



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Idefirix (imlifidaza)
we wskazaniu:
leczenie desensytyzacyjne (odczulanie)
u wysoko immunizowanych dorosłych
biorców przeszczepu nerki**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
009/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

1 SPIS TREŚCI

1	SPIS TREŚCI	2
2	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
3	PRZEDMIOT ANALIZY	7
4	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	8
4.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego	8
	Informacje ogólne	8
	Kryteria populacji docelowej	9
	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
4.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	11
4.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	14
4.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	14
	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	14
	Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej	14
4.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	14
5	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	16
5.1	Szacowanie wielkości populacji	16
5.2	Podsumowanie szacowania populacji	16
6	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	17
6.1	Opis badań rejestracyjnych leku	17
	Opis komparatora	26
	Punkty końcowe:	26
	Ocena innych elementów jakości badania	26
	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	26
	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	27
6.2	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	27
7	OCENA SIŁY INTERWENCJI	28
7.1	Ocena skuteczności klinicznej	28
7.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	29
7.3	Podsumowanie siły interwencji	30
8	OCENA FARMAKOEKONOMICZNA	31
8.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	31
8.2	Model farmakoekonomiczny	31
9	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	31
9.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	31
9.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	31
9.3	Niepewność dodatkowych danych.....	31
9.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	32
9.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	32

9.6	Przegląd opublikowanych analiz HTA	32
9.7	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	33
10	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	34
11	ZAŁĄCZNIKI.....	36
11.1	EPAR Idefirix.....	36

2 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Idefirix (imlifidaza) jest stosowany jako immunosupresant (grupa ATC: L04AA41). Lek został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Posiada status leku sierocego.

Zalecana dawka wynosi 0,25 mg/kg mc. w pojedynczej dawce dożylniej podanej najlepiej w ciągu 24 godzin przed przeszczepieniem. U większości pacjentów do konwersji wyniku próby krzyżowej wystarcza pojedyncza dawka, ale w razie konieczności drugą dawkę można podać w ciągu 24 godzin od podania pierwszej.

Idefirix jest stosowany w leczeniu desensytyzacyjnym (odczulaniu) u wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą. Stosowanie produktu leczniczego Idefirix powinno być ograniczone do pacjentów, u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki — z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 przewlekła choroba nerek jest klasyfikowana pod kodem: N18.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zgodnie z danymi GBD wagi niesprawności dla przewlekłej choroby nerek zostały oszacowane w zależności od stadium choroby i wynoszą od 0 dla „przewlekłej choroby nerek w stadium 1-2 z powodu innych przyczyn, z zachowanym GFR” i „przewlekłej choroby nerek w stadium 3 z powodu innych przyczyn, bez niedokrwistości” do 0,571 dla „schyłkowej choroby nerek poddawanej dializie z powodu innych i nieokreślonych przyczyn, bez niedokrwistości”. Chorzy umierają głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych przewlekłe dializami rocznie umiera 10-15%.

Według raportu Poltransplant średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki od rozpoczęcia dializ do przeszczepienia u pacjentów wysoko immunizowanych wyniósł 1499 dni. Średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki od zakwalifikowania do przeszczepienia u pacjentów wysokoimmunizowanych wyniósł 762 dni.

W Polsce w 2019 r., wg GBD, z powodu przewlekłej choroby nerek utracono 182,92 YLL / 100 tys. kobiet oraz 229,59 YLL / 100 tys. mężczyzn. Nie odnaleziono informacji na temat obciążenia chorobą dla ocenianego wskazania.

Według EMA praktyka kliniczna w postępowaniu z wysoce immunizowanymi pacjentami różni się w poszczególnych krajach, ale istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna niezależnie od dostępnych metod. W praktyce klinicznej, gdy oferowana jest nerka od zmarłego dawcy, przeprowadza się testy krzyżowe wszystkich pacjentów z listy oczekujących. Większość bardzo wrażliwych pacjentów, których w wielu krajach traktuje się priorytetowo, ma pozytywny wynik testu krzyżowego i dlatego nie są u nich wykonywane przeszczepienia. Dostępne narządy są oferowane mniej uczulonym pacjentom z ujemnym wynikiem testu krzyżowego lub pacjentom niewrażliwym. Pacjenci silnie uczuleni mają więc wydłużony czas oczekiwania na przeszczepienie w porównaniu z pacjentami bez uczulenia lub o niskim stopniu uczulenia. Pacjenci wysoko immunizowani są poddawani dializie w oczekiwaniu na możliwość przeszczepienia narządu, co, jak wykazano, ma negatywny wpływ na jakość życia i przeżycie. Aby rozszerzyć pulę dawców dla wysoce wrażliwych pacjentów, pacjenci ci są poddawani oddzielnym akceptowalnym programom niedopasowania. Programy wymiany nerek są niewystarczające dla najbardziej wrażliwych pacjentów.

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się ocenianej technologii medycznej - imlifidazy. Należy zaznaczyć, iż odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji przez EMA produktu leczniczego Idefirix. W wytycznych nie wskazano również zalecanego programu desensytyzacji, jednak wśród środków mający zastosowanie w odczulaniu wymienia się rytuksymab i bortezomib.

Wskazane w wytycznych klinicznych opcje terapeutyczne nie są finansowane w ramach Obwieszczenia MZ. Raport Poltransplant 2020 wskazuje na zastosowanie w Polsce immunoglobuliny, rytuksymab oraz zabiegów plazmaferezy.

Oceniane wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów oczekujących na przeszczepienie nerki w Polsce, na ostatni dzień grudnia 2020 r. (1007 pacjentów) oraz odsetek pacjentów oczekujących na przeszczepienie sklasyfikowanych jako wysoce immunizowani pochodzący z EPAR Idefirix (15%), można szacować, iż w Polsce ok. 151 pacjentów charakteryzuje się wysoką immunizacją.

Nie odnaleziono informacji na temat szczegółowego odsetka pacjentów wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą oraz, u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki – z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

W 3 otwartych, 6-miesięcznych jednoramiennych badaniach klinicznych fazy I/II (Badanie 03, Badanie 04, Badanie 06) oceniano schemat dawkowania, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imlifidazy jako leczenia stosowanego przed przeszczepieniem w celu zmniejszenia stężenia IgG swoistej dla dawcy i umożliwienia zakwalifikowania wysoko immunizowanych kandydatów do przeszczepienia nerki.

W badaniach oceniano punkty końcowe związane przeszczepieniem nerki (związane z odczulaniem), związane z powodzeniem przeszczepienia, czynnością nerek oraz bezpieczeństwem stosowania. Nie badano wpływu ocenianej technologii na przeżycie ani na jakość życia pacjentów.

Główne badanie rejestracyjne (Badanie 06) otrzymało 6/8 punktów w skali NICE służącej do oceny badań jednoramiennych. Odjęto punkty za brak stwierdzenia, iż rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz z powodu braku analizy wyników w podgrupach.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wpływ na przeżycie: nie badano wpływu na przeżycie (nie uwzględniono oceny przeżycia jako punktu końcowego w badaniach rejestracyjnych). Podano, iż wszyscy pacjenci żyli po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania.

Jakość życia: nie oceniano.

Pozostałe punkty końcowe: Przeszczepienie wykonano u 46 pacjentów w wieku od 20 do 73 lat, u każdego rozpoznano schyłkową niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) i prowadzono dializoterapię; w grupie pacjentów znalazło się 21 (46%) kobiet i 25 (54%) mężczyzn. Wszyscy pacjenci byli immunizowani, z czego 41 (89%) — wysoko immunizowani (cPRA \geq 80%), a 33 (72%) z nich miało cPRA \geq 95%. Wynik próby krzyżowej przed leczeniem imlifidazą był dodatni u wszystkich pacjentów i ulegał konwersji do wyniku ujemnego w ciągu 24 godzin. W modelowaniu PKPD wykazano, że po 2 godzinach od podania imlifidazy w dawce 0,25 mg/kg mc. prawdopodobieństwo uzyskania ujemnej próby krzyżowej występuje u 96% pacjentów, a po 6 godzinach — u co najmniej 99,5%. Przeżycie przeszczepionej nerki wynosiło 93% po upływie 6 miesięcy. Czynność nerki powróciła do zakresu oczekiwanego dla pacjentów po przeszczepieniu nerki, u 90% pacjentów po upływie 6 miesięcy szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił >30 ml/min/1,73 m².

Bezpieczeństwo: najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych były: zakażenia (16,7%) w tym zapalenie płuc (5,6%), zakażenie układu moczowego (5,6%) i posocznica (3,7%), ból w miejscu podania infuzji (3,7%), reakcje związane z infuzją (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (3,7%), mialgia (3,7%), ból głowy (3,7%) oraz rumień (3,7%).

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Zgodnie z danymi <https://pro.medicin.dk/> oraz NBP koszt jednej fiołki leku zawierającej 11 mg imlifidazy wynosi 898 780,85 PLN.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych dot. zastosowania imlifidazy.

W raporcie Poltransplant 2020 przedstawiono efektywność ekonomiczną odczulania stosowanych protokołów składających się z zabiegów plazmaferezy (PF), rytuksymabu oraz immunoglobulin. Koszt sumaryczny protokołu I: w zależności od masy/powierzchni ciała pacjenta, od 24 360 PLN (przy masie ok. 30 kg) do 55 241 PLN (przy masie $>$ 70 kg). Koszt sumaryczny protokołu II: cykl PF: 4 x 3839 PLN = 15 356 PLN + koszt protokołu I; odpowiednio od 39 716 PLN do 70 597 PLN.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Lek został zarejestrowany na podstawie 3 otwartych, 6-miesięcznych (długoterminowe dane dotyczące imlifidazy są ograniczone), jednoramiennych badań klinicznych fazy I/II (w badaniach rejestracyjnych nie był stosowany komparator) przeprowadzonych na małej i niejednorodnej populacji. Nie badano wpływu ocenianej technologii na przeżycie ani na jakość życia pacjentów, uwzględniono punkty końcowe związane z odczulaniem, powodzeniem przeszczepienia, czynnością nerek oraz bezpieczeństwem stosowania.

Produkt leczniczy Idefirix został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Kluczowe ograniczenia uwzględnionych badań:

Projekt badania (niekontrolowane, otwarte) i metodologia (np. statystyki opisowe, częściowo retrospektywna analiza) badań 03, 04 i 06 są dopuszczalne wg EMA, biorąc pod uwagę rzadkość i ciężkość stanu oraz brak satysfakcjonującej strategii odczulania możliwej do uwzględnienia jako komparator. Należy wskazać, że kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego (Badanie 06) było znajdowanie się pacjentów na liście oczekujących na przeszczepienie nerki, którzy wcześniej bezskutecznie przeszli desensytyzację lub u których skuteczna desensytyzacja była mało prawdopodobna.

Obecnie długoterminowe dane dotyczące imlifidazy są ograniczone, a w przypadku 11 z 46 pacjentów po przeszczepieniu brakuje danych z obserwacji trwających dłużej niż 6 miesięcy. CHMP uważa to za jedną z głównych niewiadomych dotyczących korzyści ze stosowania imlifidazy. Chociaż krótkoterminowe i bardzo ograniczone długoterminowe wyniki potwierdzają zastosowanie warunkowego dopuszczenia do obrotu, dalsze informacje na temat długoterminowej czynności nerek i przeżycia przeszczepu są uważane za niezbędne do pełnego zatwierdzenia produktu leczniczego.

Ponieważ ocena bezpieczeństwa imlifidazy była utrudniona z powodu braku ramienia kontrolnego, małej i niejednorodnej populacji badanej oraz stosowania różnych innych leków w tej ciężko chorej populacji pacjentów, pozostaje niepewność co do wpływu leczenia imlifidazą na zaobserwowane zdarzenia niepożądane. Należy jednak zauważyć, że działanie imlifidazy jest krótkotrwałe i dlatego nie oczekuje się długoterminowych problemów z bezpieczeństwem.

3 PRZEDMIOT ANALIZY

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> Idefirix, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 11 mg, fiolka (szkło) 1 fiolka; Idefirix, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. 11 mg, fiolka (szkło) 2 fio ki.
Substancja czynna	imlifidaza
Oceniane wskazanie	W leczeniu desensytyzacyjnym (odczulaniu) u wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą. Stosowanie produktu leczniczego Idefirix powinno być ograniczone do pacjentów, u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki — z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy Idefirix został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Zostało to przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne, a korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej obszernych danych niż zwykle są wymagane.</p> <p>Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.</p>
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka wynosi 0,25 mg/kg mc. w pojedynczej dawce podanej najlepiej w ciągu 24 godzin przed przeszczepieniem. U większości pacjentów do konwersji wyniku próby krzyżowej wystarczy pojedyncza dawka, ale w razie konieczności drugą dawkę można podać w ciągu 24 godzin od podania pierwszej.</p> <p>Po zakończeniu leczenia imlifidazą, ale przed przeszczepieniem należy potwierdzić konwersję wyniku próby krzyżowej z dodatniego na ujemny.</p> <p>Zgodnie z rutynowymi procedurami obowiązującymi w ośrodku przeszczepów należy stosować premedykację kortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją.</p> <p>Ponieważ najczęstszymi zakażeniami u pacjentów z hipogammaglobulinemią są zakażenia dróg oddechowych, do standardu postępowania należy włączyć na 4 tygodnie profilaktykę doustnymi antybiotykami oddziałującymi na patogeny atakujące drogi oddechowe.</p> <p>Pacjenci leczeni imlifidazą powinni dodatkowo otrzymywać zgodne ze standardem postępowania środki indukujące deplecję limfocytów T, ewentualnie ze środkami powodującymi deplecję limfocytów B, tj. podawanie imlifidazy nie eliminuje potrzeby stosowania leczenia immunosupresyjnego zgodnie ze standardem postępowania.</p>
Droga podania	<p>Dożylna.</p> <p>Leczenie powinni zalecić i nadzorować lekarze specjaliści z doświadczeniem w prowadzeniu leczenia immunosupresyjnego i w opiece nad immunizowanymi biorcami przeszczepu nerki.</p> <p>Imlifidaza jest przeznaczona wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych.</p>
Mechanizm działania	Imlifidaza to proteaza cysteinowa będąca pochodną enzymu rozkładającego immunoglobulinę G (IgG) ze <i>Streptococcus pyogenes</i> . Enzym ten tnie łańcuchy ciężkie wszystkich podklas ludzkiej IgG, ale nie działa na inne immunoglobuliny. Cięcie IgG prowadzi do eliminacji funkcji efektorowych zależnych od fragmentu Fc, w tym CDC i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibodydependent cel-mediated cytotoxicity, ADCC). Dzięki cięciu wszystkich IgG imlifidaza zmniejsza stężenie DSA i umożliwia przeszczepienie narządu.
Grupa ATC	L04AA41, immunosupresanty, selektywne immunosupresanty
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE z dnia 12.01.2017 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁹ .
Data dopuszczenia do obrotu	25.08.2020 r., EU/1/20/1471/001 – opak. 1 fiol., EU/1/20/1471/002 – opak. 2 fiol.
Podmiot odpowiedzialny	Hansa Biopharma AB P.O. Box 785 220 07 Lund Szwecja

Źródło: ChPL Idefirix https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefixir-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.01.2021]

4 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

4.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Definicja

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 przewlekła choroba nerek jest klasyfikowana pod kodem: **N18**.

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wg definicji KDIGO 2012 utrzymujące się >3 mies. nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia. Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz albuminurii. Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy. Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobowej utraty albuminy z moczem. Pełne rozpoznanie PChN zawiera nazwę choroby nerek (przyczynę PChN, jeżeli jest znana) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G i A. Pojęcie „przewlekła niewydolność nerek” (PNN) odnosi się do stadium G3–G5 PChN; stadium G5 to schyłkowa niewydolność nerek lub mocznica.¹

PChN w stadium 5 jest najpoważniejszym stopniem PChN i jest definiowana jako współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) <15 ml / min / 1,73 m². Przeszczepienie nerki jest optymalnym sposobem leczenia pacjentów z PChN w stadium 5, ponieważ zwiększa przeżycie pacjenta i jakość życia (QoL).²

Epidemiologia

Zachorowalność roczna na PChN wynosi ~150/mln. W USA PChN występuje u ~11% osób dorosłych (~30%>65. rż.), a PNN – u ~8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5-2 mln w kategorii G3).³

Rokowanie

Zależy od stadium PChN i wielkości albuminurii, postępu choroby podstawowej (przyczyny uszkodzenia nerek). Występowania czynników przyspieszających postęp choroby lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz od wdrożenia postępowania mającego na celu zwolnienie postępu PChN. Chorzy z PChN umierają głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych przewlekłe dializami rocznie umiera 10-15%.⁴

Informacje ogólne

Europa: W 2017 roku w Europie przeprowadzono ponad 27 000 przeszczepów nerek. Według statystyk Europejskiej Dyrekcji ds. Jakości Leków (EDQM) 31 grudnia 2015 r. na liście oczekujących na przeszczepienie nerki w UE znajdowało się od 40 000 do 45 000 osób. Prawie 1700 pacjentów w UE zmarło w 2015 r., będąc na liście oczekujących. Ponad 1/3 pacjentów oczekujących na przeszczepienie nerki jest w różnym stopniu uczulona na tkankę potencjalnego dawcy. Aż 15% wszystkich pacjentów na liście oczekujących na przeszczepienie jest sklasyfikowanych jako wysoce immunizowani, zdefiniowane jako kalkulowany wynik badania stopnia uczulenia z panelem limfocytów potencjalnych dawców cPRA ≥ 80% (6% ma cPRA 80-98%, a 8% ma cPRA 98-100 %) (dane z Naukowego Rejestru Biorców Przeszczepów).

Polska: W 2019 r. w krajowej liście osób oczekujących na przeszczepienie nerki zarejestrowanych było 2 747 chorych w tym 1 066 zostało zgłoszonych *de novo* w 2019 r. Średni czas oczekiwania na pierwsze przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego wynosił 366 dni, do kolejnego przeszczepienia nerki 621 dni. Na koniec 2019 r. oczekiwało na liście aktywnej do przeszczepienia nerki 1 165 chorych. Natomiast średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki od rozpoczęcia dializ do przeszczepienia u pacjentów wysoce immunizowanych wyniósł 1499 dni. Średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki od zakwalifikowania

¹ Myśliwiec M., Przewlekła choroba nerek. w: Choroby nerek i dróg moczowych – Medycyna Praktyczna. 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp: 20.01.2021 r.]

² EPAR Idefirix: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.01.2021 r.]

³ Szczeklik 2018: Myśliwiec M., Przewlekła choroba nerek. w: red. nauk. Gajewski P, Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1541 i 1551 [dostęp: 20.01.2021 r.]

⁴ *Ibidem*.

do przeszczepienia u pacjentów wysoko immunizowanych wyniósł 762 dni – na podstawie raportu Poltransplant 2020.⁵

W rozdziale „ZAŁĄCZNIKI” przedstawiono dane z dokumentu EPAR Idefirix dot. omawianej jednostki chorobowej, epidemiologii, objawów klinicznych, diagnozy oraz leczenia.

Kryteria populacji docelowej

Tabela 2. Kryteria populacji docelowej. Na podstawie ChPL Idefirix oraz kryteriów kwalifikacji badań rejestracyjnych

ChPL Idefirix	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazania do stosowania:</u></p> <p>Idefirix jest wskazany do stosowania w leczeniu desensytyzacyjnym (odczulaniu) u wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą. Stosowanie produktu leczniczego Idefirix powinno być ograniczone do pacjentów, u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki - z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Trwające poważne zakażenie; Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP). U pacjentów z tą chorobą występuje ryzyko rozwoju choroby posurowiczej. <p>Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania imlifidazy w okresie ciąży.</p> <p>Przed ekspozycją na imlifidazę należy przerwać karmienie piersią.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Po zakończeniu leczenia imlifidazą, ale przed przeszczepieniem należy potwierdzić konwersję wyniku próby krzyżowej z dodatniego na ujemny.</p> <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odrzucenie przeszczepu zależne od przeciwciał (antibody-mediated rejection, AMR): Prowadzenie pacjentów powinno obejmować dokładne monitorowanie stężeń przeciwciał HLA i kreatyniny w surowicy lub osoczu, a także gotowość do wykonania biopsji w przypadku podejrzenia AMR. 	<p>W dokumencie EPAR Idefirix przedstawiono kryteria zbiorcze włączenia i wyłączenia z badań rejestracyjnych.</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Mężczyzna lub kobieta w wieku 18–70 lat w momencie oceny; Pacjenci na liście oczekujących na przeszczepienie nerki, którzy wcześniej bezskutecznie przeszli desensytyzację lub u których skuteczna desensytyzacja była mało prawdopodobna. Rozpiętość i siła uczulenia pozwalają przewidzieć wyjątkowo niskie prawdopodobieństwo pomyślnej desensytyzacji lub oddania zgodnej nerki; Pacjenci z żywym lub zmarłym dawcą z pozytywnym wynikiem testu krzyżowego; <p>W Szwecji dodatkowo:</p> <ol style="list-style-type: none"> Spełnienie kryteriów, aby zostać umieszczonych w programie Scandia Transplant Acceptable Mismatch Program (STAMP): <ol style="list-style-type: none"> Na liście oczekujących na przeszczepienie > 1 rok; Status przeciwciał HLA z PRA \geq 80% w oparciu o CDC i / lub test w fazie stałej; Status HLA potwierdzony przez w dwóch kolejnych próbkach w okresie ponad 3 miesięcy; Potwierdzona reaktywność wobec antygenów HLA klasy I lub II lub obu; Ostatnia testowana próbka pobrana mniej niż 3 miesiące przed akceptacją; Pacjenci z medycznie akceptowalnym żywym dawcą kwalifikowali się, jeśli spełnili kryteria wpisu do Scandinavian Transplant Kidney Exchange Program (STEP): <ol style="list-style-type: none"> Odbiorca z DSAs; Pozytywny CXM między biorcą a żywym dawcą; <p>We Francji dodatkowo:</p> <ol style="list-style-type: none"> Obecność DSAs; Poziomy MIF co najmniej 3000; <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z żywym lub zmarłym (zmarły dawca nie dotyczy Francji) dawcą z pozytywnym wynikiem testu CXM; Pacjenci musieli być w stanie zrozumieć i podpisać świadomą zgodę. <p><u>Główne kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Uprzednia terapia za pomocą imlifidazy; Wcześniejsze leczenie dużą dawką IVIg (2 g / kg mc.) w ciągu 28 dni przed leczeniem imlifidazą; Kobiety w ciąży lub karmiące; Kobiety w wieku rozrodczym, które nie chciały lub nie mogły stosować metod antykoncepcji zatwierdzonych przez FDA (dla ośrodków w USA) lub nie postępowały zgodnie ze wskazówkami wydanymi przez EMA - Clinical Trial Facilitation Group, CTFG - (dla ośrodków europejskich) w następujący sposób:

⁵ <http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf> [dostęp: 20.01.2021 r.]

	<p>a) Skojarzona antykoncepcja hormonalna (zawierająca estrogen i progestagen) związana z hamowaniem owulacji;</p> <p>b) Antykoncepcja hormonalna zawierająca wyłącznie progesteron, związana z hamowaniem owulacji;</p> <p>c) Partner po wazektomii, jeśli partner ten jest jedynym partnerem seksualnym uczestnika badania, a partner po wazektomii został poddany ocenie medycznej potwierdzającej powodzenie operacji;</p> <p>5. Pacjenci zakażeni wirusem HIV;</p> <p>6. Szwecja i Francja: pacjenci z dodatnim wynikiem testu na zakażenie HBV (dodatni wynik HBVsAg, HBVcAb lub HBVeAg / DNA) lub HCV (dodatni wynik testu anty-HCV [EIA] i potwierdzający HCV [RIBA]) (w ciągu 1 roku przed zapisem - Francja). USA: pacjenci z klinicznymi objawami zakażenia HBV lub HCV;</p> <p>7. Pacjenci z czynną gruźlicą;</p> <p>8. Znacząco nieprawidłowe ogólne wyniki laboratoryjne przesiewowe surowicy zgodnie z oceną badacza. Hemoglobina nie może być <6,0 g/dl. Można wykorzystać laboratoryjne wyniki badań bezpieczeństwa z 3 dni przed badaniem przesiewowym;</p> <p>9. Inne ciężkie stany wymagające leczenia i ścisłego monitorowania, np. niewydolność serca > 3. stopnia wg New York Heart Association, niestabilna choroba wieńcowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc zależna od tlenu;</p> <p>10. Osoby uznane za niezdolne do przestrzegania protokołu;</p> <p>11. Szwecja: pacjenci z czynną infekcją CMV lub EBV zgodnie z definicją serologiczną swoistą dla CMV (IgG lub IgM) i potwierdzoną ilościową metodą PCR z lub bez współistniejącej choroby. Francja: pacjenci z aktywną infekcją CMV lub EBV zgodnie z serologią swoistą dla CMV (IgG lub IgM) i potwierdzone ilościową metodą PCR. USA: pacjenci z klinicznymi objawami zakażenia CMV lub EBV;</p> <p>12. Pacjenci z poważnymi zdarzeniami zakrzepowymi w wywiadzie, pacjenci z czynną chorobą naczyń obwodowych dla pacjentów z potwierdzonymi stanami nadkrzepliwości;</p> <p>13. Pacjenci nie powinni otrzymywać leków badanych (ang. investigational drugs) w ciągu 4 okresów półtrwania (lub podobnych);</p> <p>14. Znana alergia / wrażliwość na którykolwiek ze składników IMP15. Pacjenci, którzy mieli żywego dawcę i uzyskali dodatni wynik testu na ImmunoCAP anty-implifidazę IgE”.</p>
--	---

Zgodnie z dokumentem EPAR Idefirix Wnioskodawca dokonał zmiany proponowanego wskazania rejestracyjnego, precyzując, że imlifidaza powinna być stosowana komplementarnie do, a nie w miejsce obowiązujących systemów doboru biorców nerki — z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.

Poltransplant 2020

W raporcie Poltransplant z 2020 roku przedstawiono informacje dot. kryteriów objęcia leczeniem odczulającym wysoko immunizowanych chorych oczekujących na przeszczepienie nerki w Polsce.

Pacjent wysoko immunizowany jest kandydatem do wdrożenia procedury odczulania, gdy:

- wykazywana obecność przeciwciał anty-HLA swoistych dla dawcy o zdolności wiązania dopełniacza, czyli DSA C1q+ nie pozwala na dobranie ani jednego przeszczepu nerki przez okres, co najmniej 1 roku po aktywacji na liście oczekujących;
- wykazywana jest obecność DSA C1q+ > MFI 15 000 dla najczęstszych antygenów HLA w dwóch kolejnych oznaczeniach wykonanych w czasie 6 miesięcy (i niewytypowaniu nerki w tym czasie).

Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Na stronie GBD (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>) nie odnaleziono informacji na temat obciążenia chorobą w perspektywie pojedynczego pacjenta oraz w perspektywie populacyjnej dla wskazania: leczenie desensytyzacyjne (odczulanie) u wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą, ograniczone do pacjentów, u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki.

Zgodnie z danymi GBD w Polsce w 2019 r. powodu przewlekłej choroby nerek utracono 57 175,35 DALY wśród kobiet oraz 59 759,53 DALY wśród mężczyzn. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY) – przewlekła

Parametr	Miara	Kobiety	Mężczyźni
Zgony	Liczba	2 397,27	2 298,11
	Współczynnik (na 100 tys.)	12,09	12,35
YLLs (Years of Life Lost)	Liczba	36 264,52	42 723,99
	Współczynnik (na 100 tys.)	182,92	229,59
DALYs (Disability-Adjusted Life)	Liczba	57 175,35	59 759,53
	Współczynnik (na 100 tys.)	288,39	321,14

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. Global Burden of Disease) w 2019 r. wagi niesprawności dla przewlekłej choroby nerek zostały oszacowane w zależności od stadium choroby i wynoszą od 0 dla „przewlekłej choroby nerek w stadium 1-2 z powodu innych przyczyn, z zachowanym GFR” i „przewlekłej choroby nerek w stadium 3 z powodu innych przyczyn, bez niedokrwistości” do 0,571 dla „schyłkowej choroby nerek poddawanej dializie z powodu innych i nieokreślonych przyczyn, bez niedokrwistości”.

od 0 dla „przewlekłej choroby nerek w stadium 1-2 z powodu innych przyczyn z zachowanym GFR” i „przewlekłej choroby nerek w stadium 3 z powodu innych przyczyn bez niedokrwistości” do 0,571 dla „schyłkowej choroby nerek poddawanej dializie z powodu innych i nieokreślonych przyczyn bez niedokrwistości”.

Tabela 4. Wagi niesprawności w poszczególnych stadiach przewlekłej choroby nerek wg GBD 2019 r. (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Przewlekła choroba nerek w stadium 1-2 z powodu innych przyczyn, z zachowanym GFR (ang. <i>stage 1-2 chronic kidney disease with preserved GFR due to other causes</i>)	0 (0-0)
Przewlekła choroba nerek w stadium 3 z powodu innych przyczyn, bez niedokrwistości (ang. <i>stage 3 chronic kidney disease without anemia due to other causes</i>)	0 (0-0)
Schyłkowa choroba nerek po przeszczepie z powodu innych i nieokreślonych przyczyn (ang. <i>end-stage renal disease, with kidney transplant</i>)	0,024 (0,014-0,039)
Przewlekła choroba nerek w stadium 4 nieleczona z powodu innych przyczyn, bez niedokrwistości (z ang. <i>stage 4 chronic kidney disease untreated without anemia due to other causes</i>)	0,104 (0,07-0,147)
Przewlekła choroba nerek w stadium 5 nieleczona z powodu innych przyczyn, bez niedokrwistości (z ang. <i>stage 5 chronic kidney disease untreated without anemia due to other causes</i>)	0,569 (0,389-0,727)
Schyłkowa choroba nerek poddawana dializie z powodu innych i nieokreślonych przyczyn, bez niedokrwistości (ang. <i>end-stage renal disease on dialysis without anemia due to other and unspecified causes</i>)	0,571 (0,398-0,725)

Zgodnie z danymi przedstawionymi w EPAR Idefirix średni wiek pacjentów włączonych do głównego badania rejestracyjnego (Study 06) wyniósł 39,1 lat. Natomiast mediana całkowitego czasu dializy wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych (46 pacjentów) wyniosła 7,9 lat.

4.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących odczulania u wysoko immunizowanych biorców nerki, przeprowadzono 07.01.2021 r. wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „idefirix”, „imlifidase”, „imlifidaza”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

-
- European Association of Urology, <https://uroweb.org/>;
 - European Renal Best Practice, <https://www.era-edta.org/en/erbp/>;
 - Kidney Disease: Improving Global Outcomes, <https://kdigo.org/>;
 - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, <https://ptnefro.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Transplantologiczne, <https://p-t-t.org/>;
 - Tripdatabase, <https://www.tripdatabase.com/>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
PTT	Grudzień 2018	Polska	Polskie Towarzystwo Transplantologiczne, https://p-t-t.org/index.php/lekarze/zalecenia [dostęp: 18.01.2021 r.]	Leki immunosupresyjne: monoklonalne przeciwciała anti-CD20 – Rytuksymab. W transplantologii klinicznej jest podawany z różnych wskazań jak odczulanie u chorych wysokouczulonych, w przypadku wystąpienia niezgodności w zakresie grup głównych krwi, w indukcji, w celu leczenia odrzucania humoralnego.
KDIGO	Kwiecień 2020	Świat	Kidney Disease: Improving Global Outcomes, https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/08/KDIGO-Txp-Candidate-GL-FINAL.pdf [dostęp: 18.01.2021 r.]	Na podstawie dostępnych danych nie można zalecić żadnego konkretnego protokołu odczulania; czynniki sukcesu powodzenia przeszczepu, niezależnie od protokołu, to zdolność pacjenta do tolerowania immunosupresji, miano przeciwciał i doświadczenie ośrodka. Desensytyzacja środkami przeciw limfocytom B (np. Rytuksymabem), inhibitorami proteasomu (np. Bortezomibem), samodzielnie lub w połączeniu z innymi protokołami, może zwiększyć możliwości przeszczepu w krótkim okresie, ale w zależności od siły przeciwciał może wiązać się ze skróceniem długoterminowego przeżycia. Dlatego unikanie przeciwciał jest nadal preferowaną strategią, na którą pozwalają cechy pacjenta i dostępne zasoby. <i>No specific desensitization protocol can be recommended based upon the available data; factors in success, regardless of protocol, are the ability of the patient to tolerate immunosuppression, antibody titer, and center experience. Desensitization with anti-B cell agents (eg, rituximab), proteasome inhibitors (eg, bortezomib), alone or in combination with other protocols, may increase transplant opportunities in the short term but, depending on antibody strength, can be associated with shortened long-term survival. Therefore, antibody avoidance is still the preferred where patient characteristics and available resources permit.</i>
EAU	Marzec 2020	Europa	European Association of Urology, https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Transplantation-2020.pdf [dostęp: 18.01.2021 r.]	Protokoły „odczulania” są eksperymentalne, a pacjenci poddawani „odczulaniu” powinni być leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach, w których wyniki są udokumentowane. <i>such “desensitisation” protocols are experimental and patients undergoing “desensitisation” should be treated in specialised centres, where outcomes are documented.</i>
ERBP	Sierpień 2013	Europa	European Renal Best Practice, https://academic.oup.com/ndt/article/28/suppl_2/ii1/1916266 [dostęp: 18.01.2021 r.]	Brak wskazania terapii desensytyzacyjnych. Zalecane są programy dopuszczalnych niezgodności.

PODSUMOWANIE

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się ocenianej technologii medycznej - imlifidazy. Należy zaznaczyć, iż odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji przez EMA produktu leczniczego Idefirix (25.08.2020 r.). W wytycznych nie wskazano również zalecanego programu desensytyzacji, jednak wśród środków mający zastosowanie w odczulaniu wymienia się rytuksymab i bortezomib.

4.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Oceniane wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

4.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych brak jest produktów leczniczych refundowanych w leczeniu desensytyzacyjnym (odczulaniu) u wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki.

Dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej

W raporcie Poltransplant 2020 wskazano procedury odczulania wysoko immunizowanych chorych oczekujących na przeszczepienie nerki.

Procedury odczulania są dwustopniowe.

Protokół wstępny (protokół I, wariant I) jest oparty na farmakoterapii lekami biologicznymi, takimi jak immunoglobuliny (IVIG) i monoklonalne przeciwciała anti- BCD20 (rytuksymab, RTX).

Protokół kolejny (protokół II, wariant II) jest wdrażany przy niepowodzeniu protokołu I, zdefiniowanym, jako niemożność wytypowania nerki do transplantacji w czasie 12 miesięcy od jego zakończenia. Protokół II jest powtórzeniem protokołu pierwszego, z tym, że zostaje on poprzedzony serią 4 zabiegów plazmaferezy (PF), po którym stosowana jest farmakoterapia. W razie niepowodzenia protokołu drugiego można go powtórzyć po 6-12 miesiącach.

Do rozważenia jest możliwość podania dodatkowej dawki IVIG (2 g/kg) w dobie transplantacji i powtórzenia jej po upływie 14 dni po transplantacji u chorych, u których po odczulaniu przeszczepiono nerkę (lub podanie kolejnej dawki RTX, jeżeli od poprzedniej minęło więcej niż 6 miesięcy - biorcy po drugim wariantcie, z wyjściowym DSA C1q+ o MFI > 15 000).

PODSUMOWANIE:

Wskazane w wytycznych klinicznych opcje terapeutyczne nie są finansowane w ramach Obwieszczenia MZ. Raport Poltransplant 2020 wskazuje się na zastosowanie immunoglobuliny, rytuksymabu oraz zabiegów plazmaferezy.

4.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Wymienione w opracowaniu (rodz. 7 „OCENA SIŁY INTERWENCJI”) 3 badania rejestracyjne były badaniami jednoramiennymi bez zastosowania komparatora.

Praktyka kliniczna w postępowaniu z wysoce immunizowanymi pacjentami różni się w poszczególnych krajach, ale istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna niezależnie od dostępnych metod. W praktyce klinicznej, gdy oferowana jest nerka od zmarłego dawcy, przeprowadza się testy krzyżowe wszystkich pacjentów z listy oczekujących. Większość bardzo wrażliwych pacjentów, których w wielu krajach traktuje się priorytetowo, ma pozytywny wynik testu krzyżowego i dlatego nie są u nich wykonywane przeszczepienia. Dostępne narządy są oferowane mniej uczulonym pacjentom z ujemnym wynikiem testu krzyżowego lub pacjentom niewrażliwym. Pacjenci silnie uczuleni mają więc wydłużony czas oczekiwania na przeszczepienie w porównaniu z pacjentami bez uczulenia lub o niskim stopniu uczulenia. Pacjenci wysoko immunizowani są poddawani dializie w oczekiwaniu na możliwość przeszczepienia narządu, co, jak wykazano, ma negatywny wpływ na jakość życia i przeżycie. Aby rozszerzyć pulę dawców dla wysoce wrażliwych pacjentów, pacjenci ci są poddawani oddzielnym akceptowalnym programom niedopasowania. Programy wymiany nerek są niewystarczające dla najbardziej wrażliwych pacjentów.

Według odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w odczulaniu wysoko immunizowanych biorców przeszczepu nerki stosowane mogą być rytuksymab i bortezomib. Jednak środki te wymagają wielokrotnego dawkowania przez kilka tygodni lub miesięcy przed przeszczepem i tym samym są stosowane prawie wyłącznie do przeszczepów nerki od żywego dawcy, ponieważ przeszczepienie nerki od zmarłego dawcy musi nastąpić

w ciągu kilku godzin po śmierci. Potrzebne są szybsze i skuteczniejsze metody szybkiego usuwania przeciwciał przeciwko potencjalnemu dawcy, co w badaniach rejestracyjnych wykazuje oceniana technologia medyczna. Rozwiązałyby to niezaspokojoną potrzebę medyczną przekształcenia pozytywnego testu krzyżowego w negatywny, a tym samym umożliwiłyby przeszczepienie nerki od zmarłego dawcy u wysoce uczulonych pacjentów.⁶

Wskazane w wytycznych klinicznych opcje terapeutyczne nie są finansowane w ramach Obwieszczenia MZ. W raporcie Poltransplant 2020 wskazuje się na zastosowanie immunoglobuliny, rytuksymabu oraz zabiegów plazmaferezy.

⁶ EPAR Idefirix: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf
[dostęp: 20.01.2021 r.]

5 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

5.1 Szacowanie wielkości populacji

Według statystyk JGP⁷ w 2019 r. wykonano 875 zabiegów przeszczepienia nerki pobranej od dawcy zmarłego u osób powyżej 17 r.ż.

Zgodnie z danymi Poltransplant w 2020 r. w Polsce przeszczepiono 717 nerek pochodzących od zmarłych dawców, natomiast liczba pacjentów oczekujących na przeszczepienie nerki, na ostatni dzień grudnia 2020 r. to 1007 pacjentów.

W 2019 r. na krajowej liście osób oczekujących na przeszczepienie nerki zarejestrowanych było 2 747 chorych w tym 1 066 zostało zgłoszonych *de novo*. Średni czas oczekiwania na pierwsze przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego wynosił 366 dni, do kolejnego przeszczepienia nerki 621 dni. Na koniec 2019 r. oczekiwało na liście aktywnej do przeszczepienia nerki 1 165 chorych. Natomiast średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki od rozpoczęcia dializ do przeszczepienia u pacjentów wysoko immunizowanych wyniósł 1499 dni. Średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki od zakwalifikowania do przeszczepienia u pacjentów wysoko immunizowanych wyniósł 762 dni – na podstawie raportu Poltransplant 2020.⁸

Zgodnie z dokumentem EPAR⁹ dla produktu leczniczego Idefirix ponad 1/3 pacjentów oczekujących na przeszczepienie nerki jest w różnym stopniu uczulona na tkankę potencjalnego dawcy. Aż 15% wszystkich pacjentów na liście oczekujących na przeszczepienie jest sklasyfikowanych jako wysoce immunizowani, zdefiniowane jako kalkulowany wynik badania stopnia uczulenia z panelem limfocytów potencjalnych dawców cPRA \geq 80% (6% ma cPRA 80-98%, a 8% ma cPRA 98-100 %) (dane z Naukowego Rejestru Biorców Przeszczepów).

Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów oczekujących na przeszczepienie nerki, na ostatni dzień grudnia 2020 r. (1007 pacjentów) oraz odsetek pacjentów oczekujących na przeszczepienie sklasyfikowanych jako wysoce immunizowani pochodzący z EPAR Idefirix (15%), można szacować, iż w Polsce ok. 151 pacjentów charakteryzuje się wysoką immunizacją.

Nie odnaleziono informacji na temat szczegółowego odsetka pacjentów wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą oraz, u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki - z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.

5.2 Podsumowanie szacowania populacji

Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów oczekujących na przeszczepienie nerki, na ostatni dzień grudnia 2020 r. (1007 pacjentów) oraz odsetek pacjentów oczekujących na przeszczepienie sklasyfikowanych jako wysoce immunizowani pochodzący z EPAR Idefirix (15%), można szacować, iż w Polsce ok. 151 pacjentów charakteryzuje się wysoką immunizacją.

Nie odnaleziono informacji na temat szczegółowego odsetka pacjentów wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą oraz, u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki - z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.

⁷ NFZ, Statystyki JGP <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 18.01.2021 r.]

⁸ <http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf> [dostęp: 18.01.2021 r.]

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.01.2021 r.]

6 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

6.1 Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
Badanie 03 13- HMedIdeS03 Ocena bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności i farmakokinetyk i imlifidazy stosowanej w różnych schematach dawkowania, u pacjentów z ESRD przed przeszczepieniem nerki	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02475551 [dostęp: 20.01.20211 r.]	Hansa Biopharma AB	Eksperymentalne bez grupy kontrolnej, fazy II	<ul style="list-style-type: none"> - niekontrolowane - nierandomizowane, jednoramienne - otwarte próby - wieloośrodkowe (2 ośrodki w Szwecji) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo - występowanie AE i sAE, - ocena parametrów życiowych za pomocą klinicznych testów laboratoryjnych i EKG <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność - uzyskanie dopuszczalnego do przeszczepu poziomu HLA, definiowanego jako MFI <1100 mierzona w teście SAB, w ciągu 24 godziny od podania - obniżenie poziomów PRA w surowicy w badaniach przesiewowych dotyczących cytotoksyczności po leczeniu IdeS - wyn k testu FACS i cytotoksycznego testu krzyżowego po leczeniu IdeS - profil PK imlifidazy - profil PD imlifidazy (rozszczerzenie IgG) - immunogenność IdeS poprzez pomiar przeciwciał przeciwkolekowych 	Średnia wieku wynosiła 51,6 lat. Średni wiek był wyższy w grupie dawki 0,5 mg/kg niż w grupie dawki 0,25 mg/kg (odpowiednio 57,0 w porównaniu z 46,2 latami).	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety i mężczyźni ze zdiagnozowaną PChN w stadium 5 - ≥ 18 r. życia - uczulonych na HLA - oczekujący na przeszczepienie nerki <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejszy nowotwór złośliwy w ciągu 2 lat, z wyłączeniem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy in situ i raka prostaty Gleason <6 i antygen swoisty dla prostaty (PSA) <10 ng / ml; - Każdy pozytywny wyn k w badaniach przesiewowych w kierunku antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B w surowicy, przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C i ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV); - Kliniczne objawy trwającej choroby zakaźnej; - inne ciężkie stany wymagające leczenia i ścisłego monitorowania, 	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> 0.25 mg/kg - 5 0.50 mg/kg – 5 Spośród nich wszyscy pacjenci ukończyli badanie	<ul style="list-style-type: none"> - interwencja: pojedynczy wlew IdeS zwykle 4 do 6 godzin przed przeszczepem - 2 grupy dawek: I grupa – 0,25 mg/kg II grupa – 0,50 mg/kg po ocenie bezpieczeństwa i skuteczności w pierwszej grupie Zaplanowano opcjonalne grupy z wyższymi dawkami (1,0 mg / kg; 2,0 mg / kg), aby osiągnąć wystarczającą skuteczność. Podawano również profilaktyczne antybiotyki (fenoksymetylo penicylinę), aby zapobiec zakażeniom oportunistycznym z powodu 	Czas trwania badania: 180 dni

					<ul style="list-style-type: none"> - czas do odzyskania całkowitej surowicy IgG i przeciwciała HLA - czynność nerek - przypadki odrzucenia 	<p>np. niewydolność serca > 3. stopnia według New York Heart Association (NYHA) niestabilna choroba wieńcowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) zależna od tlenu;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historia jakiegokolwiek innej klinicznie istotnej choroby lub zaburzenia, które w opinii badacza mogą a bo narazić pacjenta na zwiększone ryzyko z powodu udziału w badaniu, albo wpłynąć na wyniki lub zdolność pacjenta do udziału w badaniu; - Hipogammaglobulinemia definiowana jako dowolne wartości P-całkowitej IgG poniżej 3 g/l - Historia ciężkiej alergii / nadwrażliwości lub trwającej alergii / nadwrażliwości na podstawie oceny badacza lub historia nadwrażliwości na leki o podobnej budowie chemicznej lub klasie do IdeS (np. Streptokinaza i/lub stafylokinaza); - Otrzymanie innej nowej substancji chemicznej (zdefiniowana jako związek, który nie został dopuszczony do obrotu) lub udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym obejmującym leczenie farmakologiczne w ciągu 4 miesięcy od pierwszego podania badanego produktu w badaniu; - Pacjenci, którzy wyrazili zgodę i zostali poddani badaniu przesiewowemu, ale nie otrzymali dawki w poprzednich badaniach, nie są wykluczeni 	niskiego poziomu.	
--	--	--	--	--	---	--	-------------------	--

<p>Badanie 04 14- HMedIdeS04</p> <p><i>Ocena bezpieczeństwa i tolerancji imlifidazy w celu wyeliminowania przeciwciał specyficznych dla dawcy (DSA) i zapobiegania odrzucaniu za pośrednictwem przeciwciał po przeszczepie u pacjentów z wysokim stopniem immunizacji przeciwko HLA (uważane za główne badanie uzupełniające)</i></p>	Nie odnaleziono	Hansa Biopharma AB	<p>Eksperymentalne bez grupy kontrolnej</p> <p>badanie kliniczne I/II fazy</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie kliniczne I/II fazy - niekontrolowane - otwarte - nierandomizowane, jednoramienne - metoda otwartej próby - jednośrodkowe (USA) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba i poziom DSA przed przeszczepem - liczba i poziom DSA po przeszczepie - występowanie odrzuceń przeszczepów allogenicznym - czynność nerek na podstawie pomiarów kreatyniny, eGFR i białka w moczu - ocena patologii biopsji - parametry bezpieczeństwa (AE, oceny laboratoryjne, parametry życiowe, EKG) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - występowanie wyników AMR pod koniec badania (biopsje protokołu) - występowanie złogów C4d - długotrwała czynność nerek (S-kreatynina i eGFR) <p>Bezpieczeństwo</p>	<p><u>Wiek:</u> średni – 41,3 lat, mediana – 41 lat;</p> <p><u>Płeć:</u> kobiety – 53%; mężczyźni – 47%;</p> <p><u>Waga:</u> średnia – 65,5 kg; mediana – 68,8 kg</p> <p><u>BMI:</u> średni – 24,4 (kg/m²); mediana 24,3 (kg/m²).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze schyłkową chorobą nerek oczekująca na przeszczepienie na liście UNOS - brak znanych przeciwwskazań do leczenia IVIg, 10%, rytuksymabem, PLEX lub imlifidazą. - wiek 18-70 lat w momencie badania - cPRA > 50% wykazane w 3 kolejnych próbkach - pacjent wysoce uczulony na HLA i kandydat do przeszczepu nerki od zmarłego dawcy po odczuleniu - podczas przeszczepu pacjent musi mieć DSA/dodatnią próbę krzyżową (DSA/CMX +), nie identycznego z HLA - szczepienie przed przeszczepem <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Nisseria meningitides</i> - potrafi zrozumieć i wyrazić świadomą zgodę <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie IVIg w ciągu 7 dni przed planowanym podaniem imlifidazy - biorcy nerek od dawców ECD lub LD - kobiety karmiące lub ciężarne - kobiety w wieku rozrodczym, które nie chciały lub nie mogły stosować metod antykoncepcji zatwierdzonych przez FDA 	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 17</p> <p>Spośród nich 15 pacjentów ukończyło badanie, a 2 pacjentów przerwało uczestnictwo w badaniu z powodu: utracenia uczestnika w czasie obserwacji (1 pacjent) oraz wycofania się uczestnika z badania (1 pacjent).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - interwencja: pojedynczy wlew IdeS zwykle 4 do 6 godzin przed przeszczepem - dawka: 0,24 mg/kg - Dodatkowo pacjenci otrzymywali profilaktycznie antybiotyki (cyprofloksacynę). - Niezależnie od statusu CMV chorzy otrzymywali profilaktykę wirusową przez 6 miesięcy. Profilaktykę grzybiczą prowadzono przez 1 miesiąc, a przeciw zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> przez 12 miesięcy. - Leczenie indukcyjne alemtuzumabem przeprowadzono 4 dni po przeszczepie. Ponadto w dniach 1-4 podawano kortykosteroidy 	<p>Czas trwania badania: 180 dni</p>
--	-----------------	--------------------	--	--	---	---	--	---	---	--

						<ul style="list-style-type: none"> - osoby zakażone wirusem HIV - pozytywny wyn k testu na HBV lub HCV - aktywna gruźlica - selektywny niedobór IgA u osób, u których stwierdzono obecność przeciwciał anty-IgA oraz osób z historią anafilaksji lub ciężkimi reakcjami ogólnoustrojowymi na jakąkolwiek część materiału z badań klinicznych - osoby, które otrzymały lub dla których zaplanowano przeszczepy wielu narządów - niedawne szczepienie jakąkolwiek licencjonowaną lub badaną żywą szczepionką atenuowaną w ciągu dwóch miesięcy od wizyty przesiewowej - znacząco nieprawidłowy ogólny wynik badania przesiewowego surowicy zdefiniowany jako WBC <math>3,0 \times 10^3 / \text{ml}</math>, Hgb <math>< 8,0 \text{ g} / \text{dl}</math>, a liczba płytek krwi <math>< 100 \times 10^3 / \text{ml}</math>, aminotransferaza asparaginianowa > 3x górna granica - osoby uznane za niezdolne do przestrzegania protokołu badania - pacjenci z aktywną infekcją CMV lub EBV zgodnie z serologią swoistą dla CMV (IgG lub IgM) i potwierdzoną za pomocą ilościowego PCR z lub bez zgodnej choroby - osoby ze znaną historią przebytego zawału mięśnia 	<p>w dużych dawkach.</p> <p>Dodatkowo poza standardowym protokołem immunosupresyjnym po przeszczepie podawano imlifidazę.</p> <p>Wysoką dawkę dożylną immunoglobuliny (IVIg) (2 g/kg) podawano w dniach 14-21 dla 14 pacjentów lub 7-14 dla 3 pacjentów po przeszczepie.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--	--

							<p>sercowego w ciągu jednego roku od badania przesiewowego</p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby z historią klinicznie znaczących epizodów zakrzepowych i osoby z czynną chorobą naczyń obwodowych - osoby z niedoborem białka C i białka S - zastosowanie badanych środków w ciągu 4 tygodni od udziału - znana alergia / wrażliwość na wlewy imlifidazy 			
<p>Badanie 06 15-HMedIdeS06</p> <p><i>Ocena skuteczność i bezpieczeństwa stosowania imlifidazy w zakresie zmniejszenia stężenia DSA i konwersji wyniku próby krzyżowej z dodatniego na ujemny u pacjentów wysoko immunizowanych, co powinno umożliwić przeszczepienie</i></p>	<p>https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02790437?term=15-HMedIdeS06&draw=2&rank=1 [dostęp: 20.01.2021 r.]</p>	Hansa Biopharma AB	<p>Nierandomizowane, eksperymentalne, bez grupy kontrolnej, badanie fazy II</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie kliniczne II fazy - niekontrolowane - otwarte - nierandomizowane, jednoramienne - metoda otwartej próby - wielośrodkowe (5 ośrodków w USA, Szwecji i Francji) - czas trwania badania: 180 dni 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność zdefiniowana jako zdolność imlifidazy do wywołania ujemnego wyn ku testu CXM w ciągu 24 godzin po podaniu imlifidazy <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poziomy DSA przed podaniem i 2, 6, 24 i 48 godzin oraz w dniach 7, 14, 21, 28, 64, 90, 120 i 180 po leczeniu imlifidazą - czas na uzyskanie negatywnego testu CDC CXM (nie dotyczy Francji) - czas na uzyskanie negatywnego testu FACS CXM - parametry bezpieczeństwa (AE, kliniczne testy laboratoryjne, parametry życiowe i EKG) - czynność nerek po leczeniu imlifidazą oceniana za pomocą eGFR, kreatyniny i 	<p><u>Wiek:</u> średni – 39,1 lat, mediana – 40 lat;</p> <p><u>Płeć:</u> kobiety – 32%; mężczyźni – 68%;</p> <p><u>Rasa:</u> biała – 63%, czarna – 21%, azjatycka – 5%, inna – 11%;</p> <p><u>Waga:</u> średnia – 73,2 kg; mediana – 71,6 kg</p> <p><u>BMI:</u> średni – 24,6 (kg/m²); mediana 24,3 (kg/m²).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety i mężczyźni w wieku 18-70 lat w momencie badania przesiewowego - pacjenci znajdujący się na liście oczekujących na przeszczepienie nerki, którzy wcześniej bezskutecznie przeszli desensytyzację lub u których skuteczna desensytyzacja była mało prawdopodobna - rozpiętość i siła uczulenia pozwalają przewidzieć wyjątkowo niskie prawdopodobieństwo pomyślnej desensytyzacji lub oddania pary nerki - pacjenci z żywym lub zmarłym dawcą z pozytywną próbą krzyżową <p><u>Dodatkowe kryteria włączenia w Szwecji:</u></p> <p>Aby zostać umieszczonym w szwedzkim programie STAMP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - na liście oczekujących na przeszczepienie > 1 rok 	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N=19</p> <p>1x0.25 mg/kg – 15 pacjentów</p> <p>2x0.25 mg/kg – 3 pacjentów</p> <p>1 pacjent - całkowita dawka około 4 mg, co odpowiada 0,058 mg/kg – 1</p> <p>Spośród nich 16 pacjentów ukończyło badanie, a 3 pacjentów przerwano przed końcową wizytą w badaniu.</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>pojedynczy wlew IdeS</p> <p>- dawka: 0,25 mg/kg</p> <p>Jeśli uznano to za bezpieczne i nie uzyskano pożądanego efektu (tj. brak konwersji w teście CXM) po pierwszej dawce, dodatkową infuzję imlifidazy można było podać w ciągu 2 dni od pierwszego wlewu.</p> <p>Przed podaniem imlifidazy pacjenci byli wstępnie leczeni glikokortykoidami i lekami przeciwhistaminowymi.</p>	<p>28 dni – ocena skuteczności</p> <p>czas trwania badania: 180 dni</p> <p>W ramach procesu rejestracyjnego ustalono, iż pacjenci będą objęci 5-letnim okresem follow-up</p>

				<p>białkomoczu do 180 dni po leczeniu</p> <ul style="list-style-type: none"> - profil PK imlifidazy do 14 dnia - profil PD imlifidazy (rozszczepianie i regeneracja IgG) do 180 dnia po imlifidazie - profil immunogenności imlifidazy na podstawie pomiaru ADA 	<ul style="list-style-type: none"> - status przeciwciał HLA z PRA \geq 80% na podstawie testu CDC i /lub testu w fazie stałej - status HLA potwierdzony przez dwie kolejne próbki w okresie ponad 3 miesiące - potwierdzona reaktywność wobec antygenów HLA klasy I lub II lub obu) - ostatnia badana próbka pobrana mniej niż 3 miesiące przed akceptacją <p>Pacjenci z medycznie akceptowalnym żywym dawcą kwalifikowali się, jeśli spełnili kryteria wpisania na listę STEP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - biorca z DSAs - pozytywne CXM między biorcą a żywym dawcą <p><i>Dodatkowe kryteria włączenia we Francji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność DSA - poziom MFI co najmniej 3000 - pacjenci z żywymi dawcami z pozytywnym wynikiem testu CXM - pacjenci musieli być w stanie zrozumieć i podpisać świadoma zgodę <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie imlifidazą - wcześniejsze leczenie dużymi dawkami IVIg (2 g/kg masy ciała) w ciągu 28 dni przed leczeniem imlifidazą - kobiety karmiące lub ciężarne - kobiety w wieku rozrodczym, które nie chciały lub nie były w stanie 	<p>Oprócz leczenia imlifidazą, pacjentom podawano dużą dawkę IVIg 10% roztworu 2 g/kg (maksymalnie 140 g dla > 70 kg) 7 dni po leczeniu imlifidazą i 1 g rytuksymabu odpowiednio 9 dni po leczeniu imlifidazą. Jeśli badacz uznał to za konieczne, dawkę IVIg można było podzielić na dwie dawki podawane w ciągu 6-8 dni. Jeśli było to wskazane, można było zastosować terapię indukcyjną za pomocą ATGAM lub alemtuzumabu. Nie można było zastosować króliczego ATG, ponieważ jest on skutecznie rozszczepiany przez imlifidazę. W oparciu o ograniczone doświadczenie, alemtuzumab można było podawać najwcześniej 4 dni po imlifidazie. Jeśli alemtuzumab był stosowany jako terapia</p>
--	--	--	--	--	---	--

						<p>stosować metod antykoncepcji zatwierdzonych przez FDA (dla ośrodków w USA) lub postępowały zgodnie ze środkami określonymi w wytycznych wydanych przez EMAs Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) (2014-09-15) (dla ośrodków europejskich) w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> - skojarzona antykoncepcja hormonalna (zawierająca estrogen i progestagen) związana z hamowaniem owulacji - antykoncepcja hormonalna zawierająca wyłącznie progesteron, związana z hamowaniem owulacji - partner seksualny po wazektomii, jeśli partner ten jest jedynym partnerem seksualnym uczestnika badania raz partner po wazektomii został poddany ocenie medycznej wskazującej na powodzenie operacji - we Francji dodatkowo: mężczyźni, którzy nie chcieli stosować antykoncepcji podwójnej bariery od pierwszego dnia leczenia do co najmniej 14 dni po ostatniej dawce leku - pacjenci HIV-dodatni - pacjenci z dodatnim wynikiem testu na HBV lub HCV - pacjenci z czynną gruźlicą - znacząco nieprawidłowy ogólny wynik laboratoryjny przesiewowy surowicy zgodnie z oceną badacza. Hemoglobina nie może być <6,0 g/dl.; można wykorzystać laboratoryjne 	<p>indukcyjna w 4. dniu, leczenie steroidami pulsacyjnymi można było stosować do 4. dnia, aby zapobiec odrzuceniu za pośrednictwem limfocytów T. Podawano również profilaktyczne antybiotyki (fenoksymetylo penicylinę), aby zapobiec zakażeniom oportunistycznym z powodu niskiego poziomu IgG.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>wyniki badań bezpieczeństwa z 3 dni przed badaniem przesiewowym</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie inne stany wymagające leczenia i ścisłego monitorowania, np. niewydolność serca >3. stopnia według New York Heart Association, niestabilna choroba wieńcowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc zależna od tlenu - osoby uznane za niezdolne do przestrzegania protokołu - Szwecja: pacjenci z aktywną infekcją CMV lub EBV zgodnie z serologią swoistą dla CMV (IgG lub IgM) i potwierdzoną za pomocą ilościowego PCR z lub bez współistniejącej choroby; Francja: pacjenci z aktywną CMV lub zakażenie EBV określone przez serologię swoistą dla CMV (IgG lub IgM) i potwierdzone przez ilościowy PCR; USA: pacjenci z klinicznymi objawami zakażenia CMV lub EBV - pacjenci z poważnymi zdarzeniami zakrzepowymi w wywiadzie, pacjenci z czynną chorobą naczyń obwodowych lub pacjenci z potwierdzonymi stanami nadkrzepliwości - pacjenci nie powinni otrzymywać badanych leków w ciągu 4 okresów półtrwania (lub podobnych) - znana alergia / wrażliwość na którykolwiek ze składników imfilidiaz 		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

							- pacjenci, którzy mieli żywego dawcę i uzyskali dodatni wyn k testu na ImmunoCAP antyimmilifidazę IgE			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ADA – przeciwciała przeciwciekowe (z ang. antidrug antibodies); AE – zdarzenia niepożądane (z ang. Advers event); ATG - immunoglobuliny przeciw tymocytom; ATGAM – lek z immunoglobulina antitimositarny; CDC – cytotoxycność zależna od dopełniacza (z ang. Complement Dependent Citotoxicity); CDC CXM – próba krzyżowa metoda cytotoxycności zależnej od dopełniacza (z ang. Complement Dependent Cytotoxicity Cross Match); CM/XM – próba krzyżowa (z ang. cross-match); CMV - ludzki wirus cytomegalii (z ang. cytomegalovirus); cPRA – kalkulowany PRA (z ang. calculated PRA); DSA - przeciwciała specyficzne wobec dawcy (z ang. donor-specific antibodies); EBV - Wirus Epsteina-Barr (z ang. Epstein-Barr Virus); ECD - dawcy o rozszerzonych kryteriach (z ang. Expanded Criteria Donors); eGFR - badanie współczynn ka filtracji kłębuszkowej; EKG - elektrokardiografia; FACS – cytometria przepływowa (z ang. Fluorescence Activated Cell Sorting); FACS CXM - próba krzyżowa metodą cytometrii przepływowej (z ang. Fluorescence Activated Cell Sorting Cross Match); FDA - Food and Drug Administration; HBV - Wirus zapalenia wątroby typu B; HCV - Wirus zapalenia wątroby typu C; HIV – Ludzki Wirus niedoboru odporności; HLA – antygeny zgodności tkankowej (z ang. human leukocyte antigens); IdeS - proteaza cysteinowa (z ang. IgG-degrading enzyme of Streptococcus pyogenes); IgA/E/G/M – immunoglobulina A/E/G/M; IVIg - immunoglobulina ludzka normalna;); LD - żywi dawcy (z ang. living donor); MFI - średnia intensywność fluorescencji (z ang. Mean Fluorescent Intensity); PChN – Przewlekła Choroba Nerek; PD – farmakodynamika; PK – farmakokinetyka; PLEX – plazmafereza; PRA – przeciwciała reagujące na panel limfocytów potencjalnych dawców (z ang. panel reactive antibodies); SAB – monitorowanie immunologiczne, oznaczanie przeciwciał anty-HLA (z ang. Single Antigen Beads); sAE – poważne zdarzenia niepożądane (z ang. serious Adverse Event); STAMP - Scandia Transplant Acceptable Mismatch Program; STEP - Scandinavian Transplant Kidney Exchange Promgram; UNOS - United Network for Organ Sharing;

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.01.2021 r.]

Opis komparatora

W badaniach nie był stosowany komparator (rejestracji leku dokonano na podstawie badań jednoramiennych).

Punkty końcowe:

- Śmiertelność: nie uwzględniono jako punkt końcowy dot. skuteczności. W ChPL Idefirix podano informacje na temat odsetka pacjentów, którzy żyli po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania;
- Jakość życia: nie oceniano
- Pozostałe punkty końcowe: oceniano punkty końcowe związane przeszczepieniem nerki (związane z odczulaniem), związane z powodzeniem przeszczepienia, czynnością nerek oraz bezpieczeństwem stosowania.

Ocena innych elementów jakości badania

Ocenę jakości badań dokonano za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych¹⁰. Główne badanie rejestracyjne (Badanie 06) otrzymało 6/8 punktów. Odjęto punkt za brak stwierdzenia, iż rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz z powodu braku analizy wyników w podgrupach. Pozostałe dwa badania opisane w dokumencie EPAR Idefirix - Badanie 04 i Badanie 03 - oceniono na odpowiednio 5/8 i 6/8 punktów wg skali NICE. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Jakość badań wg skali NICE

Kategorie	Badanie 06	Badanie 04	Badanie 03
Czy badanie było wieloosrodkowe?	1	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	0	0	0
SUMA	6/8	5/8	6/8

Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie EPAR Idefirix można wskazać, że:

- projekt badania (niekontrolowane, otwarte) i metodologia (np. statystyki opisowe, częściowo retrospektywna analiza) badań 03, 04 i 06 są dopuszczalne wg EMA, biorąc pod uwagę rzadkość i ciężkość stanu oraz brak satysfakcjonującej strategii odczulania możliwej do uwzględnienia jako komparator. Należy wskazać, że kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego (Badanie 06) było znajdowanie się pacjentów na liście oczekujących na przeszczepienie nerki, którzy wcześniej bezskutecznie przeszli desensytyzację lub u których skuteczna desensytyzacja była mało prawdopodobna.
- Obecnie długoterminowe dane dotyczące imlifidazy są ograniczone, a w przypadku 11 z 46 pacjentów po przeszczepieniu brakuje danych z obserwacji trwających dłużej niż 6 miesięcy. CHMP uważa to za jedną z głównych niewiadomych dotyczących korzyści ze stosowania imlifidazy. Chociaż krótkoterminowe i bardzo ograniczone długoterminowe wyniki potwierdzają zastosowanie warunkowego dopuszczenia do obrotu, dalsze informacje na temat długoterminowej czynności nerek i przeżycia przeszczepu są uważane za niezbędne do pełnego zatwierdzenia produktu leczniczego.
- Ponieważ ocena bezpieczeństwa imlifidazy była utrudniona z powodu braku ramienia kontrolnego, małej i niejednorodnej populacji badanej oraz stosowania różnych innych leków w tej ciężko chorej populacji pacjentów, pozostaje niepewność co do wpływu leczenia imlifidazą na zaobserwowane zdarzenia niepożądane. Należy jednak zauważyć, że działanie imlifidazy jest krótkie i dlatego nie oczekuje się długoterminowych problemów z bezpieczeństwem.

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> [dostęp 20.01.2021]

-
- Nieznany wpływ ADA (przeciwciała przeciwlekowe, ang. antidrug antibodies); na skuteczność imlifidazy: W komentarzu do wyników skuteczności w badaniu 06 Europejska Agencja Leków zaobserwowała bardzo częste występowanie przeciwciał przeciwko imlifidazie. Neutralizowanie ADA, szczególnie wysokich poziomów, może wpływać na skuteczność imlifidazy. Obecnie nie jest znany wpływ ADA w przypadku drugiego (lub dłuższego) stosowania imlifidazy w warunkach re-transplantacji i nie można wykluczyć negatywnego wpływu ADA na skuteczność imlifidazy w tym przypadku

Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniach nie był stosowany komparator (rejestracji leku dokonano na podstawie badań jednoramiennych). Nie badano wpływu ocenianej technologii lekowej na śmiertelność oraz jakość życia. Oceniano punkty końcowe związane przeszczepieniem nerki (związane z odczulaniem), związane z powodzeniem przeszczepienia, czynnością nerek oraz bezpieczeństwem stosowania.

6.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Produkt leczniczy Idefirix został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Główne ograniczenia badań przedstawiono powyżej.

7 OCENA SIŁY INTERWENCJI

7.1 Ocena skuteczności klinicznej

Na podstawie ChPL Idefirix

W 3 otwartych, 6-miesięcznych jednoramiennych badaniach klinicznych oceniano schemat dawkowania, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imlifidazy jako leczenia stosowanego przed przeszczepieniem w celu zmniejszenia stężenia IgG swoistej dla dawcy i umożliwienia zakwalifikowania wysoko immunizowanych kandydatów do przeszczepu nerki. Przeszczepienie wykonano u 46 pacjentów w wieku od 20 do 73 lat, u każdego rozpoznano schyłkową niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) i prowadzono dializoterapię; w grupie pacjentów znalazło się 21 (46%) kobiet i 25 (54%) mężczyzn. Wszyscy pacjenci byli immunizowani, z czego 41 (89%) — wysoko immunizowani (cPRA \geq 80%), a 33 (72%) z nich miało cPRA \geq 95%. Wynik próby krzyżowej przed leczeniem imlifidazą był dodatni u wszystkich pacjentów i ulegał konwersji do wyniku ujemnego w ciągu 24 godzin. W modelowaniu PKPD wykazano, że po 2 godzinach od podania imlifidazy w dawce 0,25 mg/kg mc. prawdopodobieństwo uzyskania ujemnej próby krzyżowej występuje u 96% pacjentów, a po 6 godzinach — u co najmniej 99,5%. Wszyscy pacjenci żyli po upływie 6 miesięcy, a przeżycie przeszczepionej nerki wynosiło 93%. Czynność nerki powróciła do zakresu oczekiwanego dla pacjentów po przeszczepieniu nerki, u 90% pacjentów po upływie 6 miesięcy szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił $>$ 30 ml/min/1,73 m².

Wykonanie przeszczepu

W badaniu 03 przed leczeniem imlifidazą 7 pacjentów miało dodatni wynik w kierunku przeciwciał przeciwko antygenom dawcy (DSA, ang. donor-specific antibodies), a 6 pacjentów — dodatnią próbę krzyżową. Po zastosowaniu obu dawek imlifidazy (0,25 mg/kg i 0,50 mg/kg) stężenie DSA zmniejszyło się u wszystkich 7 pacjentów, a wszystkie dodatnie wyniki próby krzyżowej uległy konwersji do ujemnych. U wszystkich 10 pacjentów przeszczepienie zakończyło się powodzeniem. U 3 pacjentów w trakcie badania wystąpiło odrzucenie za pośrednictwem przeciwciał (AMR), ale w żadnym przypadku nie doszło do utraty przeszczepu. Nie określono ścisłych kryteriów dopuszczalnych poziomów przeciwciał HLA, dlatego wykonanie przeszczepu uznano za związane ze skutecznością imlifidazy. Pacjentom podawano leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy, inhibitor kalcyneuryny, mykofenolan mofetylu i IVIg.

W badaniu 04 przed leczeniem imlifidazą 15 (88%) pacjentów miało dodatni wynik w kierunku DSA, a 14 (82%) pacjentów — dodatnią próbę krzyżową. U wszystkich pacjentów stężenie DSA zostało zredukowane do wartości, które pozwalają na przeprowadzenie przeszczepienia — co wykonano u wszystkich pacjentów po kilku godzinach od podania imlifidazy. U 2 pacjentów wystąpiło AMR, ale w żadnym przypadku nie doszło do utraty przeszczepu. Pacjentom podawano leczenie immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy, inhibitor kalcyneuryny, mykofenolan mofetylu, alemtuzumab i IVIg.

W badaniu 06 wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania mieli dodatnią próbę krzyżową z dostępną dawką (w tym 2 pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem próby krzyżowej CDC limfocytów T). 18 pacjentów przyjęło pełną dawkę 0,25 mg/kg mc. imlifidazy, z czego 3 pacjentów przyjęło 2 dawki w odstępie 12–13 godzin, co spowodowało cięcie IgG i konwersję dodatniego wyniku próby krzyżowej do wyniku ujemnego u wszystkich pacjentów. W ciągu 2 godzin konwersja dodatniego wyniku próby krzyżowej do ujemnego wyniku próby krzyżowej nastąpiła u 57% analizowanych pacjentów, a w ciągu 6 godzin — u 82%. Spośród 19 pacjentów, 17 pacjentów (89,5%) zostało przekonwertowanych z pozytywnej na negatywną CXM, podczas gdy 2 pacjentów (10,5% FAS) nie zostało przekonwertowanych - jeden pacjent miał pozytywny wynik testu CXM 24 godziny po podaniu, a kolejny otrzymał mniej niż 25% planowanej dawki z powodu reakcji związanej z infuzją skutkującej wycofaniem z badania. U wszystkich 18 pacjentów przeszczepienie zakończyło się powodzeniem, a u 16 (89%) pacjentów czynność nerki była prawidłowa po upływie 6 miesięcy (w tym u 2 pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem próby krzyżowej CDC limfocytów T). U 7 pacjentów wystąpiła aktywna postać AMR, a u jednego — postać skąpoobjawowa, ale w żadnym przypadku nie doszło do utraty przeszczepu. Połowa pacjentów po przeszczepie (9 pacjentów) była leczona z powodu odrzucenia przeszczepu raz lub więcej razy między 4 a 142 dniem po przeszczepie. Najczęściej stosowanymi terapiami były immunoglobuliny (12 zdarzeń u 4 pacjentów), selektywne leki immunosupresyjne (11 zdarzeń u 3 pacjentów), PLEX (9 zdarzeń u 6 pacjentów) i glikokortykosteroidy (5 zdarzeń u 5 pacjentów).

7.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Na podstawie ChPL Idefirix

Czynność nerek

W badaniu 03 u wszystkich 10 pacjentów czynność nerki była prawidłowa po upływie 6 miesięcy, a u 8 z 10 pacjentów eGFR wynosił >30 ml/min/1,73 m².

W badaniu 04 u 16 z 17 pacjentów czynność nerki była prawidłowa po 6 miesiącach, a u 15 (94%) pacjentów eGFR wynosił >30 ml/min/1,73 m².

W badaniu 06 u 16 (89%) pacjentów czynność nerki była prawidłowa po upływie 6 miesięcy (w tym u 2 pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem próby krzyżowej CDC limfocytów T), a u 15 (94%) pacjentów eGFR wynosił >30 ml/min/1,73 m².

AEs:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych były: zakażenia (16,7%) — w tym zapalenie płuc (5,6%), zakażenie układu moczowego (5,6%) i posocznica (3,7%) — ból w miejscu podania infuzji (3,7%), reakcje związane z infuzją (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (3,7%), mialgia (3,7%), ból głowy (3,7%) oraz rumień (3,7%).

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zidentyfikowano w badaniach klinicznych (N = 54). Poniżej wymieniono działania niepożądane uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania definiuje się następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 8. Działania niepożądane na podstawie ChPL Idefirix

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane/Częstość	
	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie bakteryjne i wirusowe	Zakażenie jamy brzusznej Zakażenie adenowirusem Zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika Zakażenie Grypa Zakażenie parwowirusem Zapalenie płuc Zakażenie rany pozabiegowej Posocznica Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie układu moczowego Zakażenie rany
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego		Odrzucenie przeszczepu
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy zależne od pozycji Ból głowy
Zaburzenia oka		Krwotok twardówkowy Zaburzenia wzroku
Zaburzenia serca		Tachykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe		Rumień Nadciśnienie Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Mialgia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie gorąca Ból w miejscu podania infuzji
Badania diagnostyczne		Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (AIAT) Podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcje związane z infuzją

Opis wybranych działań niepożądanych:

Zakażenia

W badaniach klinicznych u 16,7% pacjentów wystąpiło zakażenie. 9 przypadków zakażeń w badaniach klinicznych miało charakter poważny i zostało ocenione jako powiązane z imlifidazą, z czego 5 wystąpiło w ciągu 30 dni po leczeniu imlifidazą. 8 z 9 powiązanych przypadków poważnych zakażeń trwało krócej niż 30 dni. Częstość występowania poważnych lub ciężkich zakażeń i ich charakter (w tym wywołujące je czynniki zakaźne) nie różniły się od tych ogólnie obserwowanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Reakcje związane z infuzją

U 5,6% pacjentów zgłoszono wystąpienie reakcji związanych z infuzją, w tym duszności i zaczerwienienia, na skutek czego w jednym przypadku wstrzymano infuzję imlifidazy i nie wykonano przeszczepienia. Z wyjątkiem jednego przypadku łagodnej wysypki wszystkie reakcje związane z infuzją pojawiały się w dniu podania imlifidazy w infuzji i ustępowały w ciągu 90 minut.

Mialgia

W badaniach klinicznych zgłoszono mialgię u 2 pacjentów (3,7%). U jednego pacjenta wystąpiła ciężka postać mialgii, ale bez uszkodzenia mięśni.

WNIOSKI:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych były: zakażenia (16,7%) - w tym zapalenie płuc (5,6%), zakażenie układu moczowego (5,6%) i posocznica (3,7%) — ból w miejscu podania infuzji (3,7%), reakcje związane z infuzją (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (3,7%), mialgia (3,7%), ból głowy (3,7%) oraz rumień (3,7%).

7.3 Podsumowanie siły interwencji

W badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Idefirix nie był stosowany komparator (rejestracji leku dokonano na podstawie badań jednoramiennych).

Wpływ na przeżycie:

Nie badano wpływu na przeżycie (nie uwzględniono oceny przeżycia jako punktu końcowego w badaniach rejestracyjnych). Podano, iż wszyscy pacjenci żyli po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania.

Jakość życia

Nie oceniano.

Pozostałe punkty końcowe

W 3 otwartych, 6-miesięcznych jednoramiennych badaniach klinicznych oceniano schemat dawkowania, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imlifidazy jako leczenia stosowanego przed przeszczepieniem w celu zmniejszenia stężenia IgG swoistej dla dawcy i umożliwienia zakwalifikowania wysoko immunizowanych kandydatów do przeszczepu nerki. Przeszczepienie wykonano u 46 pacjentów w wieku od 20 do 73 lat, u każdego rozpoznano schyłkową niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) i prowadzono dializoterapię; w grupie pacjentów znalazło się 21 (46%) kobiet i 25 (54%) mężczyzn. Wszyscy pacjenci byli immunizowani, z czego 41 (89%) — wysoko immunizowani (cPRA \geq 80%), a 33 (72%) z nich miało cPRA \geq 95%. Wynik próby krzyżowej przed leczeniem imlifidazą był dodatni u wszystkich pacjentów i ulegał konwersji do wyniku ujemnego w ciągu 24 godzin. W modelowaniu PKPD wykazano, że po 2 godzinach od podania imlifidazy w dawce 0,25 mg/kg mc. prawdopodobieństwo uzyskania ujemnej próby krzyżowej występuje u 96% pacjentów, a po 6 godzinach — u co najmniej 99,5%. Przeżycie przeszczepionej nerki wynosiło 93% po upływie 6 miesięcy. Czynność nerki powróciła do zakresu oczekiwanego dla pacjentów po przeszczepieniu nerki, u 90% pacjentów po upływie 6 miesięcy szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił >30 ml/min/1,73 m².

Bezpieczeństwo

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych były: zakażenia (16,7%) - w tym zapalenie płuc (5,6%), zakażenie układu moczowego (5,6%) i posocznica (3,7%) — ból w miejscu podania infuzji (3,7%), reakcje związane z infuzją (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (3,7%), mialgia (3,7%), ból głowy (3,7%) oraz rumień (3,7%).

8 OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

8.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Zgodnie z danymi <https://pro.medicin.dk>¹¹ oraz NBP¹² koszt jednej fiolki leku zawierającej 11 mg imlifidazy wynosi 898 780,85 PLN.

8.2 Model farmakoeconomiczny

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstępują od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

9 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

9.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

Na podstawie EPAR Idefirix można wskazać, że:

- projekt badania (niekontrolowane, otwarte) i metodologia (np. statystyki opisowe, częściowo retrospektywna analiza) badań 03, 04 i 06 są dopuszczalne, biorąc pod uwagę rzadkość i ciężkość stanu oraz brak satysfakcjonującej strategii odczulania możliwego do uwzględnienia jako komparator.
- Obecnie długoterminowe dane dotyczące imlifidazy są ograniczone, a w przypadku 11 z 46 pacjentów po przeszczepieniu brakuje danych z obserwacji trwających dłużej niż 6 miesięcy. CHMP uważa to za jedną z głównych niewiadomych dotyczących korzyści ze stosowania imlifidazy. Chociaż krótkoterminowe i bardzo ograniczone długoterminowe wyniki potwierdzają zastosowanie warunkowego dopuszczenia do obrotu, dalsze informacje na temat długoterminowej czynności nerek i przeżycia przeszczepu są uważane za niezbędne do pełnego zatwierdzenia produktu leczniczego.
- Ponieważ ocena bezpieczeństwa imlifidazy była utrudniona z powodu braku ramienia kontrolnego, małej i niejednorodnej populacji badanej oraz stosowania różnych innych leków w tej ciężko chorej populacji pacjentów, pozostaje niepewność co do wpływu leczenia imlifidazą na zaobserwowane zdarzenia niepożądane. Należy jednak zauważyć, że działanie imlifidazy jest krótkie i dlatego nie oczekuje się długoterminowych problemów z bezpieczeństwem.
- Nieznany wpływ ADA (przeciwciała przeciwkowe, ang. antidrug antibodies); na skuteczność imlifidazy: W komentarzu do wyników skuteczności w badaniu 06 Europejska Agencja Leków zaobserwowała bardzo częste występowanie przeciwciał imlifidazy. Neutralizowanie ADA, szczególnie wysokich poziomów, może wpływać na skuteczność imlifidazy. Obecnie nie jest znany wpływ ADA w przypadku drugiego (lub dłuższego) stosowania imlifidazy w warunkach re-transplantacji i nie można wykluczyć negatywnego wpływu ADA na skuteczność imlifidazy w tym przypadku

9.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Według danych przedstawionych w EPAR Idefirix spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Idefirix 35 z 46 (76%) było rasy kaukaskiej. Badania nie były przeprowadzane na terenie Polski (ośrodki badawcze znajdowały się na terenie Francji, Szwecji oraz USA).

9.3 Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

¹¹ <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/9572> [dostęp: 18.02.2021 r.]

¹² Kursy średnie walut obcych z dnia 18.02.2021 r., 1 DKK (korona duńska) = 0,6032 PLN; <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy.html> [dostęp: 18.02.2021 r.]

9.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

9.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

Nie dotyczy.

9.6 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia analiz HTA dot. ocenianej technologii, przeprowadzono 20.01.2021 r. wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „idefirix”, „imlifidase”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz HTA dotyczących stosowania ocenianej technologii.

Dokonano również wyszukiwania analiz HTA poprzez Medline (via PubMed). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji nie odnaleziono analiz ekonomicznych dot. zastosowania imlifidazy.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – 20.01.2021 r.

Zapytanie	Liczba trafień
(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 397 616
(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA) AND ("imlifidase"[All Fields] OR "Idefirix"[All Fields] OR "mac 1 like protein streptococcus"[Supplementary Concept])	2

W odnalezionym podczas prac raporcie Poltransplant 2020 przedstawiono efektywność ekonomiczną odczulania stosowanych protokołów:

Według obliczeń wykonanych w ośrodkach transplantacyjnych w USA procedura odczulania farmakologicznego, przy skuteczności klinicznej ok. 71%, przy wzięciu pod uwagę kosztów leczenia humoralnego odrzucania, występującego u 22% odczulanych przed transplantacją pacjentów, w skali 3-letniej obserwacji, przynosi (w porównaniu z kosztem pozostawiania chorych na programach dializacyjnych) oszczędności finansowe rządu 7,9% oraz poprawę przeżycia pacjentów o 14,7 - 17,1%.

Szacunkowy koszt procedur odczulania w Polsce:

Koszty jednostkowe:

- 1 zabieg plazmaferezy (PF): 3839 PLN przy objętości suplementu (osocze świeżo mrożone lub 5% albuminy) do 3 litrów;
- 1 fiolka leku Mabthera (rytuksymab) a 500 mg: 4 800 PLN;
- Koszt (ekstrapolowany) 1 g IVIG: 163 PLN.

Koszt sumaryczny protokołu I: w zależności od masy/powierzchni ciała pacjenta, od 24 360 (przy masie ok. 30 kg) do 55 241 PLN (przy masie > 70 kg).

Koszt sumaryczny protokołu II: cykl PF: 4 x 3839 PLN = 15 356 PLN + koszt protokołu I; odpowiednio od 39 716 PLN do 70 597 PLN.

9.7 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji refundacyjnych, przeprowadzono 18.01.2021 r, wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „idefirix”, „imlifidase”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej technologii. Jedynie na stronie brytyjskiej agencji (NICE) oraz szwedzkiej (TLV) odnaleziono informacje o toczących się procesach analiz klinicznych i ekonomicznych imlifidazy. Nie przedstawiono dotychczas informacji w tym zakresie. Szczegóły zebranych informacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	W leczeniu odczulającym przed przeszczepieniem nerki u osób silnie immunizowanych z przewlekłą chorobą nerek.	Postępowanie jest w toku (informacja na stronie internetowej datowana na 11.05.2020 r ¹³).
TLV 2021	Profilaktyka po przeszczepieniu nerki u pacjentów z przeciwciałami anty-HLA IgG	Postępowanie jest w toku (informacja na stronie internetowej datowana na 18.12.2020 r ¹⁴).

¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10552> [dostęp: 18.01.2021 r.]

¹⁴ <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html> [dostęp: 18.01.2021 r.]

10 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

Tabela 11. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych dla produktu leczniczego Idefirix [na podstawie badania NCT02475551]

Populacja docelowa	Szczególne warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i ocena skuteczności
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety i mężczyźni ze zdiagnozowaną PChN w stadium 5 ≥ 18 r. życia uczulonych na HLA oczekujący na przeszczepienie nerki <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejszy nowotwór złośliwy w ciągu 2 lat, z wyłączeniem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy in situ i raka prostaty Gleason <6 i antygen swoisty dla prostaty (PSA) <10 ng / ml; Każdy pozytywny wynik w badaniach przesiewowych w kierunku antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B w surowicy, przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C i ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV); Kliniczne objawy trwającej choroby zakaźnej; inne ciężkie stany wymagające leczenia i ścisłego monitorowania, np. niewydolność serca > 3. stopnia według New York Heart Association (NYHA) niestabilna choroba wieńcowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) zależna od tlenu; Historia jakiegokolwiek innej klinicznie istotnej choroby lub zaburzenia, które w opinii badacza mogą albo narazić pacjenta na zwiększone ryzyko z powodu udziału w badaniu, albo wpłynąć na wyniki lub zdolność pacjenta do udziału w badaniu; Hipogammaglobulinemia definiowana jako dowolne wartości P-całkowitej IgG poniżej 3 g/l Historia ciężkiej alergii / nadwrażliwości lub trwającej alergii / nadwrażliwości na podstawie oceny badacza lub historia nadwrażliwości na leki o podobnej budowie 	<p>Leczenie powinni zalecić i nadzorować lekarze specjaliści z doświadczeniem w prowadzeniu leczenia immunosupresyjnego i w opiece nad immunizowanymi biorcami przeszczepu nerki.</p> <p>Imlifidaza jest przeznaczona wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawka zależy od masy ciała pacjenta (w kg). Zalecana dawka wynosi 0,25 mg/kg mc. W pojedynczej dawce podanej najlepiej w ciągu 24 godzin przed przeszczepieniem. U większości pacjentów do konwersji wyniku próby krzyżowej wystarcza pojedyncza dawka, ale w razie konieczności drugą dawkę można podać w ciągu 24 godzin od podania pierwszej.</p> <p>Po zakończeniu leczenia imlifidazą, ale przed przeszczepieniem należy potwierdzić konwersję wyniku próby krzyżowej z dodatniego na ujemny Zgodnie z rutynowymi procedurami obowiązującymi w ośrodku przeszczepów należy stosować premedykację kortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją.</p> <p>Ponieważ najczęstszymi zakażeniami u pacjentów z hipogammaglobulinemią są zakażenia dróg oddechowych, do standardu postępowania należy włączyć na 4 tygodnie profilaktykę doustnymi antybiotykami oddziałującymi na patogeny atakujące drogi oddechowe.</p> <p>Pacjenci leczeni imlifidazą powinni dodatkowo otrzymywać zgodne ze standardem postępowania środki indukujące deplecję limfocytów T, ewentualnie ze środkami powodującymi deplecję limfocytów B, tj. podawanie imlifidazy nie eliminuje potrzeby stosowania leczenia immunosupresyjnego zgodnie ze standardem postępowania.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby w podeszłym wieku: Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, ale nie ma przesłanek świadczących o konieczności skorygowania dawki w tej grupie. Zaburzenia czynności wątroby: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności imlifidazy u pacjentów z umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dane nie są dostępne. Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności imlifidazy u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne. 	<p><u>Monitorowanie bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zakażenia i profilaktyka zakażeń: W przypadku przeszczepu nerki trwające poważne zakażenia o dowolnej etiologii (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze) uznawane są za przeciwwskazanie, a zakażenia przewlekłe — takie jak HBV czy HIV — muszą być dobrze kontrolowane. Należy mieć też na względzie czasowe zmniejszenie stężenia IgG przez imlifidazę. U pacjentów z hipogammaglobulinemią najczęstszymi zakażeniami są zakażenia dróg oddechowych. Dlatego, oprócz ogólnie stosowanej przy przeszczepianiu nerki profilaktyki zakażeń (przeciwko <i>Pneumocystis carinii</i>, cytomegalowirusowi i drożdżakom zasiedlającym jamę ustną), zgodnej ze standardem postępowania, wszyscy pacjenci powinni także w ramach profilaktyki przyjmować przez 4 tygodnie doustne antybiotyki przeciwko patogenom atakującym drogi oddechowe. Jeżeli z jakiegokolwiek przyczyną po leczeniu imlifidazą u pacjenta nie zostanie wykonany przeszczep, to mimo wszystko należy przeprowadzić przez 4 tygodnie profilaktyczną antybiotykoterapię przeciwko patogenom atakującym drogi oddechowe. Reakcje związane z infuzją: W razie wystąpienia poważnej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej należy natychmiast przerwać podawanie imlifidazy i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku pojawienia się łagodnych a bo umiarkowanych reakcji związanych z infuzją w trakcie leczenia imlifidazą można tymczasowo zatrzymać infuzję lub podać produkty lecznicze, takie jak leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe i kortykosteroidy. Infuzję można wznowić po ustąpieniu objawów. Szczepienia: Ze względu na spadek stężenia IgG po leczeniu imlifidazą występuje ryzyko tymczasowego osłabienia działania ochronnego szczepionek, utrzymującego się do 4 tygodni po leczeniu imlifidazą Odrzucenie przeszczepu zależne od przeciwciał (ant body-mediated rejection, AMR): Prowadzenie

<p>chemicznej lub klasie do IdeS (np. Streptokinaza i/lub stafylokinaza);</p> <ul style="list-style-type: none"> Otrzymanie innej nowej substancji chemicznej (zdefiniowana jako związek, który nie został dopuszczony do obrotu) lub udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym obejmującym leczenie farmakologiczne w ciągu 4 miesięcy od pierwszego podania badanego produktu w badaniu; Pacjenci, którzy wyrazili zgodę i zostali poddani badaniu przesiewowemu, ale nie otrzymali dawki w poprzednich badaniach, nie są wykluczeni 		<p>pacjentów powinno obejmować dokładne monitorowanie stężeń przeciwciał HLA i kreatyniny w surowicy lub osoczu, a także gotowość do wykonania biopsji w przypadku podejrzenia AMR.</p> <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzenie konwersji wyn ku próby krzyżowej: każdy ośrodek kliniczny powinien korzystać ze swoich standardowych protokołów potwierdzania konwersji wyniku próby krzyżowej z dodatniego na ujemny. W przypadku stosowania testu mikrocytotoksycznego (complement-dependent cytotoxicity crossmatch, CDCXM) należy uwzględnić następujące czynniki pozwalające un knąć wystąpienia fałszywie dodatnich wyników: IgM musi być inaktywowana, aby móc swoiście oznaczyć zdolność cytotoksyczną IgG. Należy unikać stosowania antyludzkiej globuliny (ang. anti-human globulin, AHG). W razie jej zastosowania należy potwierdzić, że oddziałuje ona na fragment Fc, a nie na Fab IgG. Stosowanie AHG przeciwko fragmentowi Fab nie pozwoli na poprawny odczyt wyniku CDCXM u pacjenta leczonego imlifidazą. <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena parametrów życiowych za pomocą klinicznych testów laboratoryjnych i EKG uzyskanie dopuszczalnego do przeszczepu poziomu HLA, definiowanego jako MFI <1100 mierzona w teście SAB, w ciągu 24 godziny od podania obniżenie poziomów PRA w surowicy w badaniach przesiewowych dotyczących cytotoksyczności po leczeniu IdeS wynik testu FACS i cytotoksycznego testu krzyżowego po leczeniu IdeS immunogenność IdeS poprzez pomiar przeciwciał przeciwkolekowych czas do odzyskania całkowitej surowicy IgG i przeciwciała HLA czynność nerek odrzućcie przeszczepu
---	--	--

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 EPAR Idefirix

Disease or condition

The applicant applied initially for approval of Idefirix (Imlifidase) in the following indication:

Idefirix is indicated for desensitization treatment of highly sensitized adult kidney transplant patients with positive crossmatch against an available deceased donor.

Epidemiology

Chronic Kidney Disease (CKD) stage 5 is the most severe grade of CKD and is defined as glomerular filtration rate (GFR) < 15 ml/min/1.73 m². Renal transplantation is the optimal treatment for patients with CKD stage 5 since it increases patient survival and quality of life (QoL).

In 2017, more than 27.000 kidney transplantations were performed in Europe.

According to statistics from the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), between 40,000 and 45,000 subjects were active on the renal transplant waiting list in the EU on 31-Dec-15. Almost 1,700 subjects in EU died during 2015, while on the waiting list.

More than 1/3 of patients waiting for kidney transplantation are sensitized to a varying extent against potential donor tissue. As many as 15% of all patients on the transplantation waiting list are classified as highly sensitized, defined as calculated panel reactive antibodies cPRA ≥ 80% (6% have a cPRA of 80-98% and 8% have a cPRA of 98-100%) (data from Scientific Registry of Transplant Recipients).

Clinical presentation, diagnosis

The target population of Idefirix consists of highly sensitized patients awaiting kidney transplantation, who are highly unlikely to receive a compatible kidney transplant, due to their broad anti-HLA antibody profile. These patients have no compatible living donor.

The antibodies, these patients have, are reactive to the HLA antigens of a potential organ donor, which are referred to as donor-specific antibodies (DSA). Pre-formed DSAs can be caused by the exposure to foreign antigens induced by e.g. during pregnancy, blood transfusions and former organ transplantations. Antibodies against a potential donor can result in a positive cross match test to that donor, which is considered to be a contraindication to transplantation due to the possibility of a hyper acute antibody-mediated rejection (AMR) beginning immediately after reperfusion of the transplant with the worst- case scenario of graft failure and the return to dialysis.

The degree of sensitization is determined by analysing panel-reactive antibodies (PRA) or calculated PRA (cPRA). PRA includes testing of the patient's sera against a panel of 30 to 100 blood donors, while cPRA is a computer-based method to test the patient's antibody profile against > 12,000 potential donors. As many as 15% of all patients on the transplantation waiting list may be classified as highly sensitized, when defined as a cPRA ≥ 80% (6% have a cPRA of 80-98% and 8% have a cPRA of 98-100%).

The probability of finding an HLA-compatible donor for patients with antibodies reacting against a wide range of HLAs is very low. This is true for patients waiting for a deceased donor kidney but also for those considered for living-donor transplantation within a paired donation programme.

Therefore, highly sensitized patients have an extended waiting time for transplantation compared to patients with no or low grade of sensitization. These patients are maintained on dialysis while awaiting an organ offer, which has been shown to have a negative impact on QoL and survival.

Management

Clinical practice in handling highly sensitized patients differs between countries, but there is an unmet medical need regardless of the methods available. In clinical practice, when a kidney from a deceased donor is offered, crossmatch tests are performed against all patients on the waiting list. Most of the highly sensitized patients, who are prioritized in many countries, have a positive crossmatch and are therefore not transplanted. The available organs are offered to less sensitized patients with a negative crossmatch or to non-sensitized patients.

To expand the donor pool for highly sensitized patients, these patients are put on separate acceptable mismatch programmes. However, it is estimated by the Applicant, that for about 35% of the most highly sensitized patients (98- 100% cPRA) no available donor will be found in the EU. In the US, the Kidney Allocation System (KAS) is unable to find a suitable kidney for approximately 3000 patients on the waiting lists, according to the Applicant. Kidney exchange programmes are insufficient for the most highly sensitized patients.

Unfortunately, many sensitized patients become delisted due to comorbidity or die while on dialysis instead of becoming transplanted.

Several approaches are used in current clinical practice to make sensitized patients eligible for transplantation. These techniques aim at removing antibodies, e.g. plasmapheresis or immunoadsorption, often combined with B-cell depleting agents (e.g. rituximab and/or bortezomib), immunomodulatory agents (e.g. intravenous immunoglobulin [IVIg]) or complement blockers (e.g. eculizumab). These treatments require repeated dosing for several weeks to months prior to transplantation and are almost exclusively used for living-donor kidney transplantation since deceased-donor kidney transplantations must take place within hours of donor death.

Therefore, faster and more effective methods are needed to rapidly remove antibodies against a potential donor. Such treatment would address the unmet medical need to convert a positive crossmatch into negative and thereby allow deceased-donor kidney transplantation in highly sensitized patients.

There are no medicinal products explicitly approved for enabling renal transplantation in sensitized patients. According to the Applicant, there are no developments in the area of the proposed indication other than further development of extracorporeal methods and equipment such as plasmapheresis and immunoadsorption.