-reaktives Protein (CRP) > 10. <p>Patienten mit einem stabilen p-CRP > 10 konnten eingeschlossen werden, wenn der Anstieg in den letzten 4 Wochen 50 % oder weniger betrug.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Patienten, denen die Milz entfernt wurde</p> <p>5. Schwere andere Erkrankungen, die eine Behandlung und engmaschige Überwachung erfordern, z.B. Herzinsuffizienz > New York Heart Association (NYHA) Grad 3, instabile Koronarerkrankung oder sauerstoffabhängige chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</p> <p>6. Vorgeschichte jeder anderen klinisch bedeutsamen Krankheit oder Störung, die nach Ansicht des Prüfarztes entweder ein erhöhtes Risiko für den Patienten aufgrund der Teilnahme an der Studie bedeuten oder die Ergebnisse oder die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnte</p> <p>7. Patienten mit einem anhaltenden Rezidiv bei einer Autoimmunerkrankung. Allerdings wurden Patienten mit Diabetes oder IgA-Nephritis nicht von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>8. Patienten, die sich einer Leber-, Herz- oder Lungentransplantation unterzogen hatten</p> <p>9. Patienten, die innerhalb von 5 Jahren vor der Medikamentendosierung eine Zelltransplantation oder Zelltherapie erhalten hatten</p> <p>10. Patienten, die mit biologischen Therapien auf der Basis von Antikörpern innerhalb von mindestens 5 t½ dieses Medikaments behandelt werden</p> <p>11. Hypogammaglobulinämie definiert als alle Werte des gesamten p-IgG von weniger als 3 g/L</p> <p>12. Vorgeschichte einer schweren Allergie/Hypersensibilität oder einer anhaltenden Allergie/Hypersensibilität nach Einschätzung des Prüfarztes oder Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln mit einer ähnlichen chemischen Struktur oder Klasse wie Imlifidase (z.B. Streptokinase und/oder Staphylokinase)</p> <p>13. Hatte innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening eine Behandlung mit Rituximab oder Cyclophosphamid erhalten</p> <p>14. Hatte innerhalb von 4 Monaten nach der ersten Verabreichung des Prüfpräparats in dieser Studie eine andere neue chemische Einheit erhalten (definiert als eine Verbindung, die nicht zur Vermarktung zugelassen worden war) oder an einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anderen klinischen Studie teilgenommen, die eine medikamentöse Behandlung einschloss. Patienten, die in früheren Studien eingewilligt und untersucht, aber nicht dosiert worden waren, wurden nicht ausgeschlossen.</p> <p>15. Substanzmissbrauch oder eine andere gleichzeitige Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes die Interpretation der Studie verzerren oder die Fähigkeit des Patienten, die Studie zu tolerieren oder abzuschließen, beeinträchtigen könnte</p> <p>16. Der Untersucher hielt es für unwahrscheinlich, dass der Patient die Studienverfahren, Einschränkungen und Anforderungen einhält</p> <p>17. Stillende Frauen oder Frauen mit einem positiven Schwangerschaftstest</p> <p>18. Vorheriger Einschluss in die vorliegende Studie, außer wenn der Patient aus irgendeinem Grund das Medikament nicht erhalten hatte</p> <p>19. Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie</p> <p>20. Bekannte Pferdeallergie</p>
4	Intervention	<p>HMED-Imlifidase, hier als Imlifidase bezeichnet, ein Immunglobulin G (IgG)-abbauendes Enzym von <i>Streptococcus pyogenes</i>, ist eine Cysteinprotease und eine IgG-Endopeptidase, die aus <i>S. pyogenes</i> MGAS5005 stammen. Imlifidase ist hoch spezifisch für IgG und die Spaltung von IgG erzeugt ein F(ab')₂ und ein homodimeres Fc-Fragment. Imlifidase neutralisiert effizient die Fc-vermittelten Aktivitäten von IgG in vitro und in vivo bei Tieren und Menschen und stellt ein neuartiges therapeutisches Prinzip für die Behandlung von IgG-bedingten Krankheiten beim Menschen dar.</p> <p>Da die derzeit verfügbaren Behandlungen zur Desensibilisierung sowohl ineffektiv sind als auch ein ungünstiges Sicherheitsprofil aufweisen, sind bessere Behandlungsmöglichkeiten erforderlich.</p> <p>Zusammengenommen deuten die aktuellen Daten darauf hin, dass die Imlifidase-Behandlung kurz vor der Transplantation das Potenzial hat, einen hochimmunisierten Patienten zu desensibilisieren und dadurch eine Transplantation zu ermöglichen und</p>

		<p>eine hyperakute antikörpervermittelte Abstoßung zu vermeiden.</p> <p><u>Interventionen:</u></p> <p>Die Patienten wurden am Studienort hospitalisiert und erhielten vor der Transplantation eine einzige 15-minütige Infusion mit Imlifidase. Patienten mit lebenden Spendern erhielten Imlifidase am Tag vor der Transplantation, während Patienten mit verstorbenen Spendern Imlifidase am Tag der Transplantation erhielten. Die Infusion konnte bei Bedarf unterbrochen oder verlangsamt werden. Patienten erhielten vor Imlifidase eine standardisierte Prämedikation, Infusionen und prophylaktische Antibiotika, bis ihr Gesamt-IgG im Serum mindestens 3 g/L betrug. Wenn es keine signifikanten UEs gab, konnten die Patienten frühestens 14 Tage nach der Imlifidase-Infusion in die ambulante Versorgung entlassen werden. Imlifidase wurde in patientenspezifischen Dosen verabreicht, die sich nach der Dosisgruppe und dem Körpergewicht des Patienten richteten. Vor der Verabreichung wurde die patientenspezifische Dosis von einer Studienschwester durch Verdünnung von Imlifidase in PBS vorbereitet.</p> <p>Die endgültige IMP-Lösung wurde so bald wie möglich nach der Zubereitung verabreicht, um ein mögliches Anhaften des Medikaments an dem Kunststoff in der Spritze und den Röhrchen zu vermeiden. Die IMP-Infusion wurde über 15 Minuten mit einer Infusionsspritze, einem Partikelfilter und einer Infusionspumpe durchgeführt.</p> <p>Die Blutentnahme wurde einmal vor und einmal nach der Dosis (zwischen 1 und 24 Stunden nach der Dosis) durchgeführt.</p> <p>Patienten mit einem negativen CXM-Test wurden einer Transplantation unterzogen. Wenn der B-Zell-CDC CXM-Test oder der B-Zell- und/oder T-Zell-FACS CXM-Test vor der Imlifidase-Behandlung positiv war, basierte die Entscheidung zur Transplantation auf einem CXM-Test nach der Dosis. Andere Faktoren, wie die HLA-Antikörperspiegel, die erwartete kalte ischämische Zeit, Informationen zur Organqualität sowie die klinische Notwendigkeit der Transplantation des Patienten wurden ebenfalls berücksichtigt, bevor die Transplantation gemäß der klinischen Standardpraxis durchgeführt wurde.</p>
--	--	--

		<p>In dieser offenen Studie erhielten alle Patienten eine Imlifidase-Infusion. Die Patienten wurden nicht in Dosisgruppen randomisiert, sondern in die Dosisgruppe aufgenommen, die zum Zeitpunkt ihrer Behandlung untersucht wurde.</p> <p>Die Patienten der ersten Dosisgruppe erhielten am Tag 0 eine i. v.-Dosis von 0,25 mg/kg KG Imlifidase über 15 Minuten.</p> <p>Die zweite Dosisgruppe erhielt eine Dosis von 0,50 mg/kg KG nach Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit in der ersten Gruppe. Eine oder zwei optionale Gruppen mit höherer Dosis (auf insgesamt 3-4 Gruppen) wurden geplant, falls erforderlich, um eine ausreichende Wirksamkeit bei den SAB-Testparametern zu erreichen, und vorausgesetzt, es gab keine größeren Sicherheitsbedenken in den Gruppen mit niedrigerer Dosis.</p> <p>Zwei Patienten wurden in der ersten Gruppe dosiert, und zwei weitere Patienten konnten zu einer Gruppe hinzugefügt werden, falls dies zur Beurteilung der Sicherheit oder, falls eine klinisch wirksame Dosis erreicht wurde, zum Abrufen weiterer Daten von Patienten, die eine klinisch wirksame Dosis erhielten, für notwendig erachtet wurde. In Protokolländerung 3 (Protokoll Version 5.0) wurde die Anzahl der zusätzlichen Patienten innerhalb der Dosisgruppen von 2 auf 6 Patienten erhöht, um Daten von einer angemessenen Anzahl von Patienten in den niedrigeren Dosisgruppen zu erhalten.</p> <p>Diese Änderung wurde vorgenommen, da Daten aus einer kürzlich abgeschlossenen Phase-II-Studie gezeigt hatten, dass es aus Gründen der Wirksamkeit nicht gerechtfertigt war, die Dosis über 0,5 mg/kg KG hinaus zu erhöhen.</p> <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Die Dosierung wurde mit mindestens 7 Tagen zwischen den Patienten innerhalb einer Dosisgruppe gestaffelt. Darüber hinaus lagen mindestens 14 Tage zwischen der Dosierung des ersten Patienten in einer höheren Dosisgruppe und der Dosierung des letzten Patienten in der vorherigen Dosisgruppe. Die Forderung nach gestaffelter Dosierung innerhalb einer Dosisgruppe wurde in Protokolländerung 3 (Protokollversion 5.0) gestrichen, da die Auswertung der Sicherheitsdaten von 12 zuvor dosierten Patienten zeigte, dass dies nicht mehr notwendig war.</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde von einem DMC evaluiert und beinhaltete die Überprüfung von Sicherheitslaboreergebnissen, Vitalparametern und UEs. Der Wechsel zu einer höheren Dosisgruppe erforderte immer, dass die vorherige Gruppe mit der vollen Dosis (2-8 Patienten) durch den DMC bewertet wurde. Nach der Dosierung jeder Gruppe entschied der DMC, ob es als sicher erachtet wurde, zur nächsten Dosisgruppe überzugehen, und ob die Dosis in der nächsten Gruppe wie geplant beibehalten oder auf eine niedrigere Dosisstufe angepasst werden sollte.</p> <p>Während der gesamten Studie wurden vor der Infusion intensive Blutentnahmen zur Sicherheits- und Wirksamkeitsbeurteilung durchgeführt, und die Patienten wurden in den ersten 24 Stunden nach der Infusion genau überwacht. Die Messung des Gesamt-IgG wurde mindestens 9 Wochen lang durchgeführt. Wenn das Serum-IgG nach 9 Wochen immer noch unter 3 g/L lag, wurde der Patient mindestens monatlich überwacht, bis ein Serum-IgG-Spiegel von mindestens 3 g/L erreicht war.</p> <p>Die Patienten kehrten an den Tagen 21, 28, 64, 90, 120, 150 und am Tag 180 (6 Monate) zur Nachuntersuchung zurück. Patienten, die sich nicht transplantieren ließen, sollten gemäß dem Studienprotokoll nachbeobachtet werden, mit der Ausnahme, dass keine Nierenbiopsien entnommen wurden. Nach der Studie wurden alle Patienten regelmäßig und interdisziplinär (von Nephrologen und Transplantationschirurgen) gemäß den Standardnachbeobachtungsroutinen für alle transplantierten Patienten innerhalb der Regionen Uppsala/Örebro und Stockholm nachverfolgt. Die Häufigkeit der ambulanten Besuche wurde individuell auf der Grundlage des Gesundheitszustands und der Transplantatfunktion des Patienten angepasst.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Studienziel</u></p> <p>Die aktuelle Studie bewertete die Sicherheit und Wirksamkeit von Imlifidase im Transplantationsumfeld.</p> <p>Darüber hinaus zielte die Studie darauf ab, eine Dosis von Imlifidase festzulegen, die hoch genug ist, um bei der Mehrheit der Patienten wirksam zu sein und gleichzeitig ein akzeptables Sicherheitsprofil zu zeigen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Primäre Studienziele</u></p> <p>Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Imlifidase. Die Sicherheit wurde vom Beginn der Behandlung bis 6 Monate nach der Verabreichung bewertet.</p> <p><u>Zusätzliche Studienziele</u></p> <p>Die sekundären Ziele waren, bei CKD-Patienten, die sich einer Transplantation unterziehen, Folgendes zu bestimmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Imlifidase-Dosis zu finden, die bei der Mehrheit der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung zu für die Transplantation akzeptablen HLA-Antikörper-Spiegeln führte - Screening auf zytotoxische Seren - Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung (FACS) Kreuzproben-Test - Das pharmakokinetische (PK) Profil von Imlifidase - Pharmakodynamisches (PD) Profil von Imlifidase (Spaltung von IgG) - Das Immunogenitätsprofil von Imlifidase
6	<p>Zielkriterien</p> <p>Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Die primären Endpunkte dieser Studie waren Sicherheitsparameter (unerwünschte Ereignisse [UEs], klinische Labortests, Vitalparameter und Elektrokardiogramme [EKGs]).</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Die sekundären Endpunkte dieser Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wirksamkeit definiert als das Imlifidase-Dosierungsschema, das innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung zu für die Transplantation akzeptablen HLA-Antikörperspiegeln führt - Reduzierung der PRA-Werte im zytotoxischen Serumscreening nach Imlifidase-Behandlung - Ergebnis im FACS- und zytotoxischen Kreuzprobe-Test nach Imlifidase-Behandlung - PK-Profil von Imlifidase - PD-Profil von Imlifidase (Spaltung von IgG) - Immunogenität von Imlifidase durch Messung von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Zeit bis zur Wiedererlangung der Gesamt-IgG- und HLA-Antikörper im Serum</p> <p>- Nierenfunktion bei Patienten, die transplantiert wurden</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Die Inzidenz der Abstoßungsreaktionen sowie das Patienten- und Transplantatüberleben wurden überwacht.</p>
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Die Stichprobengröße dieser Studie basierte nicht auf formellen statistischen Überlegungen. Aufgrund der Art der primären Endpunkte der Studie wurde erwartet, dass die Daten von 4 Patienten ausreichen würden, um die Ziele der Studie zu erreichen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen Bias-Reduktion)	Es wurde keine Placebo-Gruppe in die Studie eingeschlossen, da es ethisch nicht zu rechtfertigen war, Patienten mit DSA für eine Placebo-Behandlung zu randomisieren. Das Vorhandensein von DSAs ist wegen des hohen Risikos einer hyperakuten und akuten AMR eine Kontraindikation für eine Transplantation.
9	Verblindung	Für diese Studie nicht anwendbar.
10	<p>Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p>Statistische Methoden</p> <p>In dieser Studie wurden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt. Alle Endpunkte wurden anhand von deskriptiven Statistiken, individuellen Patientenaufstellungen und Grafiken dargestellt. Sofern im Folgenden nicht anders beschrieben, wurden die numerischen Daten in zusammenfassenden Tabellen nach Patientenzahl, arithmetischem Mittel, Median, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum dargestellt. Die kategorialen Daten wurden nach Anzahl und Prozentsatz der Patienten sowie gegebenenfalls nach Anzahl der Ereignisse dargestellt.</p> <p>Analyse der Population</p> <p>Die Daten wurden nach tatsächlich erhaltener Dosis dargestellt: Die Tabellen wurden nach Dosisgruppe dargestellt, die Zahlen wurden nach Patient oder mit der in der Legende angegebenen Dosisgruppe</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dargestellt, und die Auflistung zeigte die Dosisgruppe.</p> <p>Alle Daten wurden in Listen nach Patient aufgelistet, sortiert nach Patientennummer, Zeitpunkt der Datenaufzeichnung oder Ereigniszeit, je nach Fall. Die Auflistungen waren so weit wie möglich so gestaltet, dass sie alle zugehörigen Daten enthielten.</p> <p><u>Handhabung fehlender Daten</u></p> <p>Es wurde keine Imputation von Daten durchgeführt.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Siehe Abbildung 7</p> <p><u>Behandlungsphase</u></p> <p>Die Patienten wurden am Studienort hospitalisiert und erhielten vor der Transplantation eine einzige 15-minütige Infusion mit Imlifidase. Patienten mit lebenden Spendern erhielten Imlifidase am Tag vor der Transplantation, während Patienten mit verstorbenen Spendern Imlifidase am Tag der Transplantation erhielten.</p> <p>Die Patienten der ersten Dosisgruppe erhielten am Tag 0 eine i. v.-Dosis von 0,25 mg/kg KG Imlifidase über 15 Minuten.</p> <p>Die zweite Dosisgruppe erhielt eine Dosis von 0,50 mg/kg KG nach Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit in der ersten Gruppe.</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	<p><u>Studiendauer</u></p> <p>04. Juni 2015 (erster Patient, erster Besuch) bis 13. Oktober 2016 (letzter Patient, letzter Besuch) (dies entspricht 497 Tagen)</p>
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p>Insgesamt waren 7 Frauen und 3 Männer an der Studie beteiligt; 3 Frauen und 2 Männer in der Gruppe mit niedriger Dosis und 4 Frauen und 1 Mann in der Gruppe mit hoher Dosis. Eine Patientin in der Niedrigdosisgruppe war Asiatin und die anderen 9 Patienten waren Weiße. Das durchschnittliche (SD) Gesamalter betrug 51,6 (13,7) Jahre und war in der Hochdosisgruppe (Mittelwert [SD] 57,0 [15,5] Jahre) höher als in der Niedrigdosisgruppe (Mittelwert [SD] 46,2 [10,5] Jahre). Der durchschnittliche (SD)</p>

	<p>Gesamt-BMI betrug 24,8 (3,6) kg/m² und der BMI war in den 2 Dosisgruppen ähnlich. Zu Studienbeginn (definiert als Besuch 2, Vordosierung) war 1 Patient in der Gruppe mit hoher Dosis B-Zell-CDC CXM-positiv; 1 Patient in der Gruppe mit niedriger Dosis und 3 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis waren B-Zell-FACS CXM-positiv; und 1 Patient in der Gruppe mit niedriger Dosis und 2 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis waren T-Zell-FACS CXM-positiv. Insgesamt 8 Patienten, 4 Patienten in jeder Dosisgruppe, hatten zu Studienbeginn DSAs mit einer mittleren Anzahl von 2 DSAs (Bereich 1 bis 5 DSAs). Zwei Patienten (Patienten 201 und 203) waren CXM-negativ und wiesen zu Studienbeginn keine DSA auf.</p> <p>Alle 10 Patienten hatten eine laufende Anamnese. Insgesamt wurden 51 Anamnesebegriffe für die laufende Anamnese angegeben, von denen die häufigsten waren: Hypertonie (5 Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und 4 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis), sekundärer Hyperparathyreoidismus (3 Patienten in jeder Dosisgruppe), angeborene zystische Nierenerkrankung (2 Patienten in jeder Dosisgruppe), Anämie (4 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis), IgA-Nephropathie (3 Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis) und Hyperlipidämie (1 Patient in der Gruppe mit niedriger Dosis und 2 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis).</p> <p>Ein Patient hatte eine laufende chirurgische Vorgeschichte, 6 Patienten hatten eine medizinische Vorgeschichte und alle Patienten hatten eine chirurgische Vorgeschichte.</p> <p>Alle 10 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie an der Dialyse; die meisten Patienten waren zwischen 2013 und 2015 an der Dialyse, während 1 Patient seit 2012 und 1 Patient seit 2008 an der Dialyse war. Vier Patienten hatten zuvor eine Nierentransplantation erhalten; diese war in den Jahren 2004, 2008, 2009 bzw. 2014 durchgeführt worden.</p> <p>Alle 10 Patienten erhielten eine Prämedikation. Die Prämedikationen Methylprednisolon (Solu-Medrol®) und Loratadin wurden allen 10 Patienten verabreicht, während 1 Patient nicht das prophylaktische Antibiotikum</p>
--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phenoxymethylpenicillin gemäß Protokoll erhielt.</p> <p>Andere verabreichte Prämedikationen waren Cefuroxim-Natrium, Clindamycine und Pip/Tazo.</p> <p>Alle 10 Patienten erhielten die im Protokoll beschriebenen Standardbehandlungsmedikamente zur Erhaltung der Immunsuppression (Methylprednisolon, Prednisolon, Tacrolimus und MMF), Virusprophylaxe (Valganciclovir) und Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe (Bactrim[®] und/oder Pentamidin-Inhalationsbehandlung).</p> <p>Insgesamt wurden 8 Patienten mit zusätzlichen selektiven Immunsuppressiva behandelt: 4 Patienten in jeder Gruppe wurden mit rATG (ATGAM[®]), 3 Patienten in der Hochdosisgruppe mit Eculizumab und 3 Patienten in der Hochdosisgruppe mit rATG behandelt.</p>
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Insgesamt wurden 10 Patienten in die Studie eingeschlossen und alle Patienten analysiert.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Endpunkt Donor-spezifische Antikörper (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2): Die mediane mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) der DSA nahm nach der Imlifidase-Gabe rasch ab, erreichte den niedrigsten Wert 6 bis 24 Stunden nach der Gabe und blieb bei den meisten Patienten bis zum Tag 7 niedrig.</p> <p>Endpunkt Kreuzproben-Konversion (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3): Nach der Behandlung mit Imlifidase wurden keine positiven Kreuzproben gefunden.</p> <p>Endpunkt Transplantatüberleben (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4) : Alle Nieren waren am Ende der Studie funktionsfähig. Bei insgesamt 4 Patienten, alle in der Hochdosisgruppe, wurden 7 Abstoßungsreaktionen gemeldet.</p> <p>Endpunkt Nierenfunktion (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5): Wie bei Nierentransplantationspatienten erwartet, lag die eGFR bei den meisten Patienten in einem Bereich von weniger als 60 ml/min/1,73 m². An Tag 180 betrug die eGFR > 60 ml/min/1,73 m² bei einem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten in jeder Dosisgruppe, zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m ² bei 3 Patienten in jeder Dosisgruppe und < 30 ml/min/1,73 m ² bei einem Patienten in jeder Dosisgruppe.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Unerwünschte Wirkungen (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6)	<p>Kurzzusammenfassung der unerwünschten Ereignisse:</p> <p>Insgesamt wurden während der Studie 106 UEs bei 10 Patienten (100 %) gemeldet. Die Häufigkeiten waren zwischen den beiden Dosisgruppen ähnlich: 52 UEs in der Gruppe mit niedriger Dosis und 54 UEs in der Gruppe mit hoher Dosis.</p> <p>Die Mehrzahl der UEs (78 Ereignisse) war von moderater oder schwerer Intensität, 23 UEs bei 6 Patienten wurden als mild und 5 UEs bei 4 Patienten (1 Patient in der Gruppe mit niedriger Dosis und 3 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis) als lebensbedrohlich eingestuft.</p> <p>Während der Studie traten insgesamt 27 schwerwiegende UEs bei 8 Patienten (80 %) auf, 10 SUEs bei 3 Patienten (60 %) in der Gruppe mit niedriger Dosis und 17 SUEs bei 5 Patienten (100 %) in der Gruppe mit hoher Dosis. Die am häufigsten gemeldeten SUEs traten innerhalb der SOCs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (6 SUEs bei 3 Patienten in der Gruppe mit niedriger Dosis und 6 SUEs bei 5 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis) und Erkrankungen des Immunsystems (5 SUEs bei 4 Patienten in der Gruppe mit hoher Dosis) auf.</p> <p>Während der Studie traten keine Todesfälle auf, und keine UEs führten zu vorzeitigem Abbruch der Imlifidase-Infusion oder Rückzug aus der Studie.</p>
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

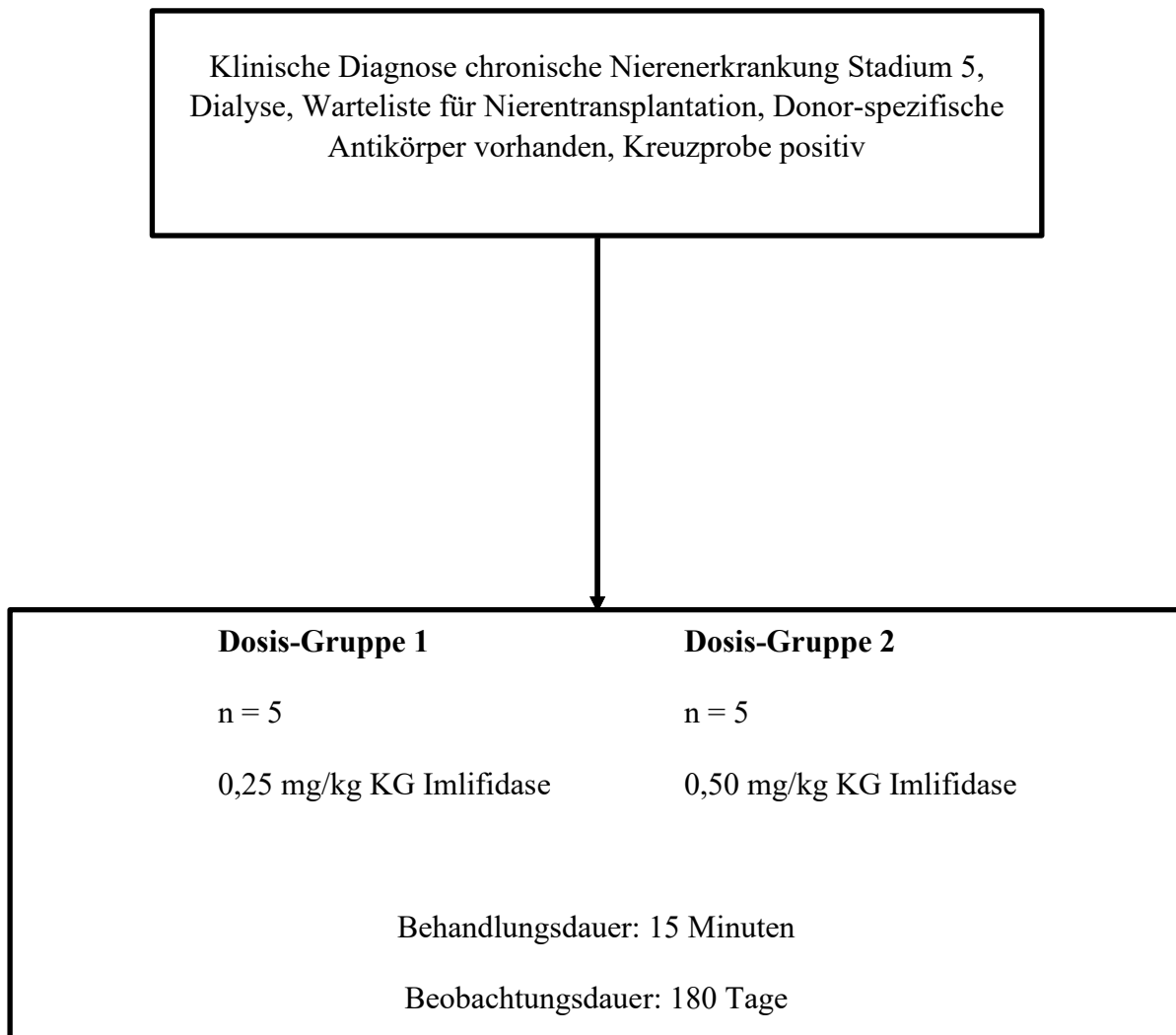


Abbildung 7: Flow-Chart Studie 13-HmedIdes-03

Studie 3:

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14-HMED-IdeS-04

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>14-HMedIdeS-04</p> <p>Eine Phase-I/II-Studie zur Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von IdeS (IgG-Endopeptidase) zur Eliminierung spenderspezifischer HLA-Antikörper (DSA) und zur Verhinderung Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktionen nach der Transplantation bei hochgradig HLA-immunisierten Patienten</p> <p>Sponsor: Professor Stanley Jordan, MD, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, U.S.A.</p>
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>Da Alloantikörper der Hauptmechanismus sind, durch den Allotransplantate verloren gehen und auch für die Transplantation hochgradig HLA-immunisierter Patienten ausgeschlossen sind, und da die derzeitigen Ansätze zur Desensibilisierung und Behandlung von ABMR nicht ausreichen, um diese Barrieren vollständig zu überwinden, besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, den Zugang zu und den Erfolg von Nieren-Allotransplantaten bei immunisierten Patienten zu verbessern. Die Verwendung von Imlifidase-Prätransplantation bei HS-Patienten stellt eine schnelle und robuste Technik zur Eliminierung von DSAs aus dem Blut von HS-Patienten dar. Eine Einzeldosis-Gabe von Imlifidase in der präoperativen Phase an HS-Patienten mit positiven DSAs und Durchflusszytometrie-Kreuzproben-Tests eliminiert zirkulierende DSAs dauerhaft, so dass die Transplantation ohne das Risiko einer hyperakuten IgG-vermittelten Abstoßung erfolgen kann. In Verbindung mit einer Standard-Desensibilisierungstherapie führt sie zu einer dauerhaften Unterdrückung der DSA-Werte und senkt so das Risiko einer ABMR.</p> <p>Studie</p> <p>Es handelte sich um eine einzelne, offene exploratorische Studie der Phase I/II.</p>
Methoden		
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Studienort</p> <p>Cedars-Sinai Medical Center</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendauer • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p>8900 Beverly Blvd. Los Angeles, California 90048 U.S.A. Leitender Untersucher: Professor Stanley Jordan, MD</p> <p><u>Studiendauer</u> 180 ± 30 Tage</p> <p><u>Rekrutierung</u> Die Patienten wurden im Cedars-Sinai Medical Center rekrutiert. Hochimmunisierte Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten, wurden in dieser Studie als Studienpopulation ausgewählt, da dies die vorgesehene Zielpopulation für Imlifidase ist. Die Patienten sollten sich auch vorher Desensibilisierungsversuchen unterzogen haben und zum Zeitpunkt der Aufnahme nachweisbare DSA oder positive Kreuzprobe(n) haben.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nierenerkrankung im Endstadium, auf der UNOS-Liste auf eine Transplantation wartend. 2. Keine bekannten Kontraindikationen für eine Therapie mit IVIg 10 %, Rituximab, Plasmapherese oder Imlifidase. 3. Alter 18-70 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung. 4. cPRA > 50 % in 3 aufeinanderfolgenden Proben nachgewiesen, Patient stark HLA-immunisiert und Kandidat für eine DD-Nierentransplantation nach Desensibilisierung. 5. Bei der Transplantation muss der Patient einen spenderspezifischen Antikörper/ Kreuzprobe-positiven (DSA/CMX+) nicht-HLA-identischen Spender haben. 6. Impfung vor der Transplantation mit Streptococcus pneumoniae und Nisseria meningitides. 7. In der Lage, die informierte Zustimmung zu verstehen und zu erteilen. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Positivität für Anti-Imlifidase-IgE (dieses Kriterium wurde durch Protokolländerung Ame 18156 gestrichen) 2. Anwendung von IVIg innerhalb von 7 Tagen vor der geplanten Verabreichung der Imlifidase (geändert durch Protokolländerung Ame 16803)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Empfänger von Nieren von Spendern mit erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors, ECD) oder Lebendspendern (Living Donors, LD)</p> <p>4. Stillende oder schwangere Frauen.</p> <p>5. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit oder in der Lage waren, von der FDA zugelassene Formen der Empfängnisverhütung zu praktizieren.</p> <p>6. HIV-positive Personen.</p> <p>7. Positiver Test auf HBV-Infektion [positives HBsAg, Anti-HBcAb oder HBVeAg/DNA] oder HCV-Infektion [positiver Anti-HCV (EIA) und bestätigender HCV-RIBA].</p> <p>8. Aktive Tuberkulose.</p> <p>9. Selektiver IgA-Mangel, Personen mit bekannten Anti-IgA-Antikörpern und Personen mit einer Vorgeschichte von Anaphylaxie oder schweren systemischen Reaktionen auf Bestandteile der Studienmedikation.</p> <p>10. Patienten die mehrere Organtransplantationen erhalten haben oder für die eine solche geplant waren.</p> <p>11. Kürzlich erfolgte Impfung mit einem oder mehreren lizenzierten oder in der Prüfung befindlichen attenuierten Lebendimpfstoff(en) innerhalb von zwei Monaten vor dem Screeningbesuch, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, einen der folgenden Impfstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Adenovirus [Adenovirus-Impfstoff, oraler Lebendimpfstoff Typ 7] b. Varizellen [Varivax] c. Hepatitis A [VAQTA] d. Rotavirus [Rotashield] e. Gelbfieber [Y-F-Vax] f. Masern und Mumps [Masern und Mumpsvirus-Lebendimpfstoff] g. Impfstoff gegen Masern, Mumps und Röteln [M-M-R-II] h. Schluckimpfstoff gegen Polio i. Tollwutimpfstoffe [IMOVAX Tollwutimpfstoff I.D., RabAvert] <p>12. Ein signifikant abnormales allgemeines Serum-Screening-Laborergebnis, definiert als ein WBC <3,0 X 10³/mL, ein Hgb <8,0 g/dl, eine Thrombozytenzahl <100 X 10³/ml, eine Aspartat-Aminotransferase > 3X Obergrenze.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Personen, die als nicht in der Lage betrachtet wurden, das Protokoll einzuhalten.</p> <p>14. Patienten mit aktiver CMV- oder EBV-Infektion, wie durch CMV-spezifische Serologie (IgG oder IgM) definiert und durch quantitative PCR mit oder ohne kompatible Erkrankung bestätigt.</p> <p>15. Testpersonen mit bekannter Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts innerhalb eines Jahres vor dem Screening.</p> <p>16. Personen mit einer Vorgeschichte von klinisch signifikanten thrombotischen Episoden und Personen mit aktiver peripherer Gefäßkrankheit.</p> <p>17. Patienten mit Protein C- und Protein S-Mangel</p> <p>18. Einsatz von Untersuchungsbeauftragten innerhalb von 4 Wochen nach Teilnahme.</p> <p>19. Bekannte Allergie/Empfindlichkeit gegen Imlifidase-Infusionen</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen:</u></p> <p>Patienten erhielten eine 15-minütige intravenöse Infusion von Imlifidase 0,24 mg/kg KG.</p> <p>Zur Verringerung des Risikos von Infusionsreaktionen wurde eine Prämedikation bestehend aus Methylprednisolon (Solumedrol) 40 mg IVP, Acetaminophen (Tylenol) 650 mg PO und Diphenhydramin (Benadryl) 150 mg PO verabreicht. Die Patienten erhielten außerdem prophylaktisch Antibiotika (Ciprofloxacin) und Alemtuzumab (Campath) 30 mg 4 Tage nach der Transplantation. Darüber hinaus wurden an den Tagen 1-4 hochdosierte Kortikosteroide verabreicht.</p> <p>Unabhängig vom CMV-Status erhielten die Patienten 6 Monate lang stationär intravenöses Ganciclovir und ambulant Valganciclovir, wobei die Dosis an die Nierenfunktion angepasst wurde. Die Pilzprophylaxe wurde mit Fluconazol 100 mg täglich über 1 Monat durchgeführt. Die Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii-Pneumonie wurde mit Trimethoprim 80 mg und Sulfamethoxazol 400 mg täglich über 12 Monate durchgeführt.</p> <p>Hochdosiertes IVIg (2 g/kg) wurde an den Tagen 14-21 (Patienten Nr. 401-414) oder 7-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14 (Patienten Nr. 415-417) nach der Transplantation verabreicht.</p> <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Patienten erhielten eine 15-minütige intravenöse Infusion von Imlifidase 0,24 mg/kg KG.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Studienziel:</u></p> <p>Das Gesamtziel dieser Studie bestand darin, den klinischen Nutzen und die Sicherheit und Verträglichkeit der Infusion von Imlifidase in einer klinisch relevanten Dosis bei hochimmunisierten Patienten vor der Transplantation zu untersuchen.</p> <p><u>Primäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der Wirksamkeit von Imlifidase bei der Eliminierung von DSAs in DSA- und Durchflusszytometrie CMX-positiven, hochimmunisierten Patienten - Bewertungen der Sicherheit von Imlifidase - Begrenzte Bewertungen der Transplantationswirksamkeit und Nierenfunktion. <p><u>Zusätzliche Studienziele:</u></p> <p>Zu den sekundären Zielen gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung, ob Imlifidase ABMR-Episoden und C4d-Ablagerungen bei HLA-inkompatiblen Nierentransplantationen bei hochimmunisierten Patienten verhindern oder signifikant (von 25 % auf 5 %) reduzieren kann - Beurteilung der Funktion von Allotransplantaten bis zu 6 Monate nach der Transplantation.
6	<p>Zielkriterien</p> <p>Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl und Niveau der DSAs vor der Transplantation - Anzahl und Höhe der DSA-Werte nach der Transplantation - Inzidenz von Allotransplantat-Abstoßungsreaktionen - Nierenfunktion durch Kreatinin-, eGFR- und Urinproteinmessungen - Auswertung der Biopsie-Pathologie - Sicherheitsparameter (UEs, Laborbewertungen, Vitalparameter, EKG) <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inzidenz der ABMR-Befunde am Ende der Studie (Protokollbiopsien) - Vorkommen von C4d-Ablagerungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Langzeit-Allotransplantat-Funktion (S-Kreatinin und eGFR) Sicherheitsendpunkte Siehe primäre Wirksamkeitsgrößen
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Für diese Phase I/II-Studie wurde keine formale Berechnung der Stichprobengröße durchgeführt. Etwa 20 Patienten, die aktiv behandelt wurden, wurden als ausreichend angesehen, um für die Zwecke dieser Studie angemessene Informationen zu liefern.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen Bias-Reduktion)	Die Studie hatte keinen Kontrollarm und war nicht randomisiert, da es unethisch und nicht möglich wäre, hoch HLA-immunisierte Patienten mit DSA(s) einer Placebo-Behandlung zuzuweisen. Alle Patienten erhielten die gleiche Dosis.
9	Verblindung	Dies war eine Open-Label-Studie. Alle Patienten erhielten die gleiche Behandlung.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p>Statistische Methoden</p> <p>In dieser Studie wurde kein formaler statistischer Hypothesentest durchgeführt. Alle Datenpräsentationen sind von deskriptiver Natur.</p> <p>Allen Patienten wurden 0,24 mg/kg KG verabreicht, und die Tabellen enthalten keine Gruppierung nach Dosis.</p> <p>Die numerischen Daten werden in zusammenfassenden Tabellen nach Patientenzahl, arithmetischem Mittel (geometrisches Mittel und Variationskoeffizient (CV), falls zutreffend), Median, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum dargestellt. Die kategorialen Daten werden nach Anzahl und Prozentsatz der Patienten sowie nach Anzahl der Ereignisse (falls zutreffend) dargestellt.</p> <p>Die Endpunkte werden grafisch als Box-Plots, Mittelwert-Profil-Plots, individuelle Profil-Plots oder Spaghetti-Plots dargestellt. Für Endpunkte, bei denen Profil- und Spaghetti-Plots die Daten am besten repräsentieren, werden zwei separate Plots erstellt, wobei die Zeitachse nur den Anfangsteil bzw. die gesamte Dauer umfasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Daten werden aufgelistet. Zusätzliche Datenbankparameter sind nicht enthalten. Die Auflistungen sind nach Patienten-ID, Parameter und Zeitpunkt sortiert.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Kontinuierliche Daten werden nach Dosis unter Verwendung von Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Kategorische Daten werden nach Dosis unter Verwendung der Anzahl und des Prozentsatzes der Patienten in jeder Kategorie zusammengefasst.</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p>SAB-HLA:</p> <p>Die SAB-HLA MFI-Messungen werden nach Patient und Zeitpunkt zusammengefasst und in Listenform dargestellt. Positive SAB-HLA sind definiert als Antikörper mit Vordosis-MFI-Werten > 3.000. Die positiven SAB-HLAs werden zusammengefasst und in Box-Plots dargestellt.</p> <p>DSAs:</p> <p>Die DSAs werden nach Patient und Zeitpunkt zusammengefasst und als Listen dargestellt. Die DSAs werden grafisch als Streudiagramme (MFI versus Zeit) mit einem separaten Diagramm für jeden Patienten und jede DSA mit einem separaten Symbol, aber ohne Verbindungslinien dargestellt.</p> <p>Inzidenz von Allotransplantat-Abstoßungen:</p> <p>Abstoßungsepisoden von Allotransplantaten werden nach Patient aufgelistet</p> <p>Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen:</p> <p>Die Nierenfunktionsstörung wird nach Patient aufgelistet und charakterisiert.</p> <p>Inzidenz von Proteinurie:</p> <p>Proteinurie wird nach Patient aufgelistet und charakterisiert.</p> <p>Sicherheitsparameter (UEs, Laborbewertungen, Vitalparameter, EKG):</p> <p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <p>Die UEs wurden nach der neuesten Version (Version 12.1) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Alle Daten sind thematisch geordnet. Bei der Behandlung entstehende UEs werden in zusammenfassenden Tabellen dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für UEs, die als nicht behandlungsnotwendig definiert sind, werden getrennte Datenaufstellungen bereitgestellt.</p> <p>Überblick über während der Behandlung neu auftretende unerwünschte Ereignisse:</p> <p>Es wird eine zusammenfassende Tabelle über die während der Behandlung neu auftretenden UEs vorgelegt, die für jedes AE die Anzahl der Personen, die ein AE melden, den Prozentsatz der Personen mit einem AE und die Anzahl der gemeldeten Ereignisse für die folgenden Kategorien enthält:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle UEs - Schwere unerwünschte Ereignisse - Schwere UEs - Drogenbedingte UEs - UEs, die zum Entzug führen - Todesfälle <p>Arzneimittel-bezogene UEs wurden definiert als Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes in einer möglichen oder wahrscheinlichen Beziehung zum IMP stehen.</p> <p>Inzidenz der während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse:</p> <p>Es wurden zusammenfassende Tabellen für die Inzidenz von während der Behandlung auftretender UEs nach Organklasse (SOC) des MedDRA-Systems und bevorzugtem Begriff (PT) erstellt, in denen die Anzahl der Patienten, die ein AE melden, der Prozentsatz der Patienten (%) mit einem AE und die Anzahl der gemeldeten Ereignisse dargestellt werden. Es wurden zusammenfassende Tabellen erstellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle bei der Behandlung auftretenden AE - UEs nach Kausalität - UEs nach Intensität - ADRs nach Intensität <p>Fehlende Werte wurden als fehlend behandelt, mit Ausnahme von Kausalität, Intensität, Schwere und Ergebnis eines AE, bei dessen Auftreten ein "Worst-Case"-Ansatz gewählt wurde. Wenn also die Kausalität fehlte, wurde das AE als mit dem IMP in Verbindung stehend betrachtet, wenn die Intensität fehlte, wurde die Intensität des AE als schwerwiegend angesehen, wenn die Schwere fehlte, wurde das AE als SAE betrachtet, und wenn das Ergebnis fehlte und kein Datum des Ergebnisses vorhanden war,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde das Ergebnis als "noch nicht wiederhergestellt" betrachtet.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Todesfälle und andere bedeutende unerwünschte Ereignisse:</p> <p>Für SUEs, Todesfälle und andere bedeutende unerwünschte Ereignisse wurden getrennte Listen erstellt.</p> <p>Vitalzeichen:</p> <p>Vitalzeichen werden zusammengefasst und nach Themen aufgelistet.</p> <p>EKG:</p> <p>Alle EKG-Daten werden für jedes Thema aufgelistet. Darüber hinaus werden die EKGs nach Einschätzung des Prüfarztes in "normal", "abnormal, nicht klinisch signifikant" oder "abnormal, klinisch signifikant" kategorisiert und nach Behandlung zusammengefasst.</p> <p>Klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse:</p> <p>Die Parameter der klinischen Chemie und Hämatologie werden auf die gleiche Weise dargestellt wie die Parameter der Vitalparameter. Die klinisch-chemischen Parameter werden ebenfalls in Box-Plots dargestellt. Urinanalyse-Parameter werden nach Dosisgruppe und Besuch zusammengefasst.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Inzidenz Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktionen am Ende der Studie:</p> <p>Das Vorhandensein von ABMR bei der Protokollbiopsie am Ende des Studienbesuchs wird nach Patient aufgelistet und charakterisiert.</p> <p>Langzeit-Allotransplantat-Funktion:</p> <p>Die Allotransplantat-Nierenfunktion (S-Kreatinin und eGFR) am Ende der Studie (6 Monate) wird nach Patient bewertet und aufgelistet.</p> <p><u>Weitere Auswertungen:</u></p> <p>Pharmakokinetik:</p> <p>Die PK-Analysen wurden von Hansa Medical AB durchgeführt. Die PK-Parameter wurden mit der Software WinNonLin (Pharsight) berechnet. Plasmakonzentrationswerte unter LLOQ und fehlende Werte (z.B. es wurde keine Blutprobe entnommen oder kein Wert bei der Analyse erhalten) wurden von der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse ausgeschlossen. Offensichtliche nicht-physiologische Plasmakonzentrationen wurden vor der PK-Modellierung ausgeschlossen.</p> <p>Die $t_{1/2}$ der Imlifidase wurde anhand der Serumkonzentrations-Zeit-Daten der Imlifidase geschätzt.</p> <p>Für die PK-Modellierung und auf den einzelnen Plots der Serumkonzentration über die Zeit wurden tatsächliche Probenahmezeitpunkte relativ zur Dosierung verwendet.</p> <p>Die PK-Parameter werden mit Anzahl der Messungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, geometrischem Mittel und % CV auf dem geometrischen Mittel dargestellt.</p> <p>Pharmakodynamisches Profil:</p> <p>Spaltung und Erholung von IgG wurden in zusammenfassenden Tabellen nach Zeitpunkten aufgezeichnet und werden grafisch als mittleres Profil über die Zeit und als Spaghetti-Profil-Plots dargestellt.</p> <p>Profil der Immunogenität:</p> <p>Das Immunogenitätsprofil der Imlifidase, wie es durch die Messung der ADA bewertet wird, wird in zusammenfassenden Tabellen dargestellt und grafisch als Box-Plots dargestellt.</p> <p>Zwischenanalysen und Datenüberwachung:</p> <p>Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Analyse der Population</p> <p>Handhabung fehlender Daten</p> <p>Fehlende Daten wurden im Allgemeinen nicht unterstellt oder auf andere Weise bereinigt.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Behandlungsphase Siehe Abbildung 8
13	Aufnahme / Rekrutierung	Studiendauer 180 ± 30 Tage
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p>Männer und Frauen waren gleichmäßig auf die Patienten verteilt. Alle bis auf 3 Personen waren kaukasischer Herkunft.</p> <p>Baseline Antikörperstatus:</p> <p>Donor-spezifische Antikörper:</p> <p>Die Patienten hatten vor der Medikamentengabe zwischen 1 und 12</p>

		<p>identifizierte Antikörper gegen Spender-HLA mit mittleren MFI-Werten von 300-11835 und maximalen MFI-Werten von 426-21971. Jedoch erfüllten nicht alle die Anforderung eines MFI-Wertes > 2.000, um als Donor-spezifischer Antikörper definiert zu werden. 15 der 17 Patienten hatten zwischen 1 und 5 DSAs mit einem MFI-Wert > 2.000, und 1 der übrigen Patienten hatte 2 mit MFI-Werten von 1888 und 1711.</p> <p>Kreuzprobe: Bei allen Patienten wurden vor der Medikamentengabe auf B- und T-Zell-FCXM nach Pronasebehandlung getestet. 6 Testpersonen waren sowohl beim B-Zell- als auch beim T-Zell-FCXM positiv, 8 Testpersonen waren nur beim B-Zell-FCXM positiv, während 3 Testpersonen bei beiden negativ waren.</p> <p>cPRA: Die HLA-Typisierung wurde sowohl für den Empfänger als auch für den Spender durchgeführt. Die HLA-Typisierung von Spender und Empfänger wurde von den lokalen Krankenhauslabors durchgeführt. cPRA wurde mit Hilfe des vom OPTN gehosteten Rechners berechnet (https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/all-ocation-calculators/cpracalculator/). Bei einem MFI-Cut-off von 2.000 hatten alle Patienten eine cPRA > 80 % und die Erhöhung des akzeptierten MFI-Levels auf 3000 änderte nur 1 Proband auf < 80 % (78,7 %).</p> <p>Anamnese: Alle 17 Versuchspersonen in der FAS hatten eine Krankengeschichte, von denen eine beträchtliche Anzahl mit der zugrunde liegenden Ursache der Nierenerkrankung in Zusammenhang stand, darunter 11 Versuchspersonen mit früheren Nierentransplantationen, von denen sich 2 Patienten zwei Nierentransplantationen unterzogen hatten. Die Gesamtdauer der Dialyse vor der Transplantation lag in dieser Studie zwischen 1,4 und 24,3 Jahren.</p> <p>Abgesehen von Erkrankungen der Nieren und Harnwege, die alle Patienten umfassten, waren Gefäßerkrankungen (meist Hypertonie), endokrine Erkrankungen sowie Störungen des Blutes und des Lymphsystems die am häufigsten auftretenden SOCs, die bei 94 %, 59 % bzw. 53 % der Patienten angegeben wurden.</p> <p>Begleitende Medikation:</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle 17 Patienten in der FAS erhielten begleitende Medikation im Zusammenhang mit der Grunderkrankung, einschließlich einer Behandlung vor der Transplantation zur Verringerung des Risikos einer Infusionsreaktion und einer antiinfektösen und immunsuppressiven Behandlung nach der Transplantation.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<p>27 Patienten durchliefen das Eingangsscreening, und 17 Patienten wurden dosiert. Alle Patienten erhielten 0,24 mg/kg KG.</p> <p>15 der 17 Testpersonen schlossen die Studie ab, d.h. sie wurden nach 6 Monaten untersucht, während 1 Testperson freiwillig aus der Studie ausschied und 1 Testperson nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung stand.</p> <p>Alle 17 Versuchspersonen wurden in die FAS- und Sicherheitsdatensätze aufgenommen. Es kam zu keiner größeren Protokollverletzung, die die Daten ungültig machen würde, und dieselben 17 Personen wurden in den FAS- und PK-Analysesatz sowie in den Sicherheitsanalysesatz aufgenommen.</p>
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Endpunkt Donor-spezifische Antikörper (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2): Die MFI-Werte nahmen nach der Imlifidase-Behandlung rasch ab, und 6 sowie 24 Stunden nach der Verabreichung wiesen alle DSA für alle bis auf 1 Patient MFI-Werte < 2.000 auf.</p> <p>Am Ende der Studie, 6 Monate nach der Imlifidase-Behandlung und Transplantation wiesen 7 der 14 Patienten mit Transplantation und Bewertung keine DSA mit MFI > 2.000 auf.</p> <p>Endpunkt Kreuzproben-Konversion (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3): Alle 7 analysierten Patienten zeigten nach der Imlifidase-Behandlung eine negative Kreuzprobe.</p> <p>Endpunkt Transplantatüberleben (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4) : 9 Ereignisse von Abstoßungsreaktionen wurden als unerwünschte Ereignisse bei 8 Patienten gemeldet, darunter ein hyperakute</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IgM-vermittelte Abstoßung, die zu einem Transplantatverlust führte. Eine Abstoßungsreaktion war als akute/aktive AMR und CMR klassifiziert und eine weitere Abstoßungsreaktion wurde als chronische AMR und CMR klassifiziert, während die übrigen als zellvermittelte Abstoßungsreaktionen identifiziert wurden.</p> <p>Endpunkt Nierenfunktion (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5):</p> <p>Der individuelle eGFR-Wert stieg bei den Patienten von allgemein sehr niedrigen Werten auf einen Mittelwert von 49 ml/min/1,73 m² nach 3 Wochen an, mit einer großen Spannweite an Werten (10-157 mg/ml/1,73 m²).</p>
18	Zusätzliche Analysen	<p>Pharmakodynamik:</p> <p>IgG wird durch Imlifidase in zwei Schritten gespalten, wobei der erste Schnitt eine der schweren Ketten vom Fc-Teil trennt und so genanntes einzelgespaltenes IgG (scIgG) erzeugt, und der zweite Schnitt die andere schwere Kette vom Fc-Teil trennt und so ein F(ab')₂-Fragment und ein Fc-Fragment erzeugt. Das IgG wurde nach Verabreichung von 0,24 mg/kg KG Imlifidase schnell gespalten. Der Gehalt an kombiniertem intaktem und einfach gespaltenem IgG war 6 Stunden nach IV-Verabreichung mit ca. 10 % (geometrisches Mittel) deutlich reduziert, und 24 Stunden nach Verabreichung waren weniger als 5 % (geometrisches Mittel) des IgG-Pools übrig. Die SDS-PAGE-Analyse ergab, dass dieses Restsignal von scIgG herrührte. Am 7. Tag war das IgG im Allgemeinen immer noch sehr niedrig. Der am 7. Tag beobachtete Anstieg und der starke Anstieg am 14. Tag waren auf die Verabreichung von IVIg zurückzuführen, am 14. Tag bei 14 Patienten und am 7. Tag bei 3 Patienten.</p> <p>Die SDS-PAGE-Analyse ergab, dass die volle Wirkung innerhalb von 24 Stunden bei 16 der 17 Patienten erreicht wurde, d.h. das IgG wurde vollständig in F(ab')₂- und Fc-Fragmente gespalten, wobei der letzte Proband eine Mischung aus scIgG und F(ab')₂ ohne intaktes IgG zeigte.</p> <p>Pharmakokinetik:</p> <p>Alle Imlifidase-Konzentrationswerte, mit Ausnahme eines nicht-physiologischen 6-Stunden-Wertes, wurden in die PK-Berechnungen einbezogen. Das Zeit-Konzentrationsprofil der Imlifidase war mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem 2-Kompartiment-Modell mit einer Verteilungsphase mit einer kurzen harmonischen mittleren Halbwertszeit, 4,1 Stunden, und einer Eliminationsphase mit einer längeren harmonischen mittleren Halbwertszeit, 71 Stunden, gut angepasst. Die nicht-kompartimentale Analyse ergab einen geometrischen mittleren Abstand von 1,5 (CV = 74 %) mL/h/kg und ein geometrisches mittleres Verteilungsvolumen von 0,17 (CV = 54 %) L/kg. Die erste Probe zur Analyse der Imlifidasekonzentration wurde nach 60 Minuten, d.h. 45 Minuten nach Infusionsende, entnommen. Die gemessenen C_{max}- und t_{max}-Werte stellen daher nicht die wahren C_{max}- und t_{max}-Werte dar. Die mittlere Konzentration der Imlifidase 1 Stunde nach Beginn der Infusion betrug 3,7 µg/mL.</p> <p>Wechselwirkungen von Medikamenten und Medikamenten-Krankheits-Interaktionen:</p> <p>Wechselwirkungen von Medikamenten und Medikamenten-Krankheits-Interaktionen wurden nicht spezifisch untersucht.</p>
19	Unerwünschte Wirkungen (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6)	<p>Kurzzusammenfassung der unerwünschten Ereignisse:</p> <p>Alle 17 in die Studie eingeschlossenen Probanden berichteten über mindestens ein unerwünschtes Ereignis, was 128 UEs ergibt. 7 der 17 Patienten (41 %) berichteten über 9 schwerwiegende UEs, und 4 (24 %) der Probanden berichteten über 5 schwere UEs. Keiner der Probanden wurde wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie genommen, und keines der gemeldeten UEs wurde als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend betrachtet. Während der Studie traten keine Todesfälle auf.</p>
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

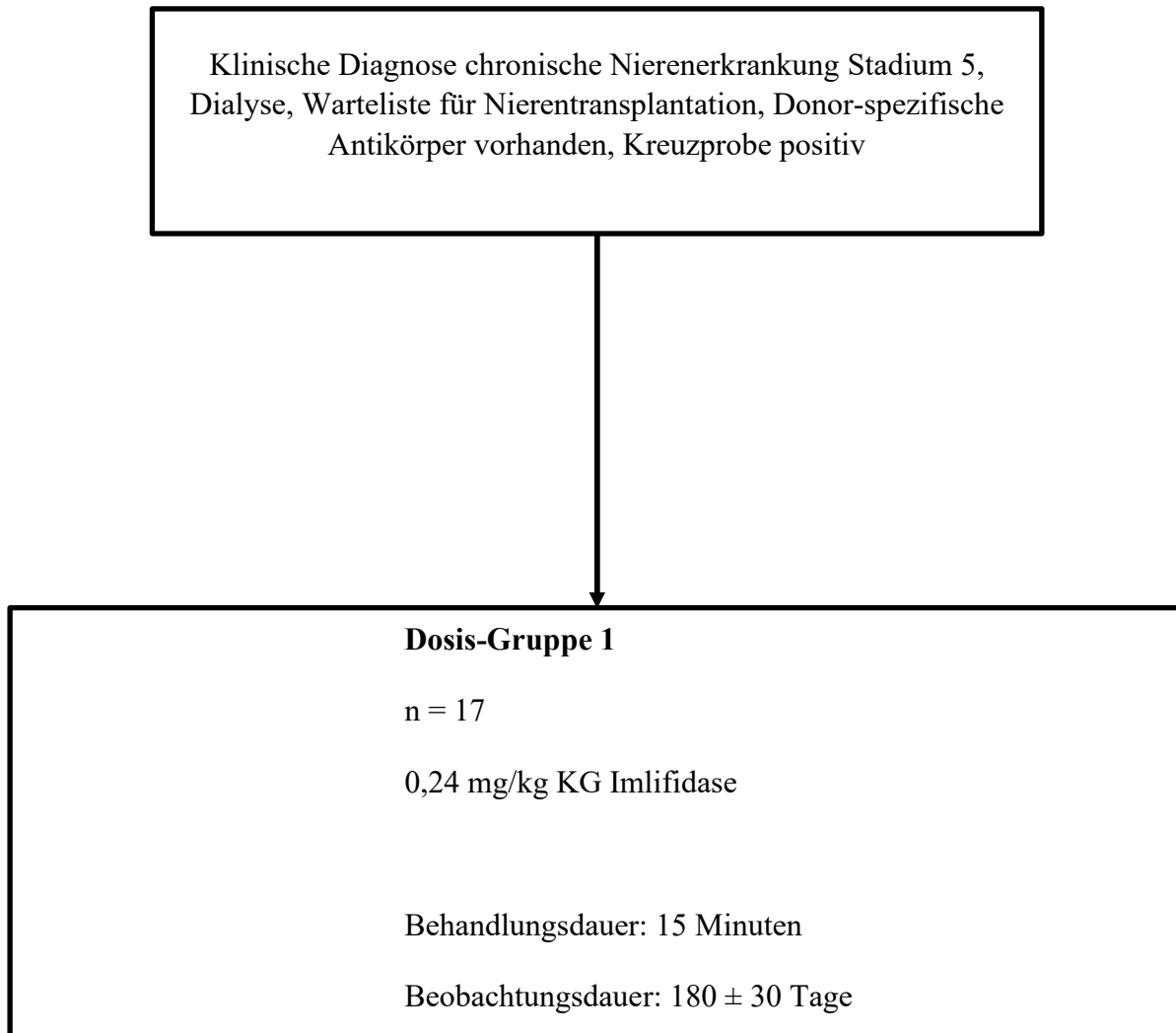


Abbildung 8: Flow-Chart Studie 14-HmedIdes-04

Studie 4:

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 15-HMED-IdeS-06

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	15-HMedIdeS-06 Eine Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von IdeS (IgG-Endopeptidase) zur Desensibilisierung von Transplantationspatienten mit einem positiven Kreuzprobe-Test Sponsor: Hansa Medical AB, Scheelevägen 22, 223 63 Lund, Sweden
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>In diese Studie wurden Nierentransplantationspatienten eingeschlossen, die sich zuvor erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich wäre. Patienten, bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich wäre, wurden definiert als Patienten, die in ein Desensibilisierungsprogramm aufgenommen worden waren, aber trotz der Möglichkeit einer Desensibilisierung und einer Paarspende innerhalb eines Jahres nicht transplantiert worden waren. Folglich haben diese Patienten heute einen der höchsten ungedeckten medizinischen Bedürfnisse bei der Transplantation.</p> <p>Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass eine Imlifidase-Behandlung das Potenzial hat, einen hochimmunisierten Patienten zu desensibilisieren und dadurch eine Transplantation zu ermöglichen und eine hyperakute AMR zu vermeiden.</p> <p>Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Imlifidase bei der Entfernung von DSAs und wandelte dadurch einen positiven CXM-Test in einen negativen um, wodurch die Transplantation dieser hochimmunisierten Patienten möglich wurde.</p> <p>Studie</p> <p>Es handelte sich um eine offene Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit der Imlifidase bei der Erstellung eines negativen CXM-Tests bei insgesamt 15-20 Patienten (7-13 Patienten mit lebenden Spendern und 7-13 Patienten mit einem verstorbenen Spender), die DSAs aufwiesen und bei ihrem verfügbaren lebenden oder verstorbenen Spender einen positiven CXM-Test hatten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden • Studiendauer • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p><u>Studienort</u></p> <p>Die Studie wurde an 5 Standorten in 3 Ländern durchgeführt. Die Hauptforscher waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stanley C. Jordan, MD, Professor, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA • Dr Niraj M. Desai, MD, FACS, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA • Robert A. Montgomery, MD, FACS, Professor, New York University School of Medicine, New York, USA • Tomas Lorant, MD, PhD, Associate Professor, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden • Christophe Legendre, MD, PhD, Professor, Hôpital Necker, Paris, France <p><u>Studiendauer</u></p> <p>180 Tage</p> <p><u>Rekrutierung</u></p> <p>Die Patienten wurden aus dem Pool hochimmunisierten Patienten rekrutiert, die an jedem Standort auf der Warteliste für eine Nierentransplantation standen.</p> <p>Die nachfolgend beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien basieren auf der Protokollversion 5.0 (anwendbar in den USA), Version 6.1 (anwendbar in Schweden) und 7.2 (anwendbar in Frankreich).</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich oder weiblich im Alter von 18-70 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung 2. Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen, die sich zuvor erfolglos einer Desensibilisierung unterzogen hatten oder bei denen eine wirksame Desensibilisierung höchst unwahrscheinlich war. Die Breite und Stärke der Immunisierung sagen eine extrem niedrige Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Desensibilisierung oder einer Lebendnieren-Spende voraus. <p>In Schweden zusätzlich:</p> <p>a. Erfüllung der Kriterien für die Aufnahme in das Scandia Transplant Acceptable Mismatch Program (STAMP):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>i) Auf der Warteliste für Transplantationen > 1 Jahr</p> <p>ii) HLA-Antikörperstatus mit PRA \geq 80 % basierend auf CDC und/oder Festphasentest</p> <p>iii) Bestätigung des HLA-Status durch zwei aufeinanderfolgende Proben über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten</p> <p>iv) nachgewiesene Reaktivität gegen HLA Klasse I oder II Antigene oder beide</p> <p>v) Letzte getestete Probe weniger als 3 Monate vor der Annahme entnommen</p> <p>b. Patienten mit einem medizinisch akzeptablen Lebendspender kamen in Frage, wenn sie die Kriterien erfüllten, um in das skandinavische Transplantations-Nierenaustauschprogramm (STEP) aufgenommen zu werden:</p> <p>i) Empfänger mit DSAs</p> <p>ii) Positive CXM zwischen Empfänger und Lebendspender</p> <p>In Frankreich zusätzlich:</p> <p>a. DSAs vorhanden</p> <p>b. MFI-Niveau von mindestens 3000</p> <p>2. Patienten mit einem lebenden oder verstorbenen (verstorbenen Spender in Frankreich nicht zutreffend) Spender mit positivem CXM-Test</p> <p>3. Die Patienten mussten in der Lage sein, die Einwilligung nach Aufklärung zu verstehen und zu unterzeichnen</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Vorherige Behandlung mit Imlifidase</p> <p>2. Frühere Hochdosis-IVIg-Behandlung (2 g/kg Körpergewicht) innerhalb von 28 Tagen vor der Imlifidase-Behandlung</p> <p>3. Stillende oder schwangere Frauen</p> <p>4. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit oder in der Lage waren, von der FDA zugelassene Formen der Empfängnisverhütung zu praktizieren (für Zentren in den USA).</p> <p>Europäische Zentren befolgten die von der EMAs Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) (2014-09-15) herausgegebenen Richtlinien wie folgt:</p> <p>a. Kombinierte (östrogen- und gestagenhaltige) hormonale Kontrazeption, die mit einer Hemmung des Eisprungs verbunden ist:</p> <p>i) Oral</p> <p>ii) Transdermal</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>i) Intravaginal</p> <p>b. Hormonelle Verhütung nur mit Progesteron, verbunden mit einer Hemmung des Eisprungs:</p> <p>i) Oral</p> <p>ii) Injizierbar</p> <p>c. Vasektomierter Partner, wenn dieser Partner der einzige Sexualpartner der Studienteilnehmerin ist und der vasektomierte Partner eine medizinische Beurteilung des Operationserfolges erhalten hat</p> <p>In Frankreich zusätzlich: Männer, die nicht bereit waren, vom ersten Tag der Behandlung bis mindestens 14 Tage nach der letzten Behandlungsdosis Doppelbarriere-Verhütung zu verwenden</p> <p>5. HIV-positive Patienten</p> <p>6. Schweden: Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion (positiv HBVsAg, HBVcAb oder HBVeAg/DNA) oder HCV-Infektion (positiv Anti-HCV [EIA] und bestätigend HCV [RIBA]) getestet wurden</p> <p>Frankreich: Patienten, die innerhalb eines Jahres vor der Einschreibung positiv auf HBV-Infektion (positives HBVsAg, HBVcAb oder HBVeAg/DNA) oder HCV-Infektion (positiver Anti-HCV [EIA] und bestätigendes HCV [RIBA]) getestet wurden</p> <p>USA: Patienten mit klinischen Anzeichen einer HBV- oder HCV-Infektion</p> <p>7. Patienten mit aktiver Tuberkulose</p> <p>8. Ein signifikant abnormales allgemeines Serumscreening-Laborergebnis nach dem Urteil des Prüfarztes. Das Hämoglobin konnte nicht <6,0 g/dL sein. Labor-Sicherheitsergebnisse innerhalb von 3 Tagen vor dem Screening konnten verwendet werden</p> <p>9. Schwere andere Erkrankungen, die eine Behandlung und engmaschige Überwachung erfordern, z.B. Herzinsuffizienz > New York Heart Association Grad 3, instabile Koronarerkrankung oder sauerstoffabhängige chronisch obstruktive Lungenerkrankung</p> <p>10. Personen, die als nicht in der Lage angesehen werden, das Protokoll einzuhalten</p> <p>11. Schweden: Patienten mit aktiver CMV- oder EBV-Infektion gemäß der Definition der CMV-spezifischen Serologie (IgG oder IgM) und bestätigt durch quantitative PCR mit oder ohne kompatible Erkrankung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Frankreich: Patienten mit aktiver CMV- oder EBV-Infektion gemäß der Definition der CMV-spezifischen Serologie (IgG oder IgM) und durch quantitative PCR bestätigt</p> <p>USA: Patienten mit klinischen Anzeichen einer CMV- oder EBV-Infektion</p> <p>12. Patienten mit einer Anamnese größerer thrombotischer Ereignisse, Patienten mit aktiver peripherer vaskulärer Krankheit oder Patienten mit nachweislich hyperkoagulierbaren Erkrankungen</p> <p>13. Die Patienten sollten innerhalb von 4 Halbwertszeiten (oder ähnlich) keine Prüfpräparate erhalten haben.</p> <p>14. Bekannte Allergie/Empfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des IMP</p> <p>15. Patienten, die einen lebenden Spender hatten und positiv auf ImmunoCAP Anti-Imlifidase-IgE getestet wurden</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen:</u></p> <p>Die Imlifidase wurde als IV-Infusion über mindestens 15 Minuten mit einer Spritze oder einem Infusionsbeutel, einer Infusionspumpe und einem Partikelfilter verabreicht. Die Patienten erhielten am Tag 0 eine Dosis von 0,25 mg/kg KG Imlifidase. Wenn sie als sicher erachtet wurde und der gewünschte Effekt nach der ersten Dosis nicht erreicht wurde (negativer CXM-Test), konnte innerhalb von 2 Tagen nach der ersten Infusion eine weitere Imlifidase-Infusion verabreicht werden.</p> <p>Vor der Verabreichung von Imlifidase wurden die Patienten mit Glukokortikoiden und Antihistaminika vorbehandelt. Darüber hinaus wurden die Patienten mit IVIg, Rituximab (Anti-CD20-Antikörper), prophylaktischen Antibiotika, Immunsuppressiva und, falls indiziert, mit ATGAM oder Alemtuzumab (Anti-CD52-Antikörper) behandelt.</p> <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Die Imlifidase wurde als IV-Infusion über mindestens 15 Minuten mit einer Spritze oder einem Infusionsbeutel, einer Infusionspumpe und einem Partikelfilter verabreicht. Die Patienten erhielten am Tag 0 eine Dosis von 0,25 mg/kg KG Imlifidase. Wenn sie als sicher erachtet wurde und der gewünschte Effekt nach der ersten Dosis nicht erreicht wurde (negativer CXM-Test), konnte innerhalb von 2 Tagen nach der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p>ersten Infusion eine weitere Imlifidase-Infusion verabreicht werden.</p> <p><u>Studienziel:</u> <u>Primäre Studienziele:</u> Das primäre Ziel war es, die Wirksamkeit von Imlifidase bei der Erstellung eines negativen CXM-Tests zu beurteilen. <u>Zusätzliche Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der DSA-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten (vor der Dosis, 2, 6, 24 und 48 Stunden und Tage 7, 14, 21, 28, 64, 90, 120 und 180) nach der Imlifidase-Behandlung - Bestimmung der Zeit bis zur Erstellung eines negativen CDC CXM-Tests (in Frankreich nicht anwendbar) - Bestimmung der Zeit bis zur Erstellung eines negativen FACS-CXM-Tests - Bewertung von Sicherheitsparametern (UEs, klinische Labortests, Vitalparameter und EKGs) nach der Imlifidase-Behandlung bis zum Tag 180 - Überwachung der Nierenfunktion nach einer Imlifidase-Behandlung, bewertet durch Filtration (eGFR), Kreatinin und Proteinurie - Erstellung des PK-Profiles der Imlifidase - Erstellung des PD-Profiles der Imlifidase (Spaltung und Rückgewinnung von IgG) - Erstellung des Immunogenitätsprofils der Imlifidase (ADA)
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u> Der primäre Endpunkt war die Wirksamkeit, definiert als die Fähigkeit der Imlifidase, innerhalb von 24 Stunden nach der Imlifidase-Dosierung einen negativen CXM-Test zu erstellen. Bei jedem Patienten war der primäre Endpunkt erreicht, wenn mindestens ein Assay vor der Verabreichung positiv war und der letzte Assay innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung negativ war</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DSA-Werte vor der Dosis und 2, 6, 24 und 48 Stunden und Tage 7, 14, 21, 28, 64, 90, 120 und 180 nach der Imlifidase-Behandlung - Zeit bis zur Erstellung eines negativen CDC CXM-Tests (in Frankreich nicht anwendbar) - Zeit bis zur Erstellung eines negativen FACS-CXM-Tests

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Sicherheitsparameter (UEs, klinische Labortests, Vitalparameter und EKGs)</p> <p>- Nierenfunktion nach Imlifidasebehandlung bewertet durch Filtration (eGFR), Kreatinin und Proteinurie bis zu 180 Tage nach der Behandlung</p> <p>- PK-Profil der Imlifidase bis zum 14. Tag</p> <p>- PD-Profil der Imlifidase (Spaltung und Rückgewinnung von IgG) bis zum Tag 180 nach der Imlifidase</p> <p>- Immunogenitätsprofil der Imlifidase durch Messung der ADA</p> <p>Sicherheitsendpunkte Siehe sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p>
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Für diese Studie wurde keine formale Berechnung der Stichprobengröße durchgeführt. Aufgrund der Art des primären Endpunkts der Studie wurde erwartet, dass die Daten von 15-20 Patienten ausreichen sollten, um die Ziele der Studie zu erreichen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen Bias-Reduktion)	Diese Studie war eine offene, einarmige Studie, daher wurde keine Randomisierung durchgeführt.
9	Verblindung	Für hochimmunisierte Patienten gibt es keine verfügbare Behandlung für einen Kontrollarm, weshalb die Studie eine offene, einarmige Studie war.
10	<p>Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p>Statistische Methoden</p> <p>Es wurde kein formaler statistischer Hypothesentest durchgeführt. Alle Darstellungen der Daten sind deskriptiver Natur.</p> <p>Im Allgemeinen werden kontinuierliche Daten in zusammenfassenden Tabellen nach Patientenzahl, arithmetischem Mittel (geometrisches Mittel und CV %, falls zutreffend), Median, SD, Minimum und Maximum dargestellt. Kategorische Daten werden nach Anzahl und Prozentsatz der Patienten sowie nach Anzahl der Ereignisse (falls zutreffend) dargestellt.</p> <p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde definiert als die Fähigkeit der Imlifidase, innerhalb von 24 Stunden nach der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verabreichung einen negativen CXM-Test zu erstellen.</p> <p>Die Ergebnisse der CXM vor der Dosierung lagen für alle Patienten vor, und mindestens ein CXM-Ergebnis nach der Dosierung lag für alle Patienten vor. Für jeden der CXM-Tests (FACS B-Zelle, FACS T-Zelle, amplifizierte und nicht-amplifizierte Analysen von CDC B-Zellen und CDC T-Zellen und virtuell) werden tabellarische Zusammenfassungen nach Zeitpunkten vorgelegt.</p> <p>Für jeden Patienten wurde eine Gesamtantwort als positiv definiert, wenn mindestens ein Test bei der Vordosierung positiv war und der letzte Test innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung negativ war. Die Gesamtreaktion wird in zusammenfassenden Tabellen dargestellt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>DSA</p> <p>Die MFI-Werte für DSAs werden nach Patient und Zeitpunkt zusammengefasst und für jeden Patienten separat als Streudiagramme (MFI versus Zeit) grafisch dargestellt.</p> <p>SAB-HLA</p> <p>Positive SAB-HLA wurden definiert als Vordosierungen von über 3.000 MFI. Die SAB-HLAs werden nach Patient, positiv (ja/nein) und spenderspezifischen SAB-HLAs aufgelistet. Die positiven SAB-HLAs werden zusammengefasst und in Box-Plots dargestellt.</p> <p>Zeit bis zum negativen CXM</p> <p>Die Zeit bis zur Erstellung eines negativen CXM wurde aufgrund vieler fehlender Werte zwischen Vordosis und 24 Stunden nicht berechnet. Alle CXM-Daten werden aufgelistet.</p> <p>Nierenfunktion</p> <p>Die Nierenfunktion nach der Imlifidasebehandlung wurde durch Nierenbiopsien am Tag 180, eGFR, Plasmakreatinin und Proteinurie bis 180 Tage nach der Behandlung beurteilt</p> <p>Die eGFR wurde berechnet, wie in der MDRD-Gleichung [33] beschrieben: $eGFR (mL/min/1,73 m^2) = 175 \times (s\text{-Kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,212 \text{ bei Afroamerikanern})$</p> <p>Diese Variablen werden zusammen mit den Tests des Sicherheitslabors vorgestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pharmakokinetik</p> <p>Die Serumarzneimittelkonzentrationen werden in zusammenfassenden Tabellen nach Zeitpunkt und Anzahl der Dosen dargestellt und grafisch als Mittelwert-Profil-Plots und als Spaghetti-Plots dargestellt.</p> <p>Die PK-Analyse der Serumkonzentrationsdaten für Imlifidase wurde bei Hansa Medical durchgeführt. Die tatsächlichen Probenahmezeiten wurden für die Parameterberechnungen verwendet, die mit WinNonlin Version 8 durchgeführt wurden. Die Konzentrationszeit-Rohdaten und PK-Parameter wurden für jeden Patienten berechnet.</p> <p>In früheren klinischen Studien mit Imlifidase wurde ein offenes 2-Kompartiment-Modell gefunden, das die Daten am besten beschreibt. Das Modell kann durch die Modellparameter V (Volumen des zentralen Kompartiments), K₂₁, Alpha und Beta beschrieben werden. Ein ähnlicher Ansatz wurde auch bei dieser Studie angewandt, und aus den Modellparametern wurden nicht-kompartimentale Parameter als sekundäre Parameter durch Standard-PK-Gleichungen berechnet, einschließlich, wo möglich, AUC, der Alpha (Verteilung) t_{1/2}, der Beta (Terminal) t_{1/2}, CL, V_{ss} und Vz. Darüber hinaus wurden C_{max} und T_{max} direkt aus den Konzentrationsdaten ermittelt.</p> <p>Die PK-Parameter werden in zusammenfassenden Tabellen dargestellt. Zusätzlich zu den zusammenfassenden Standardmaßen wird t_{1/2} durch den harmonischen Mittelwert beschrieben.</p> <p>Imlifidasewerte <LLOQ (LLOQ = 0,10 µg/mL) werden als 0,5×LLOQ für zusammenfassende Tabellen und Abbildungen dargestellt.</p> <p>Pharmakodynamisches Profil</p> <p>Spaltung und Erholung von IgG wurden in zusammenfassenden Tabellen nach Zeitpunkt und Anzahl der Dosen aufgezeichnet und werden grafisch als mittleres Profil über die Zeit und als Spaghetti-Profil-Plots dargestellt.</p> <p>Die IgG-Spaltwerte werden in zusammenfassenden Tabellen nach Zeitpunkt und Anzahl der Dosen dargestellt.</p> <p>Profil der Immunogenität</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Immunogenitätsprofil der Imlifidase, wie es durch die Messung der ADA bewertet wird, wird in zusammenfassenden Tabellen dargestellt und grafisch als Box-Plot dargestellt.</p> <p><u>Andere Auswertungen:</u></p> <p>cPRA-Werte werden unter Verwendung der unverdünnten Kategorien < 8 0%, 80 % - 95 %, 95 – 98 %, 98 % (97,51 % - 98,50 %), 99 % (98,51 % - 99,50 %), 100 % (99,51 % - 100 %) zusammengefasst. Zusätzlich werden die verdünnten und unverdünnten cPRA-Werte gegen die verschiedenen Cut-off-Werte für inakzeptable HLA geplottet.</p> <p><u>Analyse der Population</u></p> <p><u>Handhabung fehlender Daten</u></p> <p>Fehlende Daten wurden im Allgemeinen nicht unterstellt oder auf andere Weise bereinigt.</p> <p><u>Anbieter</u></p> <p>Die angewandten statistischen Methoden sind in der SAP-Version 1.0 vom 13. Juli 2018 ausführlich beschrieben.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Siehe Abbildung 9</p> <p><u>Behandlungsphase</u></p> <p>Da es wichtig war, dass die PK-Probenahme so nahe wie möglich am geplanten Zeitpunkt erfolgte, konnten andere, zur gleichen Zeit geplante Untersuchungen vor diesem Zeitpunkt eingeleitet und Untersuchungen vor der Verabreichung der Dosis bis zu 60 Minuten vor der Verabreichung durchgeführt werden.</p> <p>Die Priorität für die exakte Zeitplanung der Proben zu jedem Zeitpunkt war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blutproben für PK und PD - Proben für DSA, CDC und FACS CXM - Vitalzeichen - Proben aus dem Sicherheitslabor - Zusätzliche Laborproben
13	Aufnahme / Rekrutierung	<p><u>Studiendauer</u></p> <p>180 Tage</p>
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p>Von den 19 eingeschriebenen Patienten waren 6 weiblich und 13 männlich. Das mittlere (SD) Alter betrug 39,1 (10,8) Jahre</p>

		<p>und der mittlere (SD) BMI lag bei 24,6 (4,5) kg/m².</p> <p><u>Baseline-Antikörper-Status</u></p> <p>Baseline-Kreuzproben-Tests Alle Patienten hatten mindestens einen positiven CXM-Test bei der Vordosierung.</p> <p>Positive HLA-Antikörper bei Studienbeginn Alle Patienten wiesen zu Studienbeginn positive HLA-Antikörper (definiert als SAB-HLA-Antikörper mit einem MFI > 3.000) auf. Nach einer 10-fachen Verdünnung betrug der mediane MFI für die positiven HLA-Antikörper bei 10 Patienten immer noch > 3.000 MFI, und bei 3 Patienten betrug der mediane MFI-Wert nach einer 100-fachen Verdünnung immer noch > 3.000.</p> <p>Nach einer 100-fachen Verdünnung wurden bei 14 der Patienten maximale MFI-Werte > 3.000 und bei 9 dieser Patienten maximale MFI-Werte > 17.000 festgestellt.</p> <p>Baseline berechnete PRA Die meisten Patienten waren hochimmunisiert (definiert als eine cPRA über 80 %). Bei MFI 2.000 hatten 16 Patienten eine cPRA von über 80 %, 13 Patienten eine cPRA von über 95 % und 11 Patienten eine cPRA von 100 %.</p> <p><u>Informationen zum Spender</u></p> <p>Spendertyp Von den 18 transplantierten Patienten erhielten 13 Patienten eine Niere von einem verstorbenen Spender und 5 Patienten erhielten eine Niere von einem lebenden Spender. Bei den Transplantationen mit Lebendspendern erhielten 2 Patienten einen Spender von einem Verwandten und 3 Patienten waren nicht mit dem Spender verwandt. Die Kaltischämiezeit bei Transplantationen von verstorbenen Spendern lag zwischen etwa 9 Stunden und 46 Stunden.</p> <p>Blutgruppe Bei 2 Patienten war die Blutgruppe des Empfängers nicht mit der Blutgruppe des Spenders identisch; alle Transplantate waren jedoch ABO-kompatibel.</p> <p>Krankengeschichte und Begleiterkrankungen Alle Patienten hatten eine medizinische Vorgeschichte und Begleiterkrankungen. Die häufigsten Ereignisse waren innerhalb der SOCs Erkrankungen der Nieren und</p>
--	--	--

		<p>Harnwege (35 Ereignisse bei 18 [94,7 %] Patienten), Gefäßerkrankungen (25 Ereignisse bei 16 [84,2 %] Patienten), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (22 Ereignisse bei 16 [84,2 %] Patienten), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (36 Ereignisse bei 13 [68,4 %] Patienten) und endokrine Erkrankungen (16 Ereignisse bei 13 [68,4 %] Patienten). Die am häufigsten berichteten PTs waren Hypertonie (14 Ereignisse bei 14 [73,7 %] Patienten) und Anämie (13 Ereignisse bei 12 [63,2 %] Patienten). Zu den am häufigsten berichteten Begriffen innerhalb der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege gehörten chronische Nierenerkrankung (10 Ereignisse bei 10 [52,6 %] Patienten), Niereninsuffizienz (5 Ereignisse bei 3 [15,8 %] Patienten) und fokale segmentale Glomerulosklerose (2 Ereignisse bei 2 [10,5 %] Patienten). Über die Ursache des Nierenversagens wurde bei 17 Patienten mit verschiedenen zugrunde liegenden Ursachen berichtet.</p> <p>Alle Patienten hatten eine chirurgische Vorgeschichte, die häufigste PT war die Operation einer arteriovenösen Fistel (10 Ereignisse bei 9 Patienten [47,4 %]).</p> <p>Frühere Geschichte der Nierenerkrankung</p> <p>Vorgeschichte der Nierentransplantation und Dialyse</p> <p>Von den 19 Patienten in der SAS hatten 17 Patienten (89,5 %) eine oder mehrere frühere Nierentransplantationen. Zwei Patienten hatten 3 vorherige Transplantationen, 6 Patienten hatten 2 vorherige Transplantationen und 9 Patienten hatten 1 vorherige Nierentransplantation. Frühere Nierentransplantationen wurden zwischen 1987 und 2013 durchgeführt.</p> <p>Die Dauer der Dialyse nach früheren Transplantationen reichte von 244 Tagen bis zu 6906 Tagen. Es wurde berichtet, dass 2 der 17 Patienten mit früheren Transplantationen seit der historischen Transplantation nicht mehr an der Dialyse teilgenommen hatten. Die beiden Patienten ohne vorherige Transplantation waren 274 Tage bzw. 8172 Tage an der Dialyse gewesen.</p> <p>Bei den 6 Patienten, bei denen die Tage auf einer Transplantationswarteliste angegeben wurden, reichte die Anzahl der Tage auf der Warteliste von 88 Tagen bis 4806 Tagen.</p> <p>Vorherige Desensibilisierung</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorherige Desensibilisierungsversuche mit anderen Methoden waren bei 5 Patienten vor dem Einschluss in diese Studie durchgeführt worden. Die Versuche waren zwischen etwa 2 Monaten und bis zu 52 Monaten vor der aktuellen Studie durchgeführt worden. Die zuvor verabreichten Desensibilisierungsmedikamente waren IVIg und Rituximab (3 Patienten), IVIg und Tocilizumab (1 Patient) und Tocilizumab allein (1 Patient).</p> <p>Historische PRA-Spitzenwerte</p> <p>Historische PRA-Spitzenwerte waren für 16 Patienten verfügbar. Die maximalen historischen cPRA-Werte lagen bei allen Patienten über 80 %, und 7 Patienten hatten einen historischen cPRA-Maximalwert von 100 %.</p>
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<p>Insgesamt wurden 21 Patienten untersucht und 19 Patienten in diese Studie aufgenommen. Von diesen schlossen 16 Patienten die Studie ab und bei 3 Patienten wurde die Untersuchung vor dem letzten Studienbesuch abgebrochen.</p> <p>Die SAS umfasste alle rekrutierten Patienten, denen eine beliebige Menge Imlifidase verabreicht wurde. Die FAS schloss alle Patienten ein, denen eine beliebige Menge Imlifidase verabreicht wurde und für die Daten zur Wirksamkeit nach der Verabreichung vorlagen. Alle 19 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden in die SAS und die FAS eingeschlossen.</p> <p>Ein Patient, der aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion weniger als 25 % der geplanten Dosis erhielt, wurde am ersten Tag aufgrund einer AE ausgeschlossen und hatte später als zwei Stunden nach der Behandlung keine Wirksamkeitsbeurteilung; dieser Patient wurde daher aus dem PP-Set ausgeschlossen. Die beiden anderen abgesetzten Patienten wurden 101 bzw. 191 Tage nach der Behandlung abgesetzt, verfügten über Daten nach der Behandlung und wurden in das PP-Set aufgenommen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Endpunkt Donor-spezifische Antikörper (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2): Nach der Verabreichung von Imlifidase gingen die DSA rasch zurück und bei 11 Patienten waren alle DSA 2 Stunden nach der Dosierung < 3.000. Am Ende der Studie (Tag 180 bzw. Tag 120 und Tag 64 bei 2 Patienten ohne Daten am Tag 180) lagen alle DSA-Werte bei 11 Patienten bei unter 3000.</p> <p>Endpunkt Kreuzproben-Konversion (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3): Von 19 analysierten Patienten wurde bei 17 Patienten (89,5 %) die positive Kreuzprobe in eine negative Kreuzprobe umgewandelt, während bei 2 Patienten (10,5 %) die Kreuzprobe nicht umgewandelt wurde.</p> <p>Endpunkt Transplantatüberleben (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4) : Während der Studie wurde ein Fall einer gemischten zellulären und humoralen akuten Abstoßung als schwerwiegendes UE bei einem Patienten gemeldet. Von den 11 Patienten mit auswertbaren Biopsien wurde eine als subklinische aktive AMR (Patient 301), zwei als subklinische aktive chronische AMR (Patienten 202 und 402) und eine als subklinische Borderline-CMR (Patient 305) bestätigt.</p> <p>Endpunkt Nierenfunktion (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5): Nach 6 Monaten hatten 4 Patienten eine eGFR > 60 ml/min/1,73 m², 11 Patienten hatten eine eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² und 2 Patienten hatten eine eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Bei einem dieser Patienten (#102) galt das Transplantat nach der Messung am Tag 120 als verloren.</p>
18	Zusätzliche Analysen	
19	Unerwünschte Wirkungen (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6)	<p>Kurzzusammenfassung der unerwünschten Ereignisse: Alle exponierten Patienten erlebten mindestens 1 UE, und insgesamt wurden 237 UEs (Ereignisse mit Beginn bis zu 30 Tage nach der Behandlung) bei 19 Patienten berichtet. Während der Studie wurden von den 19 Patienten insgesamt 395 UEs berichtet. Die meisten berichteten UEs (132 UEs bei 19 Patienten) waren von moderater Intensität (CTCAE Grad 2), 53 UEs bei 15 Patienten waren mild (CTCAE Grad 1) und 50 UEs</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei 15 Patienten waren schwer (CTCAE Grad 3). Es wurden keine lebensbedrohlichen UEs gemeldet.</p> <p>18 schwerwiegende UEs wurden bei 13 Patienten gemeldet, und während der gesamten Studie wurden 41 SUEs bei 15 Patienten gemeldet. Nur 2 SUEs wurden als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (1 Abstoßungsreaktion und 1 infusionsbedingte Reaktion). Während der Studie wurden keine Todesfälle gemeldet, während ein schwerwiegendes UE (infusionsbedingte Reaktion mittlerer Intensität) zum Entzug der Studienmedikation und zum Abbruch der Studie durch den Patienten führte.</p>
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

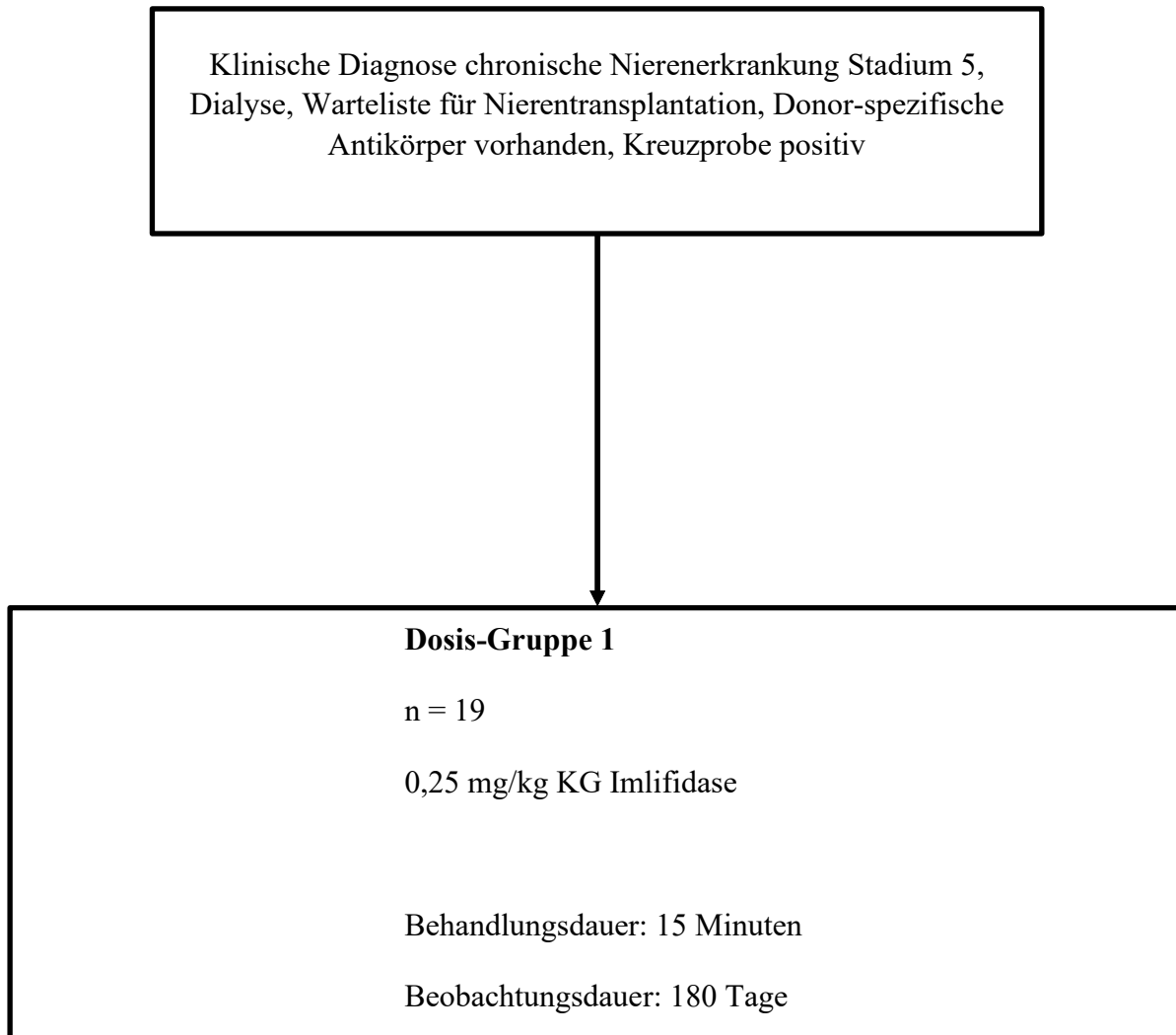


Abbildung 9: Flow-Chart Studie 15-HmedIdes-06

Studie 5:

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 17-HMED-IdeS-13

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	17-HMedIdeS-13 Eine retrospektive Studie zur Erfassung zusätzlicher Spender- und Empfängerdaten von Patienten, die vor der Nierentransplantation in zwei Phase-II-Studien mit HMED-Ides behandelt wurden Sponsor: Hansa Medical AB, Scheelevägen 22, P.O. Box 785, 220 07 Lund, Schweden
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>In der vorliegenden Studie handelt es sich bei der Zielpopulation um Patienten, die in einer der oben aufgeführten klinischen Studien mit Imlifidase dosiert und transplantiert wurden. Aus den Krankenakten der Patienten wurden klinische Daten wie Angaben zum Spender und zu den Spenderorganen, frühere Desensibilisierungsbehandlungen, Anzahl der Transplantationen und der Abstoßungsepisoden sowie der Zeitpunkt der Dialyse erhoben. Darüber hinaus wurden Labordaten wie die HLA-Typisierung von Spender und Empfänger, die HLA-Abweichungen, Daten zur Kreuzprobe von Band-T-Zellen, historische Spitzenwerte der PRA, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und die Ergebnisse der Nierenbiopsie gesammelt.</p> <p>Studie</p> <p>Es handelte es sich um eine retrospektive Studie, in der Daten von Personen gesammelt wurden, die an einer der beiden Studien 13-HMedIdeS-02 oder 13-HMedIdeS-03 teilgenommen hatten und vor einer Nierentransplantation Imlifidase erhielten. Zur Organisation der Datenerhebung wurde ein separates CRF entwickelt. Die Studien wurden an 2 Standorten in Schweden durchgeführt. Die Datenvariablen wurden aus Krankenakten, Ausdrucken von Laborlisten, Pathologieberichten oder anderen vordefinierten Quelldatendokumenten erhoben. Es wurden historische Daten und Daten vom Zeitpunkt der Verabreichung der Imlifidase bis zum Follow-up von 2 oder 6 Monaten in den klinischen Studien gesammelt.</p>
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden • Studiendauer • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p><u>Studienort</u> Uppsala, Schweden</p> <p><u>Studiendauer</u> 6 Monate</p> <p><u>Rekrutierung</u> In den Quellenstudien erhielten alle Patienten 1 oder 2 Imlifidase-Dosen. Die Patienten wurden nicht in Dosisgruppen randomisiert, sondern in die Dosisgruppe aufgenommen, die zum Zeitpunkt ihrer Behandlung untersucht wurde.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u> Die in die Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten die folgenden Kriterien: - Fähigkeit, eine Einverständniserklärung zu verstehen und bereit, diese zu unterzeichnen - Hatte sich einer Nierentransplantation unterzogen, nachdem er in 1 der Phase-II-Studien 13-HMedIdeS-02 und 13-HMedIdeS-03 eine Imlifidase-Behandlung erhalten hatte. Die in die Studie einbezogenen Lebendspender erfüllten das folgende Kriterium: - Fähigkeit, eine Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterzeichnen</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u> Nicht zutreffend.</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen:</u> Dies war eine retrospektive Studie, und es wurde keine Behandlung durchgeführt.</p> <p><u>Behandlungsdauer</u> Nicht zutreffend.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Studienziel:</u> Ziel dieser Studie war es, zusätzliche Daten über die Patienten und Spender bereitzustellen, um die Bewertung des Ergebnisses der Nierentransplantation bei diesen immunisierten Patienten zu unterstützen, die ohne eine Imlifidasebehandlung nur sehr begrenzte Chancen gehabt hätten, für eine Nierentransplantation in Frage zu kommen.</p> <p><u>Primäre Studienziele:</u> Das Hauptziel war die Sammlung zusätzlicher Daten von Spendern und Empfängern, die vor der Nierentransplantation mit Imlifidase behandelt wurden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Zusätzliche Studienziele:</u> n. a.
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u> 1. Historische Daten vor der Verabreichung der Imlifidase - Demographie und Krankengeschichte des Spenders - Einzelheiten zum Spenderorgan - Historische PRA-Spitzenwerte - Anzahl früherer Transplantationen - Zeit auf der Warteliste vor jeder Transplantation(en) - Dialysezeit vor der/den Transplantation(en) - Zahl der wegen HLA-Antikörper-Inkompatibilität abgelehnten Nierenspendeangebote - Anzahl, Dosis und Zeitpunkt von IVIg und anderen medizinischen Desensibilisierungsbehandlungen - Anzahl und Zeitpunkt der Plasmapheresesitzungen - Gründe für die Beurteilung der Unwählbarkeit der Desensibilisierung 2. Daten nach der Imlifidase-Verabreichung - Verfahren und Ergebnisse der Kreuzprobe zum Zeitpunkt der Transplantation - Nierenfunktion durch Serumkreatinin, Proteinurie und eGFR, DGF (Dauer und Anzahl der erforderlichen Dialysen) und Nierenbiopsieergebnisse nach Imlifidase-Gabe - Anzahl und Zeitpunkt der akuten AMR-Episoden - Anzahl und Zeitpunkt der Transplantatverluste <u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u> n. a. <u>Sicherheitsendpunkte</u>
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Die Stichprobengröße hing von der Anzahl der in den Quellenstudien eingeschlossenen Patienten (Empfänger) ab, die verfügbar waren und ihre informierte Zustimmung zur Teilnahme geben würden. Insgesamt wurden 11 Patienten einbezogen: 1 aus 13-HMedIdeS-02 und 10 aus 13-HMedIdeS-03.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen Bias-Reduktion)	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	<p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>In dieser Studie wurde kein formaler statistischer Hypothesentest durchgeführt. Alle Darstellungen der Daten sind deskriptiver Natur. Fehlende Daten wurden im Allgemeinen nicht unterstellt oder auf andere Weise bereinigt. Die Präsentation der Daten erfolgt im Allgemeinen in Form von Auflistungen, und es wird nur eine begrenzte Aggregation der Daten durchgeführt.</p> <p>Die numerischen Daten werden in zusammenfassenden Tabellen nach Anzahl der Patienten, arithmetischem Mittel und SD (geometrisches Mittel und CV, falls zutreffend), Median, Minimum und Maximum dargestellt. Die kategorialen Daten werden nach Anzahl und Prozentsatz der Patienten sowie nach Anzahl der Ereignisse (falls zutreffend) dargestellt.</p> <p>Alle Daten werden aufgelistet. Zusätzliche Datenbankparameter sind nicht enthalten. Die Auflistungen sind nach Studien-ID (d.h. der Ausgangsstudie, an der der Proband teilgenommen hat), Patienten-ID, Parameter und Zeitpunkt sortiert.</p> <p>Alle Präsentationen basieren auf allen eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p><u>Andere Auswertungen:</u></p> <p>cPRA-Werte vor Verabreichung der Imlifidase werden unter Verwendung der unverdünnten Kategorien < 80 %, 80 % - 95 %, 95 % - 98 %, 98 % (97,51 % - 98,50 %), 99 % (98,51 % - 99,50 %), > 99 % (99,51 % - 100 %) zusammengefasst.</p> <p>Zusätzlich werden die verdünnten und unverdünnten cPRA-Werte gegen die verschiedenen Cut-off-Werte abgetragen.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>In dieser retrospektiven Studie wurden nur UEs von Abstoßungsreaktionen erfasst.</p> <p><u>Andere Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Die Nierenfunktion während der ersten 2 Wochen nach der Imlifidase-Behandlung wurde anhand von Serum-Kreatinin- und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Proteinurie- und eGFR-Berechnungen beurteilt.</p> <p>Andere Endpunkte Die folgenden anderen Endpunkte sind aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begleitmedikation im Zusammenhang mit Abstoßungsepisoden - DGF - Abstoßungsreaktionen - Dauer der Dialyse vor der Imlifidase-Behandlung - Ergebnisse von Folge-Nierenbiopsien - Nierenbiopsie-Ergebnisse bei Patienten mit Abstoßungsepisoden <p>Analyse der Population</p> <p>Handhabung fehlender Daten Fehlende Daten wurden im Allgemeinen nicht unterstellt oder auf andere Weise bereinigt.</p> <p>Anbieter n. a.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Behandlungsphasen Nicht zutreffend.</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	<p>Studiendauer 6 Monate</p>
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p>Demographische und andere grundlegende Merkmale des Spenders</p> <p>Spender-Demographie Das Alter der Spender reichte von 22 bis 68 Jahren, mit einem Median von 56 Jahren. Der BMI schwankte zwischen 22,6 und 34,1 kg/m² mit einem Median von 26,6 kg/m². Die Verteilung zwischen den Geschlechtern war mit 5 Frauen und 6 Männern gleich.</p> <p>Krankengeschichte des Spenders Die Kreatininwerte reichten von 45 bis 119 µmol/l (Median 79 µmol/l) für verstorbene Spender und von 54 bis 82 µmol/l für lebende Spender. 3 der verstorbenen Spender hatten Serumkreatininwerte >100 µmol/l. Die eGFR-Werte reichten von 40,8 bis 173 mL/min/1,73m² (Median 68,6 mL/min/1,73m²) bei verstorbenen Spendern und von 81,0 bis 103 mL/min/1,73m² bei lebenden Spendern. 6 verstorbene Spender</p>

		<p>hatten eine Vorgeschichte von Bluthochdruck.</p> <p>Merkmale des Spenderorgans</p> <p>2 der Patienten erhielten Organe von lebenden Spendern, 1 mit dem Patienten verwandt und 1 nicht verwandt. Die anderen 9 erhielten Nieren, die nach dem Hirntod gespendet wurden. 3 der verstorbenen Spender erfüllten die Standardspenderkriterien.</p> <p>Die CIT reichte von 6 bis 21 Stunden, und 6 der Nieren (darunter alle mit CIT > 9 Stunden) wurden mittels maschineller Kälteperfusion gelagert.</p> <p>Nadelbiopsien wurden an 4 Nieren von verstorbenen Spendern entnommen</p> <p><u>Charakteristika der Patienten</u></p> <p>Frühere Transplantationsgeschichte</p> <p>5 der 11 Patienten hatten eine Vorgeschichte von früheren Transplantationen. Die Zeit seit früheren Transplantationen variierte zwischen 0,8 und 17,3 Jahren. Alle diese Patienten waren vor ihren früheren Transplantationen mit Dialyse behandelt worden, und die Dauer der Dialyse variierte zwischen 70 Tagen und 1968 Tagen.</p> <p>Die Gesamtzeit auf der Warteliste vor der Transplantation wurde für 10 Patienten erfasst und schwankte zwischen 128 Tagen und etwa 8 Jahren. Die Dauer der Dialyse vor der Studientransplantation schwankte zwischen 287 und 2795 Tagen (Median 491 Tage). Keiner der Patienten hatte vor der Operation eine Desensibilisierungsbehandlung vor der Transplantation erhalten.</p> <p>Tests zur Kreuzprobe</p> <p>Die Blutgruppen wurden vor der Verabreichung getestet und zwischen allen Patienten und Spendern abgestimmt.</p> <p>Sowohl bei den Empfängern als auch bei den Spendern wurde eine HLA-Typisierung durchgeführt und HLA-Kreuztests durchgeführt, bevor die Verabreichung von Imlifidase eine weitgehende Diskrepanz zwischen Spendern und Empfängern zeigte. Die Anzahl der HLA-Mismatches zwischen Spender und Empfänger (Gesamtzahl) lag zwischen 5 und 14 mit einem Median von 7.</p> <p>Die historischen PRA-Spitzenwerte wurden für die Empfänger bestimmt und als das höchste verfügbare Ergebnis definiert, unabhängig von Zelltyp und Analyseverfahren. Für die Bestimmung der PRA-Spitzenwerte für die Patienten an</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Standort 1 wurden die Analysen CDC B+/-, T+/- und FACS B+/-, T+/- verwendet. Für Patienten an Standort 2 lagen nur die Ergebnisse der FACS B+/-, T+/--Analyse vor. Die historischen PRA-Spitzenwerte reichten von 17 bis 100 %. 7 Personen hatten historische PRA-Spitzenwerte über 80 %.</p> <p>Berechnete PRA-Werte (cPRA)</p> <p>cPRA bei verschiedenen Cut-off-Werten wurden von Hansa Medical unter Verwendung des OPTN-Rechners für verschiedene MFI-Cut-off-Werte berechnet. Die Berechnungen basierten auf MFI-Werten von Anti-HLA-Antikörpern vor der Imlifidase-Gabe. 4 der 11 Patienten hatten einen cPRA-Wert von über 80 % bei einem MFI-Cut-off-Wert von 3.000, 2 davon > 98 %. 5 Testpersonen hatten Werte von ≥ 80 % bei einem MFI-Cut-off-Wert von 2.000.</p> <p>Gemäß der klinischen Praxis wird der DSA-MFI-Schnittwert für die Transplantation in den meisten Zentren als 2-3.000 angesehen. Nur 6 der Studienteilnehmer hatten eine cPRA unter 80 % bei einem MFI-Wert von 2 000.</p> <p>Vorherige und begleitende Medikation</p> <p>Vorherige IVIg und andere Desensibilisierungsbehandlungen</p> <p>1 Patient erhielt eine Desensibilisierungsbehandlung im Zusammenhang mit der ersten Transplantation des Patienten im Jahr 2009, etwa 7 Jahre vor der Imlifidase-Behandlung. Bei dieser ersten Transplantation erhielt die Versuchsperson 3 Wochen vor der Transplantation Mabthera und unmittelbar vor der Transplantation und 2 Mal in der ersten Woche nach der Transplantation Immunoabsorption.</p> <p>Begleitmedikation zur Behandlung von Transplantatabstoßung</p> <p>4 Patienten (2 an jedem Standort) hatten Abstoßungsreaktionen. Alle 4 Testpersonen erhielten eine Behandlung mit Glukokortikoiden, 3 Testpersonen wurden mit selektiven Immunsuppressiva (Eculizumab und Antithymozyten-Immunglobulin (Kaninchen)) und 2 Testpersonen wurden mit hochdosierten menschlichen Immunglobulinen behandelt. 3 Personen wurden ebenfalls mit Plasmapherese behandelt.</p>
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden,	n. a.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<p>11 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, 1 aus der Studie 13-HMedIdeS-02 und 10 aus der Studie 13-HMedIdeS-03. Der Versuchsperson in Studie 13-HMedIdeS-02 wurden 2×0,12 mg/kg KG Imlifidase verabreicht, 5 Versuchspersonen in Studie 13-HMedIdeS-03 erhielten Einzeldosen von 0,25 mg/kg KG, und 5 erhielten Einzeldosen von 0,50 mg/kg KG Imlifidase.</p> <p>1 Proband der Studie 13-HMedIdeS-03 hatte zuvor an der Studie 13-HMedIdeS-02 teilgenommen, bei der die Transplantation nicht im Studienprotokoll enthalten war.</p>
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Endpunkt Kreuzproben-Konversion (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3):</p> <p>2 Stunden nach der Imlifidase-Verabreichung wurden für alle Patienten negative Kreuzproben erzielt, bis auf einen Patienten, der während der gesamten 24-stündigen Testperiode positiv blieb.</p> <p>Endpunkt Transplantatüberleben (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4) :</p> <p>Keiner der Patienten erlitt während der Nachbeobachtungszeit einen Transplantatverlust, aber bei 4 der 11 Patienten (36 %) traten innerhalb von 4 Monaten nach der Transplantation insgesamt 7 vermutete Transplantat-Abstoßungsepisoden auf. Bei 3 der Patienten gab es jeweils 2 vermutete Abstoßungsepisoden und bei allen 4 Patienten wurde mindestens eine Abstoßungsperiode als SUE betrachtet. Außerdem wurde bei 3 Patienten (27 %) die AMR durch eine Biopsie bestätigt.</p>
18	Zusätzliche Analysen	n. a.
19	Unerwünschte Wirkungen	n. a.
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Da es sich bei der Studie 17-HMED-IdeS-13 um eine Beobachtungsstudie handelt, kann hier kein Flow-Chart für den Patientenfluss dargestellt werden.

Studie 6:

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 17-HMED-IdeS-14

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	17-HMedIdeS-14 Eine prospektive, beobachtende Langzeit-Follow-Up-Studie an Patienten, die vor der Nierentransplantation mit Imlifidase (IdeS) behandelt wurden Sponsor: Hansa Medical AB, Lund, Schweden
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>Der Grundgedanke des aktuellen Protokolls besteht darin, bei Personen, die nach Verabreichung einer Imlifidase eine Nierentransplantation erhalten haben, erweiterte Follow-Up-Daten zu erheben, um ein besseres Verständnis der langfristigen Ergebnisse für diese Personen zu erhalten. Es wurden Daten zum Überleben von Patient und Transplantat, zur Nierenfunktion, Komorbidität, zu DSA-Werten, zur Behandlung von DSA-Rückfällen, zur Lebensqualität und zu den Antikörperkonzentrationen gegen das Medikament gesammelt.</p> <p>Studie</p> <p>Prospektive, beobachtende Langzeit-Follow-Up-Studie an Patienten, die vor der Nierentransplantation mit Imlifidase (IdeS) behandelt wurden.</p>
Methoden		
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden Studiendauer Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p>Studienort</p> <p>Die prospektive Studie wurde in sechs Studienzentren durchgeführt:</p> <p>Uppsala University Hospital Sektionen för Transplantationskirurgi, VO kirurgi, Uppsala, Sweden</p> <p>Karolinska University Hospital Transplantationskirurgiska kliniken, Stockholm, Sweden</p> <p>Hospital Necker, Service de Néphrologie, Transplantation, Paris, France</p> <p>The Johns Hopkins Hospital, Department of Surgery, Division of Transplant Surgery, Baltimore, Maryland. U.S.A.</p> <p>Cedars-Sinai Medical Center, Comprehensive Transplant Center, Kidney Transplant Research, Los Angeles, California, U.S.A.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>New York University School of Medicine, Langone Transplant Institute, New York, New York, U.S.A.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Der Zeitrahmen der Nachsorge, 5 Jahre nach der Transplantation, wird bei dieser Art der Transplantationsnachsorge üblicherweise als Zeitraum verwendet. Die Patienten waren in dieser Zeit für 4 Besuche vorgesehen.</p> <p><u>Rekrutierung</u></p> <p>Patienten, die vor der Nierentransplantation Imlifidase erhalten haben, konnten in eine Feeder-Studie aufgenommen werden. Die Patienten wurden angesprochen, und es wurde eine informierte Zustimmung zur Teilnahme an der aktuellen Studie eingeholt. Je nach Bereitschaft zur Teilnahme konnten bis zu 46 Patienten aufgenommen werden.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnete informierte Zustimmung 2. Vorherige Behandlung mit Imlifidase, gefolgt von einer Nierentransplantation und Teilnahme an einer der folgenden klinischen Studien: 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 oder 15-HMedIdeS-06. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Personen, die als nicht in der Lage angesehen werden, das Protokoll einzuhalten 2. Unfähigkeit nach dem Urteil des Untersuchers, aus anderen Gründen an der Studie teilzunehmen
4	Intervention	<p>Alle für die Studie in Frage kommenden Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Studie informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung, bevor ein Studienverfahren durchgeführt wurde. Nachdem die informierte Einwilligung eingeholt worden war, konnten vor dem Studienbesuch Daten wie Informationen zum Transplantat- und Patientenüberleben gesammelt und in das CRF eingegeben werden.</p> <p>Einige Versuchspersonen führen nicht alle 4 Besuche durch, da der Studienbeginn nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem ersten Besuch der Versuchsperson(en) hätte stattfinden sollen.</p> <p><u>Interventionen:</u></p> <p>Die folgenden Aktivitäten und Beurteilungen wurden 1 Jahr (+/- 2 Monate), 2 Jahre (+/- 4 Monate), 3 Jahre (+/- 4 Monate) und 5 Jahre (+/- 6 Monate) nach der Imlifidasebehandlung durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde beim ersten Besuch für jedes Subjekt nach der Imlifidase-Behandlung durchgeführt. - Ausfüllen der Fragebögen zur Lebensqualität (EQ-5D-5L und KDQOL-SF) - Bewertung des Transplantatüberlebens - Erfassung des Patientenüberlebens (falls zutreffend, Datum und Todesursache) - Sicherheitslabortests - P-Kreatinin-, eGFR- und U-Proteinurie-Tests - DSA-Probenahme - ADA-Probenahme - BK-Virus-Probenahme - Komorbidität wie Infektionen, Malignität, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Ereignisse - Akute Ablehnungsepisoden (klassifiziert nach Banff-Scoring und DSA-Stufen) - Falls zutreffend, Informationen aus Standard-Behandlungs-Nierenbiopsie-Berichten - Behandlungen von DSA Rebound (PE, IVIg, Dialyse, andere) - Aktuelle immunsuppressive Behandlung - UEs, die durch das Studienverfahren oder einen klinisch signifikanten Sicherheitslaborwert verursacht werden <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Für jeden Patienten betrug die Studiendauer nicht mehr als 5 Jahre und 6 Monate nach der Imlifidase-Behandlung und Transplantation.</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Studienziel:</u></p> <p><u>Primäre Studienziele:</u></p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie war es, das Transplantat-Überleben bei Patienten zu untersuchen, die sich einer Nierentransplantation nach Imlifidase-Gabe unterzogen haben.</p> <p><u>Zusätzliche Studienziele:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zu den sekundären Zielen gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der langfristigen klinischen Ergebnisse transplantierte, mit Imlifidase behandelte Patienten in Bezug auf Überleben, Nierenfunktion, Komorbidität, Behandlungen und Lebensqualität. - Bewertung der Sicherheits-Blutproben bei transplantierten Personen, die mit Imlifidase behandelt wurden. - Beurteilung der Donor-spezifischen Antikörper (DSA) bei transplantierten Personen, die mit Imlifidase behandelt wurden. - Beurteilung der Immunogenität (Anti-Arzneimittel-Antikörper, ADA) bei transplantierten Personen, die mit Imlifidase behandelt wurden.
6	<p>Zielkriterien</p> <p>Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Bestimmung der Gesamtüberlebensdauer des Transplantats, definiert als Zeit von der Transplantation bis zum Verlust des Transplantats. Transplantatverlust wurde definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantationsektomie. Wenn die Dialyse zur Definition des Transplantatverlusts verwendet wurde, war das Datum des Transplantatverlusts der erste Tag der letzten laufenden Dialyseperiode, über die berichtet wurde.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>- Überleben der Patienten:</p> <p>Das Gesamtüberleben der Patienten ist definiert als die Zeit von der Transplantation bis zum Tod für jede beliebige Ursache. Gegebenenfalls wurden Informationen über Zeitpunkt und Todesursache aufgezeichnet.</p> <p>- Nierenfunktion:</p> <p>Die Nierenfunktion wurde mit P-Kreatinin bewertet und die geschätzte Filtrationsrate (eGFR) mit der MDRD/CKD-EPI-Formel berechnet (durchgeführt vom Sponsor). Proteinurie wurde mit Hilfe eines Peilstabes identifiziert. Die Proben wurden zu den im Flussdiagramm der Studie dargestellten Zeitpunkten entnommen.</p> <p>- Biopsie der Niere:</p> <p>Wenn aus irgendeinem Grund, zu irgendeinem Zeitpunkt, z.B. bei Verdacht auf Abstoßung, eine Standardtherapie-Nierenbiopsie durchgeführt wurde, wurden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Informationen gesammelt und in der CRF gespeichert.</p> <p>- Akute Abstoßungsepisoden: Es wurden Informationen über das Auftreten von akuten Abstoßungsepisoden nach der Banff-Klassifikation gesammelt.</p> <p>- Behandlung des DSA-Rückpralls: Es wurden Informationen über Behandlungen des DSA-Rückpralls aufgezeichnet (z.B. Dialyse, Plasmapherese und Medikamente).</p> <p>- Komorbidität: Es wurden Informationen über Komorbiditäten gesammelt, die medizinisch relevant und in den Krankenakten der Patienten registriert waren. Medizinisch relevante Komorbiditäten waren z.B. Infektionen, Malignität, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Ereignisse.</p> <p>- Donor-spezifische Antikörper (DSA): Proben für die Bestimmung von DSA wurden in LABScreen-Einzelantigen-HLA-Klasse I- und Klasse II-Assays analysiert. Die Assays ermöglichen die Bestimmung der mittleren Fluoreszenzintensität (MFI) von Antikörpern in Patientenserum, die auf ein Array von einzelnen, an Beads immobilisierten HLA reagieren. Die DSA-Analysen wurden zentral bei Hansa Biopharma AB, Lund, durchgeführt. Datum und Uhrzeit der Entnahme jeder Probe wurden auf dem Probenprotokoll und im CRF festgehalten. Proben für DSA wurden auch vom Krankenhauslabor zum Zeitpunkt einer akuten Abstoßungsperiode und bei der Biopsie analysiert. Die Ergebnisse wurden vom Untersucher ausgewertet und im CRF festgehalten.</p> <p>- Immunogenität durch Anti-Arzneimittel-Antikörper (ADA): Proben für die Bestimmung des Gehalts an Anti-Imlifidase-Antikörpern (ADA) im Serum wurden mit Hilfe einer maßgeschneiderten Imlifidase-ImmunoCAP-Analyse analysiert. Die Analysen wurden im Zentrallabor, Thermofisher Scientific, Immuno Diagnostics, Service Laboratory, Alleröd, Dänemark, durchgeführt.</p> <p>- Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Bei allen Besuchen wurden zwei Patientenfragebögen zur Beurteilung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. European Quality of Life-5 levels (EQ-5D-5L) und Kidney Disease Quality of Life Questionnaire-short form (KDQOL-SF). Bei der Verwaltung der Formulare wurden die individuellen Richtlinien für die Fragebögen befolgt.</p> <p>Der EQ-5D-5L-Indexwert wurde unter Verwendung des entsprechenden EQ-5D-5L-Übergangswertsatzes pro Land berechnet, wobei höhere Werte einer besseren Gesundheit entsprechen. Da für Schweden keine Indexscore-Werte existieren, wurden für Patienten aus Schweden Werte für Dänemark verwendet, um die Indexscores zu berechnen. Der Wert der visuellen Analogskala (VAS) wurde von 0-100 eingestuft, wobei höhere Werte einem besseren Gesundheitszustand entsprechen.</p> <p>Für KDQOL-SF wurden Scores verschiedener Subskalen nach dem Scoring-Programm KDQOL-36 berechnet. Die Werte für jedes Item wurden linear in einen Bereich von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Scores einer besseren Lebensqualität entsprachen.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Der Untersucher überprüfte die Ergebnisse der Sicherheitshämatologie und der klinischen Chemie und bewertete und dokumentierte, ob die Ergebnisse normal oder abnormal waren und ob abnormale Ergebnisse klinisch oder nicht klinisch signifikant waren. Für die Analysen wurde das örtliche Krankenhauslabor verwendet, und es wurden aktualisierte Laborzertifikate und Referenzbereiche gesammelt. Die Proben wurden zu den im Studienablaufplan angegebenen Zeiten entnommen.</p> <p>Es wurden nur unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Studienverfahren oder klinisch signifikanten Werten eines Sicherheitslabors erhoben. Wenn der Laborwert auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine Abstoßung oder ein natürliches Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen war, wurde er als AE berichtet.</p>
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	Da es sich um eine nicht-interventionelle Folgestudie handelte, wurden keine Power-Berechnungen zur Schätzung der Stichprobengröße durchgeführt. Alle Patienten, die an den ausgewählten früheren Imlifidase-Nierentransplantationsstudien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		teilgenommen haben, werden für die Aufnahme in diese Studie in Betracht gezogen. Es wurde davon ausgegangen, dass etwa 46 Patienten eingeschlossen werden könnten, obwohl die genaue Zahl von der Rekrutierung und den Abbruchzahlen der Patienten in laufenden und/oder ausgewählten klinischen Studien abhing.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen Bias-Reduktion)	
9	Verblindung	Für diese Studie nicht anwendbar.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p><u>Statistische Methoden</u></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben des Transplantats, wurde definiert als die Zeit von der Transplantation bis zum Verlust des Transplantats, bewertet nach 1, 2, 3 und 5 Jahren nach der ersten Dosis Imlifidase. Der Transplantatverlust wurde definiert als: Dauerhafte Rückkehr in die Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie. Wenn die Dialyse zur Definition von Transplantatverlust verwendet wurde, war das Datum des Transplantatverlusts der erste Tag der letzten laufenden Dialyseperiode, über die berichtet wurde.</p> <p>Der primäre Endpunkt wird mit der Kaplan-Meier-Überlebensmethode analysiert. Das Gesamtüberleben des Transplantats wird tabellarisch und grafisch mit 95 %-Konfidenzgrenzen dargestellt. Die primäre Analyse basiert auf Intervallen von 1 Jahr, aber die ersten jährlichen zusammenfassenden Analysen können auf kürzeren Intervallen basieren, die im Statistischen Analyseplan (SAP) definiert sind. Die folgenden Ereignisse wurden zum Zeitpunkt des Auftretens zensiert: Rücktritt von der Studie ohne Transplantatverlust, nicht durch Transplantatverlust verursachter Tod, Auswertungszeitpunkt (die jährlichen Auswertungen) und Ende der Studie ohne Transplantatverlust. Die Kaplan-Meier-Analyse ist in dieser Studie wegen des nicht-interventionellen Charakters der Studie nicht vergleichend. Daher gibt es keine formelle statistische Hypothese oder Prüfung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Gründe für den Transplantatverlust werden nach Zeit tabellarisch aufgelistet.</p> <p>Explorative Analysen zur Beurteilung des Einflusses des Alters und anderer Grundlinienmerkmale können im SAP definiert werden.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Transplantatverlust nicht todeszensiert</p> <p>Dieser Endpunkt wurde als primärer Endpunkt definiert, mit der Ausnahme, dass der Tod aus irgendeinem Grund ebenfalls als Transplantatverlust zählt und dieses Ereignis daher nicht zensiert wurde. Der Endpunkt wird analysiert und als primärer Endpunkt dargestellt.</p> <p>Überleben der Patienten</p> <p>Das Gesamtüberleben der Patienten wurde definiert als die Zeit von der Transplantation bis zum Tod für jede beliebige Ursache, bewertet nach 1, 2, 3 und 5 Jahren. Die Analyse entspricht dem primären Endpunkt. Folgende Ereignisse wurden zensiert: Rückzug aus der Studie, Zeitpunkt der Auswertung (die jährlichen Auswertungen) und Studienende.</p> <p>Funktion der Niere</p> <p>Die Nierenfunktion wird durch eGFR, P-Kreatinin und Proteinurie nach 1, 2, 3 und 5 Jahren beurteilt. Die Berechnung des eGFR ist im SAP beschrieben. Die drei Parameter sind tabellarisch zusammengefasst.</p> <p>Biopsie der Niere</p> <p>Wurden aus irgendeinem Grund, zu irgendeinem Zeitpunkt, z.B. bei Verdacht auf Abstoßungsreaktionen, Standard-Nierenbiopsien durchgeführt, wurden Informationen aus dem Nierenbiopsiebericht gesammelt. Die Daten werden tabellarisch zusammengefasst.</p> <p>Zahl der akuten Abstoßungsepisoden</p> <p>Die Anzahl der akuten Abstoßungsepisoden wird tabellarisch auf 1, 2, 3 und 5 Jahre nach der Banff-Klassifikation angegeben.</p> <p>DSA-Rückprall und Behandlung</p> <p>Die Behandlung des DSA-Rückpralls ist tabellarisch nach 1, 2, 3 und 5 Jahren und nach Behandlungsart zusammengefasst. Beispiele für Behandlungsarten sind Dialyseepisoden, Plasmapherese und Medikation. Die lokale DSA-Analyse wird ebenfalls ausgewertet und als DSA-Rückprall tabellarisch dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Komorbidität Medizinisch relevante Komorbiditäten waren z.B. Infektionen, Malignität, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Ereignisse. Diese Ereignisse werden nach Komorbiditätstypen mit 1, 2, 3 und 5 Jahren tabellarisch dargestellt.</p> <p>DSA-Ebenen Die zentrale Analyse der DSA-Niveaus wird von der SAB-HLA nach 1, 2, 3 und 5 Jahren ausgewertet. Die DSA-Niveaus werden tabellarisch zusammengefasst und grafisch dargestellt.</p> <p>BK-Virus Das Vorhandensein des BK-Virus ist tabellarisch für 1, 2, 3 und 5 Jahre angegeben.</p> <p>ADA Die ADA wird mittels Anti-Imlifidase-IgG nach 1, 2, 3 und 5 Jahren bewertet. Die Daten sind tabellarisch zusammengefasst.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität HR-QoL wird durch Patientenfragebögen EQ-5D-5L und KDQOL nach 1, 2, 3 und 5 Jahren ausgewertet. Die einzelnen Richtlinien für die Fragebögen wurden bei der Erstellung der tabellarischen Zusammenfassungen befolgt, deren Einzelheiten in den SAP.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse Es wurden nur unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Studienverfahren oder klinisch signifikanten Werten eines Sicherheitslabors erhoben. Wenn der Laborwert auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine Abstoßung oder ein natürliches Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen war, wurde er als AE berichtet. Wenn solche Ereignisse auftraten, wurden sie aufgelistet.</p> <p>Analyse von Sicherheitsvariablen Alle Labortests zur klinischen Sicherheit werden nach 1, 2, 3 und 5 Jahren tabellarisch aufgeführt.</p> <p>Analyse der Population Alle eingeschriebenen Fächer werden berücksichtigt. Die Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS) wird nach Feeder-Studie zusammengefasst. Darüber hinaus wird die Anzahl der Patienten, die sich aus der Studie zurückziehen, insgesamt, nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rückzugszeit, nach Rückzugsgrund und nach Feeder-Studie zusammengefasst.</p> <p><u>Handhabung fehlender Daten</u></p> <p>Nicht zutreffend.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Siehe Abbildung 10</p> <p><u>Behandlungsphase</u></p> <p>Die Disposition der Patienten spiegelt die Anzahl der Patienten wider, die bis zum Stichtag 30. September 2019 für diesen Statusbericht aufgenommen wurden. Es wird erwartet, dass später weitere Patienten aufgenommen werden. Patienten mit Transplantatverlust oder Tod nach dem Ende der Feeder-Studie, aber vor der Aufnahme in die aktuelle Studie, werden nach Genehmigung durch das jeweilige IEC/IRB in die FAS aufgenommen.</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	<p><u>Studiendauer</u></p> <p>Für jeden Patienten betrug die Studiendauer nicht mehr als 5 Jahre und 6 Monate nach der Imlifidase-Behandlung und Transplantation.</p>
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p><u>Demographie:</u></p> <p>Insgesamt verteilten sich Männer und Frauen gleichmäßig auf die eingeschriebenen Patienten. 13 der Patienten hatten in den Feeder-Studien eine verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion erfahren.</p> <p><u>Medizinische Vorgeschichte:</u></p> <p>14 der 29 eingeschriebenen Patienten mit einem Besuch berichteten über eine Komorbidität, wobei Harnwegsinfektionen (27 Fälle, die von 8 Patienten gemeldet wurden), Nasopharyngitis (9 Fälle, die von 3 Patienten gemeldet wurden), Infektionen der oberen Atemwege (4 Fälle, die von 4 Patienten gemeldet wurden) am häufigsten vorkamen. Zwei Versuchspersonen berichteten über 3 Urosepsis-Ereignisse, 1 Versuchsperson berichtete über 1 Sepsis-Ereignis und 1 Versuchsperson berichtete über 1 Pneumonie-Ereignis. 3 Testpersonen berichteten über Diabetes mellitus.</p> <p><u>Begleitende Medikation:</u></p> <p>Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt des ersten Besuchs mit mindestens 2 verschiedenen Immunsuppressiva behandelt. Ein Medikament, Tacrolimus, ein Calcineurin-Inhibitor, wurde allen Patienten verschrieben. Andere häufig verwendete</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikamente waren Kortikosteroide und Mycophenolat.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Alle 35 eingeschriebenen Patienten wurden in den FAS-Datensatz aufgenommen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Endpunkt Gesamtüberleben (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1):</p> <p>6 Monate nach der Transplantation waren alle 46 beobachteten Patienten (100 %) am Leben. Von den über einen Zeitraum zwischen einem und fünf Jahren beobachteten Patienten waren ebenfalls alle Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben. Zwischen 6 Monaten und 1 Jahr nach der Transplantation traten drei Todesfälle auf.</p> <p>Endpunkt Donor-spezifische Antikörper (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2):</p> <p>27 der eingeschlossenen Patienten hatten nach 6 Monaten eine DSA-Analyse, 14 (52 %) davon mit mindestens einem DSA mit $MFI \geq 2.000$ und 13 (48 %) ohne solche DSA. 16 Patienten wurden bisher 3 Jahre nach Verabreichung der Imlifidase analysiert, wobei zu diesem Zeitpunkt der Anteil der Patienten ohne jegliche DSA mit $MFI \geq 2.000$ auf 81 % (n = 13) gestiegen war.</p> <p>Endpunkt Transplantatüberleben (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4) :</p> <p>6 Monate nach der Nierentransplantation hatten 93 % der 46 für diesen Zeitraum analysierten Patienten ein funktionierendes Transplantat. Nach einem Jahr (n = 35) sowie nach zwei Jahren (n = 31) funktionierten 100 % der für diesen Zeitraum analysierten Transplantate. Nach drei Jahren (n = 20) war eine Transplantatüberlebensrate von 85 % zu verzeichnen, nach fünf Jahren (n = 1) eine Transplantatüberlebensrate von 100 %.</p> <p>Endpunkt Nierenfunktion (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.5):</p> <p>Am Ende der ursprünglichen Studien hatten 27 der 31 Patienten (87 %), die in die Studie mit funktioneller Niere und einer eGFR-Bewertung eingeschlossen waren, einen eGFR-Wert von ≥ 30 ml/min/1,73 m², 17 zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m² und 10 ≥ 60 ml/min/1,73 m², während 4 Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einen eGFR-Wert von < 30 ml/min/1,73 m ² hatten. Die Anteile der Patienten mit zufriedenstellender oder guter Nierenfunktion, d. h. eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² , verbesserten sich im Laufe der Zeit tendenziell.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Unerwünschte Wirkungen (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6)	<p>Kurzzusammenfassung der unerwünschten Ereignisse:</p> <p>Es wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.</p> <p>In der Studie wurde kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Drei Patienten verloren ihr Transplantat nach dem Ende der jeweiligen Feeder-Studie, aber vor der Aufnahme in die aktuelle Studie. Keiner dieser Patienten war aktiv an der Studie 14 beteiligt, wurde jedoch nach Genehmigung durch die jeweilige Ethikkommission/den institutionellen Prüfungsausschuss in die Studie aufgenommen.</p> <p>Drei Todesfälle sind nach dem Abschluss der Feeder-Studien aufgetreten. Keiner dieser Patienten war aktiv in die Studie 14 aufgenommen worden, sondern wurde nach Genehmigung der jeweiligen Ethikkommission/des institutionellen Überprüfungs-ausschusses in die Studie aufgenommen. Keiner der Todesfälle wurde als im Zusammenhang mit Imlifidase stehend betrachtet.</p>
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

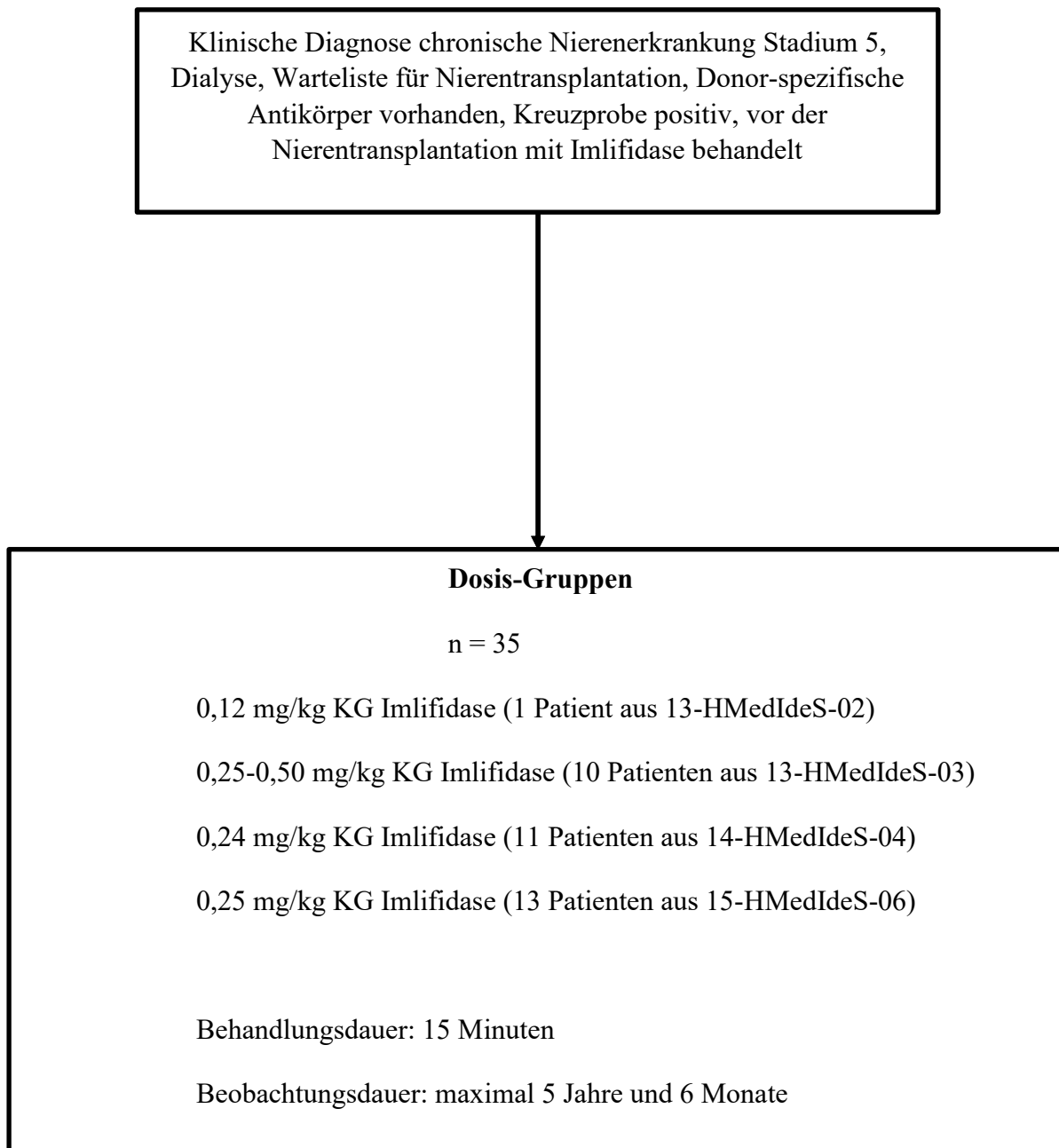


Abbildung 10: Flow-Chart Studie 17-HmedIdes-14

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 13-HMedIdeS-02

Studie: 13-HMedIdeS-02

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
13-HMedIdeS-02	13-HMedIdeS-02

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht verblindete Einarmstudien sind per se möglicherweise hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Kreuzproben-Konversion****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 13-HMedIdeS-03

Studie: 13-HMedIdeS-03

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
13-HMedIdeS-03	13-HMedIdeS-03

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht verblindete Einarmstudien sind per se möglicherweise hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: DSA****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kreuzproben-Konversion**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Transplantatüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nierenfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14-HMedIdeS-04

Studie: 14-HMedIdeS-04

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
14-HMedIdeS-04	14-HMedIdeS-04

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht verblindete Einarmstudien sind per se möglicherweise hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: DSA****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Transplantatüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nierenfunktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 15-HMedIdeS-06

Studie: 15-HMedIdeS-06

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
15-HMedIdeS-06	15-HMedIdeS-06

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht verblindete Einarmstudien sind per se möglicherweise hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: DSA****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kreuzproben-Konversion**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Transplantatüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nierenfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 17-HMedIdeS-13

Studie: 17-HMedIdeS-13

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
17-HMedIdeS-13	17-HMedIdeS-13

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht verblindete Einarmstudien sind per se möglicherweise hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: DSA

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Kreuzproben-Konversion**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Transplantatüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 17-HMedIdeS-14

Studie: 17-HMedIdeS-14

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
17-HMedIdeS-14	17-HMedIdeS-14

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei dieser Patientenpopulation war nicht durchführbar, da die potenziellen Kontrollbehandlungen bereits erfolglos versucht worden wären oder als höchst unwahrscheinlich für einen Erfolg beurteilt wurden. Daher handelte es sich bei den zugrundeliegenden Studien um einarmige Studien.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht verblindete Einarmstudien sind per se möglicherweise hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: DSA**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Transplantatüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nierenfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Verblindung bei der einarmigen Studie war ethisch nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
