



IQWiG-Berichte – Nr. 1134

**Imlifidase
(Desensibilisierung bei
Nierentransplantation) –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-09
Version: 1.0
Stand: 11.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.03.2021

Interne Auftragsnummer

G21-09

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Min Ripoll
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Imlifidase, Nierentransplantation, Desensibilisierung – Immunologische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Imlifidase, Kidney Transplantation, Desensitization – Immunologic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Obergrenze der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM	Acceptable Mismatch
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PRA	panel-reaktive Antikörper
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Imlifidase ist ein Arzneimittel indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatientinnen und -patienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Imlifidase ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Nierentransplantation stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Imlifidase. Demnach ist Imlifidase indiziert für die Desensibilisierungsbehandlung von erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen. Die Anwendung von Imlifidase sollte Patientinnen und Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patientinnen und Patienten, höchst unwahrscheinlich ist [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Unter- und die Obergrenze auf 2 verschiedenen Wegen her, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Vorgehen des pU bezogen auf die Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Obergrenze der Zielpopulation in mehreren Schritten her, die in Tabelle 1 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden:

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Obergrenze der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation zu Jahresende 2021	6211
2	Erwachsene, hochimmunisierte Patientinnen und Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation zu Beginn des Jahres 2021	447
3	Neu, im Laufe des Jahres 2021 auf die Warteliste aufgenommene erwachsene, hochimmunisierte Patientinnen und Patienten	148
4	Erwachsene, hochimmunisierte Patientinnen und Patienten auf der Warteliste für das Jahr 2021 (= Summe der Schritte 2 und 3)	595
5	Patientinnen und Patienten, bei welchen eine Vermittlung eines Transplantats unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist	494
6	Patientinnen und Patienten, die wahrscheinlich ein Angebot für ein Nierentransplantat aus postmortalen Spenden erhalten (16 %)	79
7	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV-Anteil: 87,8 %	69

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1) Patientinnen und Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation im Jahr 2021

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation meldete zum 31.12.2019 für Deutschland 11 827 Patientinnen und Patienten, welche auf eine Nierentransplantationsspende warten. Davon galten 7148 Patientinnen und Patienten als transplantabel und standen somit auf der sogenannten aktiven Warteliste [3]. Von diesen 7148 Patientinnen und Patienten auf der aktiven Warteliste für eine Nierentransplantation in Deutschland im Jahr 2019 warteten 6881 ausschließlich auf eine Nierentransplantation (ohne Transplantation eines weiteren Organs) [4].

Basierend auf den Jahren 2017 bis 2019 prognostiziert der pU für das Jahr 2021 6211 transplantable Patientinnen und Patienten, die ausschließlich auf eine Nierentransplantation warten.

Schritt 2) Erwachsene, hochimmunisierte Patientinnen und Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation zu Beginn des Jahres 2021

Von den 6881 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2019 ausschließlich auf eine Nierentransplantation warteten, werden 421 als hochimmunisiert klassifiziert, da sie einen panel-reaktiven Antikörper (PRA)-Wert über 85 % aufweisen [4].

Basierend auf den Jahren 2011 bis 2019 prognostiziert der pU für das Jahr 2021 447 hochimmunisierte Patientinnen und Patienten, die ausschließlich auf eine Nierentransplantation auf der aktiven Warteliste warten.

Schritt 3) Erwachsene, hochimmunisierte Patientinnen und Patienten, welche im Laufe des Jahres 2021 neu auf die Warteliste aufgenommen werden

Der pU berechnet die Anzahl der betreffenden Patientinnen und Patienten mit folgenden Formel:

Die Anzahl erwachsener, hochimmunisierter Patientinnen und Patienten, welche in 2019 neu auf die Warteliste zur Nierentransplantation aufgenommen wurden

=

Anzahl erwachsener, hochimmunisierter Patientinnen und Patienten auf der Warteliste zum Ende des Jahres 2019

+

Anzahl erwachsener, hochimmunisierter Patientinnen und Patienten, welche in 2019 ein Nierentransplantat erhalten haben

-

Anzahl erwachsener, hochimmunisierter Patientinnen und Patienten auf der Warteliste zum Ende des Jahres 2018

Der pU prognostiziert auf diesem Weg 148 erwachsene, hochimmunisierte Patientinnen und Patienten, welche im Jahr 2021 neu auf die Warteliste aufgenommen werden.

Schritt 4) Erwachsene, hochimmunisierte Patientinnen und Patienten auf der Warteliste für das Jahr 2021 (= Summe der Schritte 2 und 3)

Der pU summiert die Zahlen aus Schritt 2 und 3. Daraus ergibt sich eine Anzahl an 595 erwachsenen, hochimmunisierten Patientinnen und Patienten auf der Warteliste für das Jahr 2021.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist

Der pU zieht in diesem Schritt erstens diejenigen Patientinnen und Patienten ab, welche ein Angebot für eine Nierentransplantation durch das Acceptable-Mismatch(AM)-Programm erhalten können, sowie zweitens diejenigen Patientinnen und Patienten, welche ein Angebot für eine Nierentransplantation aus einer Lebendspende erhalten können. Die Angaben entnimmt der pU dem Internetauftritt der Stiftung Eurotransplant [4-9]. Für die letztere Gruppe prognostiziert der pU 5 Patientinnen und Patienten und für die erste 96 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2021.

Somit verbleiben für das Jahr 2021 494 Patientinnen und Patienten, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten, die wahrscheinlich ein Angebot für ein Nierentransplantat aus postmortaler Spende erhalten

Da nicht alle Nierentransplantationspatienten auf der Warteliste transplantiert werden, ermittelt der pU die Wahrscheinlichkeit, ein Nierentransplantatangebot aus postmortaler Spende zu erhalten [4-9]. Der pU berechnet dazu die durchschnittliche jährliche Wahrscheinlichkeit der hochimmunisierten Patientinnen und Patienten auf der Warteliste, ein Angebot eines Nierentransplantats aus postmortaler Spende zu erhalten, in Höhe von 16 %.

Somit ergeben sich 79 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation, die wahrscheinlich ein Angebot für ein Nierentransplantat aus postmortaler Spende erhalten dürften.

Schritt 7) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Mit einem GKV-Anteil von 87,8 % [10] ergibt sich eine Anzahl von 69 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Diesen Wert zieht der pU als Obergrenze heran.

Vorgehen des pU bezogen auf die Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die **Untergrenze** gibt der pU basierend auf den aktuellen Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation der Bundesärztekammer [11] an, dass Imlifidase nur bei einer Allokation über das AM-Programm eingesetzt wird (vgl. Schritt 5). Daher geht er davon aus, dass Imlifidase bei 3 bis 5 Patientinnen und Patienten im Jahr 2021 angewandt werden wird.

Bewertung des Vorgehens des pU

Anmerkungen zum Vorgehen des pU bezogen auf die Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist weitgehend nachvollziehbar. Folgende maßgeblichen methodischen Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Zu Schritt 1) Patientinnen und Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation im Jahr 2021

Es ist anzumerken, dass ein aktuellerer Bericht der Deutsche Stiftung Organtransplantation [12] zur Verfügung steht.

Der pU beschränkt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation lediglich auf Patientinnen und Patienten, die auf der Warteliste ausschließlich für eine Nierentransplantation (ohne Transplantation eines weiteren Organs) in Deutschland stehen. Es ist nicht nachvollziehbar, warum Patientinnen und Patienten, die nicht ausschließlich für eine Nierentransplantation auf der Warteliste stehen, ausgeschlossen werden. Diese Einschränkung hat jedoch nur geringe Auswirkungen, da nur ein kleiner Anteil an Patientinnen und Patienten auf der Transplantationsliste für mehrere Organe stehen.

Zu Schritt 2) Erwachsene, hochimmunisierte Patientinnen und Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation zu Beginn des Jahres

Der pU berechnet zwar die Anzahl der Erwachsenen ausgehend von der Gesamtzahl an hochimmunisierten Patientinnen und Patienten, basierend auf einem Anteil von 95 % Erwachsener, schränkt im Weiteren allerdings nicht auf erwachsene Patientinnen und Patienten ein. Die Gründe hierfür sind unklar. Jedoch hat dies aufgrund des hohen Anteils an erwachsenen Patientinnen und Patienten nur geringe Auswirkung auf die weitere Berechnung.

Weiterhin lassen sich die Prognosen des pU für das Jahr 2021 nicht reproduzieren. Eigene Hochrechnungen weisen jedoch lediglich geringe Abweichungen zu den Prognosen des pU auf.

Schritt 3) Neu, im Laufe des Jahres 2021 auf die Warteliste aufgenommene erwachsene, hochimmunisierte Patientinnen und Patienten

Der pU verwendet in diesem Schritt eine Formel zur Abschätzung der Anzahl erwachsener, hochimmunisierter Patientinnen und Patienten, welche in 2019 neu auf die Warteliste zur Nierentransplantation aufgenommen wurden, die nachvollziehbar ist. Jedoch lassen sich die Angaben zu den hochimmunisierten Patientinnen und Patienten, welche ein Nierentransplantat aus postmortaler Spende erhalten haben, aus den eingereichten Quellen [4-9] nicht entnehmen. Daher ist auch die Prognose für das Jahr 2021 nicht reproduzierbar.

Zudem lassen sich die Angaben zu den hochimmunisierten Patientinnen und Patienten, welche ein Nierentransplantat aus einer Lebendspende erhalten haben, aus den eingereichten Quellen ebenfalls nicht entnehmen. Auf Basis von Angaben des Internetauftritts der Stiftung Eurotransplant [13] lässt sich eine Anzahl von 6 Patientinnen und Patienten prognostizieren (Angabe des pU: 5 Patientinnen und Patienten).

Schritt 5) Patientinnen und Patienten, bei welchen eine Vermittlung unter den geltenden Organallokationsrichtlinien höchst unwahrscheinlich ist

Die Angaben zu den hochimmunisierten Patientinnen und Patienten, welche ein Angebot für eine Nierentransplantation durch das AM-Programm erhalten können, lassen sich aus den eingereichten Quellen [4-9] nicht entnehmen. Daher ist die Prognose des pU nicht reproduzierbar.

Zudem lassen sich die Anzahlen der hochimmunisierten Patientinnen und Patienten, welche ein Nierentransplantat aus Lebendspende erhalten haben, aus den eingereichten Quellen ebenfalls nicht entnehmen. Diese lassen sich jedoch auf dem Internetauftritt der Stiftung Eurotransplant [13] finden. Die eigene Prognose für das Jahr 2021 unterscheidet sich allerdings nur geringfügig (6 Patientinnen und Patienten) von der des pU (5 Patientinnen und Patienten).

Anmerkungen zum Vorgehen des pU bezogen auf die Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die **Untergrenze** gibt der pU an, dass Imlifidase nur bei einer Allokation über das AM-Programm eingesetzt wird. Daher geht er davon aus, dass Imlifidase bei 3 bis 5 Patientinnen und Patienten im Jahr 2021 angewandt werden wird.

Da die Anwendung von Imlifidase Patientinnen und Patienten vorbehalten bleiben sollte, bei denen eine Transplantation unter den gültigen Organallokationsrichtlinien, einschließlich spezieller Priorisierungsprogramme für hochimmunisierte Patientinnen und Patienten, höchst unwahrscheinlich ist [2], gehören die Patientinnen und Patienten, die über das AM-Programm eine Transplantation erfahren, nicht zum Anwendungsgebiet. Daher ist die Untergrenze nicht nachvollziehbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten geht der pU von einem jährlichen Anstieg aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt an, dass die Behandlungsdauer 1 Tag beträgt. Diese Angaben sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Eine Dosis ist bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten für die Kreuzproben-Konversion ausreichend, bei Bedarf kann jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis verabreicht werden. Somit gibt der pU eine Spanne von 1 bis 2 Dosen an.

Der Verbrauch von Imlifidase richtet sich nach dem Körpergewicht der Patientin / des Patienten. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [14]. Der pU berechnet den Verbrauch korrekt einschließlich möglichem Verwurf.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Imlifidase lassen sich anhand der Lauer-Taxe nicht überprüfen, da zum aktuellen Zeitpunkt vom 15.04.2021 dort keine Preise angegeben wurden. Der pU gibt an, dass er den Herstellerabgabepreis heranzieht und 19 % Mehrwertsteuer dazu addiert.

Die Untergrenze der Angaben bezieht sich auf 1 Dosis, die Obergrenze auf 2 Dosen (vgl. Abschnitt 3.2.2 Verbrauch).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Es ist darauf zu verweisen, dass für die Therapie mit Imlifidase ein stationärer Aufenthalt notwendig ist.

Gemäß Fachinformation von Imlifidase [2] sollten Patientinnen und Patienten, die mit Imlifidase behandelt werden, zusätzlich eine Standardinduktionstherapie zur T-Zell-Depletion und gegebenenfalls auch zur B-Zell-Depletion erhalten, d. h. Imlifidase ersetzt nicht die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Standardtherapie. Der pU gibt an, dass bei hochimmunisierten Patientinnen und Patienten die T-Zell-Depletion zum Therapiestandard gehört und setzt keine Kosten dafür an. Bei Berücksichtigung der Kosten für die T-Zell-Depletion ergeben sich entsprechend höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Dagegen setzt der pU Kosten für die B-Zell-Depletion an. Hierfür berücksichtigt er ausschließlich Arzneimittelkosten für Rituximab in Höhe von 2492,42 € an. Jedoch liegt bei der Anwendung von Rituximab in dieser Indikation ein Off-Label-Use vor [15] und die B-Zell-Depletion gehört nicht zu den notwendigen GKV-Leistungen, da sie gemäß Fachinformation von Imlifidase [2] nicht immer angewendet werden sollte.

Gemäß Fachinformation von Imlifidase [2] sollte eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und Antihistaminika entsprechend der Routine des Transplantationszentrums verabreicht werden, um das Risiko von Infusionsreaktionen zu verringern. Der pU setzt keine Kosten für die Prämedikation an. Bei Berücksichtigung der Kosten für eine Prämedikation ergeben sich entsprechend höhere zusätzliche GKV-Leistungen.

Gemäß Fachinformation von Imlifidase [2] sollten für 4 Wochen prophylaktisch orale Antibiotika, die die mögliche Erreger von Atemwegsinfektionen abdecken, zum Therapiestandard hinzugefügt werden. Dafür setzt der pU Amoxicillin 500 mg täglich für 4 Wochen an und gibt dafür 4,94 € (Taxe-EK einer 30er-Packung à 500 mg entsprechend) an. Entsprechend dem Anwendungsgebiet der Fachinformation ist Amoxicillin für die Behandlung von Atemwegsinfektionen, jedoch nicht für deren Prävention zugelassen [16].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Imlifidase Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe 428 517,36 € bis 854 537,36 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind nicht überprüfbar. Die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beinhalten die B-Zell-Depletion, die nach Angabe in der

Fachinformation [2] nicht regelhaft anfällt. Außerdem würden sich bei Berücksichtigung der Kosten für die T-Zell-Depletion sowie für die Prämedikation abweichende Kosten ergeben.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass Imlifidase ausschließlich in Krankenhäusern angewendet werden darf und dass ein konkreter Versorgungsanteil schwer geschätzt werden kann. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation von Imlifidase [2] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Imlifidase	erwachsene Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen	3–69	Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist weitgehend nachvollziehbar. Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Untergrenze ist dagegen methodisch nicht nachvollziehbar.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Imlifidase	erwachsene Nierentransplantationspatienten, die Antikörper besitzen, welche zu einer positiven Kreuzprobe gegen einen verfügbaren verstorbenen Spender führen	426 020,00– 852 040,00	2497,36	0	428 517,36– 854 537,36	Die Untergrenze der Angaben der Arzneimittelkosten bezieht sich auf 1 Dosis, die Obergrenze auf 2 Dosen (vgl. Abschnitt 3.2.2 Verbrauch). Die Angaben zu den Preisen als Grundlage der Arzneimittelkosten sind nicht überprüfbar. Die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beinhalten u. a. die Kosten für Rituximab im Rahmen der B-Zell-Depletion, die jedoch nicht regelhaft anfallen. Außerdem würden sich bei Berücksichtigung der Kosten für die T-Zell-Depletion sowie für die Prämedikation abweichende Kosten ergeben.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. European Medicines Agency. Idefirix: EPAR - Product Information [online]. 2020 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idefirix>.
3. Deutsche Stiftung Organspende. Jahresbericht 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 25.09.2020]. URL: <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/jahresbericht>.
4. Eurotransplant. Statistics Report Library - Active kidney-only waiting list (at year end) in Germany, by year, by characteristic [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=.
5. Eurotransplant. Statistics Report Library - Active waiting list (at year-end) in Germany, by year, by organ [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=.
6. Eurotransplant. Statistics Report Library - Organs transplanted in Germany, by year, by donor type, by organ [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=.
7. Eurotransplant. Statistics Report Library - Transplants in 2019, by country, by donor type, by organ type [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=.
8. Eurotransplant. Statistics Report Library - Waiting list registrations in 2019, by country, by organ [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=.
9. Eurotransplant. Statistics Report Library - Waiting list registrations in Germany, by year, by organ, by sequence [online]. 2020 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=living%2Fdeceased&search_text=&search_collection=.

10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 06.12.2020]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
11. Bundesärztekammer. Richtlinien der Bundesärztekammer für die Wartelistenführung und die Organvermittlung in der Nierentransplantation nach § 16 Abs. 2. S. 1 Nr. 2 u. 5 TPG [online]. 2013 [Zugriff: 01.12.2020]. URL: <https://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/richtlinie-n-fuer-die-wartelistenfuehrung-und-die-organvermittlung/>.
12. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland; 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202020.pdf>.
13. Eurotransplant. Kidney transplants (living donor) in Germany, by year, by characteristic [online]. 2021 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: <https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=61871-6010-5854&format=pdf&download=1>.
14. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
15. European Medicines Agency. MabThera: EPAR - Medicine overview [online]. 2009 [Zugriff: 11.09.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera>.
16. Micro Labs. Amoxicillin Micro Labs - Fachinformation. 2017.