

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Imlifidase

Datum der Veröffentlichung: 15. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	9
1 Fragestellung.....	10
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	11
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	11
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	12
2.3 Endpunkte.....	30
2.3.1 Mortalität.....	33
2.3.2 Morbidität.....	33
2.3.3 Lebensqualität	41
2.3.4 Sicherheit	41
2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	45
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	46
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	46
3.2 Mortalität	62
3.3 Morbidität	64
3.4 Lebensqualität	69
3.5 Sicherheit.....	70
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	83
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Imlifidase.....	83
4.2 Design und Methodik.....	84
4.3 Mortalität	87
4.4 Morbidität	89
4.5 Lebensqualität	91
4.6 Sicherheit.....	91
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	95
Referenzen	100

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	11
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06.....	13
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie 17-HMedldeS-14 (Feeder Studie).....	26
Tabelle 4:	Charakterisierung der Studie 17-HMedldeS-13.....	27
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention Imlifidase.....	28
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	31
Tabelle 7:	Allgemeine Angaben zu den Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06.....	46
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben zur Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 für die Teilpopulation mit der zulassungskonformen Dosierung (ED: 0,25 mg/kg) zum Datenschnitt vom 30 September 20219.....	48
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06.....	50
Tabelle 10:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 (Sicherheitspopulation).....	56
Tabelle 11:	Begleitmedikation mit einer Inzidenz ≥ 30 % in der 180-täglichen Beobachtungszeit der Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 bzw. der 64-tägigen Beobachtungszeit der Studie 13-HMedldeS-02 (Sicherheitspopulation).....	56
Tabelle 12:	Begleitmedikation mit einer Inzidenz ≥ 30 % während der Nachbeobachtungsphase der Studie 17-HMedldeS-14 pro Vorgängerstudie (Datenschnitt: 30 September 2019), FAS-Population.....	60
Tabelle 13:	Behandlung einer Abstoßungsreaktion, Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06.....	61
Tabelle 14:	Ergebnisse zum Mortalität für die Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 zum Studienende (Sicherheitspopulation).....	62
Tabelle 15:	Ergebnisse zur Mortalität für Studie 17-HMedldeS-14 und separat für die Vorgängerstudien (Datenschnitt: 30 September 2019) für die zulassungskonforme Dosierung von ED 0,25 mg/kg (FAS-Population).....	63
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Transplantatüberleben für Studie 17-HMedldeS-14 und separat für die Vorgängerstudien (FAS-Population) für die zulassungskonforme Dosierung (ED 0,25 mg/kg) Datenschnitt: 30 September 2019.....	65
Tabelle 17:	Ergebnisse zu biopsie-bestätigte aktue Abstoßungsreaktionen (kumulativ) für Studie 17-HMedldeS-14 und separat für die Vorgängerstudien für die zulassungskonforme Dosierung (FAS-Population) Datenschnitt: 30. September 2019.....	66
Tabelle 18:	Ergebnisse Nierenfunktion (eGFR-MDRD) zu Tag 180 (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) und ergänzend für die Studie 13-HMedldeS-02 zu Tag 64 nach Imlifidase-Gabe.....	67
Tabelle 19:	Ergebnisse zur Nierenfunktion (eGFR-MDRD) bis Jahr 5 nach Imlifidase-Gabe der Studie 17-HMedldeS-14 und separat für die Vorgängerstudien (FAS-Population); Datenschnitt: 30. September 2019.....	69

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE zu Tag 64 (13-HMedldeS-02) nach Imlifidase-Gabe	70
Tabelle 21: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE zu Tag 180 (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) nach Imlifidase-Gabe	70
Tabelle 22: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Teilpopulation mit der zulassungskonformen Dosierung (ED: 0,25 mg/kg) für Studie 17-HMedldeS-14 (Datenschnitt: 30. September 2019)	71
Tabelle 23: UE mit Inzidenz ≥ 10 % zu Tag 64 (13-HMedldeS-02) nach Imlifidase-Gabe	71
Tabelle 24: UE mit Inzidenz ≥ 10 % zu Tag 180 (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) nach Imlifidase-Gabe (Sicherheitspopulation).....	72
Tabelle 25: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % zu Tag 180 (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) nach Imlifidase-Gabe	76
Tabelle 26: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % zu Tag 180 (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) nach Imlifidase-Gabe (Sicherheitspopulation).....	79
Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06.....	96
Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 17-HMedldeS-14 und der zugehörigen Vorgängerstudien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06.....	97

Abkürzungsverzeichnis

ABMR	Antikörper vermittelte Rejektion (antibody mediated rejection)
AB0-kompatibel	Blutgruppenverträglichkeit
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (anti-drug antibodies)
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AMR	Antikörper vermittelte Abstoßungsreaktion
ASS	Acetylsalicylsäure
ATG-AM	Anti-Thymocyten-Globulin vom Pferd
BID	Bis in die (zweimal täglich)
BK	Humanes Polyomavirus 1
BMI	Body Mass Index
C4d	Spaltprodukt des Komplementproteins C4
CDC	Komplement-abhängige-Zytotoxizität
CDC	Chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMR	Zellvermittelte Abstoßungsreaktion (cell mediated rejection)
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
cPRA	Berechnete panel-reaktive Antikörper
CRF	Case Report Form/s
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CXM	Kreuzprobe
DGF	Dauer und Anzahl der erforderlichen Dialysen
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSA	Donor-spezifische(r) Antikörper
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
EAU-LL	European Association of Urology – Leitlinien
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECD	Extended Criteria Donors
ED	Einzeldosis
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

EIA	Enzymimmunoassay
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMEA	Bezeichnung für den Wirtschaftsraum Europa, Naher Osten, Afrika
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5	EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen
FACS	Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung
FAS	Full Analysis Set
g	Gramm
g/dl	Gramm pro Deziliter
g/L	Gramm pro Liter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde/n
HBcAb	Antikörper gegen das HBc-Antigen des Hepatitis-B-Virus
HBsAg	HBs-Antigen (Hüllprotein des Hepatitis-B-Virus)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBVcAb	Antikörper gegen das HBc-Antigen des Hepatitis-B-Virus
HBVeAg	HBe-Antigen (Protein des Hepatitis-B-Virus)
HBVsAg	HBs-Antigen (Hüllprotein des Hepatitis-B-Virus)
HCV	Hepatitis-C-Virus
Hgb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
i.v.	Intravenös
IdeS	IgG-degrading enzyme of Streptococcus pyogenes
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIg	Intravenöses Immunglobulin
IVP	Intravenöse Pyelographie
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Leitlinie
KDQOL-SF	Kidney Disease Quality of Life Questionnaire – short form

kg	Kilogramm
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LD	Living Donor/s
max	Maximum
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFI	Mittlere Fluoreszenzintensität
mg	Milligramm
min	Minute
min	Minimum
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NB	Nutzenbewertung
NYHA	New York Heart Association
p.o.	Per os (oral)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
p-CRP	p-Creaktives Protein
PD	Pharmakodynamisch
PK	Pharmakokinetisch
PP	Per Protocol
PRA	Panel-reaktive-Antikörper
PT	Preferred Terms
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
rATG	Anti-Thomocyten-Globulin vom Kaninchen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie/n
RIBA	Recombinant ImmunoBlot Assay
RNA	Ribonukleinsäure
SAB	Single Antigen Bead
SAP	Statistical Analysis Plan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
STAMP	ScandiaTransplant Acceptable Mismatch Program

STEP	Scandinavian Transplant Kidney Exchange Program
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	Treatment emergened adverse events
tgl	täglich
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UNOS	United Network for Organ Sharing
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	Working Cell Bank

Hintergrund

Imlifidase (Idefirix®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Imlifidase zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Imlifidase in seiner Sitzung am 08. Juni 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. März 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Juni 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Imlifidase (Ideferix®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen.

Imlifidase wird in einer empfohlenen einmaligen Dosierung von 0,25 mg/kg als 15-minütige Infusion innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation verabreicht. Bei Bedarf kann innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis verabreicht werden. Es erfolgte eine bedingte Zulassung seitens der EMA [28]. Es werden Daten von einer einarmigen prospektiven Studie (keine Angaben zur Studiennummer) bei hochsensibilisierten erwachsenen nierentransplantierten Personen mit positiver Kreuzprobe gegen die verfügbare Niere eines verstorbenen Spenders zur Untersuchung des Langzeittransplantatüberlebens bei Personen, die mit Imlifidase behandelt wurden, untersucht. Die Ergebnisse werden zu Dezember 2023 erwartet. Zusätzlich sollen Daten einer Studie (keine Angabe der Studiennummer) nach Zulassung zur Untersuchung der Wirksamkeit von Imlifidase hinsichtlich des 1-Jahres-Transplantatüberlebens, Nierenfunktion und Sicherheit von Imlifidase (inklusive Infusions-abhängige Reaktionen) gesammelt werden. Die Ergebnisse werden zu Dezember 2025 erwartet.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU ein- gereicht	Studie vom pU als rele- vant für Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für NB	Ausschlussgrund
<i>Studien zum Wirkstoff</i>				
13-HMedldeS-02 ^{1) 2)3)}	Ja	Ja	Ja	-
13-HMedldeS-03 ¹⁾⁴⁾	Ja	Ja	Ja	-
14-HMedldeS-04 ¹⁾⁵⁾⁶⁾	Ja	Ja	Ja	-
15-HMedldeS-06 ¹⁾⁷⁾⁸⁾	Ja	Ja	Ja	-
17-HMedldeS-13 ⁹⁾	Ja	Ja	Ja	-
17-HMedldeS-14 ¹⁰⁾	Ja	Ja	Ja	-
20-HMedldeS-19 ¹¹⁾	Nein	Nein	Nein	Das Studienende (Datum zum Erheben der Daten) ist für Dezember 2025 vorgesehen. Es wurden keine Interimsergebnisse eingereicht.
20-HMedldeS-20 ¹²⁾	Nein	Nein	Nein	Es wurden keine Interimsergebnisse eingereicht.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

²⁾ 13-HMedldeS-02: Offene, nicht-randomisierte Phasen-II-/Dosis-Wirkungs-Studie bei Personen mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 5, die dialysepflichtig sind und auf einer Warteliste für eine Nierentransplantation stehen, zur Untersuchung von Imlifidase in einer Dosierung von 0,12-0,50 mg/kg. Die Studiendauer betrug 64 Tage (± 7 Tage).

³⁾ Studie 13-HMedldeS-02 wird ergänzend dargestellt, da anders als in der Fachinformation beschrieben, Personen nicht unmittelbar ein Transplantatangebot erhalten mussten bei Gabe von Imlifidase. Gemäß EPAR wurden 2 Personen transplantiert. Die Beobachtungsdauer betrug im Gegensatz zu 180 Tagen, wie in Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06, nur 64 Tage. Da die Studie jedoch als zulassungsrelevant seitens der EMA definiert wird, wird die Studie ergänzend in die Nutzenbewertung aufgenommen.

⁴⁾ 13-HMedldeS-03: Offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von i.v. applizierten einmaligen Dosierungen (0,25/mg/kg, 0,5mg/kg) von Imlifidase bei nierentransplantierten Personen. Die Studiendauer betrug 180 Tage.

⁵⁾ 14-HMedldeS-04: Offene, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Imlifidase (0,24 mg/KG i.v. einmalig) und zur Eliminierung spenderspezifischer HLA_Antikörper (DSA) und zur Verhinderung Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktion nach der Transplantation bei hochgradig HLA-immunisierten Personen. Die Studiendauer betrug 180 Tage.

⁶⁾ Gemäß EPAR Hauptstudie.

⁷⁾ 15-HMedldeS-06: Offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Imlifidase zur Desensibilisierung von 15-20 Transplantationspatienten/innen mit einem positiven Kreuzprobenentest bei dem verfügbaren Lebend- oder verstorbenen Spender. Die Studiendauer betrug 180 Tage.

- ⁸⁾ Gemäß EPAR Hauptstudie.
- ⁹⁾ 17-HMedldeS-13: Eine retrospektive Studie zur Sammlung von zusätzlichen Spender- und Empfänger-Daten von Personen, die mit Imlifidase vor einer Nierentransplantation in zwei Phase-II-Studie (HMedldeS-02/03) behandelt wurden. Die Studiendauer betrug 180 Tage.
- ¹⁰⁾ 17-HMedldeS-14: Prospektive nicht-randomisierte Langzeitbeobachtungsstudie von Teilnehmenden, die vor einer Nierentransplantation Imlifidase erhalten haben. Die Studiendauer soll nicht mehr 5 Jahre und 6 Monate nach Transplantation betragen. Es wurde der Datenschnitt vom 30. September 2019 eingereicht.
- ¹¹⁾ 20-HMedldeS-19: Post-Zulassungswirksamkeitsstudie zur Untersuchung des 1-Jahres-Transplantatüberlebens, Nierenfunktion und Sicherheit von Imlifidase (inklusive Infusions-abhängige Reaktionen).
- ¹²⁾ 20-HMedldeS-20: Eine 5-Jahres-Extensions-Post-Authorisierungsstudie zur Untersuchung des Langzeit-Transplantatüberlebens in Personen, die eine Nierentransplantation nach Imlifidase-Gabe erhalten haben.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur Nutzenbewertung für Imlifidase wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Imlifidase [32]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [28,29]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 13-HMedldeS-02 [14,15,16,17,18]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 13-HMedldeS-03 [9,10,11,12,13]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 14-HMedldeS-04 [1,2,3,4,5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 15-HMedldeS-06 [6,7,8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 17-HMedldeS-13 [22,23,24]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 17-HMedldeS-14 [19,20,21]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Imlifidase basieren auf den Zulassungsstudien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Langzeitstudie 17-HMedldeS-14 und ergänzend die Informationen der retrospektiven Studie 17-HMedldeS-13 hier aufbereitet. Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 2-5 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06

Charakteristikum	Studie 13-HmedldeS-02	Studie 13-HmedldeS-03	Studie 14-HmedldeS-04	Studie 15-HmedldeS-06
Design	<p>Offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von intravenös verabreichter Imlifidase nach Verabreichung in vier Dosierungen (0,12 0,25, 0,50 und 1,0 mg/kg ein-/zweimal i.v. innerhalb von zwei Tagen) bei Personen mit chronischer Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen und auf der Warteliste für eine Nierentransplantation stehen. Ein Angebot zur Nierentransplantation war nicht Bestandteil der Studie.</p> <p>Es war eine Studiendauer von 64 Tage vorgesehen. Die Studie umfasste eine bis zu 28-tägige Screeningphase sowie die darauffolgende Studienphase.</p> <p>Das primäre Studienziel war ein Dosierungsschema zu finden, das bei der Mehrheit der Personen mit HLA-Antikörper, die für eine Transplantation als akzeptabel gilt.</p>	<p>Offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von i.v. applizierten einmaligen Dosierungen (0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg) von Imlifidase bei nierentransplantierten Personen. Personen erhielten am Tag 0 nach dem Screening sofern geeignet, das Prüfpräparat.</p> <p>Die Studiendauer betrug 180 Tage. Die Studie umfasste eine bis zu 28-tägige Screeningphase sowie die darauffolgende Studienphase.</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 des Prüfpräparats bewertet.</p>	<p>Offene, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Imlifidase (0,24 mg/kg i.v. einmalig), zur Eliminierung spenderspezifischer HLA-Antikörper (DSA) und zur Verhinderung Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktionen nach der Transplantation bei hochgradig HLA-immunisierten Personen. Personen erhielten am Tag 0 nach dem Screening sofern geeignet, das Prüfpräparat.</p> <p>Die Studiendauer soll 180 Tage betragen.</p> <p>Das Studienziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Imlifidase (durch Eliminierung von DSAs in DSA- und Durchflusszytometrie CMX-positiven hochimmunisierten Personen, der Sicherheit von</p>	<p>Offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Imlifidase (ED: 0,25 mg/kg ein-/zweimalig i.v.) zur Desensibilisierung von 15-20 Transplantations-patienten/innen mit einem positiven Kreuzproben-test mit verfügbarer Lebendspende- oder Spenderorgan vom Verstorbenen. Personen erhielten am Tag 0 nach dem Screening sofern geeignet, das Prüfpräparat.</p> <p>Die Studiendauer betrug 180 Tage</p> <p>Das Studienziel war die Überprüfung der Wirksamkeit von Imlifidase durch Erreichen eines negativen Kreuzproben-Testergebnis (mindestens ein SAB-Assay innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung negativ war)</p>

Charakteristikum	Studie 13-Hmedlides-02	Studie 13-Hmedlides-03	Studie 14-Hmedlides-04	Studie 15-Hmedlides-06
	Diese wird gemessen als ein Ergebniss des MFI <1100 gemessen mittels „Single Antigen Bead“ (SAB)-Test innerhalb von 24 Stunden vor der Applikation		Imlifidase und wenn möglich die Bewertung der Transplantatfunktion und Nierenfunktion	
Population	<u>Relevante Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> Alter 18 Jahre oder älter 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 Zeitpunkten. Eine der Messungen kann beim Screening durchgeführt werden. Wenn die letzte Messung mehr als 4 Wochen vor der ersten Imlifidase-Dosis erfolgt, muss sie wiederholt werden, um einen Ausgangswert zu erhalten. <u>Relevante Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> IgE-Antikörper positiv gegen Imlifidase vorhergehende Malignitäten innerhalb von 5 Jahren, außer 	<u>Relevante Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> Alter 18 Jahre oder älter Patienten mit diagnostizierter CKD und an der Dialyse mit vorgebildeten Anti-HLA-Antikörpern (nicht DSA, DSA oder beides) negatives T-CDC Kreuzprobe und mindestens einen Antikörper MFI > 3.000 Verfügbarer ABO-kompatibler Spender (lebender oder verstorbener Spender) Patienten sollten für die Operation geeignet sein <u>Relevante Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> Frühere Malignität innerhalb von 5 Jahren, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der 	<u>Relevante Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> Nierenerkrankung im Endstadium, auf der UNOS-Warteliste für eine Transplantation Keine bekannten Kontraindikationen für eine Therapie mit IVIg 10 %, Rituximab, Plasmapherese oder Imlifidase. Alter 18-70 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung. cPRA > 50 % bei 3 aufeinanderfolgenden Proben, Patient stark HLA-immunisiert und Kandidat für eine - Nierentransplantation mit Spenderniere eines Verstorbenen nach Desensibilisierung. Bei der Transplantation muss der Patient einen spenderspezifischen Antikörper/ Kreuzprobe- 	<u>Relevante Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> Männlich oder weiblich im Alter von 18-70 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung Personen auf der Warteliste für eine Nierentransplantation, 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 Personen mit Lebendspende- oder Spenderorgan vom Verstorbenen und einem positiven Kreuzprobentest <p>Nur in Schweden:</p>

Charakteristikum	Studie 13-Hmedlides-02	Studie 13-Hmedlides-03	Studie 14-Hmedlides-04	Studie 15-Hmedlides-06
	<p>ein adäquat behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positives Testergebnis beim Screening auf entweder Serum-Hepatitis-B-Oberflächenantigen, Hepatitis-C-Antikörper und humanes Immunschwächevirus (HIV) • 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. • Patienten, bei denen die Milz entfernt wurde • Schwere andere Erkrankungen, die eine Behandlung und enge Überwachung erfordern, z.B. Herzinsuffizienz ≥ NYHA (New York Heart Association) Grad 3, instabile Koronarerkrankung 	<p>Haut oder Zervixkarzinom in situ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches positive Ergebnis beim Screening auf Serum-Hepatitis-B-Oberflächenantigen, Hepatitis-C-Antikörper und HIV • Klinische Anzeichen einer andauernden Infektionskrankheit, einschließlich p-Creatives Protein (CRP) >10. Patienten mit einem stabilen p-CRP > 10 konnten eingeschlossen werden, wenn der Anstieg in den letzten 4 Wochen 50 % oder weniger betrug. • Patienten, denen die Milz entfernt wurde • 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>positiven (DSA/CMX+) nicht-HLA-identischen Spender haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impfung vor der Transplantation mit Streptococcus pneumoniae und Nisseria meningitidis. <p><u>Relevante Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IgE-positiv für Anti-Imlifidase (dieses Kriterium wurde durch Protokolländerung Ame 18156 gestrichen) • Anwendung von IVIg innerhalb von 7 Tagen vor der geplanten Verabreichung der Imlifidase (geändert durch Protokolländerung Ame 16803) • Empfänger von Nieren von Spendern mit erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors, ECD) oder Lebendspendern • HIV-positiv • Positiver Test auf HBV-Infektion [positives HBsAg, Anti-HBcAb oder HBVeAg/DNA] oder HCV-Infektion [positiver Anti-HCV 	<ul style="list-style-type: none"> • a. Erfüllung der Kriterien für die Aufnahme in das Scandia Transplant Acceptable Mismatch Program (STAMP): <ul style="list-style-type: none"> i) Auf der Warteliste für Transplantationen > 1 Jahr ii) HLA-Antikörperstatus mit PRA ≥ 80 % basierend auf CDC und/oder Festphasentest iii) Bestätigung des HLA-Status durch zwei aufeinanderfolgende Proben über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten iv) nachgewiesene Reaktivität gegen HLA Klasse I oder II Antigene oder beide v) Letzte getestete Probe weniger als 3 Monate vor der Annahme entnommen • b. Patienten mit einem medizinisch akzeptablen Lebendspender kamen in Frage, wenn sie die Kriterien erfüllten, um in das skandinavische Transplantations-Nierenaustauschprogramm („Scandinavian Transplant Kidney Exchange Program“:

Charakteristikum	Studie 13-Hmedlides-02	Studie 13-Hmedlides-03	Studie 14-Hmedlides-04	Studie 15-Hmedlides-06
	<p>oder sauerstoffabhängige COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem anhaltenden Rezidiv bei einer Autoimmunerkrankung. Patienten mit Diabetes oder IgA-Nephritis werden nicht von der Studie ausgeschlossen. • Patienten, die sich einer Leber-, Herz- oder Lungentransplantation unterzogen haben • Patienten, die innerhalb von 5 Jahren vor der Imlifidase-Dosis eine Zelltransplantation oder Zelltherapie erhalten haben • Patienten, die Halbwertszeiten mit biologischen Therapien auf der Basis von Antikörpern innerhalb von mindestens 5 t_{1/2} des Medikaments behandelt werden • Hypogammaglobulinämie definiert als alle Werte von P-Gesamt-IgG unter 3 g/L • Hat innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening eine Behandlung mit Rituximab oder Cyclophosphamid erhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit einem anhaltenden Rezidiv bei einer Autoimmunerkrankung. Kein Ausschluss von Personen mit Diabetes oder IgA-Nephritis. • Leber-, Herz oder Lungentransplantation • Personen, die innerhalb von 5 Jahren vor der Medikamentendosierung eine Zelltransplantation oder Zelltherapie erhalten hatten • Personen, die mit auf Grundlage von Antikörpern basierten biologischen Therapien innerhalb von mindestens 5 t_{1/2} dieses Medikaments behandelt wurden • Hypogammaglobulinämie definiert als alle Werte des gesamten p-IgG von weniger als 3 g/L • Erhalt von Rituximab oder Cyclophosphamid innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening • Vorheriger Einschluss in die vorliegende Studie, außer wenn der Patient aus einem 	<p>(EIA) und bestätigender HCV-RIBA].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Tuberkulose. • Selektiver IgA-Mangel, Personen mit bekannten Anti-IgA-Antikörpern und Personen mit einer Vorgeschichte von Anaphylaxie oder schweren systemischen Reaktionen auf Bestandteile der Studienmedikation. • Patienten die mehrere Organtransplantationen erhalten haben oder für die eine solche geplant waren. • 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: <ul style="list-style-type: none"> a. Adenovirus [Adenovirus-Impfstoff, oraler Lebendimpfstoff Typ 7] b. Varizellen [Varivax] c. Hepatitis A [VAQTA] 	<p>STEP) aufgenommen zu werden:</p> <p>i) Empfänger mit DSAs</p> <p>ii) Positive Kreuzprobe zwischen Empfänger und Lebendspender</p> <p>In Frankreich zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a. DSAs vorhanden • b. MFI-Niveau von mindestens 3000 <p><u>Relevante Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere Hochdosis-IVIg-Behandlung (2 g/kg Körpergewicht) innerhalb von 28 Tagen vor der Imlifidase-Behandlung • aktive Tuberkulose • HIV-positiv • signifikant abnormales allgemeines Serumscreening-Laborergebnis nach dem Urteil des Prüfarztes. (Hämoglobin sollte nicht <6,0 g/dL sein). Laborergebnisse innerhalb von 3 Tagen vor dem Screening konnten verwendet werden • Schwere andere Erkrankungen, die eine Behandlung und engmaschige

Charakteristikum	Studie 13-HmedIdes-02	Studie 13-HmedIdes-03	Studie 14-HmedIdes-04	Studie 15-HmedIdes-06
		bestimmten Grund das Medikament nicht erhielt <ul style="list-style-type: none"> • Mitwirkung bei der Planung und/oder Durchführung der Studie • Bekannte Pferdeallergie 	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] <ul style="list-style-type: none"> • Ein signifikant abnormales allgemeines Serum-Screening-Laboreergebnis, 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. • 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. • Testpersonen mit bekannter Vorgeschichte eines früheren Myokardinfarkts innerhalb 	Überwachung erfordern, z.B. Herzinsuffizienz > New York Heart Association Grad 3, instabile Koronarerkrankung oder sauerstoffabhängige chronisch obstruktive Lungenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> • HBV- und HCV-Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> ○ USA: klinische Anzeichen einer HBV- oder HCV-Infektion ○ Schweden: positives Testergebnis auf eine HBV-Infektion (positiv HBVsAg, HBVcAb oder HBVeAg/DNA) oder HCV-Infektion (positiv Anti-HCV [EIA] und bestätigend HCV [RIBA]) ○ Frankreich: positives Testergebnis innerhalb eines Jahres vor der Einschreibung auf HBV-Infektion (positives HBVsAg, HBVcAb oder HBVeAg/DNA) oder HCV-Infektion (positiver Anti-HCV [EIA] und bestätigendes HCV [RIBA]) • CMV- oder EBV-Infektion

Charakteristikum	Studie 13-Hmedlides-02	Studie 13-Hmedlides-03	Studie 14-Hmedlides-04	Studie 15-Hmedlides-06
			<p>eines Jahres vor dem Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen mit einer Vorgeschichte von klinisch signifikanten thrombotischen Episoden und Personen mit aktiver peripherer Gefäßkrankheit. • Patienten mit Protein C- und Protein S-Mangel 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Schweden: 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 ○ Frankreich: aktive CMV- oder EBV-Infektion gemäß der Definition der CMV-spezifischen Serologie (IgG oder IgM) und durch quantitative PCR bestätigt • Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte von größeren thrombotischen Ereignissen, aktiver peripherer vaskulärer Krankheit oder mit nachweislich hyperkoagulierbaren Erkrankungen • Kein Erhalt eines Prüfpräparats von innerhalb 4 Halbwertszeiten (oder ähnlich) • Transplantierte, die eine Lebendspende erhalten haben mit positive Testung auf

Charakteristikum	Studie 13-Hmedlides-02	Studie 13-Hmedlides-03	Studie 14-Hmedlides-04	Studie 15-Hmedlides-06
				ImmunoCAP Anti-Imlifidase-IgE
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Vier Interventionsgruppen. Den Patienten konnte Imlifidase in einer oder zwei Dosen verabreicht werden, die zweite Dosis innerhalb von 2 Tagen nach der ersten.</p> <p>Insgesamt 8 Teilnehmende eingeschlossen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Dosisgruppe: ED 0,12 mg/kg i.v. (n=3: vollständige Dosis; n=1: Dosis unterbrochen) • Zweite Dosisgruppe: ED 0,25 mg/kg i.v. (n=4) <p>Gemäß Protokoll vorgesehen, jedoch keine Patienten eingeschlossen, da nach Sichtung der Daten eine Erhöhung der Dosis nicht als notwendig erschien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dritte Dosisgruppe: ED 0,5 mg/kg i.v. (n=2-4) • Vierte Dosisgruppe: ED 1,0 mg/kg i.v. (n=2-4) 	<p>N=10 eingeschlossen Erste Dosisgruppe: 0,25 mg/kg i.v. einmalig (n=5) Zweite Dosisgruppe: 0,5 mg/kg i.v. einmalig (n=5)</p> <p>Gemäß Protokoll vorgesehen, jedoch keine Patienten eingeschlossen, da nach Sichtung der Daten eine Erhöhung der Dosis nicht als notwendig erschien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dritte Dosisgruppe: 1,0 mg/kg i.v. einmalig (n=2-4)³⁾ • Vierte Dosisgruppe: 2,0 mg/kg i.v. einmalig (n=2-4)³⁾ 	<p>N=17 Personen Eine Dosisgruppe: 0,24 mg/kg i.v. einmalig</p>	<p>Insgesamt 19 Personen eingeschlossen in eine Dosisgruppe: 0,25 mg/kg i.v. einmalig mit optionaler Verabreichung innerhalb 2 Tage nach der ersten Applikation</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ein Studienzentrum in Schweden. Erste Studienvisite: 10. Juni 2014</p>	<p>Zwei Studienzentren in Schweden Erste Studienvisite: 04. Juni 2015</p>	<p>Ein Studienzentrum in den USA Erste Studienvisite: 16. Juni 2015 Letzte Studienvisite: 03. Juni 2017</p>	<p>5 Studienzentren in 3 Länder (USA, Schweden, Frankreich)</p>

Charakteristikum	Studie 13-Hmedlides-02	Studie 13-Hmedlides-03	Studie 14-Hmedlides-04	Studie 15-Hmedlides-06
	<p>Letzte Studienvisite: 13. Februar 2015 Studienbericht V.1.0: 28. August 2015</p>	<p>Letzte Studienvisite: 13. Oktober 2016 Studienbericht V.1.0.: 31. März 2017 Studienbericht V.1.0. Addendum: 13. November 2019</p>	<p>Studienbericht V.1.0: 27. November 2018 Studienbericht V.2.0¹⁾: 15. Februar 2019</p>	<p>Erste Studienvisite: 30. September 2016 Letzte Studienvisite: 03. Juli 2018 Studienbericht V.1.0: 29. November 2018 Studienbericht V.1.0 Addendum²⁾: 04. September 2019</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit definiert als das Imlifidase-Dosierungsschema, das innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung zu HLA-Antikörperkonzentrationen führt, die für eine Transplantation akzeptabel sind, gemessen als ein MFI von weniger als 1100, gemessen in einem SAB-Assay. <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Reduktion der PRA-Werte im zytotoxischen Serumscreening nach der Imlifidase-Behandlung Ergebnis im FACS-Kreuzproben-Test gegen 	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsparameter (unerwünschte Ereignisse [UEs], klinische Labortests, Vitalparameter und Elektrokardiogramme [EKGs]). <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></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 	<p><u>Primäre Endpunkte</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 Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz der ABMR-Befunde am Ende der Studie (Protokollbiopsien) 	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Negatives CXM-Testergebnis innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung von Imlifidase, dessen Ergebnis vor der Verbreichung positiv war <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DSA-Werte vor der Dosis und 2, 6, 24 und 48 Stunden und 7, 14, 21, 28, 64, 90, 120 und 180 Tage nach der Imlifidase-Behandlung Zeit bis zum negativen CDC Kreuzproben-tests (in Frankreich nicht anwendbar) Zeit bis zum negativen FACS-Kreuzproben-tests Sicherheitsparameter (UEs, klinische Labortests, Vitalparameter und EKGs)

Charakteristikum	Studie 13-HmedIdes-02	Studie 13-HmedIdes-03	Studie 14-HmedIdes-04	Studie 15-HmedIdes-06
	verfügbare Spenderzellen nach IdeS-Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse, klinische Labortests, Vitalparameter und EKGs) • Pharmakokinetisches (PK-) Profil • Pharmakodynamisches (PD-) Profil (Spaltung von IgG) • Immunogenität durch Messung von Anti-Arzneimittel-Antikörpern 	<ul style="list-style-type: none"> • PK-Profil von Imlifidase • PD-Profil von Imlifidase • Immunogenität von Imlifidase durch Messung von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (ADA - Zeit bis zur Wiedererlangung der Gesamt- IgG- und HLA-Antikörper im Serum) • Nierenfunktion bei Patienten, die transplantiert wurden • Sicherheitsendpunkte Anzahl an Abstoßungsreaktionen sowie das Transplantatüberleben sollten überwacht werden	<ul style="list-style-type: none"> • Vorkommen von C4d-Ablagerungen • Langzeit-Allotransplantat-Funktion (S-Kreatinin und eGFR) • Sicherheit 	<ul style="list-style-type: none"> • Nierenfunktion nach Imlifidasebehandlung bewertet durch Filtration (eGFR), Kreatinin und Proteinurie bis zu 180 Tage nach der Behandlung • PK-Profil der Imlifidase bis zum 14. Tag • PD-Profil der Imlifidase bis zum Tag 180 nach der Imlifidase Gabe • Immunogenitätsprofil der Imlifidase durch Messung der ADA
Subgruppenanalysen	keine	keine	keine	keine

¹⁾ Flow-Cross-Match Ergebnisse 6 oder 24 Stunden nach Imlifidase Behandlung waren für 7 Personen erst im Nachgang zur Erstellung des Studienbericht V.1.0. verfügbar

²⁾ Das Addendum wurde vorgenommen, da folgende Ergebnisse (nur relevante) erst nach Finalisierung des Studienberichts V.1.0 verfügbar waren: bestätigte Induktionstherapie für 2 Personen, Einfügen von fehlenden Case Report Forms (CRF) für zwei Personen, zusätzliche Protokollabweichungen nach Finalisierung der Version 1.0

³⁾ Gemäß Protokollamendment war eine Dosierung ab 1,0 mg/kg nicht erforderlich, weshalb diese Behandlungsgruppen aus dem Studienprotokoll entfernt wurden.

Abkürzungen: AESI: Adverse event of special interest; CDC: Complement dependent cytotoxicity (Komplement-abhängige Zytotoxizität); CKD: Chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung); CMR: Cell-mediated rejection (zellvermittelte Abstoßungsreaktion); CMV: Cytomegalievirus; cPRA: calculated panel reactive antibody level (berechnete panel-reaktive Antikörper); CXM: Crossmatch (Kreuzprobe); DSA(s): Donor-spezifische(r) Antikörper; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ED: Einzeldosis; EKG: Elektrokardiogram; FACS: Fluorescence-activated cell sorting (Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung); HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; IVIg: Intravenöses Immunglobulin; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; SAB: Single antigen bead;

Protokolländerungen Studie 13-HmedldeS-02

Keine relevanten Protokolländerungen.

Protokolländerungen Studie 13- HMedldeS 03

Als Originalprotokoll wird gemäß Studienbericht das Protokoll V.2.0 (17. Juli 2014) definiert. Der Einschluss des ersten Teilnehmenden erfolgte am 04. Juni 2015. Im Anschluss darauf erfolgten drei weitere Amendments (Amendment 1: 26. September 2014; Amendment 2: 26. Mai 2015; Amendment 3: 20. Oktober 2015). Es werden nur die relevanten Protokolländerungen des Amendments 3 nach Einschluss des ersten Teilnehmenden (04. Juni 2015) dargestellt.

Protokolländerung Amendment 3 (20. Oktober 2015)

- Die verzögerte Dosierung innerhalb einer Dosierungsgruppe wurde entfernt, da keine Bedenken sich in einer Sicherheitsauswertung von 12 vorhergehenden Dosierungen gezeigt hat.
- Die Anzahl an Personen für jede Dosierungsgruppe wurde erhöht von zusätzlich 2-6 (insgesamt 2-8) Personen. Eine Dosisescalation bis auf eine Dosierung von 2,0 mg/kg wurde auf Grund von Ergebnissen einer Phase-II-Studie als nicht mehr notwendig angesehen. Eine höhere Anzahl an Personen in den niedrigen Dosierungsgruppen wurde als notwendiger angesehen
- Bekannte Allergie gegen Pferde wurde als Ausschlusskriterium eingefügt, da ATG-AM (Prävention von Antikörper-vermittelten Rejektion) aus Pferden hergestellt wird.
- Negativer CXM-Test vor Transplantation wurde als Eignungsparameter entfernt. Stattdessen sollte die Entscheidung für eine Transplantation auf Grundlage aller verfügbarer Daten und den klinischen Standards an den Studienzentren vorgenommen werden. Die Änderung wurde vorgenommen, um keine Verzögerung oder kein Zustandekommen einer Transplantation zu vermeiden, falls eine Person in die Studie aufgenommen wurde.
- Das Screening-Fenster wurde auf Tag 0 (Applikation des Prüfpräparats) erweitert, da Screening und Applikation häufig bei Personen mit geringer Anzahl an Spendern am gleichen Tag erfolgte, um die kalte Ischämiezeit so kurz wie möglich zu halten.
- Vorhergehendes antivirales Screening (HIV, HBV, HCV) innerhalb von 36 Monaten anstelle von vorhergehenden 6 Monaten vor Imlifidase-Applikation wurde akzeptiert
- Einfügen von P-Kreatinin für die Untersuchung der Sicherheitsdaten durch das DMC.
- Variablen des Komplementsystems wurden nicht zur Überprüfung der klinischen Relevanz/Signifikanz eingefügt, da eine klinische signifikante Reduktion sehr wahrscheinlich auftreten würde, diese jedoch nicht als UE angesehen werden sollte, da es die Wirkung des Prüfpräparats umfasst.
- Änderungen der Begleitmedikation: Phenoxymethylpenicillin-Einnahme 1g anstelle von 1g 3x tgl und anstelle Valaciclovir 500 mg Änderung auf Valganciclovir 450 mg tgl. Gemäß pU wurde unabhängig der Änderung im Protokoll in den Studienzentren stets die korrekte Dosierung bzw antivirale Prophylaxe eingesetzt.
- Ein erneutes Screening von Personen innerhalb von 28 Tagen nach dem ersten Screening war möglich, sofern das Prüfpräparat noch nicht angewandt wurde für Personen, die mind. 28 Tage auf eine Spenderniere eines Verstorbenen warteten.

Protokolländerungen Studie 14- HMedIdeS 04

Es wurden insgesamt vier Protokollamendments nach der ersten Studienvsiste (04. Juni 2014) veröffentlicht (Amendment 1: 20. Mai 2015; Amendment 2: 22. Oktober 2015, Amendment 3: 07 Juni 2016, Amendment 4: 8. Dezember 2017). Folgende relevante Änderungen wurden vorgenommen:

Protokollamendment 1 (20. Mai 2015)

- Änderung der Häufigkeit in der Erhebung folgender Endpunkte: DAS, Sicherheitslaborendpunkte und Anti-Imlifidase-Antikörper

Protokollamendment 2 (22. Oktober 2015)

- Verzicht auf Screening auf Anti-Imlifidase-Antikörper
- Einsatz von IVIg war innerhalb von 7 Tagen vor Imlifidase-Behandlung erlaubt
- Personen, die auf HBV-, HCV-DNA und/oder RNA PCR positiv getestet wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen
- Hinzufügen von IgG als Standardtherapie

Protokollamendment 3 (07. Juni 2016)

- Ein negativer Anti-Imlifidase-IgE-Test war nicht mehr erforderlich
- IVIg sollte am Tag 7 nach Transplantation anstelle an Tag 14 verabreicht werden

Protokollamendment 4 (8. Dezember 2017)

- Zusätzliche Informationen zu demographischen Daten wurde erhoben
- Zusätzliche Auswertung von DSA zu Stunde 2, Tag 2, 3, 4, 7 und 14 bei vorhanden Proben.

Weitere Änderungen gemäß Studienbericht V.2.0

- Die Kreuzprobenauswertung, die beabsichtigt zur Untersuchung der Fähigkeit zur Transplantation nach der Behandlung mit Imlifidase war, wurde auf Grund fehlender Daten auf Spenderbasis nicht bei allen Personen durchgeführt. Für diese Personen war das weitere Vorgehen inklusive Transplantation durch Untersuchung von DSA möglich
- Unerwünschte Ereignisse wurden kategorisiert nach UE vor Behandlung auftretend, während der Behandlung auftretend und nach Behandlung auftretend
- Die Kategorisierung und Untersuchungen zu Antikörper-vermittelte Abstoßungen wurde durchgeführt anhand Banff Kriterien 2017, nicht Banff Kriterien 2013

Protokolländerungen Studie 15- HMedIdeS 06

Es existieren insgesamt 9 Protokollamendments, wobei Version 3.0. (22. April 2016) als erstes Protokoll in den USA zugelassen wurde. Es gibt Länder-spezifische Änderungen. Es werden die relevanten Änderungen nach Einschluss des ersten Teilnehmenden in die Studie (30. September 2016) dargestellt.

Protokollamendment v.4.0. (USA; 29. August 2016), 4.1. (Schweden, 29. August 2016), 4.3. (Frankreich)

- Personen, die nach einer Behandlung mit Imlifidase nicht für eine Transplantation geeignet waren, sollten nicht transplantiert werden und dementsprechend keine Induktions- oder immunsupprimierende Therapie erhalten.
- Teilnehmende, die nach einer Imlifidase-Therapie nicht transplantiert wurden, sollten gebeten werden, in der Studie zu verbleiben und an Nachbeobachtungsvisiten teilzunehmen.
- Teilnehmende, die das Transplantat während der Studie verloren, wurden gebeten, in der Studie zu bleiben und an Nachbeobachtungsvisiten teilzunehmen.
- Der DSMB sollte kontinuierlich die Sicherheit der Studie durchgehend überwachen und eine Empfehlung zum Abbruch der Studie geben sofern eine nicht-akzeptable hohe Anzahl an SUEs oder Transplantatverlusts beobachtet wurde.

Protokollamendment V.4.3.Frankreich (10. Januar 2017)

- Die Möglichkeit zum Einsatz von verstorbenen Spendernieren wurde entfernt. In Frankreich war es möglich auch Lebendspenden zur Transplantation zu verwenden, sofern der DSMB hierzu eine Erlaubnis erteilte.
- Die Möglichkeit einer Dosisescalation auf 0,5 mg/kg wurde verboten.
- Die Dauer einer Hospitalisierung wurde erhöht von 7 auf 10 Tage.
- Der Endpunkt Zeit bis zur negativen CDC-CXM (Kreuzprobe)-Test wurde entfernt. Der Datensatz erlaubte es nicht unabhängig des Landes, diesen Endpunkt zu berechnen.
- Vorhandensein von DSA, negativer CDC-CXM-Test und positiver FACS-CXMt sowie MFI-Level von mindestens 3000 wurden als Einschlusskriterium 2 hinzugefügt
- Alle CDC-CXM-Tests vor Imlifidase-Behandlung wurden entfernt
- Der Teilnehmende konnte die Studie bei Entzug der Einverständniserklärung oder des Unvermögens mit den Vorgaben des Protokolls Folge zu leisten, verlassen. Personen, die auf Grund eines medizinischen Grundes, die im Protokoll vorgegebenen Prozeduren nicht umsetzen konnten, sollten den Umständen entsprechend gemäß dem Protokoll fortfahren, um Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu erheben. Abstoßungsreaktionen und verzögerte Transplantationen jeglicher Ursache würden zum Ausschluss des Teilnehmenden führen.

Diese Version wurde für die Studie nicht eingesetzt, da bis V.6.2. keine Person in die Studie eingeschlossen wurde.

Protokollamendment V.5.0 USA (20. März 2017), V.6.1. Schweden (14. Juni 2017), V.6.2. Frankreich

- Ausschlusskriterium 12: Personen mit einer Vorgeschichte an klinisch signifikanten thrombotischen Ereignissen und Personen mit aktiver peripherer vaskulärer Erkrankung wird geändert zu: Personen mit größeren thrombotischen Ereignissen Personen mit aktiver peripherer vaskulärer Erkrankung oder Personen mit bestätigter hyperkoagulären Bedingungen.
- Für das Desensibilisierungsprotokoll wurde hinzugefügt, dass eine IVIg-Dosis in zwei Dosierungen geteilt werden kann über 6-8 Tage sofern vom Prüfarzt/in als notwendig erachtet, sollen PD- und ADA Proben vor und nach Gabe der IVIg-Dosis genommen werden
- Als Prämedikation wurde Loratadin (10 mg peroral oder equivalentes Antihistaminikum) und Methylprednisolon (250 mg IV) hinzugefügt

- Nierenbiopsie wurde hinzugefügt bei transplantierten Personen mit einer Spenderniere von einem verstorbenen Spender zu Visite 2 (Schweden und USA) und für Spendernieren von verstorbenen oder lebenden Spendern zu Visite 12 (alle Länder). Falls als Standardbehandlung eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde, wurde eine Kopie des Befundes ebenfalls in den Studienunterlagen vermerkt (u.a. wegen einer vermuteten Abstoßung)

Protokollamendment V.5.0 USA-spezifisch (20. März 2017)

- Ausschlusskriterium 6: Personen mit einem positiven Testergebnis auf HBV (positiver HBVsAg, HBVcAb oder HBVeAg/DNA) oder einem positiven Testergebnis auf HCV (positives Anti-HCV (EAI)-Ergebnis) und bestätigte HCV (RIBA)) wurde geändert zu: Personen mit klinischen Anzeichen einer HBV- oder HCV-Infektion
- Ausschlusskriterium 11: Personen mit aktiver CMV oder EBV-Infektion wurde definiert als CMV-spezifische Serologie (IgG oder IgM), die bestätigt wurde mittels quantitativer PCR mit oder ohne eine kompatible Erkrankung wurde geändert zu: Personen mit klinischen Anzeichen einer CMV oder EBV-Infektion
- Zum Screening konnten Testergebnisse für HIV, Hepatitis, BK, EBV und CMV nicht älter als 6 Monate verwendet werden.

Protokollamendment V.6.1. Schweden (14. Juni 2017)

- Ein negatives Testergebnis der Virusserologie innerhalb von 6 Monaten vor der Screeningvisite wurde für den Einschluss akzeptiert, jedoch wurde die Virusserologie am Tag der Visite erneut durchgeführt
- Es wurde hinzugefügt, dass ein Spezialist für Infektionserkrankungen Teil des Transplantationsteams sein sollte, um für medizinischen Rat bzw. Untersuchung des Patienten bzw. Patientin zur Verfügung zustehen sofern eine Infektion/virale Reaktivierung während der Studie auftritt. Eine Behandlung einer Infektion/viralen Reaktivierung wurde initiiert auf Grundlage der individuellen Empfehlungen für jeden Teilnehmenden. Im Falle einer Reaktivierung der HBV sollte Rituximab nicht angewandt werden

Protokollamendment V.6.2. Frankreich (9. May 2017)

- Beim Ausschlusskriterium 6 wurde hinzugefügt „innerhalb eines Jahres vor Einschluss in die Studie“ bezüglich positiven Test für HBV und HCV
- Ein negatives Testergebnis für HIV, Hepatitis, BK, EBV und CMV innerhalb von 6 Monaten vor der Screeningvisite wurde für das Screening akzeptiert.

Protokollamendment V.7.2. Frankreich (13. September 2017)

- Für Einschlusskriterium 2 wurde folgende Passage gelöscht: länderspezifische Anforderung eines negativen CDC-CXM-Test und eines positiven FACS CXM Test. Aus Versehen wurde das Flussdiagramm nicht aktualisiert, um den CDC-CXM-Test nach Applikation einzusetzen. Jedoch wurde der CDC-CXM-Test im Studienprotokoll beschrieben und durchgeführt

Globale nicht-signifikante Änderungen 7

- Sammlung von retrospektiven Daten zu Spendern und Teilnehmenden um die Untersuchung der Nierenleistung und Behandlung von sensibilisierten Personen vor und nach einer

Nierentransplantation zu untersuchen: demographische und medizinische Vorgeschichte sowie Details zum Spenderorgan; zusätzliche Daten zur medizinischen Vorgeschichte des Teilnehmenden (Niere); zusätzliche Details zum CXM-Test, verzögerte Transplantatfunktion und Abstoßungsreaktionen

Zusätzliche Änderungen zum Protokoll

- UE wurden kategorisiert in UE, vor der Behandlung auftretend und nach der Behandlung auftretend

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie 17-HMedIdeS-14 (Feeder Studie)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Prospektive nicht-randomisierte Langzeitbeobachtungsstudie von Teilnehmenden, die vor einer Nierentransplantation Imlifidase erhalten haben. Die Studiendauer soll maximal 5 Jahre und 6 Monate nach Transplantation betragen und es sind vier Studienvisiten geplant.</p> <p>Das primäre Ziel ist die Untersuchung des Transplantat-Überlebens. Die Studie ist laufend, das Studienende ist für 31. Dezember 2022 vorgesehen.</p>
Population	<p><u>Ausgewählte Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>Ausgewählte Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen, die nicht in der Lage sind, das Protokoll einzuhalten • Unfähigkeit nach dem Urteil des Untersuchers, aus anderen Gründen an der Studie teilzunehmen
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Imlifidase jeglicher Dosierung (N=35)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,12 mg/kg Imlifidase (1 Patient aus 13-HMedIdeS-02) • 0,25-0,50 mg/kg Imlifidase (10 Patienten aus 13-HMedIdeS-03) • 0,24 mg/kg Imlifidase (11 Patienten aus 14-HMedIdeS-04) • 0,25 mg/kg Imlifidase (13 Patienten aus 15-HMedIdeS-06)
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>6 Studeinzentren in 3 Ländern (Schweden, USA, Frankreich)</p> <p>Erste Studienvisite: 03. Juli 2018</p> <p>Letzte Studienvisite: ausstehend</p> <p>Datenschnitt: 30. September 2019</p> <p>Interimsstudienbericht (v.1.0): 11. Dezember 2019</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Transplantatüberleben <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben der Patienten: • Nierenfunktion • Nierenbiopsie • Akute Abstoßung • Behandlung des DSA-Rückfall • Komorbiditäten

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • BK-Virus • Donor-spezifische Antikörper • Anti-Arzneimittel-Antikörper • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5), KDQOL-SF) • Sicherheit
Subgruppenanalysen	-

Abkürzungen: AESI: Adverse event of special interest; CDC: Complement dependent cytotoxicity (Komplement-abhängige Zytotoxizität); CKD: Chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung); CMR: Cell-mediated rejection (zellvermittelte Abstoßungsreaktion); CMV: Cytomegalievirus; cPRA: calculated panel reactive antibody level (berechnete panel-reaktive Antikörper); DSA(s): Donor-spezifische(r) Antikörper; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-5; FACS: Fluorescence-activated cell sorting (Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung); HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; IVIg: Intravenöses Immunglobulin; KDQOL-SF; Kidney Disease Quality of Life Questionnaire – short form MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; SAB: Single antigen bead;

Ergänzende Studien

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie 17-HMedldeS-13

Charakteristikum	Studie 17-HMedldeS-13
Design	<p>Eine retrospektive Studie zur Sammlung von zusätzlichen Spender und Empfänger-Daten von Personen, die mit Imlifidase vor einer Nierentransplantation in zwei Phase-II-Studie (13-HMedldeS-02/03) behandelt wurden.</p> <p>Die Daten wurden aus Krankenakten, Ausdrucken von Laborlisten, Pathologieberichten und anderen Quelldatendokumenten erhoben. Es erfolgte eine Sammlung von Daten vom Zeitpunkt der Imlifidase-Verabreichung bis zum Ende der Nachbeobachtung von 2 und 6 Monaten.</p> <p>Das Ziel der Studie die Sammlung von zusätzlichen Daten von Spendern und Empfängern, die vor einer Nierentransplantation mit Imlifidase behandelt wurden, da in den Vorgängerstudien dies im Studiendesign nicht umfasst war.</p>
Population	<p><u>Relevante Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme in den Studien 13-HMedldeS-02 bzw. 13-HMedldeS-03 <p><u>Relevante Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht zutreffend
Intervention und Zahl der Patienten	Nicht zutreffend
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Zwei Stundenzentren in Schweden</p> <p>Erste Studienvisite: 16. April 2018</p> <p>Letzte Studienvisite: 06.Mai 2018</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Historische Daten vor der Verabreichung der Imlifidase <ul style="list-style-type: none"> ○ Demographie und Krankengeschichte des Spenders ○ Einzelheiten zum Spenderorgan ○ Historische PRA-Spitzenwerte ○ Anzahl früherer Transplantationen ○ Zeit auf der Warteliste vor jeder Transplantation(en)

Charakteristikum	Studie 17-HMedldeS-13
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 Plasmapherese-Sitzungen ○ Gründe für die Beurteilung der Unwählbarkeit der Desensibilisierung ● Daten nach der Imlifidase-Verabreichung <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 (als UE)
Subgruppenanalysen	keine

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention Imlifidase

Intervention	Kontrolle
<u>13-HMedldeS-02</u> Dosis-Gruppe 2: Gabe von 0,25 mg/kg Körpergewicht Imlifidase i.v. mittels einer 15-minütigen Infusion. Eine zweite Dosis kann innerhalb von 2 Tagen nach der ersten Dosis verabreicht werden. Eine zweite Dosis konnte verabreicht werden, sofern die Anforderungen an die Wirksamkeit (MFI<1100) erfüllt waren und nach Einschätzung des Prüfarztes/in die Sicherheitsparameter dafür sprachen.	Nicht relevant
<u>13-HMedldeS-03</u> Dosis-Gruppe 1: Einmalige Gabe von 0,25 mg/kg Körpergewicht Imlifidase i.v. mittels einer 15-minütigen Infusion stationär am Tage der Transplantation (verstorbener Spenderniere) oder einen Tag vor der Transplantation (Lebendspende)	
<u>14-HMedldeS-04</u> Dosis-Gruppe 1: Einmalige Gabe von 0,24 mg/kg Körpergewicht Imlifidase i.v. mittels 15-minütiger Infusion mindestens 4-6 Stunden vor Transplantation	
<u>15-HMedldeS-06</u> Dosis-Gruppe 1: Einmalige Gabe von 0,25 mg/kg Körpergewicht Imlifidase i.v. mittels 15-minütiger Infusion. Sofern ein negatives Crossmatch-Ergebnis vorlag, konnte eine zusätzliche Infusion innerhalb von 2 Tagen nach der ersten Infusion verabreicht werden	
<u>17-HMedldeS-13</u> : keine	
<u>17-HMedldeS-14</u> Siehe Informationen zu Dosierung der Intervention in Studien 13-HMedldeS-02/03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06	
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> ● Keine Angaben 	

Erlaubte Begleitmedikation

Begleitmedikation vor Imlifidase-Gabe

- 13-HMedldeS-02/03/06: Solu-Medrol® (Methylprednisolon) 250 mg i.v., Loratadin 10 mg (HMedldeS-06: oder äquivalentes Antihistaminikum)
- 14-HmedldeS-04: Methylprednisolone (Solumedrol) 40 mg IVP, Acetaminophen 650 mg p.o., Diphenhydramine 150 mg p.o.

Densibilisierung

- 13-HmedldeS-02, 03: keine Angaben
- 14-HmedldeS-04, 15-HmedldeS-06: hochdosiertes IVig (10 %-ige Lösung mit 2 g/kg bzw. maximal 140 bei >70 kg) + 1 g Rituximab und/oder Plasmapherese (Ausschluss von Personen, die Ivlg innerhalb von 7 Tagen vor Transplantation erhalten haben)

Immunsupprimierende Medikation

- 13-HMedldeS-02: keine Angaben
- 13-HMedldeS-03: Tacrolimus: Beginn vor der Transplantation mit 0,1 mg/kg BID, danach in Abhängigkeit der Talspiegel (Tag 1-30: 10-12ng/ml, Tag 30-90: 8-10ng/ml, >3 Monate: 5-8 ng/ml), Mycophenolatmofetil: Beginn vor der Transplantation 500-1000 mg BID; Steroide: Solu-Medrol 500 mg i.v. zu Beginn der Operation und im Anschluss 80 mg i.v. 6 h später sowie fortlaufend runtertitrierend nach der OP; Induktionstherapie bei positiven FACS-CXM mit rATG, eATG an Tag 0
- 14-HMedldeS-04: Prüfarzt/in konnte über die Medikation bestimmen
- 15-HMedldeS-06: Immunsupprimierende Therapie konnte nach den klinischen Standards des Prüfzentrums angewandt werden. Eine Induktionstherapie kann eingesetzt werden. Das Studienzentrum kann entweder ATG-AM (Anti-Thymocyte Globulin vom Pferd) oder Alemtuzumab (anti-CD52-Antikörper) angewandt werden. ATG vom Kaninchen kann nicht eingesetzt werden, da es von Imlifidase eliminiert wird.

17-HMedldeS-14: Die Begleittherapie lag im Ermessen des Prüfarztes/in

Behandlung einer Abstoßungsreaktion:

13-HMedldeS-02: Keine expliziten Angaben

13-HMedldeS-03: bei T-Zell vermittelter Rejektion Solu-Medrol 500 mg i.v. für 3 Tage, bei Antikörpervermittelter Abstoßungsreaktion Solu-Medrol 500 mg i.v. für 3 Tage bzw. bei Steroidresistenz: Apherese, Thymoglobulin (rATG) 1-2 mg/kg/Tag für 7 Tage oder Atgam (equine ATG (eATG) 15-30 mg/kg/Tag für 7 Tage, Eculizumab (600 mg i.v.), IViG 0,5-1 g/kg

14-HMedldeS-04: Durch Biopsie-bestaätigte Abstoßungsreaktionen: 10 mg/kg/Tag bis max. 1000 mg für >100 kg für drei Tage und Anti-Thymocyte-Globulin (1,5 mg/kg tgl. x 4) für Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen, die nicht auf pulsierender Steroid-Therapie ansprechen. Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen: Pulse-Methylprednisolon (10 mg/kg/tgl, max. 1000 mg für >100 kg) i.v. tgl. x 3 Dosen, abhängig vom Schweregrad IVlg 10 % Lösung 2mg/kg (max: 140 g für >70 kg) IV x1 Dosis und im Anschluss Rituximab (375mg/m²) IV x1 Dosis. Bei schnell verschlechternder Transplantatfunktion und/oder thrombotische Mikroangiopathie sichtbar bei einer Biopsie Erhalt von Plasmaaustausch 3-5x und im Anschluss Anti-C5 (Eculizumab) IV wöchentlich vier Wochen (1200 mg Woche 1, 900 mg für weitere drei Wochen).

15-HMedldeS-06: keine expliziten Angaben

17-HMedldeS-14: keine expliziten Angaben.

Infektionsprophylaxe

- 13-HMedldeS-02: Amoxicillin und Clavulansäure (Spectramox®) 500 mg/125 mg, einmal täglich eine Tablette bzw. eine Alternative falls Hypersensibilität besteht gegenüber Beta-Lactamantibiotika
- 13-HMedldeS-03: prophylaktische Antibiotika: Phenoxymethylpenicillin 1 g, einmal täglich eine Tablette bis zur Wiederherstellung der Serum IgG Level (>3 g/L), Cefuroxim-Natrium 1,5 g bzw. bei Allergie Clindamycin 600 mg i.v. kurz vor der Transplantation, Pneumocystis jiroveci Prophylaxe: Trimethoprim-sulfamethoxazol 80/400 mg bzw. nicht-Vertragen Pentamidin Inhalation 300 mg;

Intervention	Kontrolle
<p>antivirale Prophylaxe und Überwachung: Valaciclovir 500 mg TID bzw. Dosisanpassung 3 Monate nach Transplantation sowie Überwachung von BK-, EBV-CMV-PCR bei Infektion/Reaktivierung zum Beginn einer frühen Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>14-HMedldeS-04</u>: Ciprofloxacin und Alemtuzumab (Campath) 30 mg, unabhängig des CMV-Status: Ganciclovir IV (während des stationäres Aufenthalts) und Valganciclovir (nach Entlassung) für 6 Monate, Fungale Prophylaxe: Fluconazol 100 mg tgl. und Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovicii pneumonia mittels Trimethoprim 80 mg und Sulfamethoxazol 400 mg tgl. für 12 Monate • <u>15-HmedldeS-06</u>: prophylaktische Antibiotika oder Sulphonamide gemäß klinischen Standard der Studienzentren • <u>17-HMedldeS-13</u> u. <u>17-HMedldeS-14</u>: siehe Studien HMedldeS-02/03/04/06 <p><u>Andere Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 13-HmedldeS-02/03, 15-HmedldeS-06, 17-HMedldeS-14: Weitere Begleitmedikation war im Ermessen des ärztlichen Prüfungspersonals erlaubt. 	

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant erachtet						Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		13-HMedIdeS-02	13-HMedIdeS-03	14-HMedIdeS-04	15-HMedIdeS-06	17-HMedIdeS-13 ¹⁾	17-HMedIdeS-14	
Mortalität	Mortalität	Nein ²⁾	Nein ²⁾	Nein ²⁾	Nein ²⁾	n.e.	Ja	Ja
Transplantatüberleben Abstoßungsreaktionen	Morbidität	n.e.	Ja Ja	Ja Ja ³⁾	Ja Ja	Ja Ja	Ja Nein	Ja Ergänzend ⁴⁾
Nierenfunktion (eGFR)	Morbidität	n.e.	Ja	Ja ³⁾	Ja	Nein	Ja	Ja
Reduktion Donor-spezifischer Antikörper (DSA)	Morbidität	Nein ⁵⁾	Ja	Ja ³⁾	Ja	Nein	Ja	Nein ⁶⁾
Kreuzprobenkonversion	Morbidität	Ja	Ja	Ja	Ja ⁷⁾	Ja	nein	Nein ⁶⁾
EQ-5D-5L VAS	Morbidität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	Nein	Nein ⁸⁾
KDQOL-SF	Lebensqualität	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	Nein	Nein ⁸⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ⁹⁾	Ja ³⁾	Ja	n.e.	Ja	Ja

¹⁾ Es war formal kein primärer Endpunkt definiert.

²⁾ Endpunkt im Rahmen der Sicherheit erhoben.

³⁾ Primärer Endpunkt definiert als Untersuchung der Anzahl und Niveau der DSAs vor und nach der Transplantation, Inzidenz von Abstoßungsreaktionen, Nierenfunktion, Auswertung der Biopsie-Pathologie, Sicherheitsparameter (UEs, Laborbewertungen, Vitalparameter, EKG)

⁴⁾ Abstoßungsreaktionen werden, trotz nicht unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da sich Abstoßungsreaktionen unmittelbar auf das Transplantatüberleben und Therapieentscheidungen auswirken können.

⁵⁾ Primärer Endpunkt der Studie definiert als das Imlifidase-Dosierungsschema, das innerhalb von 24 Stunden nach der Dosierung zu HLA-Antikörperkonzentrationen führt, die für eine Transplantation akzeptabel sind, gemessen als ein MFI von weniger als 1100 mittels eines SAB-Assay

⁶⁾ Es handelt sich bei diesem Laborparameter nicht unmittelbar um einen patientenrelevanten Endpunkt. Studien zur Validierung als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden nicht eingereicht. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung des Endpunkts verzichtet.

⁷⁾ Primärer Endpunkt definiert als negatives CXM-Testergebnis innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung von Imlifidase, dessen Ergebnis vor der Verbrechung positiv war.

⁸⁾ Da der Endpunkt nicht zu Beginn der Studien 13-HMedIdeS-02/03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 erhoben wurde, fehlen Baseline-Werte vor Gabe des Prüfpräparats und der sich anschließenden Transplantation, wodurch ein geplanter deskriptiver Pre-Post-Vergleich für die einarmigen Studien nicht möglich ist.

⁹⁾ Primärer Endpunkt definiert als Untersuchung der Sicherheit.

Abkürzungen: AK: Antikörper AMK: Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen; CXM: Crossmatch (Kreuzprobe); DSA: Donor-spezifische Antikörper; EQ-5D-5l, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; KDQOL-SF n.e.: nicht erhoben

2.3.1 Mortalität

Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

In den Studien 13-HMedIdeS-02/03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 wurde die Mortalität als UE mit Todesfolge im Rahmen der Sicherheit erfasst.

In Studie 17-HMedIdeS-14 war Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der Transplantation bis zum Tod (jeglicher Ursache). Falls verfügbar, wurden Informationen über Zeitpunkt und Todesursache aufgezeichnet.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde in den Studien 13-HMedIdeS-02/03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 kontinuierlich erhoben.

In Studie 17-HMedIdeS-14 wird der Endpunkt zu Jahr 1, 2, 3, und 5 erhoben. Nach Einwilligung zur Studie konnten auch Daten für den Endpunkt vor Teilnahme an der Studie erhoben werden.

Auswertung:
Die Auswertung für Studie 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06 erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.
Die Auswertung für Studie 17-HMedIdeS-14 erfolgte auf Basis der FAS -Population für den Datenschnitt 11. Dezember 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

2.3.2 Morbidität

Transplantatüberleben

Der Endpunkt Transplantatüberleben wird in der Nutzenbewertung dargestellt.

Ergänzend dargestellt wird zudem der Endpunkt Inzidenz von (Nierenbiopsie-bestätigten) Abstoßungsreaktionen, trotz nicht unmittelbarer Patientenrelevanz, da Abstoßungsreaktionen sich unmittelbar auf das Transplantatüberleben und Therapieentscheidungen auswirken können.

Operationalisierung:

Beschreibung Transplantatüberleben

13-HMedIdeS-02: Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

13-HMedIdeS-03: Transplantatüberleben wurde nicht a priori als Wirksamkeitsendpunkt definiert. Es ist jedoch angegeben, dass der Endpunkt während der Studie überwacht wurde. Weitere Informationen zur Operationalisierung konnten nicht identifiziert werden.

17-HMedIdeS-13: Gemäß Studienprotokoll wurden für die Studie 13-HMedIdeS-03 retrospektiv Informationen über die Anzahl und Zeitpunkte des Transplantatsverlust für die 180-tägige Studiendauer erhoben. Die Definition entsprach der Studie 17-HMedIdeS-14 (siehe weiter unten).

14-HMedIdeS-04: Transplantatüberleben wurde nicht a priori als Wirksamkeitsendpunkt definiert. Jedoch wurde im Rahmen der Überprüfung der Transplantatfunktion, der Verlust des Transplantats bzw. das Transplantatüberleben erhoben sowie als UE von besonderem Interesse im Studienbericht, jedoch nicht im Studienprotokoll erwähnt. Weitere Informationen zur Operationalisierung konnten nicht identifiziert werden.

15-HMedIdeS-06: Transplantatüberleben wurde nicht a priori als Wirksamkeitsendpunkt definiert. Jedoch wurde Transplantatverlust durch das DSMB überwacht und sofern eine erhöhte Anzahl an Transplantatverlusten auftrat, konnte der DSMB einen vorzeitigen Abbruch der Studie empfehlen. Der Endpunkt wurde im Rahmen der Nierenfunktion untersucht. Weitere Informationen zur Operationalisierung konnten nicht identifiziert werden.

17-HMedIdeS-14: Primärer Endpunkt ist die Bestimmung der Gesamtüberlebensdauer des Transplantats, definiert als die Zeit ab Transplantation bis zum Verlust des Transplantats. Transplantatverlust wurde definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie. Sofern die Definition eines Transplantatverlusts die Dialyse umfasste, war der Zeitpunkt des Transplantatverlusts der erste Tag (Datum) der letzten laufenden Dialyseperiode, über die berichtet wurde.

Beschreibung Abstoßungsreaktionen

13-HMedIdeS-02: Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

13-HMedIdeS-03: Die Anzahl an Abstoßungsreaktionen wurde überwacht. Gemäß Modul 4 wurde der Endpunkt post-hoc wie folgt definiert: Die Inzidenz der Abstoßungsreaktionen 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.

17-HMedIdeS-13: Es wurde retrospektiv für Studie 13-HMedIdeS-03 die Anzahl und Zeitpunkt der akuten AK-vermittelten Abstoßungsreaktion erhoben. Es wurden hierfür Banff-Kriterien 2013 angewandt.

14-HMedIdeS-04: Gemäß Modul 4 des Nutzendossiers ist der Endpunkt wie folgt post-hoc definiert: Es wurde die Inzidenz von Transplantatabstoßungen bis sechs Monate nach Verabreichung von Imlifidase und Transplantation überwacht. Eine Protokollbiopsie wurde durchgeführt, um das Transplantat nach 6 Monaten auf Anzeichen einer antikörper-vermittelten Abstoßung, einschließlich C4d-Färbung, zu untersuchen. Darüber hinaus konnten bei Patienten mit Anzeichen einer Transplantat-Funktionsstörung jederzeit indikationsbasierte Biopsien

durchgeführt werden. Die Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion wurde gemäß Banff-Kriterien 2017 definiert.

Gemäß Studienprotokoll war eine Antikörper-vermittelte Abstoßungsreaktion zudem definiert als Verschlechterung der Transplantatfunktion, gemessen als Serumkreatinin und eGFR (definiert als Verschlechterung um mindestens 20% im Vergleich zu Baseline), assoziiert mit dem Vorhandensein von DSA, gemessen mit Luminex-Technik sowie Nachweis einer Kapillaritis, Entzündung und C4d-Deposition durch Biopsie. Im Studienbericht wird zudem die Untersuchung gemäß Banff-17 Kriterien angegeben.

15-HMedIdeS-06: In Modul 4 des Nutzendossiers wurde der Endpunkt wie folgt definiert: 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-14: Bei Verdacht auf Abstoßung wurde eine Nierenbiopsie zur Bestätigung durchgeführt. Akute Abstoßungsreaktionen wurden gemäß Banffkriterien 2017 untersucht: Biopsie zum Zeitpunkt der Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktion (AMR), histologischer Nachweis einer AMR, Vorhandensein von detektierbaren DSAs und/oder Nachweis von antikörpervermittelten morphologischen Änderungen des Nierentransplantats zum Zeitpunkt der Biopsie.

- Erhebungszeitpunkte
13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06: Abstoßungsreaktionen wurden kontinuierlich erhoben. Nierenbiopsie waren für die Visite zum Studienende (Tag 180) und bei Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion vorgesehen.
17-HMedIdeS-14: Der Endpunkt wird zu Jahr 1, 2, 3, und 5 erhoben. Nach Einwilligung zur Studie konnten auch Daten für den Endpunkt vor Teilnahme an der Studie erhoben werden.
- Auswertung:
13-HMedIdeS-03: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.
14-HMedIdeS-04: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.
15-HMedIdeS-06: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.
17-HMedIdeS-14: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt 30. September 2019 erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist für die Studie 17-HMedIdeS-14 nachvollziehbar. Die Operationalisierung, angegeben im Studienbericht der Studie 17-HMedIdeS-13 für Studie 13-HMedIdeS-03 entspricht der Studie 17-HMedIdeS-14. Es bleibt jedoch unklar inwieweit die Operationalisierung der Studien 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06 mit Studie 17-HMedIdeS-14 vergleichbar ist. Für die Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 war der Endpunkt a priori nicht als Wirksamkeitsendpunkt definiert.

Die Erhebung der Transplantatverluste in Studie 17-HMedIdeS-14 und Studie 13-HMedIdeS-03 (bzw. 17-HMedIdeS-13) stellt in ihrer Operationalisierung einen reziproken Endpunkt und somit eine indirekte Erhebung des Endpunkts Transplantatüberleben dar.

Eine (biopsie-bestätigte) Abstoßungsreaktion kann zu einem Transplantatverlust führen. Es erfolgte bis auf Studie 17-HMedldeS-14 und 14-HMedldeS-04 eine post-hoc durchgeführte Operationalisierung in Modul 4 für die vorangegangenen Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06. Für Studie 15-HMedldeS-06 konnten keine Angaben zu den Banff-Kriterien identifiziert werden.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt Transplantatüberleben, definiert als Zeit von der Transplantation bis zum Verlust des Transplantats stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In Studie 17-HMedldeS-14 bzw. Studie 17-HMedldeS-13 für Studie 13-HMedldeS-03 wird Transplantatverlust definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie. Alle drei Teil-Endpunkte können als patientenrelevant angesehen werden.

Eine akute Abstoßungsreaktion muss nicht unmittelbar mit einer spürbaren Symptomatik verbunden sein. In der klinischen Praxis führt die mittels Biopsie diagnostizierte Abstoßungsreaktion in der Regel zu einer Überprüfung und Anpassung der Therapie, um die Abstoßung des Transplantats und entsprechende klinische Symptome zu verhindern. Als Kriterien zur Durchführung einer Biopsie werden keine Symptome genannt. Es werden jedoch für alle Studien, abgesehen von 13-HMedldeS-02, die Banff-Kriterien für das Vorgehen bei Verdacht einer Abstoßungsreaktion herangezogen, die als Kriterien u.a. Labor- und histologische Befunde umfassen [31].

Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Validität:

Die Erhebung des Endpunktes in Studie 17-HMedldeS-14 wird als valide angesehen. Zwar erfolgte die Erhebung des Transplantatverlusts der Studie 13-HMedldeS-03 retrospektiv über die Studie 17-HMedldeS-13, jedoch wird das Vorgehen als akzeptabel angesehen, da gemäß Studienprotokoll das Transplantatüberleben kontinuierlich während der Studie überwacht werden sollte. Für Studie 17-HMedldeS-14 konnten nach Einwilligung zur Studie retrospektiv Informationen zum Endpunkt vor der Teilnahme der Studie erhoben werden, hierdurch sind Daten zum Endpunkt der Vorgänger-Studien 13-HMedldeS-02/03, 17-HMedldeS-14, 14-HMedldeS 04, 15-HMedldeS-06 inkludiert. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, inwieweit es sich um Daten aus Patientenakten, CRFs oder anderen Dokumentationsquellen handelt

Für die Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06, 17-HMedldeS-14 wurden die (biopsie-bestätigte) Abstoßungsreaktionen dargestellt. Studien zur Überprüfung der Validität des Endpunkts als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden seitens des pU nicht vorgelegt. In der europäischen Leitlinie zur Nierentransplantation wird eine Überwachung der Nierenleistung und Abstoßungsreaktionen nach einer Transplantation empfohlen [25]. Obwohl die Untersuchung einer möglichen Abstoßungsreaktion inklusiver Biopsie nicht unmittelbar mit einer Symptomatik einhergeht, kann das Auftreten einer Abstoßungsreaktion einen relevanten Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben haben und entscheidend sein für die weitere Behandlung nach einer Transplantation.

Die in Studie 14-HMedldeS-04 zusätzliche Auswertung einer Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktion definiert als Verringerung der Nierenfunktion gemessen als eGFR um mind. 20 % im Vergleich zu Baseline, Vorhandensein von DSA und einer biopsie-bestätigten Veränderung des Nierengewebes wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Für die als 20 % definierte Verschlechterung der Nierenfunktion werden keine weiteren Informationen zur klinischen Relevanz vorgelegt.

Der Endpunkt Transplantatüberleben der Studien 17-HMedldeS-14 und 13-HmedldeS-03 bzw-17-HMedldeS-13 wird in der Nutzenbewertung dargestellt. Zudem werden Abstoßungsreaktionen (Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06, 17-HMedldeS-14), operationalisiert als Inzidenz von (Nierenbiopsie-bestätigten) Abstoßungsreaktionen, trotz nicht unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da sich Abstoßungsreaktionen unmittelbar auf das Transplantatüberleben und Therapieentscheidungen auswirken können.

Nierenfunktion mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR)

Der Endpunkt eGFR („Chronic Kidney Disease“ (CKD)-Stadium 4/5= eGFR: <30 ml/min/m²) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Zusätzlich wird ergänzend die weiteren CKD-Stadien (eGFR: CKD-Stadium 3: 30-59 ml/min/1,73 m², CKD-Stadium 1-2: 60-90 ml/min/1,73 m²).

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Nierenfunktion wurde in allen Studien bis auf Studie 13-HMedldeS-02 durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der MDRD-Formel berechnet:

$$\text{eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,212 \text{ bei Afroamerikanern})$$

Für Studie 13-HMedldeS-02 wurde die eGFR nicht berichtet, in Studie 17-HMedldeS-13 wurde nur eine Person der Studie 13-HMedldeS-02 eingeschlossen, die jedoch nicht die zulassungskonforme Dosierung erhalten hat.

In Studie 13-HMdeldeS-03 wurde die eGFR im Rahmen der Sicherheit erfasst, jedoch auch unter den Wirksamkeitsendpunkten berichtet. Im Rahmen der Studie 17-HMedldeS-13 war eine Erhebung des Endpunkts retrospektiv für die Studien 13-HMedldeS-02, und 13-HMedldeS-03 vorgesehen. Die Angabe im CRF war in Studie 17-HMedldeS-13 nur bis wenige Wochen nach Transplantation, nicht jedoch bis Tag 180, möglich. Die Angaben zur eGFR sind jedoch in den Studienunterlagen der Studie 13-HMedldeS-03 zu finden.

In Studie 14-HMedldeS-04 wird der Endpunkt als sekundärer Endpunkt angegeben.

In Studie 15-HMedldeS-06 wird der Endpunkt als sekundärer Endpunkt angegeben, jedoch im Rahmen der Sicherheit erfasst.

Für Studie 17-HMedldeS-14 wird neben der MDRD-Formel die CKD-EPI-Formel als Berechnungsgrundlage angegeben.

Es wurde für die Studien 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06, 17-HMedldeS-14 eine zusammenfassende Darstellung der eGFR in den CKD-Kategorien $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $60\text{-}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vorgenommen. Neben der zusätzlichen deskriptiven Darstellung der eGFR für die Studie 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 und 17-HMedldeS-14 sollten für Studie 13-HMedldeS-03 die Individualwerte berichtet werden.

- Erhebungszeitpunkte:
 - 13-HMedldeS-03: Der Endpunkt wurde kontinuierlich über die gesamte Studie bis Tag 180 hinweg erhoben.
 - 14-HMedldeS-04: Der Endpunkt wurde zum Screening, Baseline, Tag 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21, 30, 90, 180.
 - 15-HMedldeS-06: Der Endpunkt wurde <60 Minuten vor der Imlifidase-Gabe, 24 h, 48 h sowie an den Tagen 7 (Vor IV-Ig-Gabe), 14, 21, 28, 64, 90, 120, 180 erhoben.
 - 17-HMedldeS-14: Der Endpunkt wurde zu Jahr 1, 2, 3, 5 nach Transplantation erhoben.
- Auswertung:
 - 13-HMedldeS-03: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.
 - 14-HMedldeS-04: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.
 - 15-HMedldeS-06: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.
 - 17-HMedldeS-14: Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population für den Datenschnitt 11. Dezember 2019 erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar.

Für Studie 17-HMedldeS-04 finden sich widersprüchliche Angaben zu den Erhebungszeitpunkten: Gemäß Studienbericht sollte der Endpunkt bis Tag 180 erhoben werden, obwohl gemäß Studienprotokoll eine Erhebung bis Tag 30 vorgesehen war.

Patientenrelevanz:

Die Messung der Nierenfunktion stellt einen asymptomatischen Befund dar, der nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Die Nierenfunktion (eGFR) als Determinante der Nierenfunktionsstörung, durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ wird als patientenrelevant angesehen. Auch das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz wird als patientenrelevant angesehen.[25]

Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Validität:

Die vom pU verwendete Formel MDRD wurde empirisch ermittelt und dient der Berechnung der eGFR. Es handelt sich um eine etablierte Formel zur Abschätzung der Nierenfunktion. Gemäß KDIGO-Leitlinie wird die GFR anhand der Formel niedriger als tatsächlich geschätzt ab einer eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [27]. Seit 2009 wird auch die neuere ebenfalls empirisch ermittelte CKD-EPI-Formel verwendet, die eine präzisere Messung der eGFR bei Werten $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zeige. Die CKD-EPI-Formel war nur in Studie 17-HMedldeS-14 vorgesehen [27]

Der pU reicht umfassende Studien bzw. Leitlinien zur Bedeutung der GFR in Bezug zur Nierenfunktion [27], Einfluss auf Therapiewahl [41], Einfluss auf kardiovaskulärer Erkrankungen und Gesamtsterblichkeit [26], auf das Transplantatüberleben [33,35,36,37,40,41] und zum Einfluss auf die Lebensqualität [30,38] ein.

In einer retrospektiven Auswertung mit 38.015 nierentransplantierten Patienten und Patientinnen konnte bei einer eGFR $<60 \text{ ml/min/m}^2$ zu Jahr 1 mit abnehmender Nierenleistung in einer multivariablen Regressionsanalyse ein erhöhtes Risiko für Transplantatversagen, erneute Dialysepflicht sowie Gesamtsterblichkeit bis zu 10 Jahre nach Transplantation beobachtet werden [41]. In weiteren retrospektiven Datenauswertungen wurden ähnliche Ergebnisse zum Transplantatüberleben beobachtet [33,35,36]. In einer longitudinalen Studie mit 115 Teilnehmenden und einer mittleren Beobachtungszeit von 3,3 Monaten (Spanne: 6-24) und einer eGFR $<30 \text{ ml/min/1,73}^2$ konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Reduktion der eGFR und einer Reduktion des KDQOL-36- Scores der „Belastung durch die Erkrankung“ beobachtet werden [30]. Auf Grundlage einer prospektiven, populationsbasierten, international-durchgeführten Beobachtungsstudie NEORAL-MOST mit 12.606 nierentransplantierten Personen konnte als unabhängiger Prädiktor die 1-Jahres-eGFR für die eGFR zu Jahr 5 nach Transplantation gezeigt werden [40]. In einer Querschnittsstudie konnte ein indirekter Zusammenhang zwischen verringerter Lebensqualität und dem Schweregrad einer CKD-Stadien nach Nierentransplantation bei 577 Personen beobachtet werden [38]. In einer vom „Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium“ durchgeführten Metaanalyse mit 21 Beobachtungsstudien und insgesamt 1.234.182 Personen in der Allgemeinbevölkerung zeigte sich für eine Beobachtungsdauer von 5.462.687 Personenjahren mit abnehmender eGFR ein statistisch signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläres Versterben und Gesamtsterblichkeit, wobei für letzteres für die Metaanalyse eine höhere Heterogenität festgestellt wurde. In der Meta-Analyse wurde zudem ein Zusammenhang der patientenrelevanten Endpunkte mit abnehmender Nierenleistung und/oder Albuminurie gezeigt. Es finden sich keine Angaben, inwiefern prospektive oder retrospektive Studien in die Metaanalyse eingeschlossen wurden [26]. In den vom pU genannten Studien kann jedoch eine Assoziation zwischen niedriger eGFR und dem Einfluss auf das Transplantatüberleben sowie Sterblichkeit beobachtet werden. Es bleibt jedoch unklar, inwiefern ein Interventionseffekt auf die eGFR einen Interventionseffekt auf patientenrelevante Endpunkte ersetzen kann.

Der pU stellt für die Studien 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06, 17-HMedIdeS-14 eine Einteilung der Nierenleistung in drei Kategorien auf: $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $30-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $\geq 60-90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Die Kategorien G-4/5 entsprechen einer GFR $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. [27] Es erfolgt in der Nutzenbewertung eine Darstellung der Kategorie CKD-Stadium-4/5, da eine geringe eGFR $<30 \text{ ml/min/m}^2$ als unmittelbar patientenrelevant angesehen wird. Ergänzend erfolgt die Darstellung der Kategorien 1-3, da sich eine verringerte eGFR bzw. normale eGFR sich nicht unmittelbar in Symptomen widerspiegelt. Auf eine Darstellung der eGFR-Werte wird verzichtet, da dieser bereits durch die CKD-Kategorien umfasst sind. Nur für die Studie 17-HMedIdeS-14 wurde angegeben, dass Werte anhand der CKD-EPI Formel berechnet wurden. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Werte der eGFR zwischen den Studien erscheint die Darstellung der Ergebnisse mit der a priori definierten Formel MDRD als sinnvoll.

Kreuzproben-Konversion

Der Endpunkt Kreuzproben-Konversion wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Beim Kreuzprobentest wird von jedem Teilnehmenden die Reaktivität gegen Lymphozyten von verfügbaren Spendern mittels Durchflusszytometrie ((engl. fluorescence-activated cell sorting = FACS-) 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) bestimmt oder durch eine zytotoxische (engl. complement dependent cytotoxicity = CDC; Studien: 13-HMedldeS-03/13) Kreuzprobe ermittelt. Es handelt sich um einen Laborendpunkt, der nicht unmittelbar patientenrelevant ist. Ziel ist es einem Patienten bzw. einer Patientin mit positiver Kreuzprobe eine Transplantation mit einem Spender zu ermöglichen. Nach Angaben des pU kann dies im Rahmen der Desensibilisierung mittels Reduktion der DSAs und dessen Nachweis durch Kreuzprobenkonversion von negativ zu positiv vorgenommen werden. Eine erfolgreiche Kreuzprobenkonversion kann sich hierdurch in patientenrelevanten Endpunkten wie Transplantatüberleben oder Gesamtüberleben widerspiegeln. In der vom pU eingereichten Studie Orandi et al., 2016 [39] wurden in einer retrospektiven Auswertung aus 22 Transplantationszentren Langzeitüberlebensdaten (bis zu 8 Jahre) von HLA-inkompatiblen Lebendspendern (N = 1.025), die eine Desensibilisierung erhielten, gematcht mit zwei Kontrollgruppen: Gruppe 1: Personen, die ein Transplantat von einem verstorbenen Spender erhalten haben oder auf der Warteliste waren (N = 5.125) bzw. Gruppe 2: Personen, die sich nur auf einer Warteliste befanden, denen jedoch keine Transplantation angeboten wurde (N = 5.125). [39]. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Studie zur Untersuchung des Einflusses einer Lebendspende mit einem HLA-inkompatiblen Spender nach Desensibilisierung. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind jedoch Transplantationen mit verstorbenen Spendern relevant. Zudem kann sich eine erfolgreiche Kreuzproben-Konversion in unmittelbar patientenrelevanten Endpunkten, wie Transplantatüberleben, widerspiegeln. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung des Endpunktes verzichtet.

Donor-spezifische Antikörper (DSAs)

Der Endpunkt Donor-spezifische Antikörper wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

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 mittleren Fluoreszenzintensitäts- (MFI-) Wert > 1100 bis > 3000 aufweisen. Nach Angaben des pU stellt eine Immunisierung eine Barriere für eine erfolgreiche Organvermittlung für eine postmortale Spende dar. Dies kann jedoch auch durch andere Endpunkte, wie Verbesserung der Lebensqualität, Transplantatüberleben und Dialysefreiheit wiedergespiegelt werden. Es handelt sich bei diesem Laborparameter nicht um einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt. Studien zur Validierung als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt wurden nicht eingereicht. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung des Endpunkts verzichtet.

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt EQ-5D-VAS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) wurde im Rahmen der Erhebung des EQ-5D-5L nur in Studie 17-HMedldeS-14, zu Jahr 1, 2, 3, 5 nach Transplantation, erfasst, nicht jedoch in den Studien 13-HMedldeS-02/03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06. Die EQ-5D-VAS ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Es fehlen Informationen (Baseline-Werte) vor Gabe des Prüfpräparats und der sich darauf anschließenden Transplantation, wodurch ein deskriptiver Pre-Post-Vergleich zum Ausgangswert für die einarmigen Studien nicht möglich ist. Auf eine Darstellung des Endpunktes verzichtet.

2.3.3 Lebensqualität

Kidney Disease Quality of Life Questionnaire-short form (KDQOL-SF)

Der Fragebogen KDQOL-SF wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der Fragebogen wurde nur in Studie 17-HMedldeS-14 zu Jahr 1, 2, 3, 5 nach Transplantation erfasst, nicht jedoch in den Studien 13-HMedldeS-02/03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06. Es fehlen Informationen (Baseline-Werte) vor Gabe des Prüfpräparats und der sich darauf anschließenden Transplantation, wodurch ein deskriptiver Pre-Post-Vergleich zum Ausgangswert für die einarmigen Studien nicht möglich ist. Auf eine Darstellung des Endpunktes verzichtet.

2.3.4 Sicherheit

Der Endpunkt Sicherheit wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS -03, 14-HMedldeS-04, 15-HmedldeS-06, 17-HMedldeS-14

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung oder Verschlechterung eines Gesundheitszustandes einer Person, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht. Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 18.1 klassifiziert.

In Studie 13-HMedldeS-02,-03, 14-HMedldeS-04, 15-HmedldeS-06 wurden UE bis Tag 64 (Studie 13-HMedldeS-02) bzw. Tag 180 nach Transplantation beobachtet. In Studie 13-HMedldeS-02 wurden zudem UE solange es medizinisch erforderlich war, nachverfolgt, jedoch ohne Dokumentation im CRF.

Es wurden folgende UE dargestellt:

- Alle UE
- Schwere UE nach CTCAE v.4.0
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Abbruch der Therapie führten

Serumkreatinin und die Berechnung der eGFR wurde in den Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 als Sicherheitsendpunkt erfasst.

Ein SUE ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder zu Folgendem führt:

- Tod
- unmittelbar lebensbedrohend
- benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits vorhandenen Hospitalisierung. Ein Aufenthalt auf Grund einer Transplantation wurde nicht als SUE bezeichnet (Studie 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06). Ein Aufenthalt in der Notaufnahme zur Beobachtung, ohne Aufnahme ins Krankenhaus wurde als UE, nicht jedoch als SUE, angesehen. Komplikationen während des Aufenthalts sowie Komplikationen, die nach dem Aufenthalt andauern, wurden ebenfalls als SUE angesehen (Studie 15-HMedldeS-06). Dialysebehandlungen in/außerhalb eines Krankenhauses wurden in den Studien nicht dazu gezählt (Studie 15-HMedldeS-06, 14-HMedldeS-04, 13-HMedldeS-03, 13-HMedldeS-02).
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler
- persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patientin oder den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen erfordern könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.
- jede vermutete Übertragung eines Infektionserregers über ein Arzneimittel (14-HMedldeS-04)

In Studie 17-HMedldeS-13 wurden nur Transplantabstoßungen als UE definiert. Andere unerwünschte Ereignisse waren die Nierenfunktion in den ersten zwei Wochen nach der Imlifidase-Behandlung, bestimmt durch Serumkreatinin, Proteinurie und Berechnung der eGFR.

In Studie 14-HMedldeS-04 und Studie 15-HMedldeS-06 wurden UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Imlifidase-Gabe als TEAE („treatment emergened adverse events“) und zusätzlich UE für den gesamten Studienzeitraum von 180 Tagen separat dargestellt.

Für Studie 13-HMedldeS-02 und 13-HMedldeS-03 wurden keine UE von besonderem Interesse definiert.

Für Studie 14-HMedldeS-04 werden keine a priori definierten UE von besonderem Interesse im Studienprotokoll oder SAP genannt. Gemäß Studienbericht der Studie 14-HMedldeS-04 waren post-hoc als UE von besonderem Interesse antikörper-vermittelte Abstoßungen, Infektionen und Infusions-assoziierte Reaktionen definiert. Für Studie 15-HMedldeS-06 wurden post-hoc folgende UE von besonderem Interesse definiert: verzögerte Transplantatfunktion, Abstoßungsreaktionen, Nierenbiopsien, Biospie-bestätigte subklinische oder akute/aktive Antikörpervermittelte Reaktionen und/oder Zellvermittelte Abstoßungsreaktionen.

Für Studie 17-HMedldeS-14 wurden folgende UE von besonderem Interesse definiert: UE, die durch eine Prozedur verursacht wurden (wie Blutentnahme) oder klinisch signifikante Sicherheitslabordaten. Diese werden nicht als UE erfasst, sofern es sich um die Verschlechterung der Nierenfunktion, Abstoßungsreaktionen, natürliche Progression der Erkrankung geht.

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde in den Studien 13-HMedldeS-02/03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 kontinuierlich erhoben.

In Studie 17-HMedIdeS-14 wurde der Endpunkt zu Jahr 1, 2, 3, und 5 erhoben. Nach Einwilligung zur Studie konnten auch Daten für den Endpunkt vor Teilnahme an der Studie erhoben werden.

Auswertung:

Die Auswertung für Studie 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06 erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.

Die Auswertung für Studie 17-HMedIdeS-14 erfolgte auf Basis der FAS -Population für den Datenschnitt 11. Dezember 2019.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Validität

Der Endpunkt kann als valide eingeschätzt werden. Statistische Methoden

13H-MedIdeS-02

Der SAP V.1.0 ist datiert auf den 17. März 2015. Es existieren zwei administrative Amendments (Amendment 1: 16. September 2014 und Amendment 2: 30. Januar 2015). Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen

Patientenpopulationen

- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die das Prüfpräparat erhalten haben.
- Full analysis set (FAS): Alle Personen der Sicherheitspopulation und bei denen eine Messung der anti-HLA-Antikörper innerhalb von 24 Stunden vorgenommen wurde.

Auswertestrategie

Es war eine deskriptive Auswertung sowie eine Darstellung der Ergebnisse anhand von Individualdaten vorgesehen.

13H-MedIdeS-03

Der SAP V.1.0. ist datiert auf den 10. November 2016 (Datenbanksperr: 22. November 2016). Zusätzlich existiert ein SAP V.2.0. (02. Januar 2017).

Patientenpopulationen

- Sicherheitspopulation: Personen, die Imlifidase erhalten haben.
- Full-Analysis-Set (FAS)-Population: Personen der SAS-Population, die innerhalb von 24 Stunden vor der Dosierung eine Messung von anti-HLA-Antikörpern erhielten

Auswertestrategie

- Es war eine deskriptive Auswertung sowie eine Darstellung der Ergebnisse anhand von Individualdaten vorgesehen.

14-HMedIdeS-04

Es sind zwei SAP-Versionen vorhanden. Der SAP V.1.0. ist datiert auf den 31. Mai 2018 und die Version 2.0. auf den 01. Juni 2018. Die Erstellung des SAP erfolgte nach der letzten Studienvsiste am 03. Juni 2017 und vor dem Erstellen des Studienberichts am 27. November 2018.

Patientenpopulationen

- Sicherheitspopulation: Personen, die Imlifidase erhalten haben.
- Full-Analysis-Set (FAS)-Population: Personen der Sicherheitspopulation, die mindestens einen Eintrag bei den Wirksamkeitsendpunkten aufweisen.

Auswertestrategie

- Es war eine deskriptive Auswertung sowie eine Darstellung der Ergebnisse anhand von Individualdaten vorgesehen.

15-HMedIdeS-06

Es ist insgesamt eine SAP Version 1.0. (13. Juli 2018) vorhanden. Die Erstellung erfolgte vor der letzten Studienvsiste (03. Juli 2018).

Patientenpopulationen

- Sicherheitspopulation: Personen, die Imlifidase erhalten haben.

Auswertestrategie

- Es war eine deskriptive Auswertung sowie eine Darstellung der Ergebnisse anhand von Individualdaten vorgesehen.

17-HMedIdeS-14

Es ist insgesamt eine SAP Version 1.0 (25. April 2019) vorhanden. Der SAP wurde nach der ersten Studienvsiste erstellt (03. Juli 2018).

Patientenpopulationen

- Full Analysis Set (FAS)-Population: Alle Personen, die in die Studie aufgenommen wurden.

Auswertestrategie

Es war eine deskriptive Auswertung für alle Wirksamkeits-/ Sicherheitsendpunkte und Teilnehmenden der Studien zusammen sowie separat für die Vorgängerstudien vorgesehen.

Transplantatverlust (primärer Endpunkt war definiert als Zeit zwischen Transplantation und Transplantatverlust. Transplantatverlust war definiert als permante Rückkehr zur Dialyse für mind. 6 Wochen, Retransplantation oder Nephrektomie. Sofern Dialyse zur Definition des Endpunkts verwendet wird, wurde als Datum für den Transplantatverlust der erste Tag der letzten bestehenden Dialyse verwendet.

Der primäre Endpunkt wurde anhand der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse ausgewertet. Folgende Ereignisse wurden zum Zeitpunkt des Auftretens zensiert: Ausschluss aus der Studie ohne Transplantatverlust, Tod nicht durch Transplantatverlust verursacht, jährlicher Visite und Studienende ohne Transplantatverlust. Es wurden alle vorhergehenden Studien zusammen ausgewertet. Die Kaplan-Meier-Schätzer inklusive 95 KI werden für Jahr 1, 2, 4, 5 nach Transplantation berechnet.

Als zusätzliche Auswertung wurde Transplantatverlust, nicht zensiert für Todesfälle, berechnet. Hierfür wurde Todesfälle als Transplantatverlust definiert. Die Auswertung erfolgt analog zum primären Endpunkt.

Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen Transplantation und Tod jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgt analog zum primären Endpunkt. Folgende Ereignisse wurden zensiert zum Zeitpunkt des Auftretens: Ausscheiden aus der Studie noch lebend, jährliche Visite und Studienende noch lebend.

2.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Auf Grund des einarmigen Studiendesigns aller Studien wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Es werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 dargestellt. In den einarmigen Studien 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 sowie in Dosisgruppe 2 der Studie 13-HMedldeS-02 bzw. Dosisgruppe 1 der Studie 13-HMedldeS-03 wurde die zulassungskonforme Dosierung (Einzeldosis 0,25 mg/kg) angewandt. Es werden daher nur die Ergebnisse dieser Studien bzw. Behandlungsarme dargestellt.

Ein Teil der Studienpopulation dieser Studien (auch „Feeder-Studien“ genannten) ging in die Studie 17-HMedldeS-14 über. Für die gesamte Studienpopulation der Studie 17-HMedldeS-14 und der an der Studie teilnehmenden Teilpopulation der „Feeder-Studien“ werden die Studiencharakteristika und Ergebnisse jeweils separat für die vorhergehenden Studien dargestellt.

Bei Studie 13-HMedldeS-13 handelt es sich um eine Studie zur retrospektiven Datenerhebung von Studiencharakteristika und Ergebnisse für die Studien 13-HMedldeS-02 und 13-HMedldeS-03. Es wurden für Studie 13-HMedldeS-03 Daten für beide Dosisgruppen inklusive Dosisgruppe 1 (N=5) mit der zulassungskonformen Dosierung (0,25 mg/kg KG) erfasst. Für Studie 13-HMedldeS-02 wurden nur für eine Person mit einer nicht-zulassungskonformen Dosierung Ergebnisse beschrieben. Es werden die Studiencharakteristika und Ergebnisse (Transplantatüberleben, Abstoßungsreaktionen) für Teilnehmende mit der zulassungskonformen Dosierung (nur Dosisgruppe 1 der Studie 13-HMedldeS-03) dargestellt.

In Studie 13-HMedldeS-02 wurden Personen mit einer CKD bzw. dialysepflichtige Personen, die auf einer Warteliste für eine Nierentransplantation stehen, aufgenommen. Anders als bei den anderen Studien war nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie. Gemäß Fachinformation ist das Prüfpräparat indiziert bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Die Studie 13-HMedldeS-02 wird daher ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Tabelle 7 sind die Studiencharakteristika der Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 dargestellt.

Tabelle 7: Allgemeine Angaben zu den Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06

Studie	13- HMedldeS- 02 ¹⁾²⁾³⁾	13- HMedldeS- 03 ⁴⁾⁵⁾	14- HMedldeS- 04 ⁵⁾⁶⁾	15- HMedldeS- 06 ⁵⁾
Einschluss in die Studie	4	5	17	19
FAS-Population, n (%)	4 (100,0)	5 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)
Sicherheitspopulation, n (%)	4 (100,0)	5 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)
Abschluss der Studie, n (%)	4 (100,0)	5 (100,0)	15 (88,2)	16 (84,2)
Abbruch der Studie, n (%)	-	-	2 (11,8)	3 (15,8)
Auf Wunsch des Teilnehmenden			1 (5,9)	1 (5,2)

Studie	13- HMedldeS- 02 ¹⁾²⁾³⁾	13- HMedldeS- 03 ⁴⁾⁵⁾	14- HMedldeS- 04 ⁵⁾⁶⁾	15- HMedldeS- 06 ⁵⁾
Lost to follow-up			1 (5,9)	0 (0,0)
Unerwünschte Ereignisse			-	1 (5,2)
Andere			-	1 (5,2)
Abbruch der Infusion der Studienmedikation, n (%) aufgrund von UE	k.A.	k.A.	-	1 (5,2) 1 (5,2)
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min;max)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Dosisgruppe 2, die einer Einzeldosis von 0,25 mg/kg zugeordnet wurden.

²⁾ Auf Grund einer infusions-assoziierten Reaktion bei einer Person wurde die Infusion der Studienmedikation abgebrochen. Diese Person sollte in die Dosisgruppe 2 (ED: 0,25 mg/kg) eingeschlossen werden, erhielt jedoch nicht die volle Dosis. Diese Person ist nicht Bestandteil der Dosisgruppe 2, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhielten.

³⁾ Die Studie 13-HMedldeS-02 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da anders als in den anderen Studien nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie war. Die Studiendauer betrug, im Vergleich zu den anderen Studien nicht 180 Tage, sondern 64 Tage.

⁴⁾ Es wird nur die Dosisgruppe eins mit der zulassungsrelevanten Dosierung (ED: 0,25 mg/kg) in der Nutzenbewertung dargestellt.

⁵⁾ Die Studiendauer sollte gemäß Studienprotokoll 180 Tage betragen.

⁶⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.

Abkürzungsverzeichnis: ED: Einzeldosis, kg: kilogram, mg: miligram; UE: Unerwünschte Ereignisse

Es fanden in Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03 keine wesentlichen Protokollverletzungen statt. In Studie 14-HMedldeS-04 wurde nach einer Protokolländerung nicht rechtzeitig eine erneute Einverständniserklärung eingeholt. In Studie 15-HMedldeS-06 wurden zwei wesentliche Protokollverletzungen berichtet.

17-HMedldeS-14

In Tabelle 8 sind die allgemeinen Angaben zur Studie 17-HMedldeS-14 und Informationen zu den Personen, die aus den vorangegangenen Studien (vom pU auch „Feeder-Studien“ genannt), übergegangen sind. Es konnten keine Angaben zur Beobachtungszeit für die Studie identifiziert werden. Auch bleibt unklar, wie lange der Zeitraum zwischen Ende der vorhergehenden Studien und Aufnahme in die Studie 17-HMedldeS-14 war.

Von den vorangegangenen Studien waren 46 Personen geeignet in die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 aufgenommen zu werden. 11 Personen konnten nicht in die Studie aufgenommen werden (5 Personen - Kontaktaufnahme nicht möglich; 6 Personen - keine Einwilligung). Es erfolgte keine Darstellung separat nach den vorhergehenden Studien.

Nach Ende der „Feeder-Studien“, jedoch vor Einschluss in die Studie 17-HMedldeS-14, verstarben 3 Personen mit funktionierendem Transplantat und bei 3 Personen kam es zu einem Transplantatverlust. Diese 6 Personen wurden aktiv in der Studie nach Erlaubnis der lokalen Ethikkommission für die Erhebung der Studie 17-HMedldeS-14 berücksichtigt. Gemäß Modul 4 fielen diese 6 Patienten und Patientinnen aus der Nachbeobachtung ab Jahr 1 heraus, da diese zwischen 6 Monaten und 1 Jahr nach Transplantation verstarben (n=3) oder ihr Transplantat verloren (n=3).

Für die Teilpopulation der Studie 15-HMedldeS-06 war der Anteil an Personen zu Jahr 3 mit verfügbaren Daten mit 9 Personen (69 %) höher als zu Jahr 2 mit 6 Personen (46 %). Für die Teilpopulation der Studie 14-HMedldeS-04 war erst zu Jahr 3 Daten für 6 Personen (54 %)

verfügbar. Zu den vorherigen Visiten war nuren Daten nur für eine Person (9 %) vorhanden. Es bleibt unklar, weshalb zu einem früheren Zeitpunkt der Rücklauf geringer war als zu einem späteren Zeitpunkt.

In Studie 13-HMedldeS-02 und 13-HMedldeS-03 wurden zwei unterschiedliche Dosierungen untersucht. Aus Studie 13-HMedldeS-02 wurde nur eine Person mit einer nicht zulassungskonformen Dosierung (Einzeldosis (ED) 0,12 mg/kg) in Studie 17-HMedldeS-14 eingeschlossen. Auf eine Darstellung der Ergebnisse für diese Teilpopulation der Langzeitbeobachtungsstudie wird verzichtet. Alle Teilnehmenden der Studie 13-HMedldeS-03 wurden in die Studie 17-HMedldeS-14 aufgenommen. Eine separate Darstellung für die zulassungskonforme Dosierung von ED 0,25 mg/kg konnte nicht identifiziert werden. Eine Darstellung erfolgte lediglich zusammengefasst für die Dosierung ED 0,25 mg/kg und Dosierung ED 0,50 mg/kg. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Langzeitbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 sowie die Ergebnisse für die Teilpopulation der vorherigen Studie 13-HMedldeS-03 nicht dargestellt.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben zur Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 für die Teilpopulation mit der zulassungskonformen Dosierung (ED: 0,25 mg/kg) zum Datenschnitt vom 30 September 20219

Studie	17-HMedldeS-14			
	13-HMedldeS-03 ¹⁾³⁾ N=5	14-HMedldeS-04 ²⁾ N=11	15-HMedldeS-06 N=13	Gesamt N=k.A. ⁴⁾
Behandelt und transplantiert in den „Feeder“ Studien, n(%)	5	17	18	k.A.
Abschluss der „Feeder-Studie“, n (%)	5	15	16	k.A.
Einschluss in die Studie 17-HMedldeS-14 n (%)	k.A.	11	13	k.A.
FAS-Population, n (%)	k.A.	11 (100)	13 (100,0)	k.A.
Abschluss der Studie, n (%)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Laufende Studie		7 (63,6)	12 (92,3)	
Visite zu Jahr 1 besucht	k.A.	0 (0,0)	6 (46,2)	k.A.
Visite zu Jahr 2 besucht		1 (9,1)	9 (69,2)	
Visite zu Jahr 3 besucht		6 (54,5)	1 (7,7)	
Visite zu Jahr 5 besucht		0 (0,0)	0 (0,0)	
Abbruch der Studie n (%)		4 (36,4)	1 (7,7)	
Tod	k.A.	1 (9,1)	1 (7,7)	k.A.
Andere (Transplantatverlust)		3 (27,3)	0 (0,0)	
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min;max)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

²⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet)

³⁾ Es werden nur Angaben für alle Personen (Dosisgruppe 1: ED 0,25 mg/kg und Dosisgruppe 2: ED 0,5 mg/kg) gemacht. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die zulassungsrelevante Dosierungsgruppe 1 konnte nicht identifiziert werden.

⁴⁾ Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien, die die zulassungskonforme Dosierung von ED: 0,25 mg/kg erhalten haben (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06)

Abkürzungsverzeichnis: ED: Einzeldosis; FAS: Full Analysis Set

In Tabelle 9 sind die Studiencharakteristika der Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 dargestellt. Für Studie 13-HMedldeS-02 konnten keine Angaben identifiziert werden, wie viele Personen transplantiert wurden. In Studie 13-HMedldeS-03 standen alle Personen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unter Dialyse.

Informationen zum Spender für Studie 13-HMedldeS-02 konnten nicht identifiziert werden. In Studie 13-HMedldeS-03 erhielten 4 Teilnehmende eine Spenderniere von einem Verstorbenen und eine Niere von einer Lebendspende. Angaben zur kalten Ischämiezeit konnten nicht identifiziert werden. In Studie 14-HMedldeS-04 waren Lebendspenden ausgeschlossen. In Studie 15-HMedldeS-06 erhielten 13 Teilnehmende eine Niere von einem verstorbenen Spender und 5 Teilnehmende eine Lebendspende. Die kalte Ischämiezeit für verstorbene Spenderorgane betrug 9-46 Stunden.

Die Studiencharakteristika der Teilnehmenden der Studie 17-HMedldeS-14 können nur für die Teilnehmenden der Studien 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 verglichen werden, da nur für diese Informationen zur Teilpopulation, die die zulassungsrelevante Dosierung erhielt, vorhanden war. Alter, Geschlecht, Abstammung (genetisch), Körpergröße, Gewicht, BMI waren für beide Studien mit der Teilpopulation der Studie 17-HMedldeS-14 vergleichbar.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 (jeweilige Studienpopulation)

Merkmal	13-HMedIdeS-02¹⁾²⁾ N=4	13-HMedIdeS-03³⁾⁴⁾ N=5	14-HMedIdeS-04⁴⁾⁵⁾ N=17	15-HMedIdeS-06⁴⁾ N=19
<i>Alter (Jahre)</i>				
Mittelwert (SD)	45,3 (11,8)	46,2 (10,5)	41,3 (13,3)	39,1 (10,8)
Median (min; max)	46 (31; 59)	50,0 (33,0; 59,0)	41,0 (20; 63)	40 (20; 64)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	1 (25,0)	2 (40,0)	8 (47,1)	13 (68,4)
weiblich	3 (75,0)	3 (60,0)	9 (52,9)	6 (31,6)
<i>Abstammung (genetisch) n (%)</i>				
Asiatisch	-	1 (20,0)	2 (11,8)	1 (5,3)
Dunkelhäutig/Afroamerikanisch	-	0 (0,0)	-	4 (21,1)
Kaukasier/hellhäutig	4 (100,0)	4 (80,0)	14 (82,4)	12 (63,2)
Andere	-	0 (0,0)	1 (5,9)	2 (10,5)
<i>Region n (%)</i>				
EMEA				
Nordamerika	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Lateinamerika				
Asien/Pazifik				
<i>Gewicht (kg)</i>				
n	4	5	17	19
Mittelwert (SD)	71,4 (16,4)	74,7 (13,5)	65,5 (18,0)	73,2 (15,7)
Median (min; max)	74 (50; 87)	72,1 (62,6; 94,5)	68,8 (31,3; 94,6)	71,6 (45,1; 107,4)
<i>BMI (kg/m²)</i>				
n	4	5	16	16
Mittelwert (SD)	24,0 (4,4)	25,1 (3,8)	24,4 (5,5)	24,6 (4,5)

Merkmal	13-HMedIdeS-02¹⁾²⁾ N=4	13-HMedIdeS-03³⁾⁴⁾ N=5	14-HMedIdeS-04⁴⁾⁵⁾ N=17	15-HMedIdeS-06⁴⁾ N=19
Median (min; max)	24 (19; 30)	24,0 (21,3; 30,9)	24,3 (14; 37)	24,3 (17,5; 32,5)
<i>CDC-CXM, B-Zellen, n (%)</i>	k.A.		k.A.	
n		5		10
negativ		5 (100,0)		2 (10,5)
positiv		0 (0,0)		8 (42,1)
<i>FACS-CXM, B-Zellen, n (%)</i>	k.A.			
n		5	k.A.	18
negativ		4 (80,0)	k.A.	0 (0,0)
positiv		1 (20,0)	14 (82,4)	18 (94,7)
<i>FACS-CXM, T-Zellen, n(%)</i>	k.A.			
n		5	k.A.	19
negativ		4 (80,0)	k.A.	12 (63,2)
positiv		1 (20,0)	6 (35,3)	7 (36,8)
<i>cPRA-Werte (MFI 2000, cPRA >80 %)</i>	k.A.	k.A.		
n			17	k.A.
ja			17 (100,0)	16 (88,9)
nein			0 (0,0)	k.A.
<i>cPRA-Werte (MFI 3000, cPRA >80 %)</i>	k.A.	k.A.		
n			k.A.	k.A.
ja			16 (94,1)	16 (88,9)
nein			k.A.	k.A.
<i>Blutgruppe, n (%)</i>	k.A.	k.A.		
A			6 (35,3)	6 (31,6)
AB			1 (5,9)	1 (15,8)

Merkmal	13-HMedIdeS-02¹⁾²⁾ N=4	13-HMedIdeS-03³⁾⁴⁾ N=5	14-HMedIdeS-04⁴⁾⁵⁾ N=17	15-HMedIdeS-06⁴⁾ N=19
B 0 fehlend			- 10 (58,8) -	3 (15,8) 8 (42,1) 1 (5,3)
<i>Vorhergehende Transplantation, n(%)</i> n Nein Ja	k.A.	5 2 (40,0) 3 (60,0)	k.A. 11 (64,7)	k.A. 17 (64,7)
<i>Vorhergehende erste Transplantation, n(%)</i> Anzahl an Personen mit mind. einer früheren Transplantation Patienten an Dialyse seit der vorhergehenden Transplantation	k.A.	k.A.	11 (64,7) 8 (47,1)	17 (89,5) 14 (73,7)
<i>Zeit an Dialyse seit der ersten Transplantation (Tage)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	k.A.	k.A.	8 2210 (1259) 1838 (586; 4445)	13 2755 (1790) 2720 (99; 6906)
<i>Vorhergehende zweite Transplantation, n(%)</i> Anzahl an Personen mit mind. zwei früheren Transplantationen Patienten an Dialyse seit der vorhergehenden Transplantation	k.A.	k.A.	2 (11,8) 2 (11,8)	6 (31,6) 4 (21,1)
<i>Zeit an Dialyse seit der zweiten Transplantation (Tage)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	k.A.	k.A.	2 3065 (2892) 3065 (1020; 5110)	3 1070 (830.6) 981 (288; 1942)
<i>Vorhergehende dritte Transplantation, n (%)</i> Anzahl an Personen mit mind. drei früheren Transplantation Patienten an Dialyse seit der vorhergehenden Transplantation	k.A.	k.A.	k.A.	2 (10,5) 2 (10,5)

Merkmal	13-HMedIdeS-02¹⁾²⁾ N=4	13-HMedIdeS-03³⁾⁴⁾ N=5	14-HMedIdeS-04⁴⁾⁵⁾ N=17	15-HMedIdeS-06⁴⁾ N=19
<i>Zeit an Dialyse seit der dritten Transplantation (Tage)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	k.A.	k.A.	k.A.	2 1356 (321,0) 1356 (1129; 1583)
<i>Zeit an Dialyse vor Imlifidase-Gabe und-Transplantation (Tage)</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	k.A.	4 ⁶⁾ k.A. k.A.	6 3987 (2848) 3460,5 (526; 8887)	3 3106 (4398) 871 (274; 8172)
<i>Baseline eGFR-MDRD</i> n eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ² eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<i>Bestehende Begleiterkrankungen (≥40 %)⁸)</i> Jegliche Begleiterkrankung Vaskuläre Erkrankung Bluthochdruck Endokrine Erkrankungen Hyperparathyroidismus sekundär Nieren- und Harnwegserkrankungen IgA Nephropathie Nierenerkrankung im Endstadium Chronische Nierenerkrankung Stoffwechsel und Ernährungsstörungen Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Kongenitale, familiaere und genetische Erkrankungen Kongenitale zystische Nierenerkrankung	k.A.	5 (100,0) 5 (100,0) 5 (100,0) 3 (60,0) 3 (60,0) 3 (60,0) 3 (60,0) - 2 (40,0) 2 (40,0) 2 (40,0) 2 (40,0) 2 (40,0) 2 (40,0)	17 (100,0) 16 (94,1) 16 (94,1) 10 (58,8) - 17 (100,0) - 16 (94,1) - - - - - -	19 (100,0) 16 (84,2) 14 (73,7) 13 (68,4) - 18 (94,7) - - 10 (52,6) 11 (57,9) 8 (42,1) - -

Merkmal	13-HMedIdeS-02¹⁾²⁾ N=4	13-HMedIdeS-03³⁾⁴⁾ N=5	14-HMedIdeS-04⁴⁾⁵⁾ N=17	15-HMedIdeS-06⁴⁾ N=19
Psychische Erkrankungen		3 (60,0)	-	8 (42,1)
Depressive Stimmung		-	-	-
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems		-	9 (52,9)	16 (84,2)
Anämie		-	-	12 (63,2)
Gastrointestinale Erkrankungen		-	-	13 (68,4)
Erkrankungen des Immunsystems		-	-	10 (52,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		-	-	11 (57,9)
Erkrankungen des Nervensystems		-	-	8 (42,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		-	-	11 (57,9)
<i>(Historische⁷⁾) Desensibilisierungsmedikation vor Transplantation, n (%)</i>	k.A.	k.A.	14 (82,4)	5 (26,3)
Jegliche Desensibilisierungsmedikation			13 (76,5)	4(21,1)
Normales humanes Immunglobulin			2 (11,8)	2 (10,5)
Tocilizumab			13 (76,5)	3 (15,8)
Rituximab				
<i>Therapie vor Transplantation, n (%)</i>	k.A.	k.A.	k.A.	
jegliche Medikation				19 (100)
Methylprednisolon				15 (78,9)
Loratadin				18 (94,7)
Dexchlorpheniramin				1 (5,3)

¹⁾ Dosisgruppe 2, die einer Einzeldosis von 0,25 mg/kg zugeordnet wurden.

²⁾ Die Studie 13-HMedIdeS-02 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da anders als in den anderen Studien nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie war. Die Studiendauer betrug, im Vergleich zu den anderen Studien nicht 180 Tage, sondern 64 Tage.

³⁾ Es wird nur die Dosisgruppe eins mit der zulassungsrelevanten Dosierung (ED: 025 mg/kg) in der Nutzenbewertung dargestellt.

⁴⁾ Die Studiendauer sollte gemäß Studienprotokoll 180 Tage betragen.

⁵⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.

⁶⁾ Gemäß Studienbericht waren 4 Personen an Dialyse bei Einschluss in die Studie.

⁷⁾ Gemäß Studienbericht der Studie 15-HMedIdeS-06 wird eine historische Desensibilisierungsmedikation vor Transplantation angegeben, gemäß Studienbericht zu Studie 14-HMedIdeS-04 wird nur von Desensibilisierungsmedikation vor Transplantation berichtet.

⁸⁾ Sofern eine bestehende Begleiterkrankung in einer der Studien in den Studienunterlagen nicht gelistet war bzw. <40 % lag, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.

Abkürzungsverzeichnis: CDC: Komplement-abhängige Zytotoxizität; cPRA: berechnetes Panel-reaktives Antikörper-Niveau; CXM: Kreuzprobe; FACS: Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung; MFI: mittlere Fluoreszenzintensität; SD. Standardabweichung

Exposition mit der Studienmedikation

In Tabelle 10 ist die Exposition mit der Studienmedikation für die Studien Studie 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 dargestellt.

Tabelle 10: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 ((jeweils Sicherheitspopulation der Studien)

Studie	13-HMedldeS-02 ¹⁾²⁾³⁾ N=4	13-HMedldeS-03 N=5 ⁴⁾	14-HMedldeS-04 ⁵⁾⁶⁾ N=17	15-HMedldeS-06 N=19
Erhalt der geplanten Einzeldosis (Total 0,25 mg/kg)	2 (50,0)	5 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)
Erhalt einer Zweitdosis (Total: 0,5 mg/kg)	2 (50,0)	k.A.	n.a.	3 (15,8)
Dosisanpassungen Unterbrechung, n (%)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Dosisgruppe 2, die einer Einzeldosis von 0,25 mg/kg zugeordnet wurde.

²⁾ Eine Person sollte in die Dosisgruppe 2 (ED: 0,25 mg/kg) eingeschlossen werden, erhielt jedoch nicht die volle Dosis. Diese Person ist nicht Bestandteil der Sicherheitspopulation.

³⁾ Die Studie 13-HMedldeS-02 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da anders als in den anderen Studien nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie war. Die Studiendauer betrug, im Vergleich zu den anderen Studien nicht 180 Tage, sondern 64 Tage.

⁴⁾ Es wird für eine zusammenfassende Darstellung auf den Anhang verwiesen. Es konnten jedoch keine weiteren Angaben in den Studienunterlagen identifiziert werden.

⁵⁾ Es wird auf Patientenlistings verwiesen. Eine zusammenfassende Darstellung konnte nicht identifiziert werden.

⁶⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.

Abkürzungen: ED: Einzeldosis; MW: Mittelwert; n.a. nicht anwendbar; SD: Standardabweichung

Begleitmedikation

In Tabelle 11 sind die Begleitmedikation für die Studien Studie 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 und in Tabelle 12 für die Studie 17-HMedldeS-14 dargestellt.

Tabelle 11: Begleitmedikation mit einer Inzidenz ≥ 30 %¹⁾ in der 180-täglichen Beobachtungszeit der Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 bzw. der 64-tägigen Beobachtungszeit der Studie 13-HMedldeS-02 ((jeweils Sicherheitspopulation der Studien)

Studie	13-HMedldeS-02 ²⁾³⁾⁴⁾ N=4	13-HMedldeS-03 ⁵⁾⁶⁾ N=5	14-HMedldeS-04 N=17 ⁵⁾⁷⁾⁸⁾	15-HMedldeS-06 ⁵⁾ N=19
Jegliche Begleitmedikation	k.A.	5 (100,0)	17 (100,0)	19 (100)
Alpha und Beta-Blocker	k.A.	-	-	7 (36,8)
Beta-Blocker, selektiv Metoprolol	k.A.	4 (80,0) 4 (80,0)	-	-
Amide Lidocain	k.A.	-	-	12 (63,2) 11 (57,9)

Studie	13-HMedIdeS- 02 ²⁾³⁾⁴⁾ N=4	13-HMedIdeS- 03 ⁵⁾⁶⁾ N=5	14-HMedIdeS- 04 N=17 ⁵⁾⁷⁾⁸⁾	15-HMedIdeS- 06 ⁵⁾ N=19
Aminoalkylether Diphenhydramin	k.A.	-	-	15 (78,9) 12 (63,2)
Anilide Paracetamol	k.A.	5 (100,0) 5 (100,0)	-	18 (94,7) 18 (94,7)
Antibiotika Nystatin	k.A.	5 (100,0) 5 (100,0)	-	13 (68,4) 11 (57,9)
Imadozolin Rezeptoragonisten	k.A.	2 (40)	-	-
Benzodiazepinderivate Lorazepam Midazolam Zolpidem	k.A.	-	-	15 (78,9) 10 (52,6) 6 (31,6) 6 (31,6)
Blutsubstitute und Plasmaproteinfraktionen Humanes Albumin	k.A.	-	-	12 (63,2) 12 (63,2)
Calcineurininhibitoren Tacrolimus	k.A.	2 (40,0) ⁹⁾ 2 (40,0) ⁹⁾	-	18 (94,7) 18 (94,7)
Calcium	k.A.	-	-	9 (47,4)
Calcium Komponente Calcium Carobant	k.A.	-	-	6 (31,6) 6 (31,6)
Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer	k.A.	2 (40,0)	-	-
Nitrofuranderivate Nitrofurantoin	k.A.	2 (40,0) 2 (40,0)	-	-
Alpha-Adrenorezeptor Antagonisten Doxazosin	k.A.	2 (40,0) 2 (40,0)	-	-
Andere Anti-parathyroidmittel Cinacalcet Hydrochlorid	k.A.	2 (40,0) 2 (40,0)	-	-
Penicilline mit erweitertem Spektrum	k.A.	2 (40,0)	-	-
Kombination von Penicillinen inklusive β -Lactaminhibitoren Pip/tazo	k.A.	3 (60) 3 (60)	-	6 (31,6) -
Kombination von Sulfonamiden und Trimethoprim, inklusive Derivate Bactrim	k.A.	5 (100,0) ¹⁰⁾ 5 (100,0) ¹⁰⁾	-	17 (89,5) 17 (89,5)
Thrombozytenaggregationshem- mer exklusive Heparin ASS	k.A.	3 (60) 3 (60)	-	-

Studie	13-HMedIdeS-02 ²⁾³⁾⁴⁾ N=4	13-HMedIdeS-03 ⁵⁾⁶⁾ N=5	14-HMedIdeS-04 N=17 ⁵⁾⁷⁾⁸⁾	15-HMedIdeS-06 ⁵⁾ N=19
Kontaktlaxanzien	k.A.	3 (60)	-	13 (68,4)
Bisacodyl		-		7 (36,8)
Sennoside A+b		-		7 (36,8)
Na-Picosulfat		3 (60)		-
Dihydropyridin-Derivate	k.A.	4 (80,0)	-	12 (63,2)
Amlodipin		2 (40,0)		7 (36,8)
Felodipin		2 (40,0)		-
Behandlung der Hyperkalämie und Hyperphosphotämie	k.A.	5 (100,0)	-	16 (84,2)
Sevelamer		-		14 (73,7)
Natriumpolystyrenulfonat		4 (80,0)		-
Elektrolytlösungen	k.A.	-	-	15 (78,9)
Calciumgluconat				13 (68,4)
Magnesiumsulfat				10 (52,6)
Natriumbicarbonat				7 (36,8)
Cephalosporine erste Generation	k.A.	-	-	8 (42,1)
Cefazolin				6 (31,6)
Fluorquinolone	k.A.	2 (40,0)	17 (100,0)	14 (73,7)
Ciprofloxacin		2 (40,0)	17 (100,0)	14 (73,7)
Glukokortikoide	k.A.	4 (80,0) ¹¹⁾	-	18 (94,7)
Hydrokortison		-		7 (36,8)
Methylprednisolon		- ¹¹⁾		18 (94,7)
Prednison		-		16 (84,2)
Prednisolon		2 (40,0) ¹¹⁾		-
Glykopeptide, antibakterielle	k.A.	2 (40,0)	-	7 (36,8)
Vancomycin		2 (40,0)		7 (36,8)
H2-Rezeptorantagonisten	k.A.		-	9 (47,4)
Famotidin				7 (36,8)
Heparin Gruppe	k.A.	5 (100,0)	-	17 (89,5)
Heparin		-		15 (78,9)
Enoxaparin- Natrium		4 (80,0)		-
Hmg Coa Reduktase Inhibitoren	k.A.	2 (40,0)	-	6 (31,6)
Hydrazinophthalazin Derivate	k.A.	-	-	9 (47,4)
Hydralazin				9 (47,4)
Immunglobuline, normal-human	k.A.	-	-	14 (73,7)
Immunglobuline, normal-human				14 (73,7)
Insuline und Analoga zur Injektion, schnell-wirksam	k.A.	-	-	14 (73,7)
Insulin				9 (47,4)
Insulin Aspart				8 (42,1)
Magnesium	k.A.	-	-	7 (36,8)

Studie	13-HMedIdeS-02 ²⁾³⁾⁴⁾ N=4	13-HMedIdeS-03 ⁵⁾⁶⁾ N=5	14-HMedIdeS-04 N=17 ⁵⁾⁷⁾⁸⁾	15-HMedIdeS-06 ⁵⁾ N=19
Meningokokken Impfstoff Meningokokken Impfstoff	k.A.	-	17 (100,0) 17 (100,0)	9 (47,4) 9 (47,4)
Monoklonale Antikörper Rituximab	k.A.	-	-	7 (36,8) 7 (36,8)
Natürliches Opiumalkaloid Hydromorphon Oxycocet Oxycodon	k.A.	5 (100,0) - - 4 (80,0)	-	18 (94,7) 14 (73,7) 7 (36,8) 7 (36,8)
Nukleosid und Nukelotid Excl. Reversible Transcriptaseinhibitoren Valganciclovir	k.A.	0 (0,0) ¹²⁾ 0 (0,0) ¹²⁾	17 (100,0) 17 (100,0)	18 (94,7) 16 (84,2)
Osmotisch wirksame Laxantien Macrogol	k.A.	-	-	11 (57,9) 9 (47,4)
Andere antianämische Präparate Darbepetin alfa Erythropoietin, human Epoetin zeta	k.A.	3 (60,0) - - 2 (40,0)	-	15 (78,9) 12 (63,2) 6 (31,6) -
Angiotensin II Antagonisten, einfach Candesartan Losartan	k.A.	3 (60,0) 2 (40,0) 2 (40,0)	-	-
Phenylpiperidinderivate Fentanyl	k.A.	-	-	10 (52,6) 9 (47,4)
Andere Blutprodukte	k.A.	-	-	7 (36,8)
Pneumokokken-Impfstoff Pneumokokken-Impfstoff	k.A.	-	17 (100,0) 17 (100,0)	6 (31,6) 6 (31,6)
Eisen	k.A.	-	-	7 (36,8)
Prokinetika Metoclopramid	k.A.	-	-	7 (36,8) 7 (36,8)
Protonenpumpeninhibitoren Pantoprazol Omeprazol	k.A.	5 (100,0) - 4 (80)	-	18 (94,7) 15 (78,9) 6 (31,6)
Selektive Immunsuppressiva Alemtuzumab Eculizumab Mycophenolsäure	k.A.	5 (100,0) - - 5 (100,0) ⁹⁾	17 (100,0) 17 (100,0) - -	18 (94,7) 12 (63,2) 6 (31,6) 18 (94,7)
Serotonin (5ht3) Antagonisten Ondansetron	k.A.	-	-	12 (63,2) 12 (63,2)
Emulientia Docusat	k.A.	-	-	14 (73,7) 14 (73,7)

Studie	13-HMedldeS-02 ²⁾³⁾⁴⁾ N=4	13-HMedldeS-03 ⁵⁾⁶⁾ N=5	14-HMedldeS-04 N=17 ⁵⁾⁷⁾⁸⁾	15-HMedldeS-06 ⁵⁾ N=19
Elektrolytlösungen Natriumchlorid	k.A.	-	-	12 (63,2) 12 (63,2)
Lösungen für eine parenterale Ernährung	k.A.	-	-	6 (31,6)
Sulfonamide, rein Furosemid	k.A.	5 (100,0) 5 (100,0)	-	15 (78,9) 15 (78,9)
Mittel für den Verdauungstrakt und Metabolismus Natriumbicarbonat	k.A.	-	-	11 (57,9) 11 (57,9)
Vitamin D und Analoga Calcitriol Alfacalidol	k.A.	4 (80,0) - 4 (80,0)	-	11 (57,9) 6 (31,6) -

¹⁾ Sofern eine Begleitmedikation in einer der Studien in den Studienunterlagen nicht gelistet war bzw. <30 % lag, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.

²⁾ Dosisgruppe 2, die einer Einzeldosis von 0,25 mg/kg zugeordnet wurde.

³⁾ Eine Person sollte in die Dosisgruppe 2 (ED: 0,25 mg/kg) eingeschlossen werden, erhielt jedoch nicht die volle Dosis. Diese Person ist nicht Bestandteil der Sicherheitspopulation.

⁴⁾ Die Studie 13-HMedldeS-02 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da anders als in den anderen Studien nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie war. Die Studiendauer betrug, im Vergleich zu den anderen Studien nicht 180 Tage, sondern 64 Tage.

⁵⁾ Die Studiendauer sollte gemäß Studienprotokoll 180 Tage betragen.

⁶⁾ Es wird nur die Dosisgruppe zwei mit der zulassungsrelevanten Dosierung (ED: 0,25 mg/kg) in der Nutzenbewertung dargestellt.

⁷⁾ Es wurde eine Einzeldosis von 0,24 mg/kg appliziert.

⁸⁾ 14-HMedldeS-04: Es werden in den Studienunterlagen nur Angaben zu der immunsuppressiven Medikation gemacht.

⁹⁾ 13-HMedldeS-03: Es finden sich widersprüchliche Angaben bezüglich der Begleitmedikation. Als jegliche protokollspezifische a priori beschriebene Begleitmedikation wird angegeben, dass Tacrolimus bei allen Personen (100,0 %) appliziert wurde.

¹⁰⁾ 13-HMedldeS-03: Angaben finden sich nur bei jeglicher protokollspezifischer a priori definierter Begleitmedikation, nicht jedoch bei jeglicher allgemeinerer Begleitmedikation

¹¹⁾ 13-HMedldeS-03: Es finden sich widersprüchliche Angaben bezüglich der Begleitmedikation. Als jegliche protokollspezifische beschriebene Begleitmedikation wird angegeben, dass Glukokortikoide, Methylprednisolon und Prednisolon bei allen Personen (100,0 %) appliziert wurde.

¹²⁾ 13-HMedldeS-03: Es finden sich widersprüchliche Angaben bezüglich der Begleitmedikation. Als jegliche protokollspezifische beschriebene Begleitmedikation wird angegeben, dass Nukleosid und Nukleotid (exklusive Reversetranscriptase) Inhibitoren, inklusive Valganciclovir bei allen Personen (100,0 %) appliziert wurde.

Abkürzungen:

Tabelle 12: Begleitmedikation mit einer Inzidenz ≥ 30 % während der Nachbeobachtungsphase der Studie 17-HMedldeS-14 pro Vorgängerstudie (Datenschnitt: 30 September 2019), FAS-Population

Studie	17-HMedldeS-14			
	13-HMedldeS-03 N=5 ¹⁾³⁾	14-HMedldeS-04 N=11 ²⁾	15-HMedldeS-06 N=13	Gesamt ⁴⁾ N=k.A.
Jegliche Begleitmedikation	k.A.	7 (63,6)	11 (84,6)	k.A.
Calcinerinhibitoren Tacrolimus	k.A.	7 (63,6) 7 (63,6)	10 (76,9) 10 (76,9)	k.A.
Glukokortikoide Prednisone	k.A.	7 (63,6) 5 (45,5)	10 (76,9) 8 (61,5)	k.A.

Studie	17-HMedIdeS-14			
	13-HMedIdeS-03 N=5 ¹⁾³⁾	14-HMedIdeS-04 N=11 ²⁾	15-HMedIdeS-06 N=13	Gesamt ⁴⁾ N=k.A.
Selektive Immunsuppressiva	k.A.	7 (63,6)	11 (84,6)	k.A.
Mycophenolatmofetil		7 (63,6)	4 (30,8)	
Mycophenolat-Natrium		0 (0,0)	4 (30,8)	

¹⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

²⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet).

³⁾ Es werden nur Angaben für alle Personen (Dosisgruppe 1: ED 0,25 mg/kg und Dosisgruppe 2: ED 0,5 mg/kg) gemacht. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die zulassungsrelevante Dosierungsgruppe 1 konnte nicht identifiziert werden.

⁴⁾ Daten von allen Patienten der vorhergehenden Feeder-Studien (13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06)

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben

Behandlung einer Abstoßungsreaktion

Für die Studien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 ist die eingesetzte Begleitmedikation zur Behandlung

Tabelle 13: Behandlung einer Abstoßungsreaktion, Studien 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 (jeweils Sicherheitspopulation der Studien)

Studie	13-HMedIdeS-02 ¹⁾²⁾³⁾ N=4	13-HMedIdeS-03 ⁴⁾⁵⁾ N=5	14-HMedIdeS-04 ⁵⁾⁶⁾ N=17	15-HMedIdeS-06 ⁵⁾ N=19
Jegliche Medikation	k.A.	k.A.	11 (64,7)	9 (47,4)
Glukokortikoide	k.A.	k.A.	9 (52,9)	5 (26,3)
Methylprednisolon Natriumsuccinat			9 (52,9)	5 (26,3)
Prednison			2 (11,8)	-
Immunglobuline, normal human	k.A.	k.A.	5 (29,4)	4 (21,1)
Immunglobuline, human normal			-	1 (5,3)
Immunglobuline, normal human			5 (29,4)	3 (15,8)
Monoklonale Antikörper	k.A.	k.A.	1 (5,9)	3 (15,8)
Rituximab			1 (5,9)	3 (15,8)
Andere antineoplastische Mittel	k.A.	k.A.	-	2 (10,5)
Bortezomib				2 (10,5)
Prozeduren – nicht codiert	k.A.	k.A.	4 (23,5)	6 (31,6)
Prozeduren – nicht codiert			4 (23,5)	6 (31,6)
Selektive Immunsuppressiva	k.A.	k.A.	3 (17,6)	3 (15,8)
Antithymocytenglobuline (Hase)			1 (5,9)	1 (5,3)
Eculizumab			-	3 (15,8)
Mycophenolsäure			1 (5,9)	-
Efalizumab			1 (5,9)	-

¹⁾ Dosisgruppe 2, die einer Einzeldosis von 0,25 mg/kg zugeordnet wurde.

²⁾ Eine Person sollte in die Dosisgruppe 2 (ED: 0,25 mg/kg) eingeschlossen werden, erhielt jedoch nicht die volle Dosis. Diese Person ist nicht Bestandteil der Sicherheitspopulation.

- ³⁾ Die Studie 13-HMedldeS-02 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da anders als in den anderen Studien nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie war. Die Studiendauer betrug, im Vergleich zu den anderen Studien nicht 180 Tage, sondern 64 Tage.
- ⁴⁾ Es wird nur die Dosisgruppe zwei mit der zulassungsrelevanten Dosierung (ED: 0,25 mg/kg) in der Nutzenbewertung dargestellt.
- ⁵⁾ Die Studiendauer sollte gemäß Studienprotokoll 180 Tage betragen.
- ⁶⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet).

Abkürzungen: ED: Einzeldosis; k.A.: keine Angaben

3.2 Mortalität

Für die Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 wurde Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst. Die Ergebnisse zum Studienende sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse zum Mortalität für die Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 zum Studienende (jeweils Sicherheitspopulation der Studien)

Studie Mortalität	13-HmedldeS- 02 N=4 ¹⁾²⁾ n (%)	13-HmedldeS- 03 N=5 ³⁾⁴⁾ n (%)	14-HmedldeS- 04 ⁴⁾⁵⁾ N=17 n (%)	15-HmedldeS- 06 ⁴⁾ N=19 n (%)
6 Monate nach Imlifidase-Gabe				
n	4	5	17	19
lebend	4 (100,0)	5 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)
verstorben	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

- ¹⁾ Dosisgruppe 2, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat. Die Beobachtungszeit betrug im Gegensatz zu 180 Tagen nur 64 Tage.
- ²⁾ Die Studie 13-HMedldeS-02 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da anders als in den anderen Studien nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie war. Die Studiendauer betrug, im Vergleich zu den anderen Studien nicht 180 Tage, sondern 64 Tage.
- ³⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat.
- ⁴⁾ Die Studiendauer betrug jeweils 180 Tage.
- ⁵⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet).

Abkürzungen: ED: Einzeldosis; kg: kilogram; mg: miligram; n/N: Anzahl

Studie 17-HMedldeS-14

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse zur Mortalität für die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 und separat für die „Feeder-Studien“ dargestellt. Es konnte keine zusammenfassende Auswertung mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) für die gesamte Studienpopulation der Studie 17-HMedldeS-14 und der Teilpopulation der vorhergehenden Studie 13-HmedldeS-03 identifiziert werden. Ergebnisse zur a priori definierten Überlebenszeitanalyse konnten nicht identifiziert werden.

Es wurden retrospektiv Daten zwischen Studienende der vorhergehenden Studien (13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) und bis Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 erhoben. Die darauffolgende Erfassung ab Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe erfolgte im Rahmen der Studie 17-HMedldeS-14. In Studie 14-HMedldeS-04 verstarben 3 Personen und eine Person verlor die Spenderniere zwischen Monat 6 und Jahr 1 (vor der ersten Studienvsiste der Studie 17-HMedldeS-14). In Studie 15-HMedldeS-06 waren zwischen

Monat 6 und Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe eine Person verstorben. Es bleibt jedoch unklar, weshalb nur höchstens für 11 Teilnehmende Daten verfügbar waren.

Es wird im Studienbericht der Studie 17-HMedldeS-14 angegeben, dass Teilnehmende der vorhergehenden Studien erst im Laufe der Studie 17-HMedldeS-14 eingeschlossen wurden. Weitere Angaben fehlen jedoch.

Es verstarben zwei Personen (vor der ersten Studienvsiste der Langzeitnachbeobachtungsstudie): zwei Personen 10,5 bzw. 12 Monaten nach Abschluss der Studie 14-HMedldeS-04 bzw. 15-HMedldeS-06. In Studie 13-HMedldeS-03 verstarb ebenfalls eine Person 7 Monate nach Imlifidase-Behandlung, wobei diese jedoch eine nicht zulassungskonforme Dosis erhielt.

Tabelle 15: Ergebnisse zur Mortalität für Studie 17-HMedldeS-14 und separat für die Vorgängerstudien (Datenschnitt: 30. September 2019) für die zulassungskonforme Dosierung von ED 0,25 mg/kg (FAS-Population)

Studie Mortalität	17-HMedldeS-14			Gesamt ⁴⁾ N=k.A. n (%)
	13-HMedldeS-03 N=5 ¹⁾²⁾ n (%)	14-HMedldeS-04 ³⁾ N=11 n (%)	15-HMedldeS-06 N=13 n (%)	
Von 6 Monaten - 1 Jahr nach Imlifidase Gabe ⁵⁾ n lebend verstorben	k.A.	7 7 (63,6) 0 (0,0)	11 11 (84,6) 0 (0,0)	k.A.
Bis zu 2 Jahre nach Imlifidase Gabe n lebend verstorben	k.A.	7 7 (63,6) 0 (0,0)	10 10 (76,9) 0 (0,0)	k.A.
Bis 3 Jahre nach Imlifidase Gabe n lebend verstorben	k.A.	6 6 (54,5) 0 (0,0)	1 ⁶⁾ - -	k.A.
Bis 5 Jahre nach Imlifidase Gabe n lebend verstorben	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Personen, die an der Studie 17-HMedldeS-14 nicht teilnehmen n lebend verstorben	k.A.	4 3 (27,3) 1 (9,1)	1 0 (0,0) 1 (7,7)	k.A.

¹⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

²⁾ Es werden nur Angaben für alle Personen (Dosisgruppe 1: ED 0,25 mg/kg und Dosisgruppe 2: ED 0,5 mg/kg) gemacht. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die zulassungsrelevante Dosierungsgruppe 1 konnte nicht identifiziert werden.

³⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet)

⁴⁾ Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien, die die zulassungskonforme Dosierung von ED: 0,25 mg/kg erhalten haben (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06)

⁵⁾ Es wurden retrospektiv Daten der Teilnehmenden der vorhergehenden Studien für die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 erhoben.

⁶⁾ Auf Grund der geringen Anzahl an verfügbaren Daten (<70 %) wird auf eine Darstellung verzichtet.
Akürzungen: k.A.: keine Angaben, n/N: Anzahl

3.3 Morbidität

Transplantatüberleben

Gemäß Studienbericht der Studie 17-HMedldeS-14 traten 3 Transplantatverluste bis Monat 6 in den Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06. Gemäß Studienbericht 17-HMedldeS-13 traten in Studie 13-HMedldeS-03 kein Transplantatverlust bis Ende der Studienphase auf. Für Studie 15-HMedldeS-06 werden von zwei Personen und für Studie 14-HMedldeS-04 von einer Person mit Transplantatverlust berichtet. Die Daten für diese beiden Studien wurden über die Sicherheit erfasst. Informationen für Studie 13-HMedldeS-02 konnten nicht identifiziert werden.

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse zum Transplantatüberleben für die Langzeitnachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 und separat nach den vorhergehenden Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 dargestellt.

Es konnte keine zusammenfassende Auswertung mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) für die gesamte Studienpopulation der Studie 17-HMedldeS-14 und der Teilpopulation der vorhergehenden Studie 13-HMedldeS-03 identifiziert werden.

Es wurden retrospektiv Daten zwischen Studienende der vorhergehenden Studien (13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) und bis Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-17 erhoben. Die darauffolgende Erfassung ab Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe erfolgte im Rahmen der Studie 17-HMedldeS-14. In Studie 14-HMedldeS-04 verstarben 3 Personen und eine Person verlor die Spenderniere zwischen Monat 6 und Jahr 1 (vor der ersten Studienvsiste der Langzeitnachbeobachtungsstudie). In Studie 15-HMedldeS-06 waren zwischen Monat 6 und Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe eine Person verstorben. Es bleibt jedoch unklar, weshalb nur höchstens für 11 Teilnehmende Daten verfügbar waren.

Es wird im Studienbericht der Studie 17-HMedldeS-14 angegeben, dass Teilnehmende der vorhergehenden Studien erst im Laufe der Studie 17-HMedldeS-14 eingeschlossen wurden. Weitere Angaben fehlen jedoch.

Während des Studienzeitraum der Studie 17-HMedldeS-14 wurden drei Transplantatverluste beobachtet. Gemäß Modul 4 waren zwei der drei Transplantatverluste auf eine Reduzierung oder Nichteinhaltung der Immunsuppressionsmedikation zurückzuführen, und der dritte Verlust war auf eine verlängerte verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion zurückzuführen.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Transplantatüberleben für Studie 17-HMedIdeS-14 und separat für die Vorgängerstudien (FAS-Population) für die zulassungskonforme Dosierung (ED 0,25 mg/kg) Datenschnitt: 30 September 2019

Studie Transplantatüberleben ¹⁾	17-HMedIdeS-14			
	13-HMedIdeS-03 N=5 ²⁾³⁾ n (%)	14-HMedIdeS-04 ⁴⁾ N=11 n (%)	15-HMedIdeS-06 N=13 n (%)	Gesamt ⁵⁾ N=k.A. n (%)
6 Monate – Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe				
n	k.A.	7	11	k.A.
kein Transplantatverlust		7 (63,6)	11 (84,6)	
Transplantatverlust		0 (0,0)	0 (0,0)	
2 Jahr nach Imlifidase-Gabe				
n	k.A.	7	10	k.A.
kein Transplantatverlust		7 (63,6)	10 (76,9)	
Transplantatverlust		0 (0,0)	0 (0,0)	
Jahr 3 nach Imlifidase-Gabe				
n	k.A.	6	1	k.A.
kein Transplantatverlust		6 (54,5)	1 ₋₆₎	
Transplantatverlust		0 (0,0)	0 ₋₆₎	
Jahr 5 nach Imlifidase-Gabe				
n	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
kein Transplantatverlust				
Transplantatverlust				
Personen, die an der Studie 17-HMedIdeS-14 nicht teilnehmen ⁷⁾				
n	k.A.	4	1	k.A.
kein Transplantatverlust		1 (9,1)	1 (7,7)	
Transplantatverlust		3 (27,3) ⁸⁾	0 (0,0)	

¹⁾ Transplantatüberleben war definiert als die Zeit ab Transplantation bis zum Verlust des Transplantats. Transplantatverlust wurde definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie

²⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

³⁾ Es werden nur Angaben für alle Personen (Dosisgruppe 1: ED 0,25 mg/kg und Dosisgruppe 2: ED 0,5 mg/kg) gemacht. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die zulassungsrelevante Dosierungsgruppe 1 konnte nicht identifiziert werden.

⁴⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.

⁵⁾ Daten von allen Patienten am Ende der Feeder-Studien (13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06)

⁶⁾ Auf Grund der geringen Anzahl an verfügbaren Daten (<70 %) wird auf eine Darstellung verzichtet.

⁷⁾ Nach Ende der „Feeder-Studien“, jedoch vor Einschluss in die Studie 17-HMedIdeS-14, verstarben 3 Personen mit funktionierendem Transplantat und bei 3 Personen kam es zu einem Transplantatverlust. Die Ergebnisse dieser 6 Personen wurden aktiv in die Studie nach Erlaubnis der Ethikkommissionen in die Studie 17-HMedIdeS-14 aufgenommen.

⁸⁾ Gemäß Modul 4 traten Transplantationsverluste bei 3 Personen der Studie 14-HMedIdeS-04 auf.

Akürzungsverzeichnis: ED: Einzeldosis; FAS: Full Analysis Set; k.A.: keine Angaben,

Abstoßungsreaktionen

13-HMedIdeS-03: Es wurde bei drei Teilnehmenden eine biospie-bestätigte akute Abstoßungsreaktion beobachtet. Gemäß Modul 4 traten diese nicht bei der Dosisgruppe mit der zulassungskonformen Dosierung auf. Die Daten sind retrospektiv über die Studie 13-HMedIdeS-13 erhoben.

14-HMedIdeS-04: Abstoßungsreaktionen durch eine Biopsie bestätigt, die gemäß Protokoll 5 Monate nach der Transplantation durchgeführt wurden, wurde bei einem der 16 Teilnehmenden (6 %) mit funktionierenden Nieren identifiziert. Bei einem Patienten (6 %) wurde an Tag 70 als Ergebnis einer Biopsie, die aufgrund von Oligurie und Anzeichen einer Abstoßung durchgeführt wurde, eine chronische Antikörpervermittelte und zellvermittelte Abstoßungsreaktion diagnostiziert.

15-HMedIdeS-06: Es gab 12 Protokollbiopsien am Ende der Studie, von denen eine aufgrund einer unzureichenden Biopsie nicht schlüssig war. Von den 11 Patienten mit auswertbaren Biopsien wurde eine als subklinische aktive antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktion, zwei als subklinische aktive chronische antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktion und eine als subklinische Borderline- zellvermittelte Abstoßungsreaktion bestätigt.

Es wurden nicht bei allen Personen eine Biopsie durchgeführt. Gründe, gemäß dem pU waren: logistische Gründe oder Weigerung des Patienten bzw. der Patientin eine Biopsie ohne Anzeichen einer verminderten Nierenfunktion durchführen zu lassen.

Für Studie **17-HMedIdeS-14** sind die Ergebnisse zu den biopsie-bestätigten Abstoßungsreaktionen in Tabelle 17 beschrieben.

Es konnte keine zusammenfassende Auswertung mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) für die gesamte Studienpopulation der Studie 17-HMedIdeS-14 und der Teilpopulation der vorhergehenden Studie 13-HmedIdeS-03 identifiziert werden.

Es wurden retrospektiv Daten zwischen Studienende der vorhergehenden Studien (und bis Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie der vorhergehenden Studien erhoben. Die darauffolgende Erfassung erfolgte im Rahmen der Studie 17-HMedIdeS-14.

Es wurden retrospektiv Daten zwischen Studienende der vorhergehenden Studien (13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06) und bis Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie 14-HMedIdeS-17 erhoben. Die darauffolgende Erfassung ab Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe erfolgte im Rahmen der Studie 17-HMedIdeS-14. In Studie 15-HMedIdeS-06 waren zwischen Monat 6 und Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe eine Person verstorben. Es bleibt jedoch unklar, weshalb nur höchstens für 11 Teilnehmende Daten verfügbar waren.

Es wird im Studienbericht der Studie 17-HMedIdeS-14 angegeben, dass Teilnehmende der vorhergehenden Studien erst im Laufe der Studie 17-HMedIdeS-14 eingeschlossen wurden. Weitere Angaben fehlen jedoch.

Tabelle 17: Ergebnisse zu biopsie-bestätigte aktue Abstoßungsreaktionen (kummulativ) für Studie 17-HMedIdeS-14 und separat für die Vorgängerstudien für die zulassungskonforme Dosierung (FAS-Population) Datenschnitt: 30. September 2019

Studie Durch Biopsie-bestätigte Abstoßungsreaktionen ¹⁾	17-HMedIdeS-14			
	13-HMedIdeS-03 N=5 ²⁾³⁾ n (%) ⁴⁾	14-HMedIdeS-04 ⁵⁾ N=11 n (%) ⁴⁾	15-HMedIdeS-06 N=13 n (%) ⁴⁾	Gesamt ⁶⁾ N=k.A. n (%) ⁴⁾
Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe				
n	k.A.	7	11	k.A.
Kein Ereignis		7 (63,6)	10 (76,9)	
Ereignis		0 (0,0)	1 (7,7)	

Studie Durch Biopsie-bestätigte Abstoßungsreaktionen ¹⁾	17-HMedIdeS-14			
	13-HMedIdeS-03 N=5 ²⁾³⁾ n (%) ⁴⁾	14-HMedIdeS-04 ⁵⁾ N=11 n (%) ⁴⁾	15-HMedIdeS-06 N=13 n (%) ⁴⁾	Gesamt ⁶⁾ N=k.A. n (%) ⁴⁾
Jahre 2 nach Imlifidase-Gabe n Kein Ereignis Ereignis	k.A.	7 7 (63,6) 0 (0,0)	10 9 (69,2) 1 (7,7)	k.A.
Jahre 3 nach Imlifidase-Gabe n Kein Ereignis Ereignis	k.A.	6 4 (36,4) 2 (18,2)	1 - ⁷⁾ - ⁷⁾	k.A.
Jahr 5 nach Imlifidase-Gabe n Kein Ereignis Ereignis	k.A.			k.A.

¹⁾ Akute Abstoßungsepisoden wurden anhand BANFF-Kriterien 2017 {#147} bestimmt.

²⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

³⁾ Es werden nur Angaben für alle Personen (Dosisgruppe 1: ED 0,25 mg/kg und Dosisgruppe 2: ED 0,5 mg/kg) der Studie gemacht. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die zulassungsrelevante Dosierungsgruppe 1 konnte nicht identifiziert werden.

⁴⁾ Prozentangaben beziehen sich auf die FAS-Population

⁵⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.

⁶⁾ Daten von allen Patienten mit der zulassungskonformen Dosierung der vorhergehenden „Feeder-Studien“ (13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06)

⁷⁾ Auf Grund der geringen Anzahl an verfügbaren Daten wird auf eine Darstellung verzichtet.

Akürzungen: FAS: Full Analysis Set; k.A: keine Angaben; n/N: Anzahl

Nierenfunktion mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse zur eGFR-MDRD für die Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 dargestellt. Für Studie 13-HMedIdeS-02 sind bis zum Ende der Studie (Tag 64) keine Daten verfügbar.

Tabelle 18: Ergebnisse Nierenfunktion (eGFR-MDRD) zu Tag 180 (13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06) und ergänzend für die Studie 13-HMedIdeS-02 zu Tag 64 nach Imlifidase-Gabe (jeweilige Sicherheitspopulation der Studie)

Studie eGFR-MDRD	13-HMedIdeS-02 ¹⁾²⁾ N=4	13-HMedIdeS-03 ³⁾⁴⁾ N=5 n (%)	14-HMedIdeS-04 ⁴⁾⁵⁾ N=17 n (%)	15-HMedIdeS-06 ⁴⁾ N=19 n (%)
Baseline, n (%) n eGFR < 30 ml/min/1,73 m ⁶⁾ eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ⁷⁾ eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ⁷⁾	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Tag 180 nach Imlifidase-Gabe ⁸⁾ , n (%) n eGFR < 30 ml/min/1,73 m ⁶⁾	k.A.	5 1 (20,0)	k.A. ⁹⁾	17 ¹⁰⁾ 2 (10,5)

Studie eGFR-MDRD	13-HMedIdeS- 02 ¹⁾²⁾ N=4	13-HMedIdeS- 03 ³⁾⁴⁾ N=5 n (%)	14-HMedIdeS- 04 ⁴⁾⁵⁾ N=17 n (%)	15-HMedIdeS- 06 ⁴⁾ N=19 n (%)
eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ⁷⁾		3 (60,0)		11 (57,9)
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ⁷⁾		1 (20,0)		4 (21,1)

¹⁾ Dosisgruppe 2, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat.

²⁾ Die Studie 13-HMedIdeS-02 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da anders als in den anderen Studien nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie war.

³⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

⁴⁾ Die Studiendauer betrug jeweils 180 Tage.

⁵⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.

⁶⁾ Eine eGFR <30ml/min/1,73m² wird als patientenrelevant angesehen.

⁷⁾ Es erfolgt eine ergänzende Darstellung der eGFR-Kategorien 30-59 ml/min/1,73 m² und ≥ 60 ml/min/1,73 m²

⁸⁾ Für Studie 13-HMedIdeS-02 Ergebnisse zu Tag 64.

⁹⁾ Es werden Angaben zum Ende der Studie gemacht. Jedoch bleibt unklar, inwieweit es sich um Angaben zu Tag 180 handelt. Gemäß Modul 4 standen Daten zum Ende der Studie von 16 der 17 teilnehmenden Personen zur Verfügung, obwohl 2 Teilnehmende die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Eine Person (5,9 %) hat eine eGFR <30 ml/min/m², 6 Personen (35,3 %) eine eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² sowie 9 Personen (52,9 %) eine eGFR ≥60 ml/min/1,73ml/min/1,73m² gehabt.

¹⁰⁾ Es werden Angaben zu 17 Teilnehmenden (89,5 %) zu Tag 180 vorgenommen, obwohl nur 16 Teilnehmende (84,2 %) die Studie abgeschlossen haben. Es bleibt unklar, weshalb für eine Person mehr Daten angegeben werden.

Akürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k.A.: keine Angaben

Studie 17-HMedIdeS-14

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse zur Nierenfunktion gemessen mittels eGFR-MDRD dargestellt. Es konnte keine zusammengefasste Auswertung für die gesamte Studienpopulation der Studie 17-HMedIdeS-14 mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) identifiziert werden.

Es konnte keine zusammenfassende Auswertung mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) für die gesamte Studienpopulation der Studie 17-HMedIdeS-14 und der Teilpopulation der vorhergehenden Studie 13-HMedIdeS-03 identifiziert werden.

Es wurden retrospektiv Daten zwischen Studienende und bis Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie) der vorhergehenden Studien erhoben. In Studie 14-HMedIdeS-04 verstarben 3 Personen und eine Person verlor die Spenderniere zwischen Monat 6 und Jahr 1 (vor der ersten Studienvisite der Langzeitnachbeobachtungsstudie). In Studie 15-HMedIdeS-06 waren zwischen Monat 6 und Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe eine Person verstorben. Weshalb nur Angaben für 6 Personen (46,2 %) bis Jahr 1 und für 9 Person (69,2 %) bis Jahr 2 verfügbar waren, bleibt unklar. Auch wird im Studienbericht der Studie 17-HMedIdeS-14 angegeben, dass Teilnehmende der vorhergehenden Studien erst im Laufe der Studie 17-HMedIdeS-14 eingeschlossen wurden. Weitere Angaben fehlen jedoch.

Tabelle 19: Ergebnisse zur Nierenfunktion (eGFR-MDRD) bis Jahr 5 nach Imlifidase-Gabe der Studie 17-HMedIdeS-14 und separat für die Vorgängerstudien (FAS-Population); Datenschnitt: 30. September 2019

Studie eGFR-MDRD	17-HMedIdeS-14			
	13-HmedIdeS-03 ¹⁾²⁾ N=5 n (%) ⁵⁾	14-HmedIdeS-04 ³⁾ N=11 n (%) ⁵⁾	15-HmedIdeS-06 N=13 n (%) ⁵⁾	Gesamt ⁴⁾ N=k.A. n (%) ⁵⁾
Tag 180 nach Imlifidase-Gabe ⁶⁾ n eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²⁾⁷⁾ eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾ eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾	k.A.	8 1 (9,1) 2 (18,2) 5 (45,5)	13 1 (7,7) 9 (69,2) 3 (23,1)	k.A.
Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe n eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²⁾⁷⁾ eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾ eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾	k.A.	k.A.	6 0 (0,0) 4 (30,8) 2 (15,4)	k.A.
Jahr 2 nach Imlifidase-Gabe n eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²⁾⁷⁾ eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾ eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾	k.A.	1 - ⁹⁾ - ⁹⁾	9 1 (7,7) 6 (46,2) 2 (15,4)	k.A.
Jahr 3 nach Imlifidase-Gabe n eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²⁾⁷⁾ eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾ eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾	k.A.	6 1 (9,1) 2 (18,2) 3 (27,3)	1 - ⁹⁾ - ⁹⁾ - ⁹⁾	k.A.
Jahr 5 nach Imlifidase-Gabe n eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²⁾⁷⁾ eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾ eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²⁾⁸⁾	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

²⁾ Es werden nur Angaben für alle Personen (Dosisgruppe 1: ED 0,25 mg/kg und Dosisgruppe 2: ED 0,5 mg/kg) der Studie vorgenommen. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die zulassungsrelevante Dosierungsgruppe 1 konnte nicht identifiziert werden.

³⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.

⁴⁾ Daten von allen Patienten mit der zulassungskonformen Dosierung der vorhergehenden „Feeder-Studien“ (13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06).

⁵⁾ Prozentangaben beziehen sich auf die FAS-Population

⁶⁾ Angaben wurden retrospektiv für die vorhergehenden Studien für die Teilnehmenden der Langzeitnachsbeobachtungsstudie 17-HMedIdeS-14 erhoben.

⁷⁾ Eine eGFR <30ml/min/1,73m² wird als patientenrelevant angesehen.

⁸⁾ Es erfolgt eine ergänzende Darstellung der eGFR-Kategorien 30-59 ml/min/1,73 m² und ≥ 60 ml/min/1,73 m²

⁹⁾ Auf Grund der geringen Anzahl an verfügbaren Daten (<70 %) wird auf eine Darstellung verzichtet.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k.A.: keine Angaben; min: Minute; ml: Milliliter

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine geeigneten Daten zur Lebensqualität vorgelegt.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheitsdaten wurden für die Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 sowie für die Teilpopulation dieser vorhergehenden Studien für die Langzeitnachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 erhoben.

Für keine der Studien wurden Beobachtungszeiten für die gesamte Studiendauer berechnet. Es bleibt unklar, wie lange der Zeitraum zwischen Ende der „Feeder“-Studien und dem Eintritt in die Studie 17-HMedldeS-14 betrug.

Für Studie 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 wurden UE bis zum Studienende und TEAE bis zu 30 Tage des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters nach Imlifidase-Gabe erhoben.

Für Studie 17-HMedldeS-14 wurden keine UE berichtet, obwohl a priori eine Erfassung von UE, schweren UE, SUE und UE von besonderem Interesse vorgesehen war.

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE zu Tag 64 (13-HMedldeS-02) nach Imlifidase-Gabe

Patienten mit mindestens einem ...	Studie 13-HMedldeS-02 ¹⁾²⁾ N=4 n (%)
UE	4 (100)
UE des CTCAE Grades \geq 3	k.A.
SUE	3 (75) ³⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	k.A.

¹⁾ Dosisgruppe 2, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat. Die Beobachtungszeit gemäß Studienprotokoll betrug 64 Tage. Die tatsächliche mediane Beobachtungszeit konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

²⁾ Die Studie 13-HMedldeS-02 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da anders als in den anderen Studien nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie war. Die Studiendauer betrug, im Vergleich zu den anderen Studien nicht 180 Tage, sondern 64 Tage.

³⁾ Gemäß Modul 4 wurden bei 4 Teilnehmenden (100,0 %) SUE berichtet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE zu Tag 180 (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) nach Imlifidase-Gabe

Studie Patienten mit mindestens einem ...	Studie 13-HmedldeS-03 ¹⁾ N=5	Studie 14-HmedldeS-04 N=17		Studie 15-HmedldeS-06 N=19	
		Innerhalb 30 Tage ²⁾³⁾	Gesamte Studiendauer ³⁾⁴⁾	Innerhalb 30 Tage ²⁾	Gesamte Studiendauer ⁴⁾
UE	5 (100,0)	17 (100,0)	17 (100,0)	19 (100)	19 (100)
UE des CTCAE Grades \geq 3	k.A. ⁵⁾	4 (23,5)	4 (23,5)	15 (78,9)	18 (94,7)
SUE	3 (60,0)	7 (41,2)	11 (64,7)	13 (68,4)	15 (78,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	k.A.

¹⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

²⁾ UE, die innerhalb von 30 Tagen des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters nach Imlifidase-Gabe auftraten

- ³⁾ Ereignisse, die Transplantatfunktion betreffend wurden separat gesammelt und nur bei den Patientenlistings dokumentiert.
- ⁴⁾ UE, die innerhalb von die innerhalb von 30 Tagen des korrespondieren Wirksamkeitsfensters nach Imlifidase-Gabe (30 Tagen nach Stop der Imlifidase-Infusion) sowie im Anschluss an die Behandlung (>30 Tage nach Erhalt von Imlifidase) bis zur Nachbeobachtungsvisite auftraten.
- ⁵⁾ Es wurden nur Angaben separat für UE CTCAE Grad 3 und 4 identifiziert. Eine Auswertung zusammenfassend für UE des CTCAE Grades ≥ 3 konnten nicht identifiziert werden. Gemäß Modul 4 traten bei allen Teilnehmenden schwere UE auf. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit damit CTCAE Grad ≥ 3 mitumfasst sind.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Teilpopulation mit der zulassungskonformen Dosierung (ED: 0,25 mg/kg) für Studie 17-HMedldeS-14 (Datenschnitt: 30. September 2019)

Patienten mit mindestens einem ...	Studie 17-HmedldeS-14 N=k.A. ¹⁾²⁾
UE	k.A. ¹⁾
UE des CTCAE Grades ≥ 3	k.A. ¹⁾
SUE	k.A. ¹⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	k.A. ¹⁾

¹⁾ Gemäß Studienbericht wurden keine UE berichtet.

²⁾ 6 Personen, die entweder verstarben oder das Transplantat verlorenen nach Ende der vorhergehenden Studien bzw. vor Aufnahme in die Langzeitbeobachtungsstudie, wurden nach Genehmigung der jeweiligen Ethikkommission/des institutionellen Überprüfungsausschusses in die Studie aufgenommen. Drei Personen verstarben und drei Personen verloren das Transplantat.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für Studie 13-HmedldeS-02 wurden UE nur auf SOC-Ebene, jedoch nicht auf PT-Ebene, berichtet. Diese sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: UE mit Inzidenz ≥ 10 % zu Tag 64 (13-HMedldeS-02) nach Imlifidase-Gabe

MedDRA V18.1. Systemorganklasse	13-HMedldeS02 ¹⁾²⁾ N=4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (75,0)
Untersuchungen	1 (25,0)
Gastrointestinale Erkrankungen	3 (75,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (50,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (50,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (50,0)
Psychische Erkrankungen	1 (25,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (50,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (25,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (25,0)

¹⁾ Dosisgruppe 2, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat. Die Beobachtungszeit betrug 64 Tage.

²⁾ Die Studie 13-HMedldeS-02 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da anders als in den anderen Studien nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie war. Die Studiendauer betrug, im Vergleich zu den anderen Studien nicht 180 Tage, sondern 64 Tage.

Abkürzungen: MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse zu den UE für die Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 dargestellt.

Tabelle 24: UE mit Inzidenz ≥ 10 % zu Tag 180 (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) nach Imlifidase-Gabe (Sicherheitspopulation)

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- HMedldeS- 03 ^{1) 2)3)} N=5	Studie 14-HMedldeS044 N=17 ¹⁾		Studie 15-HMedldeS06 N=19 ¹⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studiendauer ⁵⁾	Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studiendauer ⁵⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (100,0)	6 (35,3)	8 (47,1)	7 (36,8)	14 (73,7)
Harnwegsentzündung	3 (60,0)	-	3 (17,6)	2 (10,5)	3 (15,8)
Sepsis	1 (20,0)	-	-	-	-
Pneumonie	1 (20,0)	-	-	-	-
Abdominale Infektion	1 (20,0)	-	-	-	-
BK-Virus Infektion	1 (20,0)	-	-	-	-
Infektion am Katheter	1 (20,0)	-	-	-	-
Influenza	1 (20,0)	-	-	-	-
Nasopharyngitis	1 (20,0)	-	-	-	-
Postoperative Wundinfektion	1 (20,0)	-	-	-	-
Serratia Infektion	1 (20,0)	-	-	-	-
Urosepsis	1 (20,0)	-	-	-	-
Wundinfektion	1 (20,0)	-	-	-	-
Escherichia Harnwegsentzündung	-	-	2 (11,8)	-	-
Gastroenteritis	-	-	-	-	2 (10,5)
Infektion der oberen Atemwege	-	-	-	-	2 (10,5)
Untersuchungen	5 (100,0)	5 (29,4)	7 (41,2)	9 (47,4)	11 (57,9)
Erhöhte Blutkreatininwerte	1 (20,0)	-	-	2 (10,5)	3 (15,8)
Escherichia Test positiv	2 (40,0)	-	-	-	-
Neutrophilenzahl erhöht	2 (40,0)	-	-	-	-
Alaninaminotransferase erhöht	1 (20,0)	-	-	-	-
Alkalinphosphatase im Blut erhöht	1 (20,0)	-	-	-	-
Triglyceride im Blut erhöht	1 (20,0)	-	-	-	-
Hämatokrit erhöht	1 (20,0)	-	-	-	-
Körpergewicht erhöht	1 (20,0)	-	-	-	-

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- HMedIdeS- 03 ^{1) 2)3)} N=5	Studie 14-HMedIdeS044 N=17 ¹⁾		Studie 15-HMedIdeS06 N=19 ¹⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studiendauer ⁵⁾	Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studiendauer ⁵⁾
Verminderte Harnausscheidung	-	3 (17,6)	3 (17,6)	-	-
Anwesenheit von donor-spezifischen Antikörper	-	-	-	3 (15,8)	4 (21,1)
Transaminasen erhöht	-	-	-	2 (10,5)	4 (21,1)
Gastrointestinale Erkrankungen	2 (40,0)	12 (70,6)	13 (76,5)	15 (78,9)	16 (84,2)
Abdominale Distension	-	2 (11,8)	2 (11,8)	-	2 (10,5)
Abdominaler Schmerz	-	2 (11,8)	2 (11,8)	-	-
Oberer abdominaler Schmerz	-	-	-	-	2 (10,5)
Verstopfung	-	5 (29,4)	5 (29,4)	10 (52,6)	10 (52,6)
Diarrhö	2 (40,0)	3 (17,6)	4 (23,5)	4 (21,1)	8 (42,1)
Dyspepsie	-	3 (17,6)	3 (17,6)	4 (21,1)	5 (26,3)
Blähungen	-	2 (11,8)	2 (11,8)	2 (10,5)	2 (10,5)
Übelkeit	-	4 (23,5)	5 (29,4)	6 (31,6)	8 (42,1)
Erbrechen	-	2 (11,8)	2 (11,8)	5 (26,3)	7 (36,8)
gastroösophagealen Refluxkrankheit	-	-	-	2 (10,5)	3 (15,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (20,0)	11 (64,7)	12 (70,6)	9 (47,4)	11 (57,9)
Asthenie	-	2 (11,8)	2 (11,8)	-	-
Schmerz	1 (20,0)	3 (17,6)	3 (17,6)	-	2 (10,5)
Periphere Schwellung	-	-	2 (11,8)	-	-
Fatigue	1 (20,0)	2 (11,8)	2 (11,8)	-	-
Fieber	-	3 (17,6)	4 (23,5)	2 (10,5)	4 (21,1)
Schwellung	-	3 (17,6)	3 (17,6)	-	-
Peripheres Ödem	-	-	-	3 (15,8)	3 (15,8)
Erkrankungen des Immunsystems	-	3 (17,6)	9 (52,9)	9 (47,4)	12 (63,2)
Transplantatabstoßung	-	2 (11,8)	8 (47,1)	7 (36,8)	9 (47,4)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	-	-	-	2 (10,5)	2 (10,5)
Hypogammaglobulinämie	-	-	-	-	4 (21,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (40,0)	-	2 (11,8)	11 (57,9)	15 (78,9)
Anämie	2 (40,0)	-	-	10 (52,6)	11 (57,9)
Neutropenie	-	-	-	2 (10,5)	6 (31,6)

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- HMedIdeS- 03 ^{1) 2)3)} N=5	Studie 14-HMedIdeS044 N=17 ¹⁾		Studie 15-HMedIdeS06 N=19 ¹⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studiendauer ⁵⁾	Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studiendauer ⁵⁾
Leukopenie	-	-	-	-	4 (21,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (80,0)	11 (64,7)	12 (70,6)	17 (89,5)	18 (94,7)
Hypervolämie	4 (80,0)	-	-	-	-
Diabetes mellitus	1 (20,0)	-	-	-	3 (15,8)
Geringer Appetit	1 (20,0)	-	-	-	-
Hyperkalämie	1 (20,0)	8 (47,1)	8 (47,1)	7 (36,8)	7 (36,8)
Hyperlipidaemia	1 (20,0)	-	-	-	-
Hypokalaemia	1 (20,0)	-	-	2 (10,5)	3 (15,8)
Hypocalcämie	-	-	-	4 (21,1)	4 (21,1)
Hypomagnesämie	-	-	-	9 (47,4)	9 (47,4)
Hypophosphatämie	-	-	-	4 (21,1)	4 (21,1)
Hyperphosphatämie	-	3 (17,6)	3 (17,6)	-	2 (10,5)
Hyperglykämie	-	-	2 (11,8)	4 (21,1)	4 (21,1)
Hypertriglyceridämie	-	-	-	4 (21,1)	7 (36,8)
Metabolische Acidose	-	-	-	3 (15,8)	7 (36,8)
Dehydrierung	-	-	-	-	2 (10,5)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (40,0)	3 (17,6)	5 (29,4)	3 (15,8)	7 (36,8)
Kopfschmerzen	2 (40,0)	-	-	-	3 (15,8)
Tremor	1 (20,0)	-	-	-	-
Müdigkeit	-	-	3 (17,6)	-	-
Psychische Erkrankungen	1 (20,0)	2 (11,8)	2 (11,8)	5 (26,3)	7 (36,8)
Schlafstörungen	1 (20,0)	-	-	-	3 (15,8)
Ängstlichkeit	-	-	-	2 (10,5)	3 (15,8)
Depression	-	-	-	-	2 (10,5)
Kardiologische Erkrankungen	3 (60,0)	3 (17,6)	5 (29,4)	2 (10,5)	3 (15,8)
Vorhofflimmern	1 (20,0)	-	-	-	-
Sinustachykardie	1 (20,0)	-	-	-	-
Tachykardie	1 (20,0)	-	2 (11,8)	-	-
Herzklopfen	-	2 (11,8)	3 (17,6)	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (20,0)	2 (11,8)	2 (11,8)	3 (15,8)	6 (31,6)
Osteoporose	1 (20,0)	-	-	-	-

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- HMedIdeS- 03 ^{1) 2)3)} N=5	Studie 14-HMedIdeS044 N=17 ¹⁾		Studie 15-HMedIdeS06 N=19 ¹⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studiendauer ⁵⁾	Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studiendauer ⁵⁾
Muskelspasmen	-	-	-	3 (15,8)	4 (21,1)
Rückenschmerzen	-	-	-	-	2 (10,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	5 (29,4)	5 (29,4)	6 (31,6)	9 (47,4)
Dyspnoe	-	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (10,5)	2 (10,5)
Schluckauf	-	-	-	2 (10,5)	2 (10,5)
Husten	-	-	-	-	3 (15,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (60,0)	4 (23,5)	6 (35,3)	3 (15,8)	8 (42,1)
Proteinurie	1 (20,0)	-	-	-	-
Renale Arterienstenose	1 (20,0)	-	-	-	-
Harnleiterobstruktion	1 (20,0)	-	-	-	-
Akute Nierenverletzung	-	-	-	-	4 (21,1)
Toxische Nephropathie	-	-	-	-	2 (10,5)
Vaskuläre Erkrankungen	2 (40,0)	5 (29,4)	6 (35,3)	6 (31,6)	8 (42,1)
Lymphozele	1 (20,0)	-	-	-	-
Vena Cava Thrombose	1 (20,0)	-	-	-	-
Hypertension	-	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (10,5)	3 (15,8)
Hypotension	-	2 (11,8)	4 (23,5)	4 (21,1)	4 (21,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (20,0)	9 (52,9)	10 (58,8)	13 (68,4)	13 (68,4)
Komplikationen während des Transplantationseingriffs	-	3 (17,6)	4 (23,5)	4 (21,1)	4 (21,1)
Komplikationen an der Einstichstelle	-	3 (17,6)	3 (17,6)	-	-
Verzögerte Transplantatfunktion	-	-	-	8 (42,1)	8 (42,1)
Infusionsbedingte Reaktionen	-	-	-	3 (15,8)	3 (15,8)
Schmerzen bei Prozedur	-	-	-	2 (10,5)	3 (15,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	2 (11,8)	5 (29,4)	7 (36,8)	8 (42,1)
Juckreiz	-	2 (11,8)	3 (17,6)	5 (26,3)	6 (31,6)
Alopezie	-	-	3 (17,6)	-	-
Ausschlag	-	-	-	2 (10,5)	2 (10,5)
Erkrankungen des Auges	-	-	-	2 (10,5)	2 (10,5)

¹⁾ Sofern ein UE in eine der Studien nicht gelistet war oder der Anteil an Personen <10 % lag, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.

²⁾ Es wurde für keine Studie die tatsächlichen Beobachtungszeiten vorgelegt.

³⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

⁴⁾ UE, die innerhalb von 30 Tagen des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters nach Imlifidase-Gabe auftraten

⁵⁾ UE, die innerhalb von 30 Tagen des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters nach Imlifidase-Gabe auftraten sowie zusätzlich im Anschluss darauf auftraten (>30 Tage nach Erhalt von Imlifidase) bis zur Nachbeobachtungsvisite

Abkürzungen: MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schwere UE

Für Studie 13-HMedldeS-02 konnten keine Angaben zu schweren UE identifiziert werden.

In Tabelle 25 sind schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3) dargestellt. Für Studie 13-HMedldeS-03 erfolgte eine separate Auswertung in schwere UE und lebensbedrohliche UE im Studienbericht. Es bleibt unklar, inwieweit die dargestellten UE

Tabelle 25: Schwere UE mit Inzidenz ≥5 % zu Tag 180 (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) nach Imlifidase-Gabe

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- HmedldeS- 03 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ N=5	Studie 14-HmedldeS-04 N=17 ¹⁾		Studie 15-HmedldeS-06 N=19 ¹⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁵⁾	Gesamte Studiendauer ⁶⁾	Innerhalb 30 Tage ⁵⁾	Gesamte Studiendauer ⁶⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (60,0) ⁶⁾	-	-	2 (10,5)	6 (31,6)
Blasenentzündung	1 (20,0)	-	-	-	2 (10,5)
Abdominale Infektion	1 (20,0)	-	-	-	-
Sepsis	1 (20,0) ⁶⁾	-	-	-	-
Pneumonie	1 (20,0)	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Serratia Infektion	1 (20,0)	-	-		
Urosepsis	1 (20,0) ⁶⁾	-	-		
Gerätbedingte Infektion	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Enterokokken-Bakteriämie	-	-	-	-	1 (5,3)
Pyelonephritis	-	-	-	-	1 (5,3)
Wundinfektion	-	-	-	-	1 (5,3)
Untersuchungen	-	1 (5,9)	1 (5,9)	5 (26,3)	5 (26,3)
Erhöhte Blutkreatininwerte	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Hämoglobin erniedrigt	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Positives Clostridiumtestergebnis	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Anwesenheit donor-spezifischer Antikörper	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Verringerte Atemfrequenz	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Verringertes Urinvolumen	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Gastrointestinale Erkrankungen	-	-	-	4 (21,1)	5 (26,3)

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- Hmedlides- 03 ¹⁾²⁾³⁾⁴ N=5	Studie 14-Hmedlides-04 N=17 ¹⁾		Studie 15-Hmedlides-06 N=19 ¹⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁵⁾	Gesamte Studiendauer ⁶⁾	Innerhalb 30 Tage ⁵⁾	Gesamte Studiendauer ⁶⁾
Konstipation	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Diarrhö	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Zwölffingerdarmgeschwür	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Dyspepsie	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Dysphagie	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Intraabdominale Blutung	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	-	3 (15,8)	4 (21,1)
Schmerz	-	-	-	-	1 (5,3)
Fatigue	-	-	-	-	1 (5,3)
Blutung Kathetereinstichstelle	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Brustschmerzen	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Thrombose am Gerät	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Erkrankungen des Immunsystems	-	1 (5,9)	2 (11,8)	6 (31,6)	9 (47,4)
Hypogammaglobulinämie	-	-	-	-	3 (15,8)
Transplantatabstoßung	-	1 (5,9)	2 (11,8)	6 (31,6)	8 (42,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	-	3 (15,8)	3 (15,8)
Anämie	-	-	-	3 (15,8)	3 (15,8)
Neutropenie	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Thrombozytische Microangiopathie	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (60,0)	1 (5,9)	1 (5,9)	9 (47,4)	9 (47,4)
Hypervolämie	1 (20,0)	-	-	-	-
Diabetes mellitus	1 (20,0)	-	-	-	-
Hyperkalämie	-	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (10,5)	2 (10,5)
Hyperglykämie	-	-	-	-	1 (5,3)
Hypertriglyceridämie	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Hypomagnesämie	-	-	-	3 (15,8)	3 (15,8)
Hypokalämia	1 (20,0)	-	-	1 (5,3)	2 (10,5)
Hypophosphatämie	-	-	-	4 (21,1)	4 (21,1)
Hypocalcämie	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Hyponaträmie	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- Hmedides- 03 ¹⁾²⁾³⁾⁴ N=5	Studie 14-Hmedides-04 N=17 ¹⁾		Studie 15-Hmedides-06 N=19 ¹⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁵⁾	Gesamte Studiendauer ⁶⁾	Innerhalb 30 Tage ⁵⁾	Gesamte Studiendauer ⁶⁾
Dehydration	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Präsynkope	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (20,0)	1 (5,9)	1 (5,9)	-	1 (5,3)
Osteoporose	1 (20,0)	-	-	-	-
Schmerzen in den Extremitäten	-	-	-	-	1 (5,3)
Rückenschmerzen	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Atemstillstand	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (40,0)	-	-	-	5 (26,3)
Proteinurie	-	-	-	-	1 (5,3)
Renale Arterienstenose	1 (20,0)	-	-	-	-
Harnleiterobstruktion	1 (20,0)	-	-	-	-
Glomerulonephritis	-	-	-	-	1 (5,3)
Toxische Nephropathie	-	-	-	-	2 (10,5)
Tubulointerstitielle Nephritis	-	-	-	-	1 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Angioödem	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Vaskuläre Erkrankungen	1 (20,0)	-	-	2 (10,5)	3 (15,8)
Vena Cava Thrombose	1 (20,0)	-	-	-	-
Axillare Venenthrombose	-	-	-	-	1 (5,3)
Hämatom	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Hypotension	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Obere Einflusstauung	-	-	-	-	1 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (20,0)	-	-	5 (26,3)	5 (26,3)
Post-prozedurales Hämatom	1 (20,0)	-	-	-	-
Schmerzen beim Eingriff	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Entwöhnungsfehler	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Verzögerte Transplantatfunktion	-	-	-	3 (15,8)	3 (15,8)

- ¹⁾ Sofern ein UE in eine der Studien nicht gelistet war oder der Anteil an Personen <10 % lag, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (–) vermerkt.
- ²⁾ Es wurde für keine Studie die tatsächlichen Beobachtungszeiten vorgelegt.
- ³⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat
- ⁴⁾ UE, die innerhalb von 30 Tagen des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters nach Imlifidase-Gabe auftraten
- ⁵⁾ UE, die innerhalb von 30 Tagen des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters nach Imlifidase-Gabe auftraten sowie zusätzlich im Anschluss darauf auftraten (>30 Tage nach Erhalt von Imlifidase) bis zur Nachbeobachtungsvisite
- ⁶⁾ Es erfolgte eine separate Darstellung der UE in schwere UE und lebensbedrohliche UE. Lebensbedrohliche UE werden separat gekennzeichnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Für Studie 13-HMedIdeS-02 konnten keine Angaben zu SUE identifiziert werden.

In Tabelle 25 sind die SUE für die Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06 dargestellt.

Tabelle 26: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % zu Tag 180 (13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04, 15-HMedIdeS-06) nach Imlifidase-Gabe (Sicherheitspopulation)

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- HMedIdeS- 03 ¹⁾²⁾³⁾ N=5	Studie 14-HMedIdeS-04 N=17 ¹⁾²⁾		Studie 15-HMedIdeS-06 N=19 ¹⁾²⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studienda- uer ⁵⁾	Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studienda- uer ⁵⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
thrombotische Mikroangiopathie	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Gastrointestinale Erkrankungen	-	1 (5,9)	1 (5,9)	3 (15,8)	6 (31,6)
Diarrhö	-	-	-	-	1 (5,3)
Dysphagie	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Zwölffingerdarmgeschwür	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Konstipation	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Abdominaler Schmerz	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Oberer abdominaler Schmerz	-	-	-	-	1 (5,3)
Unterer abdominaler Schmerz	-	-	-	-	1 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,3)	1 (5,3)
Thrombose am Gerät	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Blutung Kathetereinstichstelle	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (60,0)	3 (17,6)	4 (23,5)	1 (5,3)	6 (31,6)
Wundinfektionen	-	-	-	-	1 (5,3)
Harnwegsinfektion	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	2 (10,5)
Escherichia Harnwegsinfektion	-	-	1 (5,9)	-	-
Abdominale Infektion	1 (20,0)	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- HMedIdeS- 03 ¹⁾²⁾³⁾ N=5	Studie 14-HMedIdeS-04 N=17 ¹⁾²⁾		Studie 15-HMedIdeS-06 N=19 ¹⁾²⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studienda- uer ⁵⁾	Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studienda- uer ⁵⁾
Parainfluenzavirusinfektion	-	-	1 (5,9)	-	-
Virale Infektion der oberem Atemwege	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Sepsis	1 (20,0)	-	-	-	-
Pneumonie	1 (20,0)	-	-	-	-
Durch Gerät bedingte Infektion	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Infektion am Katheter	1 (20,0)	-	-	-	-
Serratia Infektion	1 (20,0)	-	-	-	-
Urosepsis	1 (20,0)	-	-	-	-
Enterokokken-Bakteriämie	-	-	-	-	1 (5,3)
Influenza	-	-	-	-	1 (5,3)
Osteomyelitis	-	-	-	-	1 (5,3)
Perinephrischer Abszess	-	-	-	-	1 (5,3)
Pyelonephritis	-	-	-	-	1 (5,3)
Untersuchungen	1 (20,0)	-	2 (11,8)	3 (15,8)	3 (15,8)
Erhöhte Blutkreatininwerte	1 (20,0)	-	1 (5,9)	2 (10,5)	2 (10,5)
Erniedrigte Blutkreatininwerte	-	-	1 (5,9)	-	-
Donorspezifische Antikörper vorhanden	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Erkrankungen des Immunsystems	-	2 (11,8)	6 (35,3)	7 (36,8)	9 (47,4)
Transplantatabstoßung	-	2 (11,8)	6 (35,3)	7 (36,8)	9 (47,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	1 (5,3)
Dehydration	-	-	-	-	1 (5,3)
Hyperkalämie	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Kardiologische Erkrankungen	-	-	1 (5,9)	-	-
Kongestive Herzinsuffizienz	-	-	1 (5,9)	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (40,0)	1 (5,9)	3 (17,6)	-	4 (21,1)
Glomerulonephritis	-	-	-	-	1 (5,3)
Toxische Nephropathie	-	-	-	-	2 (10,5)
Tubulointerstitielle Nephritis	-	-	-	-	1 (5,3)
Hämaturie	-	-	1 (5,9)	-	-
Inkontinenz	-	-	1 (5,9)	-	-
Renale Arterienstenose	1 (20,0)	-	-	-	-

MedDRA V18.1. Systemorganklasse Preferred Term	Studie 13- HMedIdeS- 03 ¹⁾²⁾³⁾ N=5	Studie 14-HMedIdeS-04 N=17 ¹⁾²⁾		Studie 15-HMedIdeS-06 N=19 ¹⁾²⁾	
		Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studienda- uer ⁵⁾	Innerhalb 30 Tage ⁴⁾	Gesamte Studienda- uer ⁵⁾
Harnleiterobstruktion	1 (20,0)	-	-	-	-
Hydronephrose	-	1 (5,9)	1 (5,9)	-	-
Vaskuläre Erkrankungen	-	-	-	-	2 (10,5)
Vena Cava Thrombose	-	-	-	-	1 (5,3)
Axillare Venenthrombose	-	-	-	-	1 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	-	2 (10,5)	3 (15,8)
Infusionsbedingte Reaktion	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Entwöhnungsfehler	-	-	-	1 (5,3)	1 (5,3)
Transplantationsversagen	-	-	-	-	1 (5,3)
Post-prozedurales Hämatom	-	-	-	-	1 (5,3)

¹⁾ Sofern ein UE in eine der Studien nicht gelistet war oder der Anteil an Personen <10 % lag, wurde dies in der Tabelle mit einem Spiegelstrich (-) vermerkt.

²⁾ Es wurde für keine Studie die tatsächlichen Beobachtungszeiten vorgelegt.

³⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

⁴⁾ UE, die innerhalb von 30 Tagen des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters nach Imlifidase-Gabe auftraten

⁵⁾ UE, die innerhalb von 30 Tagen des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters nach Imlifidase-Gabe auftraten sowie zusätzlich im Anschluss darauf auftraten (>30 Tage nach Erhalt von Imlifidase) bis zur Nachbeobachtungsvisite

⁶⁾ Es erfolgte keine zusammenfassende Darstellung der UE nach CTCAE Grad ≥ 3 , sondern eine separate Darstellung der UE in schwere UE und lebensbedrohliche UE in den Studienunterlagen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis

UE, zum Abbruch der Studienmedikation führend

Für Studie 13-HMedIdeS-02 konnten keine Angaben identifiziert werden. In Studie 13-HMedIdeS-03 und 14-HMedIdeS-04 führten keine UE zum Abbruch der Studienmedikation

In Studie 15-HMedIdeS-06 führte ein SUE (infusions-bedingte Reaktion) zu einem Therapieabbruch und Abbruch der Studie.

UE von besonderem Interesse

Für Studie 13-HMedIdeS-02 und 13-HMedIdeS-03 waren keine UE von besonderem Interesse a priori definiert

In Studie 14-HMedIdeS-04 wurden als UE von besonderem Interesse post hoc folgende UE definiert: Antikörper-vermittelte Abstoßungen, Infektionen, Infusions-assoziierte Reaktionen. Da bei Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen eine Überschneidung mit Wirksamkeitsendpunkten ersichtlich ist, wird auf eine Darstellung verzichtet. Gemäß Studienbericht traten bei insgesamt 6 Personen UE als TEAE innerhalb des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters (<30 Tage nach Imlifidase-Gabe) auf. Infektionen traten bei 6 Personen während der Behandlung auf und bei 4 Patienten traten nach der Behandlung auf. Eine Anzahl an Personen mit UE nach SOC und PT konnte nicht identifiziert werden. Eine Anzahl an Personen mit

UE nach SOC und PT konnte nicht identifiziert werden. Es werden 5 Ereignisse für Harnwegsinfekte, zwei Ereignisse für obere Atemwegsinfektionen und 5 weitere Infekte unterschiedlicher Ursache genannt. Es traten keine infusionsassoziierten Reaktionen auf.

In Studie 15-HMedIdeS-06 wurden post-hoc als spezielle UEs verzögerte Transplantatfunktion, Transplantatabstoßungen und Nierenbiopsien am Ende der Studie sowie durch Biopsie bestätigte Abstoßungsreaktionen definiert. Da eine Überschneidung mit Wirksamkeitsendpunkten ersichtlich ist, wird auf eine Darstellung verzichtet.

Für Studie 17-HMedIdeS-14 wurden keine UE von besonderem Interesse berichtet.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Imlifidase

Imlifidase ist zugelassen zur Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Imlifidase wird in einer empfohlenen einmaligen Dosierung von 0,25 mg/kg als 15-minütige Infusion innerhalb von 24 Stunden vor der Transplantation verabreicht. Imlifidase darf nur im Krankenhaus angewandt werden. Bei Bedarf kann innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis verabreicht werden. Gemäß Fachinformation soll die Anwendung Patienten und Patientinnen vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patienten, höchst unwahrscheinlich ist. [29]

Es erfolgte eine bedingte Zulassung seitens der EMA [28]. Es sollten Daten von einer einarmigen prospektiven Studie (keine Angaben zur Studiennummer) bei hochsensibilisierten erwachsenen nierentransplantierten Personen mit positiver Kreuzprobe gegen die verfügbare verstorbene Spenderniere gesammelt werden, zur Untersuchung des Langzeittransplantatüberlebens bei Personen, die mit Imlifidase behandelt wurden. Die Ergebnisse werden zu Dezember 2023 erwartet. Zusätzlich sollen Daten einer Studie (keine Angabe der Studiennummer) nach Zulassung zur Untersuchung der Wirksamkeit von Imlifidase hinsichtlich des 1-Jahres-Transplantatüberlebens, Nierenfunktion und Sicherheit von Imlifidase (inklusive Infusions-abhängige Reaktionen) gesammelt werden. Die Ergebnisse werden zu Dezember 2025 erwartet.

Die Studienbasis der Nutzenbewertung bilden folgende Studien des pharmazeutischen Unternehmers: 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06, 13-HMedIdeS-13, 17-HMedIdeS-14. Außer in Studie 14-HMedIdeS-04 waren in allen für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien sowohl Lebendspenden als auch Spendernieren von Verstorbenen möglich. Nur für Studie 13-HMedIdeS-02 konnten keine Angaben zum Anteil an Lebend- oder verstorbenen Spendern identifiziert werden. Der Anteil an verstorbenen Spendern lag in Studie 13-HMedIdeS-03 bei ca 80 % und in Studie 15-HMedIdeS-06 bei 68,4 %. Gemäß Zulassung sind Lebendspenden ausgeschlossen. Nach Angaben im EPAR haben jedoch hochsensibilisierte Personen, die auf eine Spenderniere von einem Verstorbenen warten, geringe Erfolgchancen auf eine erfolgreiche Desensibilisierung und einen geeigneten Empfänger. Die vorhandenen Desensibilisierungsmethoden werden überwiegend bei Lebendspenden angewandt, da eine wiederholte Behandlung notwendig ist, die bei einem Angebot einer Transplantation einer verstorbenen Spenderniere nicht umsetzbar ist [28]. Es erfolgte in den Studienunterlagen keine separate Darstellung der Ergebnisse nach Spendertyp.

Studie 13-HMedIdeS-02 war eine offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von intravenös verabreichten Imlifidase bei Personen mit chronischer Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen und auf der Warteliste für eine Nierentransplantation standen. Es wurden jeweils 4 Personen in die ersten beiden Behandlungsarme (ED 0,12 mg/kg bzw. ED 0,25 mg/kg mit optionaler erneuter Behandlung innerhalb von 2 Tagen) eingeschlossen. Die Studiendauer betrug 64 Tage. Anders als bei den Studien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06 war nach Erhalt von Imlifidase ein Transplantatangebot kein erforderliches Kriterium zur Teilnahme an der Studie. Gemäß Fachinformation ist das Prüfpräparat indiziert bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten,

die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen [29]. Gemäß EPAR haben 2 Personen (50 %) eine Transplantation erhalten {#65} Die Studie 13-HMedldeS-02 wurde daher ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Gemäß Fachinformation ist für Imlifidase eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg empfohlen. Optional kann eine erneute Applikation von 0,25 mg/kg Körpergewicht (insgesamt 0,5 mg/kg) innerhalb 24 Stunden vor der Transplantation verabreicht werden. In den Studien 13-HMedldeS-03 und 14-HMedldeS-14 war nur eine einmalige Dosis von 0,25 mg/kg möglich, während in Studie 13-HMedldeS-02 und 15-HMedldeS-06 eine erneute Applikation innerhalb von 2 Tagen nach der Erstanwendung erlaubt war. In Studie 15-HMedldeS-06 wurde dies bei 3 Personen (15,8 %) und in Studie 13-HMedldeS-02 bei 2 Teilnehmenden (50,0 %) vorgenommen. Unklar bleibt, inwieweit in beiden Studien dies innerhalb von 24 Stunden vor einer Transplantation stattfand. Es wurde in Studie 14-HMedldeS-04 eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet).

Die Studien wurden in den Vereinigten Staaten, Schweden und Frankreich durchgeführt. Der pU führt im Dossier zu den nationalen Vorgehensweisen der Transplantationsprogramme in den Ländern und in Deutschland aus. Es wird von einer Übertragbarkeit des Versorgungskontextes ausgegangen.

In den einarmigen Studien 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 sowie in Dosisgruppe 2 der Studie 13-HMedldeS-02 bzw. Dosisgruppe 1 der Studie 13-HMedldeS-03 wurde die zulassungskonforme Dosierung (Einzeldosis 0,25 mg/kg) angewandt. Es werden daher nur die Ergebnisse dieser Studien bzw. Behandlungsarme dargestellt.

4.2 Design und Methodik

Die als „Feeder-Studien“ bezeichneten einarmigen nicht-randomisierten Zulassungsstudien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 waren Phase I/II bzw. Phase II-Studien. Von der EMA wurde die Studie 15-HMedldeS-06 als Hauptstudie und die Studie 14-HMedldeS-04 als Hauptsupportivstudie angesehen, während die Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03 als supportiv bezeichnet wurden [28]. Teilnehmende dieser Studien konnten in die einarmige Langzeitbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 übergehen. Für die Studie 13-HMedldeS-03 wurden retrospektiv zusätzliche Daten in der Studie 17-HMedldeS-13 erhoben.

Studie 13-HMedldeS-03 war eine offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von i.v. applizierten einmaligen Dosierungen von Imlifidase (0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg). Die Studie wurde monozentrisch in Schweden durchgeführt. Es wurden jeweils 5 Personen in die ersten beiden Dosierungsgruppen eingeschlossen. Ein Einschluss in höhere Dosierungsgruppen erschien auf Grund neuer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit als nicht mehr notwendig. Die Studiendauer betrug 180 Tage. 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 des Prüfpräparats bewertet. Alle 5 Personen, die in die Studie aufgenommen wurden, schlossen diese ab. Beide Studien wurden monozentrisch in einem Studienzentrum in Schweden durchgeführt.

Nach Abschluss der Studie wurden mit einer retrospektiven Erhebung (Studie 17-HMedldeS-13) weitere Baseline-Daten zum Spender und Empfänger (gemäß pU: historische Daten vor Imlifidase-Gabe) als auch Informationen zu den Endpunkten (Daten nach Imlifidase-Gabe), wie Nierenfunktion mittels eGFR, Dauer und Anzahl der erforderlichen Dialysen, Nierenbiopsieergebnisse, Anzahl und Zeitpunkt der akuten Antikörper-vermittelten Abstoßungs-episoden und Transplantatverluste erhoben. Hierfür wurden Daten aus Krankenakten, Ausdrucken von Laborlisten, Pathologieberichten und anderen Quelldatendokumenten über den gesamten Studienzeitraum der Studie 13-HMedldeS-03 gesammelt (6 Monate). Nach Angaben des pU erfolgte eine retrospektive Erhebung dieser Daten, da die Erhebung vom Studiendesign der beiden Studien nicht umfasst war. Trotz des retrospektiven Charakters der Erhebung für beide prospektiven Studien wurden die Daten in der Nutzenbewertung berücksichtigt, da eine Verzerrung der erfassten Daten bzw. der Ereignisse auf Grund der Objektivierbarkeit der Endpunkte (Laborendpunkte oder Transplantatverluste) als gering angesehen wird. Die Vollständigkeit der Daten kann auf Basis der vorliegenden Berichte nicht abschließend beurteilt werden.

Studie 14-HmedldeS-04 war eine offene, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Imlifidase (0,24 mg/KG i.v. einmalig) und zur Eliminierung spenderspezifischer HLA-Antikörper (DSA) und zur Verhinderung Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktion nach der Transplantation bei hochgradig HLA-immunisierten Personen. Die Studiendauer betrug 180 Tage. Das Studienziel war die Beurteilung der Wirksamkeit von Imlifidase (durch Eliminierung von DSAs in DSA- und Durchflusszytometrie) bei Kreuzproben-positiven hochimmunisierten Personen, Beurteilung der der Sicherheit von Imlifidase und wenn möglich die Bewertung der Transplantat- und Nierenfunktion. Von den 17 in die Studie aufgenommen Personen schlossen diese 15 erfolgreich ab. Zwei Personen (12 %) brachen die Studie auf eigenen Wunsch ab bzw. konnten nicht mehr kontaktiert werden.

Studie 15-HMedldeS-06 war eine offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Imlifidase (ED: 0,25 mg/kg einzeln appliziert oder zu einem späteren Zeitpunkt erneut) zur Desensibilisierung Transplantations-patienten/innen mit einem positiven Kreuzprobentest mit verfügbarer Lebendspende- oder Spenderorgan vom Verstorbenen. Die Studiendauer betrug 180 Tage. Das Studienziel war die Überprüfung der Wirksamkeit von Imlifidase durch Erreichen eines negativen CXM-Testergebnis (mindestens ein SAB-Assay innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung negativ). Es wurden 19 Personen in die Studie aufgenommen, von denen 16 Personen (84 %) diese abschlossen. Drei Personen brachen die Studie vorzeitig ab (einmal auf eigenen Wunsch, einmal auf Grund von UE und einmal aus unbenannten Gründen).

Studie 17-HMedldeS-14 ist eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie der Studien13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06. Es wurden Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. September 2019 eingereicht.

Ein Teil der Studienpopulation dieser Studien (auch „Feeder-Studien“ genannten) ging in die Studie 17-HMedldeS-14 über. Von den vorangegangenen Studien waren 46 Personen geeignet in die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 aufgenommen zu werden. 11 Personen konnten nicht in die Studie aufgenommen werden (5 Personen - Kontaktaufnahme nicht möglich; 6 Personen - keine Einwilligung). Es erfolgte keine Darstellung separat nach den vorhergegangenen Studien.

Nach Ende der „Feeder-Studien“, jedoch vor Einschluss in die Studie 17-HMedldeS-14, verstarben 3 Personen mit funktionierendem Transplantat und bei 3 Personen kam es zu einem

Transplantatverlust. Diese 6 Personen wurden aktiv in der Studie nach Erlaubnis der lokalen Ethikkommission für die Erhebung der Studie 17-HMedldeS-14 berücksichtigt. Gemäß Modul 4 fielen diese 6 Patienten und Patientinnen aus der späteren Nachbeobachtung ab Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe heraus, da diese zwischen 6 Monaten und 1 Jahr nach Transplantation verstarben (n=3) oder ihr Transplantat verloren (n=3).

Der Anteil an Personen mit verfügbaren Daten war für die an der Langzeitstudie teilnehmenden Studienpopulation der Studie 15-HMedldeS-06 und in Studie 14-HMedldeS-04 zu einem späteren Zeitpunkt (Jahr 3: 69 % für Studie 15-HMedldeS-06 bzw. 54 % für Studie 14-HMedldeS-04) höher als zu früheren Zeitpunkten (Jahr 2: 46 % für Studie 15-HMedldeS-06 bzw. 9 % für Studie 14-HMedldeS-04). Gemäß pU wurde ein Teil der Teilnehmenden der vorhergehenden Studien erst im Laufe der Nachebeobachtungsstudie aufgenommen. Es konnten keine Angaben zu der Beobachtungszeit in der Studie als auch zum Zeitraum zwischen Abschluss der vorhergehenden Studien und Einschluss in die Studie 17-HMedldeS-14 identifiziert werden.

In Studie 13-HMedldeS-02 und 13-HMedldeS-03 wurden zwei unterschiedliche Dosierungen untersucht. Aus Studie 13-HMedldeS-02 wurde nur eine Person mit einer nicht zulassungskonformen Dosierung (Einzeldosis (ED) 0,12 mg/kg) in Studie 17-HMedldeS-14 eingeschlossen. Alle Teilnehmenden der Studie 13-HMedldeS-03 wurden in die Studie 17-HMedldeS-14 aufgenommen. Eine separate Darstellung für die zulassungskonforme Dosierung von ED 0,25 mg/kg konnte nicht identifiziert werden. Eine Darstellung erfolgte lediglich zusammengefasst für die Dosierung ED 0,25 mg/kg und Dosierung ED 0,50 mg/kg. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Langzeitbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 sowie die Ergebnisse für die Teilpopulation der vorherigen Studie 13-HMedldeS-03 nicht dargestellt. Auf Grund des Einschlusses eines Patienten bzw. Patientin mit einer nicht zulassungsrelevanten Dosierung der Studie 13-HMedldeS-02 wird auf die Darstellung dieser Ergebnisse ebenfalls verzichtet.

Für alle Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 sowie Studie 17-HMedldeS-14 sind keine Angaben zu den Beobachtungszeiten der Studien verfügbar. Angaben zur Exposition oder zu Dosisanpassungen finden sich in Patientenlistings jedoch nicht in einer zusammenfassenden Darstellung.

Die Studiencharakteristika waren für die Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 überwiegend vergleichbar. Folgende Imbalancen konnten beobachtet werden. Teilnehmende der Studien 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 waren im Median (41,0 bzw. 40 (min; max: 20-64)) Jahre jünger als in der Studie 13-HMedldeS-03 (Median 50 Jahre), der Anteil an weiblichen Personen war in der Studie 15-HMedldeS-06 mit 31,6 % geringer als in den anderen Studien (52,9 %). Teilnehmende der Studie 14-HMedldeS-04 haben ein geringeres Gewicht (mittleres Gewicht 65,5 (SD 18,0) im Vergleich zu anderen Studien, insbesondere zu Studie 13-HMedldeS-03 (74,7 kg (16,4)). In Studie 15-HMedldeS-06 wurde bei den Teilnehmenden mehr Begleiterkrankungen beobachtet (u.a. gastrointestinale Erkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen). Der Anteil an Personen mit FACS-CXM-B-Zellen und /-T-Zellen mit positiven Ergebnisse zu Baseline war für Studie 13-HMedldeS-03 mit einer Person (20 %), im Vergleich zu den anderen beiden Studien am geringsten (FACS-CXM, B-Zellen: 82,4 % der Studie 14-HMedldeS-04 und 94,7 % der Studie 15-HMedldeS-06 und FACX-CXM T-Zellen: 35,3 % der Studie 14-HMedldeS-04 und 36,8 % % der Studie 15-HMedldeS-

06). Es konnten jedoch z.T. nur Angaben zu den positiven Testergebnissen, nicht jedoch zur Anzahl an verfügbaren Daten. Für Studie 13-HMedldeS-03 konnten keine Angaben zu den cPRA-Werten identifiziert werden. Zu beachten ist die geringe Anzahl an Teilnehmenden in den Studien, insbesondere in Studie 13-HMedldeS-03.

Desensibilisierungsdaten konnten nur für die Studien 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 identifiziert werden. Der Anteil an Personen mit einer Desensibilisierungsmedikation vor Transplantation war mit 82,4 % in Studie 14-HMedldeS-04 höher als in Studie 15-HMedldeS-06 (26,3 %). Alle Teilnehmende in den Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 nahmen eine Begleitmedikation ein. In Studie 14-HMedldeS-04 war der Anteil der eingenommenen Begleitmedikationen geringer als in den anderen beiden Studien. Ein hoher Anteil an unterschiedlichen Substanzklassen wurde in Studie 15-HMedldeS-06 verwendet. Nur in dieser Studie wurden Phenylpiperinderivate (52,6 %), andere Blutprodukte (36,8 %), Prokinetika (36,8 %), Eisen (36,8 %), Serotonin (5-Ht3) Antagonisten (63,2 %), Weichmacher (73,7 %), Lösungen den Elektrylthaushalt betreffend (63,2 %), Lösungen für eine parenterale Ernährung (31,6 %), Mittel für den Verdauungstrakt und Metabolismus (57,9 %) verabreicht. Es finden sich z.T. widersprüchliche Angaben zwischen protokollspezifische beschriebene Begleitmedikation sowie der allgemeinen Begleitmedikation für Studie 13-HmedldeS-03.

Die Studiencharakteristika der Teilpopulationen der vorhergehenden Studien (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06) konnten für die Studienpopulation der Langzeitnachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 nur für die Studien 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 verglichen werden. Folgende Charakteristika waren vergleichbar: Alter, Geschlecht, Abstammung (genetisch), Gewicht, BMI.

Es konnten keine Angaben zur Beobachtungszeit für alle Studien identifiziert werden. Auch bleibt unklar, wie lange der Zeitraum zwischen Ende der vorhergehenden Studie (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06) und Aufnahme in die Studie 17-HMedldeS-14 war. Angaben zur Exposition oder zu Dosisanpassungen finden sich in Patientenlistings jedoch nicht in einer zusammenfassenden Darstellung.

Es war nur eine deskriptive Auswertung der Studienunterlagen für alle Studien geplant.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für alle Studien als hoch angesehen. Gründe hierfür sind das einarmige Studiendesign. Zusätzlich ist die Aussagesicherheit auf Grund der geringen Fallzahl ebenfalls eingeschränkt.

4.3 Mortalität

In Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsbewertung bis zum Studienende (180 Tage) erfasst. In keiner Studie traten Todesfälle auf.

Für Studie 17-HMedldeS-14 wurden Daten der Vorgängerstudien rückwirkend nach deren Studienende und bis Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie aufgenommen. Die darauffolgende Erfassung erfolgte prospektiv im Rahmen der Studie 17-HMedldeS-14.

Es konnte keine zusammenfassende Auswertung mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) für die gesamte Studienpopulation der Studie 17-HMedldeS-14 und der Teilpopulation der vorhergehenden Studie 13-HmedldeS-03 identifiziert werden. Es wurden daher die Ergebnisse

der Teilpopulation aus den vorhergehenden Studien 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 dargestellt.

In der Studie 17-HMedldeS-14 verstarben zwei Personen (vor der ersten Studienvisite der Langzeitnachbeobachtungsstudie): zwei Personen 10,5 bzw. 12 Monaten nach Abschluss der Studie 14-HMedldeS-04 bzw. 15-HMedldeS-06. In Studie 13-HMedldeS-03 verstarb ebenfalls eine Person 7 Monate nach Imlifidase-Behandlung, wobei diese jedoch eine nicht zulassungskonforme Dosis erhielt. Im weiteren Studienverlauf der Studie 17-HMedldeS-14 verstarb von den aktiv in die Studie aufgenommen Personen niemand bis zum Datenschnitt.

Der Anteil der für die Auswertung berücksichtigten- Personen lag bei insgesamt <70 % für Studienpopulation 14-HMedldeS-04. Es verstarben jedoch eine Person und drei Personen verloren die Spenderniere zwischen Monat 6 und Jahr 1 (vor der ersten Studienvisite der Langzeitnachbeobachtungsstudie). In Studie 15-HMedldeS-06 waren zwischen Monat 6 und Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe eine Person verstorben. Weshalb nur Angaben für 11 der 13 Personen (85 %) für den Zeitraum zwischen Monat 6 und Jahr 1 bzw. bis Jahr 2 und nur für 10 Personen (77 %) bis Jahr 3 verfügbar waren, bleibt unklar. Auch wird im Studienbericht der Studie 17-HMedldeS-14 angegeben, dass Teilnehmende der vorhergehenden Studien erst im Laufe der Studie 17-HMedldeS-14 eingeschlossen wurden. Weitere Angaben fehlen jedoch.

Ergebnisse zur a priori definierten Auswertung mittels Kaplan-Meier-Schätzer konnten nicht identifiziert werden.

Beim Endpunkt Mortalität handelt es sich im Allgemeinen um einen Endpunkt der auf Grund seiner objektivierbaren Ereignisse (unabhängig von subjektiver Interpretierbarkeit) eine geringe Beeinflussung haben kann. Jedoch können Unsicherheiten auf Grund unterschiedlicher Systematik oder Rigorosität im Nachverfolgen des Überlebensstatus nicht vollständig ausgeschlossen werden. Trotz der genannten Unsicherheiten wird der Endpunkt und die rückwirkende aktive Aufnahme der Ergebnisse für die Studie 17-HMedldeS-14 berücksichtigt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential als hoch angesehen. Grund hierfür ist das einarmige Studiendesign. Zusätzlich ist die Aussagesicherheit auf Grund der geringen Fallzahl ebenfalls eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

In den Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst. Im Beobachtungszeitraum (180 Tage) traten in keiner Studie Todesfälle auf. Es verstarben jedoch zwei Personen 10,5 bzw. 12 Monaten nach Abschluss der Studie 14-HMedldeS-04 bzw. 15-HMedldeS-06. Diese Personen wurden in der retrospektiven Studie 17-HMedldeS-14 berücksichtigt. Im weiteren Studienverlauf der Studie 17-HMedldeS-14 verstarb von den aktiv in die Studie aufgenommen Personen niemand bis zum Datenschnitt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential als hoch angesehen. Grund hierfür ist das einarmige Studiendesign. Zusätzlich ist die Aussagesicherheit auf Grund der geringen Fallzahl ebenfalls eingeschränkt.

4.4 Morbidität

In den eingeschlossenen/berücksichtigten Studien wurden folgende Morbiditätsendpunkte als patientenrelevant eingestuft und für die NB berücksichtigt: Transplantatüberleben Nierenfunktion gemessen als eGFR-MDRD.

Abstoßungsreaktionen können sich unmittelbar auf das Transplantatüberleben und sich auf die Therapieentscheidungen auswirken. Sie wurden trotz nicht unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

Transplantatüberleben

Für die Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 war der Endpunkt nicht a priori als Wirksamkeitsendpunkt definiert. Für Studie 13-HMedldeS-03 wurde ein Teil der Daten retrospektiv durch Studie 17-HMedldeS-13 erhoben. Die Operationalisierung ist mit der von Studie 17-HMedldeS-14 vergleichbar. Es bleibt unklar, ob eine vergleichbare Operationalisierung für den Endpunkt für Studien 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 gewählt wurde, wie für Studie 17-HMedldeS-14. Die Daten wurden rückwirkend nach Studienende und bis Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie erhoben.

Für Studie 17-HMedldeS-14 wurden Daten der Vorgängerstudien rückwirkend nach deren Studienende und bis Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie aufgenommen (Zwischen Monat 6 und Jahr 1 nach Applikation). Es handelt sich um den primären Endpunkt der Studie und dieser war wie folgt definiert: Bestimmung des Gesamtüberlebens des Transplantats, definiert als die Zeit ab Transplantation bis zum Verlust des Transplantats. Transplantatverlust wurde definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie. Eine separate Auswertung pro Teilkomponente des Endpunktes ist nicht verfügbar. Generell werden die Teilendpunkte als gleichwertig/gleich schwerwiegend betrachtet.

Es konnte keine zusammenfassende Auswertung mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) für die gesamte Studienpopulation der Studie 17-HMedldeS-14 und der Teilpopulation der vorhergehenden Studie 13-HmedldeS-03 identifiziert werden. Es wurden daher die Ergebnisse der Teilpopulation aus den vorhergehenden Studien 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06 dargestellt.

Bis Monat 6 traten in Studie 14-HMedldeS-04 drei Transplantatabstoßungen (17,6 %) auf. Während des Studienzeitraum der Studie 17-HMedldeS-14 wurden drei Transplantatverluste für die Teilpopulation der Studie 14-HMedldeS-04 zwischen Monat 6 und Jahr 1 beobachtet.

Der Anteil der für die Auswertung berücksichtigten Personen lag bei insgesamt <70 % für Teilpopulation für Studie 14-HMedldeS-04. Es verstaben jedoch eine Person und drei Personen verloren die Spenderniere zwischen Monat 6 und Jahr 1 (vor der ersten Studienvsiteder Langzeitnachbeobachtungsstudie). In Studie 15-HMedldeS-06 waren zwischen Monat 6 und Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe eine Person verstorben. Weshalb nur Angaben für 11 der 13 Personen (85 %) für den Zeitraum zwischen Monat 6 und Jahr 1 bzw. bis Jahr 2 und nur für 10 Personen (77 %) bis Jahr 3 verfügbar waren, bleibt unklar. Auch wird im Studienbericht der Studie 17-HMedldeS-14 angegeben, dass Teilnehmende der vorhergehenden Studien erst im Laufe der Studie 17-HMedldeS-14 eingeschlossen wurden. Weitere Angaben fehlen jedoch.

Ergebnisse zur a priori definierten Auswertung mittels Kaplan-Meier-Schätzer konnten nicht identifiziert werden.

Beim Endpunkt Transplantatüberleben handelt es sich im Allgemeinen um einen Endpunkt der auf Grund seiner objektivierbaren Ereignisse (unabhängig von subjektiver Interpretierbarkeit) eine geringe Beeinflussung haben kann. Jedoch können Unsicherheiten auf Grund unterschiedlicher Systematik oder Rigorosität im Nachverfolgen des Überlebensstatus nicht vollständig ausgeschlossen werden. Trotz der genannten Unsicherheiten wird der Endpunkt und die rückwirkende aktive Aufnahme der Ergebnisse für die Studie 17-HMedldeS-14 berücksichtigt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential als hoch angesehen. Grund hierfür ist das einarmige Studiendesign. Zusätzlich ist die Aussagesicherheit auf Grund der geringen Fallzahl ebenfalls eingeschränkt.

Nierenfunktion (eGFR-MDRD)

Die Nierenfunktion (eGFR) als Determinante der Nierenfunktionsstörung, durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ (eGFR<30 ml/min/1,73m²) wird als patientenrelevant angesehen. Auch das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz wird als patientenrelevant angesehen.

Die Nierenfunktion wurde in allen Studien (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06, 17-HMedldeS-14) durch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) anhand der MDRD-Formel berechnet. Die Formel wurde empirisch ermittelt und dient der Berechnung der eGFR. Es handelt sich um eine etablierte Formel zur Abschätzung der Nierenfunktion. Gemäß KDIGO-Leitlinie wird die GFR ab einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² anhand der Formel niedriger als tatsächlich geschätzt [34]. Seit 2009 wird auch die neuere ebenfalls empirisch ermittelte CKD-EPI-Formel verwendet, die eine präzisere Messung der eGFR bei Werten ≥ 60 ml/min/1,73m² zeige. Die CKD-EPI-Formel war nur in Studie 17-HMedldeS-14 vorgesehen, es wurden jedoch keine Daten eingereicht.

Der pU reicht für die Studien 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06, 17-HMedldeS-14 deskriptive Daten für die CKD-Einteilung eGFR <30 ml/min/1,73 m², 30-59 ml/min/1,73 m², 60-90 ml/min/1,73 m² ein.

Für Studie 14-HMedldeS-04 wurden Angaben zum Ende der Studie gemacht. Jedoch bleibt unklar, inwieweit es sich um Angaben zu Tag 180 handelt. Für Studie 15-HMedldeS-06 wurden Angaben zu 17 Teilnehmenden (89,5 %) zu Tag 180 vorgenommen, obwohl nur 16 Teilnehmende (84,2 %) die Studie abgeschlossen haben. Es bleibt unklar, weshalb für eine Person mehr Daten angegeben werden.

Der Anteil an Personen mit CKD-Stadium 4/5 (eGFR<30 ml/min/1,73m²) lag zu Tag 180 bei 20,0 % (eine Person der Studie 13-HMedldeS-03) und 10,5 % (zwei Personen der Studie 15-HMedldeS-06). Für die Teilpopulationen der Studie 15-HMedldeS-06 der Langzeitbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 war der Anteil ebenfalls bei einer Person zu Jahr 2 (7,7 % für Studie 15-HMedldeS-06).

Es wurden retrospektiv Daten zwischen Studienende und bis Einschluss in die Nachbeobachtungsstudie) der vorhergehenden Studien erhoben. Die darauffolgende Erfassung erfolgte im Rahmen der Studie 17-HMedldeS-14. In Studie 14-HMedldeS-04 verstarben 3 Personen und eine Person verlor die Spenderniere zwischen Monat 6 und Jahr 1 (vor der ersten Studienvsiste der Langzeitnachbeobachtungsstudie). In Studie 15-HMedldeS-06 waren zwischen Monat 6 und Jahr 1 nach Imlifidase-Gabe eine Person verstorben. Auch

wird im Studienbericht der Studie 17-HMedldeS-14 angegeben, dass Teilnehmende der vorrangegangenen Studien erst im Laufe der Studie 17-HMedldeS-14 eingeschlossen wurden. Weitere Angaben fehlen jedoch.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential als hoch angesehen. Grund hierfür ist das einarmige Studiendesign. Zusätzlich ist die Aussagesicherheit auf Grund der geringen Fallzahl ebenfalls eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Endpunkte Transplantatüberleben und der Nierenfunktion (gemessen als eGFR-MDRD). Bis Monat 6 konnten nur in Studie 14-HMedldeS-04 drei Transplantatverluste beobachtet werden. Es bleibt unklar, inwieweit die Operationalisierung mit der Studie 17-HMedldeS-14 vergleichbar war. Während des Studienzeitraums der Studie 17-HMedldeS-14 wurden drei Transplantatverluste beobachtet. Diese traten zwischen Ende der Vorgängerstudie und dem Einschluss in die Studie 17-HMedldeS-14 auf. Die Daten der Teilnehmenden wurden retrospektiv für die Langzeitbeobachtungsstudie berücksichtigt.

Der Anteil an Personen mit einer eGFR <30 ml/min/m² war in den Studien 15-HMedldeS-06, 13-HMedldeS-03 und 17-HMedldeS-14 mit ein-zwei Teilnehmenden gering.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential als hoch angesehen. Grund hierfür ist das einarmige Studiendesign. Zusätzlich ist die Aussagesicherheit auf Grund der geringen Fallzahl ebenfalls eingeschränkt.

4.5 Lebensqualität

Es wurden keine geeigneten Daten zur Lebensqualität eingefügt.

4.6 Sicherheit

Es wurden für alle Studien Sicherheitsdaten erhoben. Für alle Studien konnten keine Angaben zu den Beobachtungszeiten identifiziert werden. Es erfolgte eine deskriptive Darstellung der UE.

Für Studie 13-HMedldeS-03 wurden UE nach CTCAE Grad 3 und 4 separat dargestellt.

Für Studie 17-HMedldeS-14 wurden keine UE gemeldet.

In Studien 14-HMedldeS-04 und 15-Hmedldes-06 wurden TEAE bis Tag 30 des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters (bis 30 Tage nach Imlifidase-Gabe) sowie alle UE bis Studienende (Tag 180) dargestellt.

In allen Studien traten UE auf. In Studie 13-HMedldeS-03 traten bei allen Personen SUE auf. In Studie 14-Hmedldes-04 traten in beide Studienphasen bei 23,5 % der Teilnehmenden schwere UE auf. Der Anteil an SUE innerhalb 30 Tage nach Imlifidasegabe lag bei 41,2 %, während der Anteil an Personen für die gesamte Studiendauer bei 64,7 % lag. Im Vergleich zur Studie 14-HMedldeS-04 war der Anteil an schweren UE (78,9 % innerhalb 30 Tage und 94,7 % für die gesamte Studiendauer), SUE (68,4 % bzw. 78,9 %) in beiden Studienphasen der Studie 15-HMedldeS-06 höher.

In Studie 15-HMedIdeS-06 brach eine Person die Studienmedikation ab.

Es wurden keine UE von besonderem Interesse definiert.

Unerwünschte Ereignissenach SOC und PT

Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den Studien heterogen (>15 %), wobei die Aussagekraft auf Grund der geringen Anzahl an Teilnehmenden eingeschränkt ist.

In Studie 13-HMedIdeS03 waren die häufigsten (≥ 60 %) der UE folgende: SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (100 %), „Untersuchungen“ (100 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (80 %), „Kardiologische Erkrankungen“ (60 %), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (60 %) gemeldet.

In Studie 14-HMedIdeS04 wurden folgende UE innerhalb von 30 Tagen bzw. im gesamten Studienzeitraum am häufigsten gemeldet (≥ 60 %): SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (innerhalb 30 Tage (70,6 %) vs. gesamter Studienzeitraum (76,5 %)), SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (64,7 % vs. 70,6 %), SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (64,7 % vs. 70,6 %)).

In Studie 15-HMedIdeS06 wurden folgende UE innerhalb von 30 Tagen bzw. im gesamten Studienzeitraum am häufigsten gemeldet (≥ 60 %): SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (36,8 % vs. 73,7 %), SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (78,9 % vs. 84,2 %), SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (47,4 % vs. 63,2 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (57,9 % vs. 78,9 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (89,5 % vs. 94,7 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jeweils 68,4 %).

Schwere UE

In Studie 13-HMedIdeS-03 lagen keine Angaben zu den Gesamtraten für UE CTCAE Grad ≥ 3 vor.

In Studie 14-HMedIdeS-04 war der Anteil an schweren UE bei 5,9–11,8 % in beiden Studienphasen.

Im Vergleich dazu traten in der Studie 15-HMedIdeS-06 häufiger schwere UE (≥ 40 %) auf innerhalb von 30 Tagen bzw. im gesamten Studienzeitraum am häufigsten gemeldet: SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (31,6 % vs. 47,4 %), PT „Transplantatabstoßung“ (31,6 % vs. 42,1 %), SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (jeweils 47,4 %).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

In Studie 13-HMedIdeS-03 trat am häufigsten mit 60 % SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, 40 % SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“.

In Studie 14-HMedIdeS-04 wurde am häufigsten folgende UE berichtet: SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (17,6 % vs. 23,5 %), SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ + PT „Transplantatabstoßung“ (11,8 % vs. 35,3 %).

In Studie 15-HMedIdeS-06 wurde am häufigsten folgende UE berichtet: SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ (15,8 % vs. 31,6 %), SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (5,3 % vs. 31,6 %), SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ + PT „Transplantatabstoßung“ (36,8 % vs. 47,4 %). Erkrankungen der Nieren und Harnwege (0 vs. 21,1 %).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

A priori definierte UE von besonderem Interesse wurden nur für Studie 17-HMedldeS-14 definiert, diese jedoch nicht für den aktuellen Datenschnitt berichtet.

Für Studien 13-HMedldeS-03, 14-HmedldeS-04, 15-HMedldeS-06 wurden keine a priori definierten UE definiert. Lediglich im Studienbericht finden sich für die Studien 14-HmedldeS-04, 15-HMedldeS-06 post-hoc definierte UE von besonderem Interesse. Für Studie Studie 14-HMedldeS-04A wurden Antikörper-vermittelte Abstoßungen, Infektionen, Infusions-assoziierte Reaktionen berichtet. Auf Grund der Überschneidung mit Wirksamkeitsendpunkten wird eine Darstellung von antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen verzichtet. Gemäß Studienbericht traten bei insgesamt 6 Personen UE als TEAE innerhalb des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters (<30 Tage nach Imlifidase-Gabe bei 6 Teilnehmenden Infektionen) auf. Eine Anzahl an Personen mit UE nach SOC und PT konnte nicht identifiziert werden.

In Studie 15-HMedldeS-06 wurden post-hoc als spezielle UEs verzögerte Transplantatfunktion, Transplantatabstoßungen und Nierenbiopsien am Ende der Studie sowie durch Biopsie bestätigte Abstoßungsreaktionen definiert. Da eine Überschneidung mit Wirksamkeitsendpunkten ersichtlich ist, wird auf eine Darstellung verzichtet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Es erfolgte eine deskriptive Darstellung der UE. In Studien 14-HMedldeS-04 und 15-HmedldeS-06 wurden TEAE bis Tag 30 sowie alle UE bis Studienende (Tag 180) dargestellt.

In allen Studien traten UE auf. In Studie 13-HMedldeS-03 traten bei drei Personen SUE, schwere UE und bei einer Person lebensbedrohliche UE auf. In Studie 14-HMedldeS-04 traten in beide Studienphasen bei 23,5 % der Teilnehmenden schwere UE auf. Der Anteil an SUE innerhalb 30 Tage nach Imlifidasegabe lag bei 41,2 %, während der Anteil an Personen für die gesamte Studiendauer bei 64,7 % lag. Im Vergleich zur Studie 14-HMedldeS-04 war der Anteil an schweren UE (79 % innerhalb 30 Tage und 95 % für die gesamte Studiendauer), SUE (68 % bzw. 79 %) in beiden Studienphasen der Studie 15-HMedldeS-06 höher. In Studie 15-HMedldeS-06 brach eine Person die Studienmedikation ab. Für Studie 17-HMedldeS-14 wurden keine UE gemeldet.

Es wurden keine UE von besonderem Interesse a priori definiert. Für alle Studien wurden keine Angaben zu den Beobachtungszeiten berichtet.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Behandlung soll nur durch eine Ärztin oder einen Arzt verordnet und überwacht werden, die bzw. der über Erfahrung in der immunsuppressiven Behandlung und der Versorgung von sensibilisierten Nierentransplantations-Patienten verfügt. Die Verabreichung des Arzneimittels ist auf die Behandlung im Krankenhaus beschränkt, sie unterliegt einer besonderen Monitoring-Pflicht im Rahmen von Zulassungs-Auflagen zur Evaluation der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Imlifidase im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die weiteren Vorgaben der Fachinformation sind zu beachten.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Imlifidase ist zugelassen zur Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Die Nutzenbewertung von Imlifidase basiert auf den zulassungsbegründenden Studien 13-HMedldeS-02, 13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 und der Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 sowie, 13-HMedldeS-13. Studie 13-HMedldeS-02 wurde nur ergänzend dargestellt.

Studie 13-HmeddeS-03 war eine offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von i.v. applizierten einmaligen Dosierungen (0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg). Es wurden jeweils 5 Personen in die ersten beiden Dosierungsgruppen eingeschlossen. Ein Einschluss in höhere Dosierungsgruppen erschien auf Grund neuer Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit als nicht mehr notwendig. Die Studiendauer betrug 180 Tage.

Nach Abschluss beider Studien wurde mittels einer retrospektiven Erhebung (Studie 17-HMedldeS-13) weitere Baseline-Daten zum Spender und Empfänger (gemäß pU: historische Daten vor Imlifidase-Gabe) als auch Informationen zu den Endpunkten (Daten nach Imlifidase-Gabe), wie Nierenfunktion (Daten zur eGFR), Dauer und Anzahl der erforderlichen Dialysen, Nierenbiopsieergebnisse, Anzahl und Zeitpunkt der akuten AMR-Episoden und Transplantatverluste erhoben.

Studie 14-HmedldeS-04 war eine offene, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Imlifidase (0,24 mg/kg i.v. einmalig) und zur Eliminierung spenderspezifischer HLA-Antikörper (DSA) und zur Verhinderung Antikörper-vermittelter Abstoßungsreaktion nach der Transplantation bei hochgradig HLA-immunisierten Personen. Die Studiendauer betrug 180 Tage.

Studie 15-HMedldeS-06 war eine offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Imlifidase (ED: 0,25 mg/kg einzeln oder zweifach) zur Desensibilisierung Transplantations-patienten/innen mit einem positiven Kreuzprobentest mit verfügbarer Lebendspende- oder Spenderorgan vom Verstorbenen.

Studie 17-HMedldeS-14 war eine prospektive nicht-randomisierte Langzeitbeobachtungsstudie von Teilnehmenden, die vor einer Nierentransplantation Imlifidase erhalten haben. Die Studiendauer soll maximal 5 Jahre und 6 Monate nach Transplantation betragen und es sind vier Studienvisiten geplant. Es erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse zum Datenschnitt 30. September 2019.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Imlifidase ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 27: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06

Endpunkt	13- HMedIdeS 03 N=5 ¹⁾²⁾ n (%)	14- HMedIdeS 04 ²⁾³⁾ N=17 n (%)	15- HMedIdeS 06 ²⁾ N=19 n (%)		
Mortalität					
Mortalität					
Tag 180					
n	5	17	19		
lebend	5 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)		
verstorben	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Morbidität					
Transplantatüberleben ⁴⁾					
Tag 180					
n	5	k.A.	k.A.		
Kein Transplantatverlust	5 (100,0)	k.A.	k.A.		
Transplantatverlust	0 (0,0)	1 (5,9)	2 (10,5)		
Nierenfunktion gemessen als eGFR-MDRD ⁵⁾					
Tag 180					
n	5		17 ⁷⁾		
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² 8)					
eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ² 9)	1 (20,0)		2 (10,5)		
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² 9)	3 (60,0)		11 (57,9)		
	1 (20,0)	k.A. 6)	4 (21,1)		
Lebensqualität					
Lebensqualität	-	-	--		
Sicherheit	13- HMedIdeS 03 N=5 ¹⁾²⁾ n (%)	14- HMedIdeS 04 N=17 ²⁾³⁾ n (%)		15- HMedIdeS 06 N=19 ²⁾ n (%)	
		Innerhalb 30 Tage ¹⁰⁾¹¹⁾	Gesamt ¹¹⁾¹²⁾	Innerhalb 30 Tage ¹⁰⁾¹¹⁾	Gesamt ¹¹⁾¹²⁾
UE	5 (100,0)	17 (100,0)	17 (100,0)	19 (100,0)	19 (100,0)
UE des CTCAE Grades ≥ 3	k.A. 13)	4 (23,5)	4 (23,5)	15 (78,9)	18 (94,7)
SUE	3 (60,0)	7 (41,2)	11 (64,7)	13 (68,4)	15 (78,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	k.A.
UE von besonderem Interesse ¹⁴⁾					
Infektionen	k.A. k.A.	6 (35,3) ¹⁵⁾ 0 (0,0)	k.A. 15) 0 (0,0)	n.a. 16) n.a.	n.a. 16) n.a.

Endpunkt	13- HMedIdeS 03 N=5 ¹⁾²⁾ n (%)	14- HMedIdeS 04 ²⁾³⁾ N=17 n (%)	15- HMedIdeS 06 ²⁾ N=19 n (%)
Infusionsassoziierte Reaktionen			

- ¹⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat.
- ²⁾ Die Studiendauer sollte gemäß Studienprotokoll 180 Tage betragen. Die tatsächliche Studiendauer wurde nicht berichtet.
- ³⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet).
- ⁴⁾ Transplantatüberleben war nicht a priori als Endpunkt definiert. Die Transplantatfunktion wurde kontinuierlich überwacht. Der Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheit dargestellt.
- ⁵⁾ Über die Sicherheit erfasst.
- ⁶⁾ Es werden Angaben zum Ende der Studie gemacht. Jedoch bleibt unklar, inwieweit es sich um Angaben zu Tag 180 handelt. Gemäß Modul 4 standen Daten zum Ende der Studie von 16 der 17 teilnehmenden Personen zur Verfügung, obwohl 2 Teilnehmende die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Bei einer Person (5,9 %) wurde eine eGFR <30 ml/min/m², bei 6 Personen (35,3 %) eine eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² sowie bei 9 Personen (52,9 %) eine eGFR ≥60 ml/min/1,73ml/min/1,73m² beobachtet.
- ⁷⁾ Es werden Angaben zu 17 Teilnehmenden (89,5 %) zu Tag 180 vorgenommen, obwohl nur 16 Teilnehmende (84,2 %) die Studie abgeschlossen haben. Es bleibt unklar, weshalb für eine Person mehr Daten angegeben werden.
- ⁸⁾ Eine eGFR <30ml/min/1,73m² wird als patientenrelevant angesehen.
- ⁹⁾ Es erfolgt eine ergänzende Darstellung der eGFR-Kategorien 30-59 ml/min/1,73 m² und ≥ 60 ml/min/1,73 m²
- ¹⁰⁾ UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der Studienmedikation auftraten
- ¹¹⁾ Ereignisse, die Transplantatfunktion betreffend wurden separat gesammelt und nur bei den Patientenlistings dokumentiert.
- ¹²⁾ UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der Studienmedikation auftraten sowie im Anschluss an die Behandlung (>30 Tage nach Erhalt von Imlifidase) bis zur Nachbeobachtungsvisite
- ¹³⁾ Es wurde keine zusammenfassende Darstellung der schweren UE nach CTCAE Grades ≥3 vorgenommen. Es erfolgte eine separate Darstellung nach CTCAE Grad 3 und 4.
- ¹⁴⁾ Post-hoc definiert
- ¹⁵⁾ In Studie 14-HMedIdeS-04 wurden als UE von besonderem Interesse post hoc folgende UE definiert: Antikörper-vermittelte Abstoßungen, Infektionen, Infusions-assoziierte Reaktionen. Da bei Antikörper-vermittelten Abstoßungsreaktionen eine Überschneidung mit Wirksamkeitsendpunkten ersichtlich ist, wird auf eine Darstellung verzichtet. Gemäß Studienbericht traten bei insgesamt 6 Personen UE als TEAE innerhalb des korrespondierenden Wirksamkeitsfensters (<30 Tage nach Imlifidase-Gabe bei 6 Teilnehmenden Infektionen) auf. Der Anteil an Personen mit UE nach SOC und PT konnte nicht identifiziert werden.
- ¹⁶⁾ In Studie 15-HMedIdeS-06 wurden post-hoc als spezielle UEs verzögerte Transplantatfunktion, Transplantatabstoßungen und Nierenbiopsien am Ende der Studie sowie durch Biopsie bestätigte Abstoßungsreaktionen definiert. Da eine Überschneidung mit Wirksamkeitsendpunkten ersichtlich ist, wird auf eine Darstellung verzichtet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system; GFR: MDRD: n.a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 17-HMedIdeS-14 und der zugehörigen Vorgängerstudien 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 und 15-HMedIdeS-06

Endpunkt	17-HMedIdeS-14 ¹⁾			
	13- HmedIdeS- 03 ²⁾³⁾ N=5 n (%) ⁴⁾	14- HmedIdeS- 04 ⁵⁾ N=11 n (%) ⁴⁾	15- HmedIdeS- 06 N=13 n (%) ⁴⁾	Gesamt ⁶⁾ N=k.A. ⁷⁾ n (%) ⁴⁾
Mortalität				
Letzte Studienvisite		Jahr 3	Jahr 2	
Visite	k.A.	6	10	k.A.
n lebend		6 (54,5)	10 (76,9)	
verstorben		0 (0,0)	0 (0,0)	
Personen, die an der Studie 17-HMedIdeS-14 nicht aktiv teilnehmen ⁸⁾	k.A.			k.A.

Endpunkt	17-HMedldeS-14 ¹⁾			
	13- HmedldeS- 03 ²⁾³⁾ N=5 n (%) ⁴⁾	14- HmedldeS- 04 ⁵⁾ N=11 n (%) ⁴⁾	15- HmedldeS- 06 N=13 n (%) ⁴⁾	Gesamt ⁶⁾ N=k.A. ⁷⁾ n (%) ⁴⁾
n lebend verstorben		4 3 (27,3) 1 (9,1)	1 0 (0,0) 1 (7,7)	
Morbidität				
Transplantatüberleben⁸⁾				
Letzte Studienvisite Visite n kein Transplantatverlust Transplantatverlust	k.A.	Jahr 3 6 6 (54,5) 0 (0,0)	Jahr 2 10 10 (76,9) 0 (0,0)	k.A.
Personen, die an der Studie 17-HMedldeS-14 nicht aktiv teilnehmen ⁹⁾ n kein Transplantatverlust Transplantatverlust	k.A.	4 1 (9,9) 3 (27,8)	1 1 (7,7) 0 (0,0)	k.A.
Nierenfunktion (e-GFR-MDRD)				
Letzte Studienvisite Visite n eGFR <30 ml/min/1,73 m ² ¹⁰⁾ eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ² ¹¹⁾ eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ² ¹¹⁾	k.A.	Jahr 3 6 1 (9,1) 2 (18,2) 3 (27,3)	Jahr 2 9 1 (7,7) 6 (46,2) 2 (15,4)	k.A.
Lebensqualität				
KDI	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Sicherheit¹³⁾				
UE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE des CTCAE Grades ≥ 3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
SUE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse ¹⁴⁾	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ Es konnten 46 Personen (inklusive Teilnehmende mit nicht-zulassungskonformer Dosierung) der Studien 13-HMedldeS-02/03, 14-HMedldeS-04 und 15-HMedldeS-06 in die Nachbeobachtungsstudie 17-HMedldeS-14 übergehen. Es konnten keine Angaben zur Beobachtungszeit für die Studie identifiziert werden. Auch bleibt unklar, wie lange der Zeitraum zwischen Ende der vorhergehenden Studien und Aufnahme in die Studie 17-HMedldeS-14 war.

²⁾ Dosisgruppe 1, die eine Einzeldosis von 0,25 mg/kg erhalten hat

³⁾ Es werden nur Angaben für alle Personen (Dosisgruppe 1: ED 0,25 mg/kg und Dosisgruppe 2: ED 0,5 mg/kg) gemacht. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die zulassungsrelevante Dosierungsgruppe 1 konnte nicht identifiziert werden.

⁴⁾ Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Personen, die an der Studie 17-HMedldeS-14 teilgenommen haben.

- ⁵⁾ Es wurde eine Dosierung (ED 0,24 mg/kg) eingesetzt, die sich geringfügig von der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/kg) unterscheidet.
- ⁶⁾ Daten von allen Patienten am Ende der „Feeder-Studien“ (13-HMedldeS-03, 14-HMedldeS-04, 15-HMedldeS-06)
- ⁷⁾ Es wurde keine Auswertung für die Teilpopulation mit der zulassungskonformen Dosierung (ED 0,25 mg/ml/m²) vorgenommen.
- ⁸⁾ Transplantatüberleben war definiert als definiert als die Zeit ab Transplantation bis zum Verlust des Transplantats. Transplantatverlust wurde definiert als dauerhafte Rückkehr zur Dialyse für mindestens 6 Wochen, Re-Transplantation oder Transplantatektomie
- ⁹⁾ Nach Ende der „Feeder-Studien“, jedoch vor Einschluss in die Studie 17-HMedldeS-14, verstarben 3 Personen mit funktionierendem Transplantat und bei 3 Personen kam es zu einem Transplantatverlust. Die Ergebnisse dieser 6 Personen wurden in die Studie nach Erlaubnis der lokalen Ethikkommissionen in die Studie 17-HMedldeS-14 aufgenommen.
- ¹⁰⁾ Eine eGFR <30ml/min/1,73m² wird als patientenrelevant angesehen.
- ¹¹⁾ Es erfolgt eine ergänzende Darstellung der eGFR-Kategorien 30-59 ml/min/1,73 m² und ≥ 60 ml/min/1,73 m²
- ¹²⁾ Gemäß Modul 4 traten keine UE auf.
- ¹³⁾ A prior definiert waren folgende UE von besonderem Interesse: UE, die durch eine Prozedur verursacht wurden (wie Blutentnahme) oder klinisch signifikante Sicherheitslabordaten

Akürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events grading system; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; k.A.: keine Angaben; min: Minute; ml: milliliter

Referenzen

1. **Biopharma H.** 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-HMedIdeS-04; clinical study report, version 2.0 [unveröffentlicht]. 15.02.2019.
2. **Biopharma H.** 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-HMedIdeS-04; protocol amendment 1 [unveröffentlicht]. 12.10.2015.
3. **Biopharma H.** 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-HMedIdeS-04; protocol amendment 2 [unveröffentlicht]. 9.11.2015.
4. **Biopharma H.** 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-HMedIdeS-04; protocol amendment 3 [unveröffentlicht]. 25.08.2016.
5. **Biopharma H.** 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-HMedIdeS-04; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 31.05.2018.
6. **Biopharma H.** A phase II study to evaluate the efficacy of IdeS (IgG endopeptidase) to desensitize transplant patients with a positive crossmatch test: 15-HMedIdeS-06; clinical study protocol and amendments [unveröffentlicht]. 22.04.2016.
7. **Biopharma H.** A phase II study to evaluate the efficacy of IdeS (IgG endopeptidase) to desensitize transplant patients with a positive crossmatch test: 15-HMedIdeS-06; clinical study report [unveröffentlicht]. 29.11.2018.
8. **Biopharma H.** A phase II study to evaluate the efficacy of IdeS (IgG endopeptidase) to desensitize transplant patients with a positive crossmatch test: 15-HMedIdeS-06; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 13.07.2018.
9. **Biopharma H.** A phase II study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of intravenous ascending doses of IDES in kidney transplantation: study 13-HMedIdeS-03; clinical study protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 23.09.2014.
10. **Biopharma H.** A phase II study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of intravenous ascending doses of IdeS in kidney transplantation: study 13-HMedIdeS-03; clinical study report [unveröffentlicht]. 31.03.2017.
11. **Biopharma H.** A phase II study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of intravenous ascending doses of IdeS in kidney transplantation: study 13-HMedIdeS-03; clinical study report, addendum [unveröffentlicht]. 13.11.2019.

12. **Biopharma H.** A phase II study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of intravenous ascending doses of IdeS in kidney transplantation: study 13-HMedIdeS-03; clinical study report, errata [unveröffentlicht]. 14.01.2019.
13. **Biopharma H.** A phase II study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of intravenous ascending doses of IdeS in kidney transplantation: study 13-HMedIdeS-03; statistical analysis plan version 1.0, version 2.0 [unveröffentlicht]. 31.03.2017.
14. **Biopharma H.** 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: study 13-HMedIdeS-02; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 16.09.2014.
15. **Biopharma H.** 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: study 13-HMedIdeS-02; clinical study protocol, amendment 2 [unveröffentlicht]. 30.01.2015.
16. **Biopharma H.** 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: study 13-HMedIdeS-02; clinical study report [unveröffentlicht]. 28.08.2015.
17. **Biopharma H.** 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: study 13-HMedIdeS-02; clinical study report, addendum [unveröffentlicht]. 26.11.2018.
18. **Biopharma H.** 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: study 13-HMedIdeS-02; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 20.03.2015.
19. **Biopharma H.** A prospective, observational long-term follow up study of patients treated with imlifidase (IdeS) prior to kidney transplantation: 17-HMedIdeS-14; clinical study protocol version 3 including non-substantial amendment 2 [unveröffentlicht]. 27.09.2020.
20. **Biopharma H.** A prospective, observational long-term follow up study of patients treated with imlifidase (IdeS) prior to kidney transplantation: 17-HMedIdeS-14; clinical study report [unveröffentlicht]. 11.12.2019.
21. **Biopharma H.** A prospective, observational long-term follow up study of patients treated with imlifidase (IdeS) prior to kidney transplantation: 17-HMedIdeS-14; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 25.04.2019.
22. **Biopharma H.** 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; clinical study protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 13.12.2017.

23. **Biopharma H.** 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; clinical study report [unveröffentlicht]. 19.11.2018.
24. **Biopharma H.** 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; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 26.06.2018.
25. **Breda A, Budde K, Figueiredo A, Lledó García E, Olsburgh J, Regele H, et al.** EAU Guidelines on renal transplantation [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2021. [Zugriff. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Transplantation-2021.pdf>].
26. **Chronic Kidney Disease Prognosis C.** Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. The Lancet 2010;375(9731):2073-2081.
27. **Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al.** KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013;3(1):5-14.
28. **European Medicines Agency (EMA).** Idefirix: European public assessment report EMEA/H/C/004848/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 26.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf.
29. **European Medicines Agency (EMA).** Idefirix: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_de.pdf.
30. **Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu C-Y, Bindman AB, et al.** Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney International 2005;68(6):2801-2808.
31. **Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al.** The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. Am J Transplant 2018;18(2):293-307.
32. **Hansa Biopharma AB.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Modul 4a; Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.03.2021.
33. **Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP.** Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. Kidney International 2002;62(1):311-318.
34. **International Society of Nephrology (ISN).** KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. kidney Int supp 2013;3(1).

35. **Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA.** The Relationship Between Kidney Function and Long-term Graft Survival After Kidney Transplant. *American Journal of Kidney Diseases* 2011;57(3):466-475.
36. **Lenihan CR, O'Kelly P, Mohan P, Little D, Walshe JJ, Kieran NE, et al.** MDRD-Estimated GFR at One Year Post-Renal Transplant Is a Predictor of Long-Term Graft Function. *Renal Failure* 2008;30(4):345-352.
37. **Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, et al.** 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* 2014;64(6):821-835.
38. **Neri L, Dukes J, Brennan DC, Salvalaggio PR, Seelam S, Desiraju S, et al.** Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. *Quality of Life Research* 2011;20(10):1689-1698.
39. **Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al.** Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *New England Journal of Medicine* 2016;374(10):940-950.
40. **Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al.** Estimated One-Year Glomerular Filtration Rate is the Best Predictor of Long-term Graft Function Following Renal Transplant. *Transplantation* 2006;81(2).
41. **Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL.** Associations of Renal Function at 1-Year After Kidney Transplantation With Subsequent Return to Dialysis, Mortality, and Healthcare Costs. *Transplantation* 2011;91(12).