

Medicinrådets anbefaling vedr. imlifidase til nyretransplantation

*Desensibiliseringsbehandling af yderst
sensibiliserede voksne nyretransplan-
tationspatienter med positiv krydsmatch
overfor en tilgængelig afdød donor*

Annb



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. marts 2023

Ikrafttrædelsesdato 29. marts 2023

Dokumentnummer 167364

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Imlifidase (Idefirix)

Indikation Desensibiliseringsbehandling af yderst sensibiliserede voksne nyretransplantationspatienter med positiv krydsmatch overfor en tilgængelig afdød donor

Lægemiddelfirma Hansa Biopharma

ATC-kode L04AA41

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 12. juli 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 6. september 2022

Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information 24. oktober 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 1. december 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 20. februar 2023

Ansøger har trukket sin ansøgning 22. marts 2023

Medicinerådet tager sagen op af egen drift 29. marts 2023

Rådets anbefaling 29. marts 2023

Sagsbehandlingstid Opgøres ikke (egen drift)

Fagudvalg Fagudvalget vedr. nyretransplantation



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ikke imlifidase til 'desensibiliseringsbehandling af yderst sensibiliserede voksne nyretransplantations-patienter med positiv krydsmatch overfor en tilgængelig afdød donor'. Det er patienter, der har nogle særlige antistoffer i blodet, som gør det meget svært at finde en egnet nyre til dem. Patienterne er derfor i dialysebehandling.

Imlifidase kan midlertidigt sænke antistofniveauet, så en nyretransplantation kan udføres. Medicinerådet kan dog ikke vurdere, hvor længe den transplanterede nyre vil fungere, da datagrundlaget er meget spinkelt. Studierne omfatter desuden patienter, der i dansk klinisk praksis bliver transplanteret uden brug af imlifidase.

Imlifidase er en meget dyr behandling, og i lyset af usikkerheden om langtidseffekten anbefaler Medicinerådet ikke behandlingen til den nuværende pris.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet imlifidase til indikationen: 'desensibiliseringsbehandling af yderst sensibiliserede voksne nyretransplantationspatienter med positiv krydsmatch overfor en tilgængelig afdød donor'. Det er den indikation, som det Europæiske lægemiddelagentur (EMA) godkendte lægemidlet til i 2020. I dansk klinisk praksis bliver disse patienter betegnet som højsensibiliserede patienter. EMA's godkendelse er betinget af, at virksomheden senere fremlægger data fra et 1-årigt post-markedsføringsstudie samt 5-års opfølgingsdata for de patienter, der indgik i de kliniske studier.

Medicinrådets vurdering af imlifidase omfatter lægemidlets effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Hansa Biopharma.

Nyretransplantation

Patienter med kronisk nyresygdom mister gradvist deres nyrefunktion. På et tidspunkt vil nyrefunktionen være så dårlig, at patienten er kandidat til nyretransplantation. Alternativet er dialysebehandling, indtil det er muligt at finde en egnet nyre fra en levende eller afdød donor. Højsensibiliserede patienter har vævstypantistoffer (HLA-antistoffer), der gør, at de meget hurtigt vil afstøde og miste et transplanteret organ. Højsensibiliserede patienter må derfor typisk vente i længere tid på at blive nyretransplanteret end andre patienter, da det er mere vanskeligt at finde et organ, der passer til dem.

Imlifidase (Idelirix)

En intravenøs infusion af imlifidase nedbryder kortvarigt Immunglobulin G (IgG) i blodet. Hermed falder mængden af donorspecifikke antistoffer (DSA) i blodet kortvarigt, så en højsensibiliseret patient kan blive nyretransplanteret. Dosis afhænger af patientens vægt. Til én dosis bruges mellem 1-3 hætteglas. I praksis skal imlifidase ændre en såkaldt krydsmatch-test fra positiv til negativ. Sker det ikke indenfor 24 timer, kan der gives en yderligere dosis af imlifidase. Ifølge det godkendte produktresumé bør imlifidase forbeholdes patienter, som har ringe sandsynlighed for transplantation under systemet for tildeling af tilgængelige nyrer, herunder prioriteringsprogrammer for yderst sensibiliserede patienter. I dansk kontekst vil disse patienter være på Scandiatransplants STAMP venteliste.

Nuværende behandling og mulige kandidater til behandling med imlifidase

Ansøger vurderer, at der i øjeblikket er ca. ■ patienter i Danmark, som er relevante kandidater til behandling med imlifidase, og at der vil tilkomme ca. ■ nye patienter hvert år. I Danmark bliver en del af de højsensibiliserede patienter, som har positivt krydsmatch, allerede transplanteret via Scandiatransplants STAMP venteliste uden behandling med imlifidase. I praksis vurderer Medicinrådet derfor, at den relevante population vil være betydelig mindre, fordi en del af de patienter, der opfylder EMA's indikation, allerede kan transplanteres i dag uden større komplikationer. Det drejer sig om de patienter, som alene har positivt krydsmatch mod donors B-lymfocyt-celler. I



kroppens immunforsvar indgår både B- og T-lymfocyt-celler, men det er T-cellernes angreb på donornyren, som man ikke kan forhindre med den immundæpende medicin, som der er til rådighed i dag. Almindeligvis gennemføres transplantationen, hvis krydsmatch-testen kun er positiv for B-celler.

Forskelle i anvendte krydsmatch-test mellem de kliniske studier og dansk klinisk praksis

Positiv krydsmatch kan måles med forskellige tests. I Danmark anvendes *complement-dependent-cytotoxicity* (CDC)-test i den akutte situation, hvor der er et nyredonortilbud fra en afdød donor. Under normale omstændigheder vil transplantationen ikke blive gennemført, hvis en CDC-krydsmatch test for T-celler (CDC-T) er positiv, da der vil været meget stor risiko for, at patienten afstøder og mister donornyren.

I studierne af imlifidase bliver der anvendt (CDC)-test og/eller flow cytometrisk (FC)-test. FC-test er mere følsom end CDC-test, og en større andel af patienterne vil derfor blive klassificeret som krydsmatch-positive ved brug af en FC-test end ved brug af en CDC-test. I dansk klinisk praksis er imlifidase som udgangspunkt kun en relevant behandling for den subgruppe af højsensibiliserede patienter, som har positivt CDC T-celle-krydsmatch over for en tilgængelig afdød donor, da denne patientgruppe aktuelt ikke har andre effektive behandlingsmuligheder, der kan fjerne antistofferne mod donornyren, og eneste alternativ er dialyse.

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af imlifidase blev undersøgt i fire enkeltarmede kliniske studier med i alt 54 patienter. Det blev undersøgt, hvor effektivt imlifidase er til at reducere mængden af donorspecifikke antistoffer (DSA), samt hvilke bivirkninger og uønskede hændelser relateret til transplantationen (fx afstødning af graften) der opstod. 46 patienter blev transplanteret og fulgt i op til 6 måneder. Kun 3 af de 46 patienter havde et CDC-positivt T-celle-krydsmatch, der, som sagt, er den population, som, Medicinrådets fagudvalg vurderer, ikke har andre relevante muligheder for at blive nyretransplanteret. For godt halvdelen af patienterne forelå der ikke resultater for CDC-testen. Medicinrådet har derfor bedt om data for subgrupper af patienter med positivt CDC- eller FC-T-celle-krydsmatch eller højt niveau af DSA (MFI > 5.000 eller MFI > 8.000).

I ansøgers fortrolige datagrundlag fra februar 2021 indgår 3 års opfølgingsdata for ■ af de 46 transplanterede patienter. Det omfatter data for patientoverlevelse og overlevelse for den transplanterede nyre (graftoverlevelse). Efter 3 år var 3 patienter døde, og ■ patienter havde mistet graften. I disse opfølgingsdata indgår også patienter, som ikke er omfattet af EMA's indikation, da de ikke er højsensibiliserede og/eller potentielt havde en negativ krydsmatch-test før behandling med imlifidase. Livskvalitetsdata var mangelfuldt og kun indsamlet for få af de transplanterede patienter.

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for imlifidase er meget spinkelt til at vurdere langtidseffekten, og resultaterne derfor vil være forbundet med stor usikkerhed. Studiepopulationen omfatter mindre komplicerede patienter sammenlignet med dansk praksis, hvilket vil overestimere effekten på patient- og graftoverlevelse.



Subgruppedata

Ansøger har defineret en subpopulation med 25 patienter, som *highly unlikely transplantable* (HUT-populationen). Altså en mindre gruppe, hvor ansøger vurderer, at det er meget usandsynligt, at patienterne vil blive transplanteret uden brug af imlifidase. Denne subgruppe indgår også i EMA's vurdering og svarer bedre til EMA's indikation. Der er dog kun [redacted] patienter, der havde en bekræftet CDC-test med positivt krydsmatch mod T-celler.

Medicinerådet vurderer derfor, at også HUT-populationen omfatter patienter, der er mindre komplicerede sammenlignet med dansk praksis, med risiko for at overestimere effekten. Samtidig er datagrundlaget for denne subpopulation mere spinkelt, da det omfatter færre patienter, og ekstrapolationerne af langtidseffekten er dermed behæftet med endnu større usikkerhed. Medicinerådet vil på denne baggrund se bort fra data for patientoverlevelse, men vurderer dog, at data for denne subpopulation som udgangspunkt kan anvendes som et rimeligt estimat for graftoverlevelse, idet 3-års graftoverlevelse her er på niveau med de subgrupper, som Medicinerådet har bedt om data for (patienter med positivt CDC- eller FC-T-celle-krydsmatch eller højt niveau af DSA).

Efter transplantationen var der en høj forekomst af afstødningsepisoder. Det gjaldt både såkaldte antistofmedierede og cellemedierede afstødninger (AMR og CMR).

Afstødningsepisoder var mere udtalte i både HUT-populationen [redacted] og subgruppen af patienter, som havde positivt CDC eller FC T-celle-krydsmatch inden behandlingen med imlifidase [redacted]. For patienter med positivt CDC T-celle-krydsmatch havde [redacted]

[redacted].

[redacted]. Den absolutte forekomst af disse hændelser er dog usikker grundet et meget begrænset datagrundlag.

Bivirkninger til behandlingen med imlifidase var hyppigst infusionsrelaterede bivirkninger og infektioner.

Kriterier for anvendelse af imlifidase

Relevante kandidater til behandlingen med imlifidase i dansk klinisk praksis er højsensibiliserede patienter med positivt CDC-T-celle krydsmatch mod et organ fra en afdød donor, da disse patienter aktuelt ikke har andre effektive behandlingsmuligheder, der kan fjerne antistofferne mod donornyren, så patienten kan blive transplanteret. EMA anfører dog, at der kun er ringe erfaring med imlifidase til disse patienter, men de få data, der er, tyder på en stor risiko for alvorlige afstødningsepisoder. Medicinerådet vurderer derfor, at det vil være for risikabelt at transplantere denne patientgruppe. Medicinerådet vurderer dog, at imlifidase kunne være relevant hos en meget lille gruppe af højsensibiliserede patienter med donorspecifikke antistoffer (DSA) (høj *mean fluorescence intensity* (MFI) mellem 5.000-10.000) og transplantability-score < 0,2, hvor patienten har ventet mere end 3 år på en donornyre, og hvor muligheder for at lave lokale tilpasninger til patienten er udtømte. En transplantability-score < 0,2 betyder i praksis, at patienten vil modtage ét donortilbud per år.



Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en Markov-model. Formålet er at estimere omkostningseffektiviteten for patienter, der behandles med imlifidase og nyretransplanteres, sammenlignet med patienter, der forbliver i dialysebehandling. Resultater for graftoverlevelse og afstødningsepisoder (AMR og CMR) er baseret på de kliniske studiedata for HUT-populationen (25 patienter). Analysen anvender en tidshorisont på 57 år.

Da Medicinerådet vurderer, at de kliniske data for patientoverlevelse i imlifidase-studierne ikke kan anvendes til at godtgøre, om der er en mulig overlevelsesegevinst, er der i modellen antaget, at patientoverlevelse for højsensibiliserede transplanterede ikke adskiller sig fra patienter, der forbliver i dialyse. Patientoverlevelse for begge patientgrupper er estimeret ud fra et europæisk registerstudie.

Da der således ikke regnes med forskelle i patientoverlevelse, vil en forskel i QALY udelukkende være drevet af forskel i livskvalitet.

Livskvalitet er estimeret ved EQ5D-3L-data fra et britisk studie, der undersøgte livskvalitet blandt begge patientgrupper, da livskvalitetsdata fra de kliniske studier af imlifidase var for mangelfuldt.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse indikerer, at meromkostningerne ved ibrugtagning af imlifidase er ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1.

Tabel 1. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Imlifidase	Dialyse	Forskel
Lægemedielomkostninger (DKK)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger (DKK)	2.623.848	3.467.155	-843.307
Patientomkostninger (DKK)	975.953	1.628.670	-652.717
Totale omkostninger (DKK)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	13,26	13,26	0,00
Totale QALY	7,68	6,16	1,52
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: Ikke relevant		
	Beregnet med SAIP: Ikke relevant		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 762.162		



Imlifidase	Dialyse	Forskel
Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

Der er betydelige usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.

Først og fremmest er der betydelig usikkerhed om, hvor mange hætteglas af imlifidase det vil være nødvendigt at anvende i forbindelse med en transplantation i dansk klinisk praksis. Medicinrådets hovedanalyse tager udgangspunkt i det antal hætteglas, der gennemsnitligt blev anvendt i de kliniske studier, men givet at der vil være tale om meget få patienter, som imlifidase potentielt kan blive anvendt til i dansk klinisk praksis, kan variationen i det nødvendige antal hætteglas være helt tilfældig og variere med en faktor 6. Behandling med det maksimale antal hætteglas (6) resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK, mens behandling med det minimale antal hætteglas (1) resulterer i en [REDACTED].

Opfølgningstiden i studiet er for kort til at kunne udtale sig sikkert om graftoverlevelsen hos de pågældende patienter, og dermed hvor mange og hvor hurtigt patienterne ender tilbage i dialysebehandling med flere omkostninger og forringet livskvalitet til følge. En følsomhedsanalyse, der antager en kortere median graftoverlevelse på 6 år i stedet for 9 år, øger ICER'en til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY

Ligeledes er det usikkert, hvor mange af patienterne i dialysearmen der vil få mulighed for transplantation, ved at et forligeligt organ bliver tilgængeligt, idet en del af de patienter, der indgår i det kliniske datagrundlag, vil kunne blive transplanteret i dansk klinisk praksis, uden der er behov for brug af imlifidase. En følsomhedsanalyse, der antager, at 20 % af patienter i dialysearmen kan blive transplanteret fremfor 4 %, resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

De anvendte nytteværdier og fordelingen i dialysemodaliteter har også betydning for analysens resultat og er associeret med en vis usikkerhed. Et alternativt studie, der estimerer højere nytteværdier for både transplanterede- og dialysepatienter, øger således ICER'en til [REDACTED] DKK pr. QALY. Denne følsomhedsanalyse bør indgå i beslutningsgrundlaget sammen med hovedanalysen, da der foreligger en række argumenter for, at nytteværdierne fra dette studie er ligeså passende at anvende, som de der er anvendt i hovedanalysen.

Ændrer man i andelen af patienter, der modtager hæmodialyse i hjemmet fremfor på behandlingscenter til fx det halve, bliver omkostningseffektiviteten af imlifidase [REDACTED] (bemærk, at denne analyse kun leder til en ændring af omkostninger og ikke QALY-gevinst, da modellen på livskvalitetssiden ikke tager højde for, hvorvidt patienten får dialysebehandling på center eller i hjemmet).

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at der vil være ca. [REDACTED] årligt, hvor imlifidase kunne blive en relevant behandling. Budgetkonsekvenserne er derfor ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED]. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Nyretransplantation.....	13
1.3	Imlifidase (Idefirix)	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier af imlifidase	17
2.2.1	Studie 14	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
2.3.1	Population.....	22
2.3.2	Intervention	26
2.3.3	Komparator	26
2.3.4	Effektmål.....	27
2.4	Sammenligning af effekt	28
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	28
2.4.2	Oversigt over effektestimater	28
2.4.3	DSA.....	29
2.4.4	Nyrefunktion	30
2.4.5	Patientoverlevelse	31
2.4.6	Graft-overlevelse	35
2.4.7	Transplantationsrelaterede komplikationer	37
2.4.8	Livskvalitet	40
2.5	Sammenligning af sikkerhed	41
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	42
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	43
3.1	Analyseperspektiv.....	43
3.2	Model.....	44
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	46
3.4	Omkostninger	47
3.4.1	Lægemedielomkostninger	47
3.4.2	Hospitalsomkostninger	50
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	53
3.4.4	Patientomkostninger	54
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	54
3.6	Resultater.....	55
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	55
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	56
4.	Budgetkonsekvenser	61



4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	61
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	62
5.	Diskussion	63
6.	Referencer	65
7.	Sammensætning af fagudvalg	67
8.	Versionslog	68
9.	Bilag	69
9.1	Kliniske studier af imlifidase	69
9.1.1	Studie 02	69
9.1.2	Studie 03	70
9.1.3	Studie 04	71
9.1.4	Studie 06	71
9.1.5	Interimdata fra studie 14 publiceret af Kjellmann 2021	72

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 67.



Begreber og forkortelser

ADA:	<i>Anti-drug antibody</i>
AE:	<i>Adverse event</i>
AIC:	<i>Akaike information criterion</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
AMR:	Antistofmedierede afstødninger
APD:	<i>Automated peritoneal dialysis</i>
BIC:	<i>Bayesian information criterion</i>
CAPD:	Kontinuerlig ambulant peritoneldialyse
CDC-test:	<i>Complement-dependent cytotoxicity test</i>
CI:	Konfidensinterval
cPRA:	<i>Calculated panel-reactive antibodies</i>
DRG:	Diagnose relaterede grupper
DSA:	Donerspecifikke antistoffer
ECG:	Electrocardiogram
eGFR:	Estimeret glomerular filtrationsrate
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FACS:	<i>Fluorescence-activated cell sorting</i>
FAS:	<i>Full analysis set</i>
FC:	<i>Flow cytometric test</i>
HD:	Hæmodialyse
HLA:	Human leukocyt antigen
HR:	<i>Hazard ratio</i>



HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
HUT:	<i>Highly sensitized, unlikely to be transplanted</i>
ICER:	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
IgG	Immunoglobulin G
ITT:	<i>Intention to treat</i>
IQR:	<i>Interquartile range</i>
KDQOL-SF:	<i>Kidney disease quality of life-short form</i>
LAMP:	<i>Local acceptable mismatch program</i>
MFI:	<i>Median fluorescence intensities</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OWSA:	<i>One-way sensitivity analyses</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PD:	Peritoneal dialyse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PRA:	Panel-reaktive antistoffer
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAB:	<i>Single antigen beads</i>
SAE:	Alvorlige bivirkninger (<i>Serious adverse event</i>)
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standardafvigelse
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
SPC:	<i>Summary of product characteristics</i>
STAMP:	<i>Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program</i>
TEAE:	Behandlingsrelaterede bivirkninger (<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet imlifidase til 'desensibiliseringsbehandling af yderst sensibiliserede voksne nyretransplantationspatienter med positiv krydsmatch overfor en tilgængelig afdød donor'.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og er baseret på dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Hansa Biopharma.

I Danmark vil en del af de patienter, som opfylder EMA's indikation (positivt CDC-test krydsmatch mod B-celler, men ikke T-celler), dog blive transplanteret alligevel. I dansk klinisk praksis er imlifidase derfor kun en relevant behandling for en mindre subgruppe.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyretransplantation og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Nyretransplantation

Patienter med kronisk nyresygdom mister gradvist deres nyrefunktion. Hvis eGFR falder til under 15 %, har patienten behov for dialyse eller nyretransplantation.

Nyretransplantation forbedrer generelt overlevelsen og livskvaliteten for patienterne sammenlignet med fortsat dialyse.

Højsensibiliserede patienter har antistoffer imod human leukocyt antigen (HLA) vævstypeantigener. Disse antistoffer vil reagere med HLA-antigener på donororganet (donorspecifikke antistoffer (DSA)) med risiko for antistofmedierede afstødninger (AMR) af donororganet. Højsensibiliserede patienter har derfor en lavere sandsynlighed for at blive transplanteret, da det er mere vanskeligt at finde et organ, der passer til dem.

Behandling med imlifidase er en ny mulighed for, at højsensibiliserede patienter kan blive transplanteret med en nyre fra en afdød donor, som ellers ikke vil passe til dem. Ansøger vurderer, at der i øjeblikket er ca. 10 patienter i Danmark, som er relevante kandidater til behandling med imlifidase, og der vil tilkomme ca. 5 nye patienter hvert år.

1.3 Imlifidase (Idefirix)

Imlifidase (Idefirix) er en cystein protease, der nedbryder humant immunoglobulin G og dermed hurtigt og midlertidigt reducerer mængden af anti-HLA-antistoffer mod donororganet. Lægemidlet har været på markedet i Danmark siden oktober 2020, men er endnu ikke taget rutinemæssigt i brug i dansk klinisk praksis.



Indikation

Den godkendte indikation iht. EMA's produktresumé er 'desensibiliseringsbehandling af yderst sensibiliserede voksne nyretransplantationspatienter med positiv krydsmatch overfor en tilgængelig afdød donor'. Imlifidase bør forbeholdes patienter, som har ringe sandsynlighed for transplantation under systemet for tildeling af tilgængelige nyre, herunder prioriteringsprogrammer for yderst sensibiliserede patienter.

Det fremgår dog af produktresuméet, at der kun er ringe erfaring med patienter med bekræftet positiv T-celle-CDC-krydsmatchtest før behandling med imlifidase [1]. Det er den test, der anvendes i Danmark, og som er afgørende for, om transplantationen bliver igangsat.

Dosering

Den anbefalede dosis er 0,25 mg/kg givet indenfor 24 timer inden transplantation. En pakning med 2 stk. infusionskoncentrat á 11 mg dækker én behandling af én patient, som vejer op til 88 kg. Hvis 1. dosis ikke er tilstrækkelig til krydsmatchkonvertering, kan yderligere en dosis gives inden for 24 timer efter første dosis. Den potentielle indvirkning af anti-implifidase-antistoffer på denne opfølgingsdosis forventes ifølge produktresuméet at være ubetydelig, da der endnu ikke er produceret antistoffer som reaktion på 1. dosis [1]. Behandlingen med imlifidase kan derimod ikke gentages ved en ny nyretransplantation senere i livet pga. immunogenicitet, og det er derfor meget lidt sandsynligt, at patienterne senere vil blive re-transplanteret [2].

Interaktioner

Da imlifidase spalter IgG, kan det inaktivere IgG-baserede lægemidler som rituximab eller intravenøst administreret immunglobulin. Samtidigt kan intravenøs immunglobulin indeholde neutraliserende antistoffer, der kan inaktivere imlifidase.

1.4 Nuværende behandling

Der er ikke aktuelt andre effektive behandlinger til at fjerne anti-HLA-antistoffer mod en afdød donor hos højsensibiliserede patienter med positivt krydsmatch mod en afdød donor [3]. Ved tilbud om organ fra en levende donor er det muligt at fjerne en del af antistofferne med plasmaferese. Dette kan tage uger til måneder og er derfor i praksis kun muligt for de patienter, der har en levende donor, da tidspunktet for transplantation kan tilpasses hermed.

Positivt krydsmatch kan måles med forskellige metoder. I studierne af imlifidase bliver også anvendt en flow cytometrisk-test (FC), som er mere følsom end CDC, og en større andel af patienterne vil derfor blive klassificeret som krydsmatch-positive ved denne test.

Der er ikke en lineær sammenhæng mellem den vurdering af patientens immunisering, som bedømmes ved reaktivitet mod oprensede vævstype-antigener og udtrykkes som "mean fluorescence intensity" (MFI) og krydsmatch vurderet ved CDC eller FC.



De vævstypeantigener, som svarer til vævstype-uforliget mellem donor og recipient, er i denne sammenhæng mest interessante, og patientens immunisering mod netop dem betegnes som donor-specifikke antistoffer (DSA).

Erfaringsmæssigt bliver en FC-krydsmatch test dog positiv ved en MFI for DSA omkring 5.000, mens CDC-krydsmatch test oftest først findes positiv med sera, hvor MFI for DSA har en reaktivitet over 8.000 til 10.000.

I Danmark anvendes CDC-test i den akutte situation, hvor der er et nyredonortilbud fra en afdød donor. Under normale omstændigheder vil transplantationen ikke blive gennemført, hvis et CDC-krydsmatch for T-celler (CDC-T) er positivt, da det medfører en for høj risiko for, at donornyren bliver afstødt hyperakut, og dermed ikke kan reddes. Almindeligvis gennemføres transplantationen, hvis der kun er positivt krydsmatch for B-celler, da det tolkes som en tilstand med lav immunologisk risiko for akut afstødning. Såfremt der opstår akut afstødning, kan det behandles med eksisterende immundæmpende medicin

Højsensibiliserede patienter med positivt T-celle krydsmatch mod et organ fra en afdød donor har aktuelt ikke andre effektive behandlingsmuligheder, der kan fjerne antistofferne mod donornyren, så patienten kan blive transplanteret. Alternativet er derfor dialyse.

Dialyse udføres som hæmodialyse (HD) eller peritoneal dialyse (PD). I Danmark er HD det mest anvendte (80 %) og kan gives på hospitalet eller hjemme (HHD) [4]. Alle dialyseformer kan give komplikationer som hjertekarsygdom, anæmi, amyloidose og infektioner (ved PD fx peritonitis).

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Imlifidase (nyretransplanterede)

Den systematiske litteratursøgning for imlifidase resulterede i 4 ukontrollerede kliniske studier (studie 02, 03, 04 og 06) med en opfølgningstid op til 6 måneder. De poolede data fra disse fire studier anvendes til at vurdere den kliniske effekt og sikkerhed af imlifidase. En oversigt over de kliniske studier er vist i Tabel 2. En detaljeret gennemgang findes i bilag 1. I alt er 54 patienter blevet eksponeret for imlifidase. Heraf er 46 transplanteret.

Patienter fra de fire kliniske studier overgik efterfølgende til et 5-årigt opfølgningsstudie (studie 14). 3-års data fra dette studie er publiceret i 2021 af Kjelmann et al. [5]. Ansøger har leveret upublicerede data fra dette studie med et senere data cut-off, som vil blive anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse til at ekstrapolere graft-overlevelse og patientoverlevelse for patienter, der nyretransplanteres efter behandling med imlifidase.

**Dialyse**

Til brug for den sundhedsøkonomiske model har ansøger udført en systematisk litteratursøgning efter studier, der undersøger langtidsoverlevelse for patienter i dialyse. Disse data beskrives i afsnit 3.

Livskvalitet

Ansøger har søgt systematisk efter studier, der kan belyse forskelle i livskvalitet hos hhv. nyretransplanterede patienter og patienter i dialyse. Disse data beskrives ligeledes i afsnit 3.



2.2 Kliniske studier af imlifidase

Tabel 2. Oversigt over studie 02, 03, 04, 06 og studie 14

Reference	Studiedesign	Intervention	Population	Effekt mål
Studie 02 (n=8) Lorant et al. 2018 [6] 13-HMedldeS-02 NCT02224820	Ukontrolleret fase 2 dosis-studie udført i Sverige. Krydsmatch-test blev udført med væv fra raske bloddonorer. (Transplantation var ikke formålet, men kunne gennemføres, hvis patienten blev tilbudt en donornyre, mens studiet pågik). Opfølgningstid: 56 dage	Imlifidase 0,12 og 0,25 mg/kg IV over 15 min. Evt. gentaget indenfor 48 timer	8 patienter i dialyse eller venteliste til transplantation med mindst to HLA-antistoffer, hvor mindst en var 3.000 MFI (Median Fluorescence Intensities) eller mere.	Krydsmatchkonvertering Farmakokinetik
Studie 03 (n=10) Jordan 2017 [2] 13-HMedldeS-03 NCT02475551	Ukontrolleret fase 1/2 dosis-studie udført i Sverige og USA. Her var de 10 patienter fra Sverige. Opfølgningstid: 180 dage.	Imlifidase 0,25 eller 0,5 mg/kg IV over 15 min.	10 patienter i dialyse og/eller venteliste til transplantation med mindst to HLA-antistoffer, hvor mindst en var 3.000 MFI (Median Fluorescence Intensities) eller mere.	Sikkerhedsparametre HLA-antistofniveau acceptabelt for transplantation (MFI < 1100 indenfor 24 timer målt med SAB-test) Nyrefunktion Afstødning
Studie 04 (n=17) Jordan 2017 [2] 14-HMedldeS-04 NCT02475551	Ukontrolleret fase 1/2 dosis-studie udført i Sverige og USA. Her 17 patienter fra USA. Data for 14 patienter publiceret af Jordan 2017. Opfølgningstid: 180 dage.	USA: Imlifidase 0,24 mg/kg IV over 15 min. Mulighed for yderligere én dosis. Sverige 0,25-0,5 mg.	17 patienter i dialyse og/eller venteliste til transplantation med tidligere positivt krydsmatch mod en afdød donor, der har forhindret tidligere transplantation.	DSA's før og efter transplantation Afstødninger Nyrefunktion



Reference	Studiedesign	Intervention	Population	Effektmål
Studie 06 (n=19) Jordan 2021 [7] og Lonze 2018 [8] 15-HMedIdeS-06 NCT02790437	Ukontrolleret fase 2 studie udført på 5 centre i USA, Sverige og Frankrig. Opfølgningstid: 180 dage.	Imlifidase 0,25 mg/kg. Mulighed for en yderligere dosis indenfor 2 dage, hvis negativt krydsmatch ikke blev opnået efter 1. dosis.	19 patienter med positivt krydsmatch imod en tilgængelig levende eller afdød donor. Kriterier er forskellige mellem de tre lande.	Krydsmatch konvertering Nyrefunktion Bivirkninger
Studie 14 (n=37/39) Kjellman 2021 [5] 17-HMedIdeS-14 NCT03611621	Ukontrolleret opfølgningsstudie med patienter fra de tidligere kliniske studier udført på 5 centre i USA, Sverige og Frankrig. Opfølgningstid: 5 år.	(Se de enkelte kliniske studier).	46 transplanterede patienter. Kjellmann et al. rapporterer interimdata for de 39 patienter med positivt krydsmatch fra studie 02, 03, 04 og 06. Ansøger inkluderer 37 af de 46 patienter fra studie 02, 03, 04 og 06.	Graft overlevelse Patientoverlevelse Nyrefunktion DSA-niveauer Antidrug antibodies (ADA) AMR Livskvalitet



Tabel 3 viser baselinekarakteristika for de 37 transplanterede patienter

Tabel 3. Baselinekarakteristika for 37 patienter fra studie 02, 03, 04 og 06. Data on file.

		Studie 02	Studie 03	Studie 04	Studie 06	Total
Antal patienter:						
Imlifidase anvendt:		■	■	■	■	■
Transplanteret:		■	■	■	■	■
Data oplyst for:		■	■	■	■	■
Køn	Kvinde, n (%)	■	■	■	■	■
	Mand, n (%)	■	■	■	■	■
Alder	Middel (SD)	■	■	■	■	■
	Median		■	■	■	■
	Interval		■	■	■	■
Vægt	Middel (SD)	■	■	■	■	■
	Median		■	■	■	■
	Interval		■	■	■	■
BMI	Middel (SD)	■	■	■	■	■
	Median		■	■	■	■
	Interval		■	■	■	■

SD=standardafvigelsen.

Patienterne var i gennemsnit ■ (range 23-73) med nogenlunde ligelig kønsfordeling og en gennemsnitsvægt på ■. Patienterne i studie 04 havde højere panelreaktive antistofniveauer (96 vs. 81 %) sammenlignet med patienterne i studie 03.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	46 patienter fra studie 14, som stammer fra 4 oprindelige kliniske studier. █████ indgår i analysen af effekt (3 mistet graft, 2 afslog at deltage i opfølgingsstudiet, 4 kunne ikke kontaktes.	Her indgår også patienter, som ikke er højsensibiliserede og patienter med negativt krydsmatch. Kun ca. halvdelen af patienterne er undersøgt med CDC-test, og meget få █████ af disse patienter har positivt CDC T-celle-krydsmatch, som er den relevante population i dansk klinisk praksis.	Ikke anvendt i sundhedsøkonomisk analyse.
Subpopulationer	25 højsensibiliserede patienter med positivt krydsmatch mod afdød donor, hvor ansøger vurderer, at transplantation er usandsynlig (HUT).	Kun █████ patienter er undersøgt med CDC-test. Heraf er █████ patienter med positivt CDC T-celle-krydsmatch, som er den relevante population i dansk klinisk praksis.	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse.
Intervention	Imlifidase 0,25-0,5 mg/kg som engangsdosis eller 0,25 mg/kg med mulighed for en yderligere dosis indenfor 24 timer efter 1. dosis.	Iht. produktresumé er dosis 0,25 mg/kg med mulighed for en yderligere dosis indenfor 24 timer efter 1. dosis.	Dosis fra imlifidase-studierne anvendt.
Komparator	Ingen (patienterne forsætter i dialyse).	Svarer til dansk praksis. Dog vil en del af patienterne i studiepopulationen blive transplanteret i dansk praksis uden brug af imlifidase.	BSC (HD/PD). En følsomhedsanalyse vil tage højde for, at flere patienter vil blive transplanteret alligevel.
Effektmål	Graftoverlevelse Patientoverlevelse AMR Bivirkninger	Alle afstødninger (både AMR og CMR) skal indgå i vurderingen.	Graftoverlevelse Patientoverlevelse AMR Bivirkninger



2.3.1 Population

Ansøger foreslår, at mulige kandidater til imlifidase er højsensibiliserede patienter med kronisk nyresygdom defineret som patienter med panel-reaktive antistoffer (PRA) ≥ 80 %. Patienterne skal være egnede for inklusion i STAMP/LAMP og have HLA-antistoffer, der gør det usandsynligt at modtage et kompatibelt donororgan pga. positivt krydsmatch.

Kriterier for inklusion i STAMP/LAMP er en transplantability-score ≤ 2 % og en ABO-kompatibilitet ≤ 3 % [9]. Det betyder, at patientens immunisering mod HLA skal være så bred, at man kan anvende færre end 2 % af donorer med patientens egen ABO-type, og færre end 3 % af de donorer, der har enten samme ABO-type eller kompatible ABO-typer (fx blodtype 0 donor til en blodtype A modtager). En patient, der er blodtype AB, vil kunne modtage organer fra alle donorer, mens en blodtype 0 patient kun kan modtage organer fra 0 donorer.

Data fra STAMP fra 2021 viste, at den gennemsnitlige ventetid på nyretransplantation for højsensibiliserede patienter (PRA ≥ 80 %) var ca. 2 år (736 dage), mens ventetiden for patienter, som ikke var højsensibiliserede, var ca. 1 år (369 dage) [10].

Ansøger har inkluderet 46 patienter fra de kliniske studier i den fulde patientpopulation. Heraf indgår ■ i analyserne af graftoverlevelse og patientoverlevelse. Denne patientpopulation omfatter dog potentielt også patienter med negativt krydsmatch (7 ud af 46 patienter), og patienter, som har modtaget et organ fra en levende donor (5 ud af 46 patienter), og er således bredere end den population, som imlifidase er godkendt til. Tabellen viser, hvor mange patienter der havde positivt krydsmatch på flowcytometrisk (FC)-test og CDC-test mod hhv. B-celler og T-celler.



Table 5. Krydsmatch før imlifidase for 46 transplanterede patienter [11]

N=46						
Krydsmatch-test	T-celle krydsmatch n (%)					
		Negativ	Positiv	Mangler	Total	
FC- krydsmatch	B-celle krydsmatch n (%)	Negativ	7 (15.2 %)	2 (4.3 %)	-	9 (19.6 %)
		Positiv	22 (47.8 %)	14 (30.4 %)	-	36 (78.3 %)
		Mangler	-	1 (2.2 %)	-	1 (2.2 %)
CDC- krydsmatch	B-celle krydsmatch n (%)	Negativ	11 (23.9 %)*	-	-	11 (23.9 %)
		Positiv	7 (15.2 %)	3 (6.5 %)	-	10 (21.7 %)
		Mangler	2 (4.3 %)	-	23 (50.0 %)	25 (54.3 %)

*Patienter med negativt CDC krydsmatch mod både B- og T-celler transplanteres rutinemæssigt i dag.

Subpopulation

Ansøger har også leveret en posthoc-analyse for 25 patienter, som ansøger har defineret som *patients who are unlikely to be transplanted (HUT)*. Den såkaldte HUT-population er defineret som patienter med kalkulerede panelreaktive antistoffer (cPRA) ≥ 95 % og positivt krydsmatch mod organ fra en afdød donor og stemmer dermed overens med den godkendte EMA-indikation. Positivt krydsmatch omfatter patienter, der enten er B-celle eller T-celle-positive eller begge dele, og hvor resultater er målt med enten CDC- eller FC-test.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet bemærker, at det er vanskeligt at følge patientflowet fra de kliniske studier til opfølgingsstudiet, samt hvilke patienter der indgår i opgørelsen på de forskellige tidspunkter i opfølgingsstudiet. Herunder hvor mange af de tilbageværende patienter der reelt afspejler en dansk klinik praksispopulation. Det har dog ikke været muligt at få en samlet oversigt over patientflowet fra ansøger.

I forsøg på at indkredse en population af højsensibiliserede patienter, som afspejler en relevant population i dansk klinisk praksis, der er meget risikabel at transplantere, har Medicinrådet bedt ansøger om resultater for yderligere tre subpopulationer:

- Patienter med positivt T-celle-krydsmatch målt med enten CDC- eller FC-test
- Patienter med DSA MFI > 8.000
- Patienter med DSA MFI > 5.000.



Ansøgers fulde population

Medicinerådet bemærker, at ansøgers fulde population af 37 patienter ser ud til at omfatte en del patienter, som ikke kan betegnes som højsensibiliserede, og som normalt ville blive transplanteret uden brug af imlifidase (se senere i afsnit 2.4.3). Herudover havde 7 af de i alt 46 transplanterede patienter (15 %) et negativt krydsmatch forud for behandlingen med imlifidase, og 5 af patienterne havde modtaget et organ fra en levende donor. Disse er ikke eksplicit ekskluderet fra ansøgers fulde population.

Medicinerådet bemærker, at en stor del af patienterne i studiepopulationen ikke ville være at betragte som højsensibiliserede og HUT (*highly unlikely to be transplanted*) i en dansk klinisk kontekst, hvor negativ CDC-krydsmatch er afgørende for transplantabiliteten, og hvor DSA MFI indgår i risikovurderingen af en given transplantation.

CDCXM er *gold standard* i Danmark, når klinikerne i den akutte situation (med nyredonortilbud fra afdød donor) skal afgøre, om et krydsmatch er positivt eller negativt (analysetid 2 timer). Under normale omstændigheder vil transplantationen ikke blive gennemført, hvis et CDC-krydsmatch for T-celler (CDC-T) er positivt, da det er for immunologisk risikabelt. Transplantation kan almindeligvis gennemføres ved at intensivere behandlingen med immundæmpende medicin, hvis der kun er positivt krydsmatch for B-celler.

Kun 17 patienter havde et bekræftet positivt T-celle krydsmatch vurderet med CDC eller den mere højfølsomme FC-test. Heraf 16 bekræftet på FC-test og kun 1 patient bekræftet på CDC-test (1 er bekræftet T-celle-positive på begge test, og resultatet for FC-test mangler for 1 patient). De 16 patienter er den population, som i dag ikke vil blive transplanteret i dansk klinisk praksis. For godt halvdelen (8/16 patienter) forelå dog ikke resultat af CDC-test.

Medicinerådet vurderer derfor, at den fulde patientpopulation hverken afspejler den EMA-godkendte indikation (yderst sensibiliserede patienter med positivt krydsmatch mod en afdød donor) eller den relevante population i dansk klinisk praksis og vil derfor ikke anvende denne til vurdering af overlevelse og graftoverlevelse.

Ansøgers HUT-population

Ansøgers subgruppeanalyse for den såkaldte HUT-population omfatter 25 patienter, som har et positivt krydsmatch mod B- eller T-celler fra en afdød donor målt med enten CDC- eller FC-test. Heri indgår 12 patienter med et bekræftet positivt T-celle-krydsmatch vurderet med CDC- eller FC-test. For CDC-test alene er kun 2 patienter bekræftet T-celle-positive (relevante for dansk klinisk praksis). 6 er bekræftet T-celle-negative (ikke relevante kandidater for imlifidase i dansk klinisk praksis). For de sidste 17 (68 %) mangler der resultater for CDC-test.

Medicinerådet vurderer derfor, at ansøgers HUT-population bedre afspejler den godkendte indikation, men den afspejler ikke den relevante population i dansk klinisk praksis, da en del af disse patienter i dag bliver transplanteret uden brug af imlifidase.



Patienter med positivt T-celle krydsmatch målt med enten CDC- eller FC-test

Denne subpopulation omfatter ■ patienter, hvor ■ patienter var bekræftet FC T-celle-positive og kun ■ patienter bekræftet CDC T-celle-positive. ■ er bekræftet CDC T-celle-negative (og dermed ikke relevante kandidater for imlifidase i danske klinisk praksis). For de sidste ■ forelå der ikke resultat for CDC-test.

Medicinerådet vurderer derfor, at denne population heller ikke afspejler den relevante population i dansk klinisk praksis. Det relevante patientgrundlag udgøres reelt kun af ■ patienter.

Patienter med MFI > 8.000

Denne subpopulation omfatter ■ patienter. Her er ■ patienter med bekræftet positivt T-celle CDC-krydsmatch. ■ er bekræftet T-celle-negative (og dermed ikke relevante kandidater for imlifidase i danske klinisk praksis). For de sidste ■ mangler der data for CDC-test.

Medicinerådet vurderer derfor, at denne population heller ikke afspejler den relevante population i dansk klinisk praksis.

Patienter med MFI > 5.000

Denne subpopulation omfatter ■ patienter. Her er de ■ patienter med bekræftet positivt T-celle CDC-krydsmatch. ■ er bekræftet T-celle-negative (og dermed ikke relevante kandidater for imlifidase i danske klinisk praksis). For de sidste ■ mangler der data for CDC-test.

Medicinerådet vurderer derfor, at denne population heller ikke afspejler den relevante population i dansk klinisk praksis.

Konklusion

Medicinerådet vurderer, at data for den fulde population ikke kan anvendes til at vurdere graftoverlevelse og patientoverlevelse, da populationen er bredere end både den godkendte indikation og den relevante population i dansk klinisk praksis med stor risiko for at overestimere effekten. Desuden er datagrundlaget i opfølgingsstudiet sparsomt i forhold til at udtale sig om langtidseffekten.

Medicinerådet vurderer, at subgruppedata for HUT-populationen bedre afspejler den godkendte indikation, men dette datagrundlag er endnu mere sparsomt og afspejler fortsat ikke den relevante population i dansk klinisk praksis.

Datagrundlaget for de øvrige subpopulationer, som Medicinerådet har anmodet om, er om muligt endnu mere sparsomt og giver således intet grundlag for at udtale sig om graftoverlevelse og patientoverlevelse.

I den kliniske gennemgang vil Medicinerådet som udgangspunkt forholde sig til de data, der er forelagt for både den fulde population og de subgrupper, som Medicinerådet har bedt om data for. I den sundhedsøkonomiske analyse vil Medicinerådet tage udgangspunkt i de data, der foreligger for ansøgers HUT-population, da det på baggrund



af de sparsomme datagrundlag ikke giver mening at bede ansøger fremsende analyser for de øvrige subpopulationer.

2.3.2 Intervention

Imlifidase administreres IV i en dosis på 0,25 mg/kg givet indenfor 24 timer inden transplantation. Hvis 1. dosis ikke er tilstrækkelig til krydsmatchkonvertering, kan yderligere en dosis gives inden for 24 timer efter første dosis.

Ansøger antager på baggrund af køn- og aldersfordelingen i de kliniske studier, at [REDACTED] af patienterne vejer mellem 44-88 kg og derfor har behov for 2 hætteglas. [REDACTED] vejer under 44 kg og kræver kun et hætteglas. [REDACTED] vejer mere end 88 kg og kræver derfor 3 hætteglas.

Herudover vurderer ansøger, at [REDACTED] af patienterne har behov for 2. dosis for at opnå et negativt krydsmatch, hvilket fordobler forbruget af hætteglas for disse patienter.

Patienterne i det ene kliniske studie (studie 06) har, udover imlifidase, også modtaget behandling med rituximab og plasmaferese i forbindelse med transplantationen.

Medicinerådets vurdering af intervention

Der er meget stor usikkerhed om, hvor mange danske patienter der har brug for hhv. 1, 2 og 3 hætteglas eller 2. dosis, idet det formentlig er meget få patienter, som vil være kandidater til behandlingen i dansk klinisk praksis, og der er meget stor usikkerhed om, hvorvidt patientpopulationen i de kliniske studier afspejler disse. Alle trin skal være udført indenfor 24 timer efter, nyren er udtaget fra den afdøde donor.

2.3.3 Komparator

Ansøgers præmis er, at der er tale om en gruppe patienter, som ikke har mulighed for at blive nyretransplanteret uden behandling af imlifidase, da der aktuelt ikke findes et andet behandlingsalternativ til højsensibiliserede patienter, der står på en prioriteret venteliste til et organ fra en afdød donor. Ansøger har derfor ikke udført en sammenlignende analyse af den kliniske effekt.

I den sundhedsøkonomiske analyse sammenligner ansøger data fra studierne af imlifidase med registerdata for overlevelse og livskvalitet for patienter i dialyse. Ansøger antager, at det er usandsynligt, at de patienter, der indgår i studiepopulationen, senere vil blive nyretransplanteret uden brug af imlifidase.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at det er sandsynligt, at mange højsensibiliserede patienter vil blive transplanteret indenfor for en rimelig tidshorisont via de eksisterende prioriteringsprogrammer STAMP og LAMP. Det scenarie vil Medicinerådet senere tage højde for i en følsomhedsanalyse. Der vil dog være en meget lille population tilbage, som må vente 3 år eller længere.



2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for i alt 54 patienter, som er blevet eksponeret for imlifidase i fire kliniske studier. Heri indgår 6 måneders data for 46 transplanterede patienter og opfølgingsdata for 37 patienter, som indgik i opfølgingsstudiet:

Effektdata (op til 46 transplanterede patienter):

- DSA ved baseline, 24 timer og dag 180
- Nyrefunktion (eGFR) for patienter med graftfunktion ved baseline, dag 7, 21, 90, 180, 1, 2 og 3 år
- Patienter med forsinket graftfunktion
- Graftoverlevelse
- Patientoverlevelse/overlevelse med fungerende graft.

Afstødninger (op til 46 transplanterede patienter):

- Antistofmedierede afstødninger (AMR)
- Cellulære afstødninger (CMR).

Livskvalitetsdata (3-års data for op til ■ transplanterede patienter)

Bivirkningsdata (op til 54 patienter eksponeret for imlifidase)

Behandlingsophør pga. bivirkninger:

- Bivirkninger (AE)
- Behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE)
- Behandlingsophør pga. behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE)
- Alvorlige bivirkninger (relateret til imlifidase).

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at de inkluderede effektmål er relevante og lægger særlig vægt på effekten på graftoverlevelse og afstødninger (både AMR og CMR). Patientoverlevelse og livskvalitet er ligeledes relevante effekter, men det indsamlede datagrundlag for disse parametre er for spinkelt til at vurdere effekten herpå.

Mht. bivirkninger lægger Medicinrådet vægt på alvorlige bivirkninger relateret til behandlingen med imlifidase samt behandlingsophør pga. bivirkninger. Altså bivirkninger, der medfører, at infusionen med imlifidase må afbrydes, hvormed patienten ikke vil blive transplanteret, og behandlingen dermed er spildt.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Der er tale om ukontrollerede studier uden sammenligning. Ansøger har poollet data fra de fire tilgængelige kliniske studier af imlifidase. Herudover har ansøger gennemført en posthoc-analyse af den såkaldte HUT-population.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet bemærker, som tidligere nævnt, at det er vanskeligt at følge patientflowet fra de kliniske studier til opfølgingsstudiet, samt hvilke patienter der indgår i opgørelsen på de forskellige tidspunkter i opfølgingsstudiet.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Følgende tabel viser en samlet oversigt over data for den fulde population af transplanterede patienter (n=46).

Tabel 6. Samlet oversigt over data for den fulde population af transplanterede patienter (n=46)

Effektmål	Resultat
DSA MFI i blodet	Median (IQR)
Baseline (inden imlifidase)	■
Efter 24 timer	■
Dag 180	■
Nyrefunktion (eGFR ml/min/1,73 m²)	Mean (95 % CI)
Dag 7 (n=41)	■
Dag 180 (n=37)	■
3 år (n=15)	■
Tab af graft (n=46)	Antal patienter (%)
6 måneder	3 patienter (6,5 %)
3 år	■ patienter ■
Døde (n=46)	Antal patienter (%)
6 måneder	0
3 år	3 (6,5 %)
AMR	■
AMR	■



Effektmål	Resultat
CMR	■
Forsinket graftfunktion	■
Livskvalitet	Mean (SD)
3 års data (KDQOL-SF, version 1.3) (n=27)	■

DSA: Donor-specifikke antistoffer. AMR: Antistof-medierede afstødninger.

Følgende tabel viser data for patientoverlevelse og graftoverlevelse i de forskellige subgrupper, som Medicinrådet har bedt om data for.

Tabel 7. Patientoverlevelse og graftoverlevelse for subgrupper (data cut-off i februar 2021)

Population	Fuld	HUT	T-positive (CDC el FC)	MFI > 8000	MFI > 5000
n	46	25	■	■	■
CDC-T-positive	■	■	■	■	■
FC-T-positive	■	■	■	■	■
Døde (ITT)	■	■	■	■	■
Overlevelse	■	■	■	■	■
Graft-tab (ITT)	■	■	■	■	■
Graftoverlevelse*	■	■	■	■	■

*Censureret for døde.

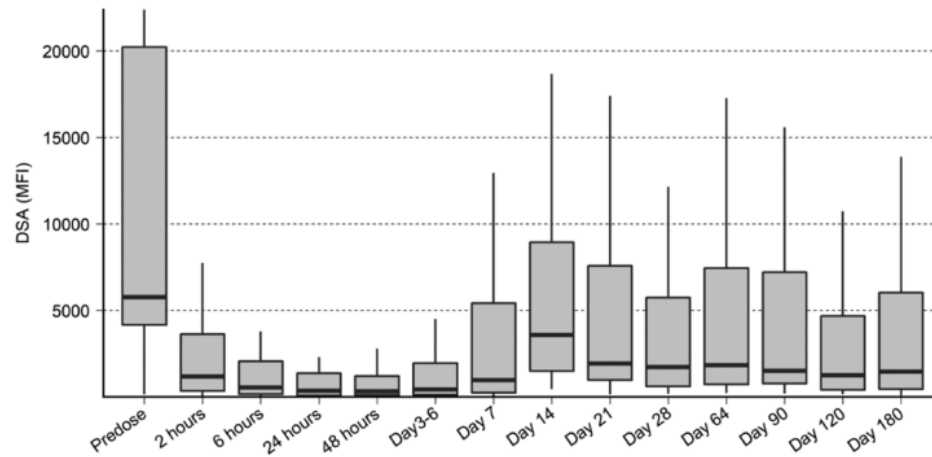
2.4.3 DSA

Evnen til at fjerne DSA og derved konvertere et positivt krydsmatch til et negativt er den helt centrale mekanisme for, at imlifidase virker efter hensigten.

Figur 2 illustrerer niveauet af DSA før og efter administrationen af imlifidase i studie 06. Bemærk, at intervallet ikke medtager eventuelle outliers udover 1.5 x IQR.



Figur 1. Ændring i DSA's efter behandling med imlifidase vist i studie 06 [12]



Boxplottet viser median og interquartile range (IQR) og interval. Bemærk, at intervallet ikke medtager eventuelle outlier udover 1.5 x IQR.

Tabel 8 viser de poolede resultater for DSA fra alle fire studier målt ved baseline, 24 timer og 180 dage.

Tabel 8. Poolede resultater for DSA fra alle fire studier

Effektmål	Resultat
DSA MFI i blodet	Median (IQR)
Baseline (inden imlifidase)	██████████
24 timer	██████████
Dag 180	██████████

Medicinrådets vurdering af data for DSA

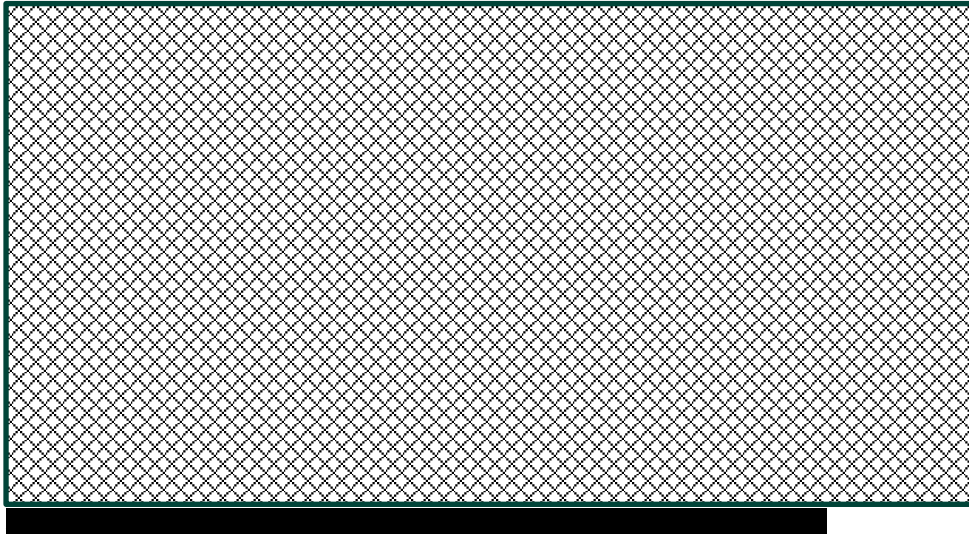
Data viser, at imlifidase hurtigt reducerer DSA-niveauet i op til 7 dage, hvilket kan muliggøre transplantation. Disse data tyder dog også på, at en del af den fulde patientpopulation ikke er højsensibiliserede. Således havde 25 % et DSA-MFI-niveau under ██████████ og halvdelen et DSA-niveau under ██████████

2.4.4 Nyrefunktion

Figur 3 viser nyrefunktionen over det første år for transplanterede patienter med fungerende graft. Bemærk, at der ikke var data tilgængelige for den transplanterede patient i studie 02, samt at 3 af de 46 patienter mistede deres graft indenfor de første 6 måneder og derfor ikke indgår.



Figur 2. Nyrefunktion hos transplanterede patienter med fungerende graft



Tabel 9 viser data op til 3 år efter nyretransplantation.

Tabel 9. Nyrefunktion for patienter med fungerende graft op til 3 år

Nyrefunktion (eGFR)	Middelværdi (95 % CI)
Dag 7 (n=41)	██████████
Dag 21 (n=42)	██████████
Dag 90 (n=42)	██████████
dag 180 (n=37)	██████████
1 år (n=20)	██████████
2 år (n=16)	██████████
3 år (n=15)	██████████

Medicinerådets vurdering af data for nyrefunktion

Medicinerådet bemærker, at der kun er data for nyrefunktion udover 6 måneder for under halvdelen af de transplanterede patienter, samt at kun patienter med bevaret graft indgår. Disse resultater har dog ikke nogen afgørende betydning for vurderingen, da det er data for graftoverlevelse, som Medicinerådet lægger vægt på.

2.4.5 Patientoverlevelse

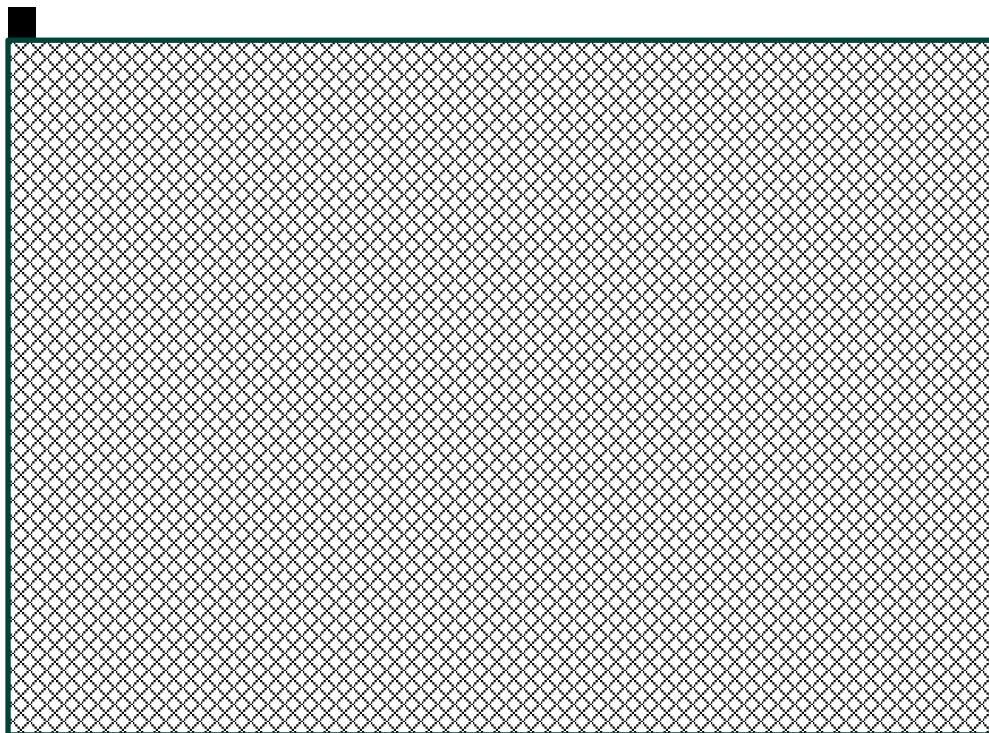
Ansøger har leveret data for patientoverlevelse med *cut-off* i februar 2021. På dette tidspunkt er 3 af de i alt 46 transplanterede patienter døde (7 %). Alle 3 dødsfald opstod hos patienter med fungerende graft 6 måneder til 1 år efter transplantationen. Årsagerne var hhv. hjertestop, influenza og ukendt årsag [5]. Tabel 10 og Figur 4 nedenfor viser ansøgers opgørelse af overlevelse til de forskellige opfølgningstidspunkter.



Tabel 10. Patientoverlevelse ved forskellige opfølgningstidspunkter (FAS, N=37¹)

	1	2	3	4	5
Overlevelse					
Ja, n (% 95 % CI)					
Nej, n (% 95 % CI)					

Figur 3. Patientoverlevelse i den fulde population (N=37) ved data cut-off i februar 2021



Subgrupper

Tabel 11 nedenfor viser overlevelsen i de forskellige subgrupper. Årsagerne til de tre dødsfald er ikke relateret til graftfunktionen, eller hvor højsensibiliserede patienterne er, og det er rent tilfældigt, hvordan de fordeler sig i de forskellige subgrupper.



Tabel 11. Patientoverlevelse i forskellige subgrupper (95 % KI)

Population	Fuld	HUT	T-positiv (CDC el FC)	MFI > 8000	MFI > 5000
n	46	25	■	■	■
Døde (ITT)	3 (7 %)	■	■	■	■
Overlevelse	■	■	■	■	■

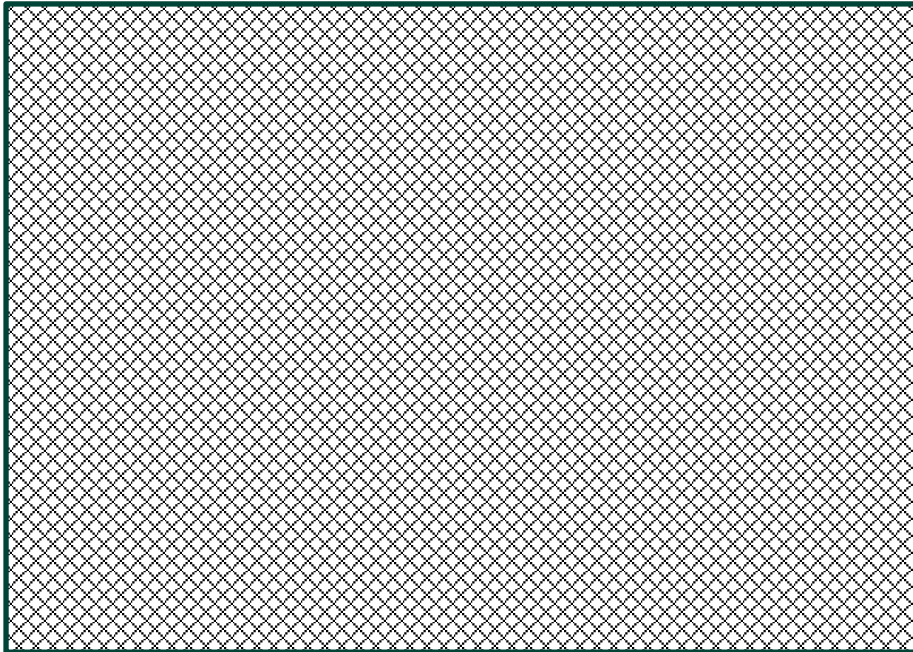
Ekstrapoleret patientoverlevelse

Ansøger anvender individuelt patientdata til at estimere KM-kurve for overlevelse med fungerende graft (censurering ved død og tab af graft-funktion). Disse data anvendes til at estimere, hvor længe patienterne befinder sig i dette helbredsstadie, inden de overgår til dialysebehandling eller dør. Da 92 % af patienterne fortsat var i live med graft-funktion ved sidst tilgængelige opfølgning (3 år), er KM-data blevet ekstrapoleret vha. en parametrisk funktion. Ekstrapolationsmodellerne af KM-data fremgår nedenfor i Figur 5 og Figur 6 for hhv. den fulde population samt HUT-populationen.

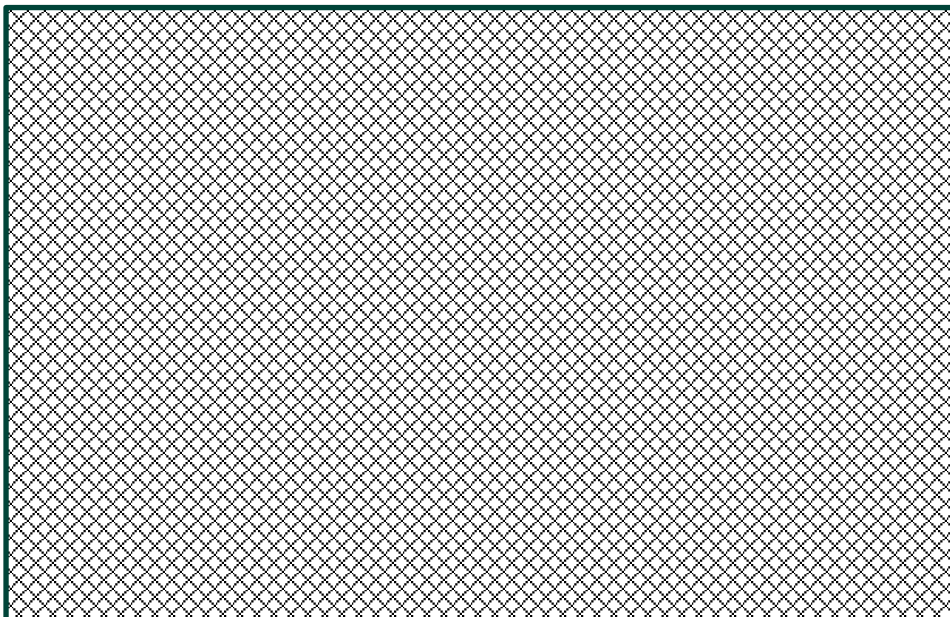
Som allerede beskrevet har ansøger taget udgangspunkt i data for den fulde patientpopulation, der indgik i imlifidase-studierne og har anvendt den eksponentielle funktion for denne til at estimere overlevelse med fungerende graft i sin indsendte analyse. Denne kurve er valgt på basis af at have det bedste parametriske fit til det observerede KM-data ud fra vurdering af AIC- og BIC-data.



Figur 4. Patientoverlevelse med fungerende graft for den fulde population (data on file)



Figur 5. Patientoverlevelse med fungerende graft for HUT-populationen (data on file)



Medicinrådets vurdering af patientoverlevelse

I Danmark er de nuværende kvalitetsstandarder for patientoverlevelse for alle typer transplantationer > 96 % efter 1 år og > 85 % efter 5 år, hvilket har været opfyldt de sidste 10 år. Disse tal er ikke stratificeret på donortype eller patientfaktorer. Medicinrådet bemærker, at 1-års overlevelsen er lavere i både ansøgers fulde population og HUT-population. Medicinrådet vurderer dog, at det spinkle datagrundlag for patientoverlevelse er så usikkert, som følge af at så få patienter er relevante for dansk klinisk praksis og den korte opfølgningstid, at ingen af de to populationer kan anvendes



som grundlag til at ekstrapolere langtidsoverlevelsen for patienter med fungerende graft. Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse vil derfor basere sig på en antagelse om, at overlevelsen er lig hinanden for patienter, der transplanteres vha. imlifidase, og dem, der forbliver på dialyse.

2.4.6 Graft-overlevelse

Graft-overlevelse var det primære effektmål i opfølgingsstudiet (studie 14). Tab af graft blev defineret som patienter, der fik fjernet deres graft, blev re-transplanteret eller overgik til permanent dialyse. I praksis defineret ved at patienten forblev i dialyse i (minimum 6 uger), mens studiet pågik.

Ansøger har leveret data med *cut-off* i februar 2021. På dette tidspunkt har i alt [redacted] af de oprindelige 46 patienter mistet deres graft. Ansøger angiver 2-3-års graft-overlevelse til [redacted] idet data er censureret for 3 dødsfald, og der er manglende opfølgning for 2 patienter. Tre patienter mistede graftet under de indledende kliniske studier [5], og [redacted] patienter mistede deres graft 2-3 år efter transplantationen.

Tabel 12 nedenfor viser ansøgers opgørelse af graft-overlevelse.

Tabel 12. Graftoverlevelse censureret for dødsfald (N=37¹)

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Graftoverlevelse					
Ja, n (% 95 % CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nej, n (% 95 % CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

Subgrupper

Tabel 13 nedenfor viser, at graftoverlevelse er nogenlunde ens i de forskellige subgrupper og i alle tilfælde lavere end i den fulde population.

Tabel 13. Graftoverlevelse i forskellige subgrupper ved data cut-off i februar 2021

Population	Fuld	HUT	T-positive (CDC eI FC)	MFI > 8000	MFI > 5000
n	46	25	[redacted]	[redacted]	[redacted]

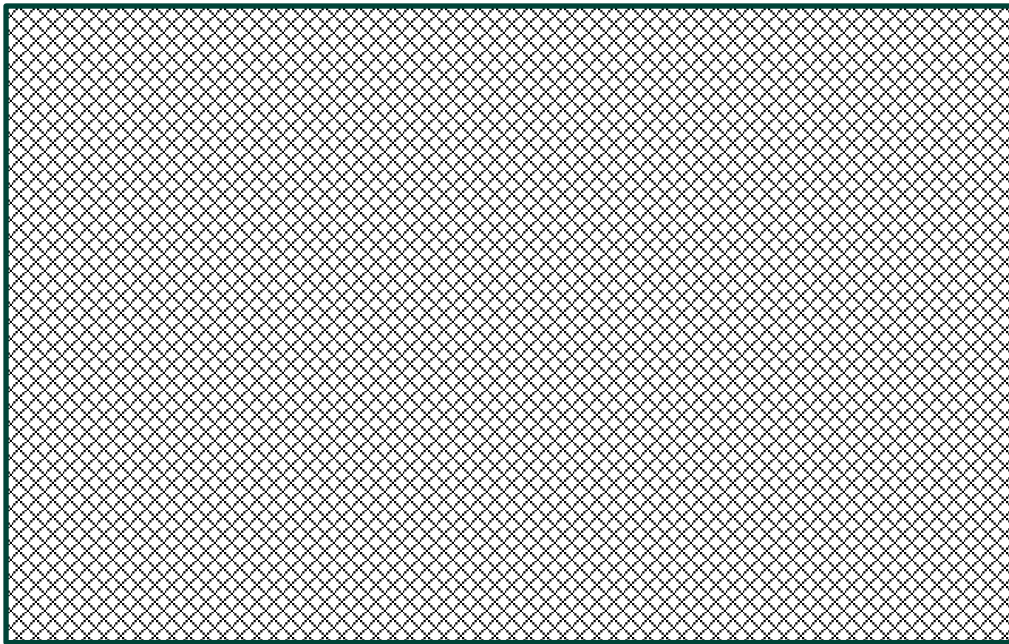


Graft-tab (ITT)	■	■	■	■	■
Graftoverlevelse*	■	■	■	■	■

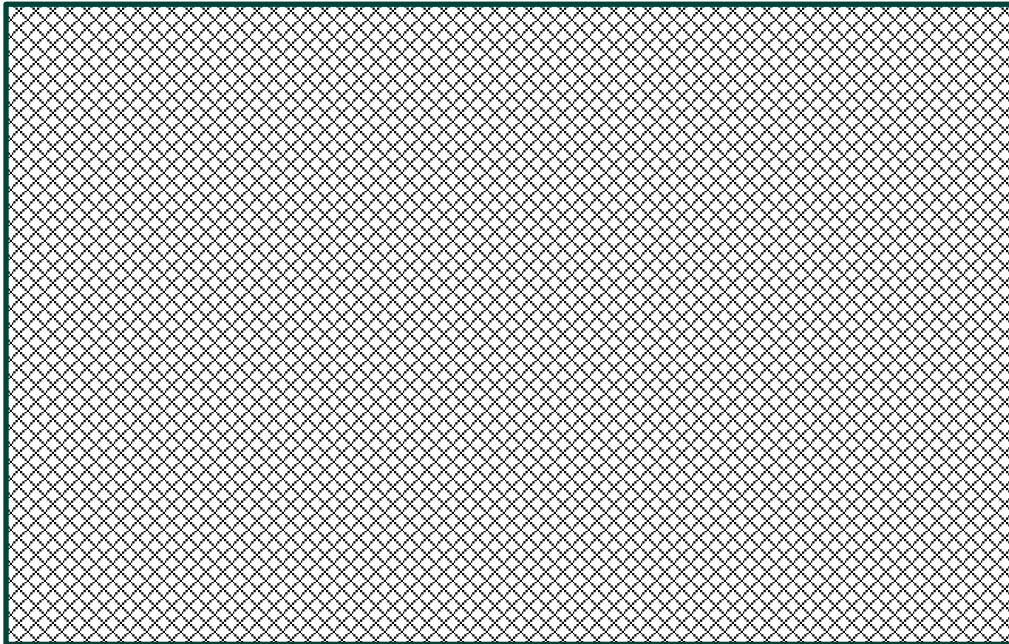
*Censureret for død.

Figur 7 og Figur 8 nedenfor viser den ekstrapolerede graft overlevelse op til 57 år efter nyretransplantation for hhv. den fulde population og HUT-populationen. Ansøger vurderer, at alle pånær Gomperz er plausible, men at exponential funktion giver det bedste statistiske fit.

Figur 6. Graftoverlevelse for den fulde population (data on file)



Figur 7. Graftoverlevelse for HUT-populationen (data on file)



Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at ansøgers data for HUT-populationen giver det klinisk mest plausible estimat for graftoverlevelse, og disse vil derfor indgå som grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

I Medicinrådets hovedanalyse anvendes Gompertz-kurven. Dette er valgt, da anvendelse af den generaliserede gammafordeling resulterer i en graftoverlevelse, der er sammenlignelig med generelle transplantationer fra afdød donor. Givet graden af sensibilisering hos den relevante patientpopulation vurderer Medicinrådet, at man ikke vil kunne forvente en graftoverlevelse, der er sammenlignelig med transplanterede fra afdøde donorer. Som følge af den betydelige usikkerhed vedrørende graftoverlevelse præsenteres følsomhedsanalyser, hvor graftoverlevelsen både opjusteres og nedjusteres relativt til den anvendte kurve i hovedanalysen.

2.4.7 Transplantationsrelaterede komplikationer

Transplantationsrelaterede komplikationer omfatter forsinket graft-funktion og episoder med afstødning af graft. Herunder antistof-medieret afstødning (AMR). Herudover har Medicinrådet bedt om data for cellulære afstødninger (CMR).

AMR blev vurderet af en ublindt assessor ud fra følgende kriterier:

- En biopsi, som blev taget på tidspunktet for kliniske tegn på AMR.
- Histologisk dokumentation for AMR var rapporteret i patologirapporten.
- Samtidig tilstedeværelse af målbare DSAs og biopsiforandringer tydende på antistof-medieret afstødning.



AMR, der både var identificeret ved biopsi og kliniske tegn, blev klassificeret som aktive og/eller kroniske AMR. AMR, der alene blev identificeret ved biopsi, blev klassificeret som subkliniske.

I alt 15 af de 46 transplanterede patienter (33 %) havde en eller anden form for antistof-medieret ændring, hvilket ifølge EPAREN er højt sammenlignet med litteraturen [11].

Ifølge ansøger havde 12 patienter (26 %) en aktiv og/eller kronisk AMR, og 2 havde en subklinisk AMR. Ifølge EPAREN havde 11 af de 46 transplanterede patienter (24 %) en biopsi-verificeret eller formodet AMR.

Herudover blev der rapporteret en afstødningsepisode, som af investigator blev vurderet relateret til imlifidase, da der var en tidsmæssig sammenhæng med tilbagevendende DSA, som startede 48 timer efter behandlingen med imlifidase. Endnu en akut afstødningsepisode opstod hos en anden patient 5 dage efter behandlingen med imlifidase, men denne vurderede investigator ikke var relateret til behandlingen med imlifidase. Begge patienter var blevet konverteret fra positivt til negativt krydsmatch inden transplantationen. EMA konkluderer derfor (EPAR s. 139), at begge tilfælde skyldes forventede tilbagevendende DSA og derfor ikke er en direkte konsekvens af imlifidase [11].

Tabel 14. Oversigt over transplantationsrelaterede komplikationer i subgrupper

Population	Fuld	HUT	T-positive (CDC el FC)	MFI > 8000	MFI > 5000
n	46	25	■	■	■
Kun AMR	■	■	■	■	■
Kun CMR	■	■	■	■	■
Både AMR og CMR	■	■	■	■	■
Alle patienter med afstødning	■	■	■	■	■
Forsinket graftfunktion	■	■	■	■	■

Subgrupper

Medicinerådet har anmodet om subgruppedata for alle afstødninger, herunder cellulære afstødninger (CMR). Forekomsten af afstødninger var generelt højere i både HUT-populationen og de øvrige subgrupper, herunder subgruppen med positivt T-cellekrydsmatch og særligt i de ■ patienter, der havde CDC-positiv T-celle krydsmatch. Ansøger oplyser således, at ■ patienter fik en meget alvorlig AMR, og at



ansøger derfor på denne baggrund



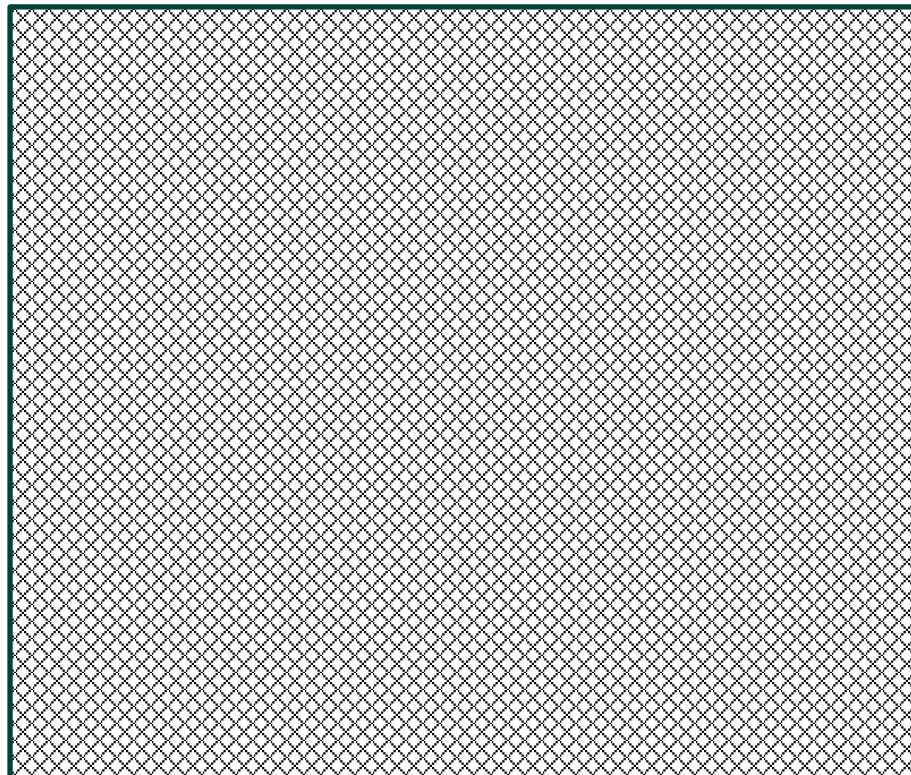
Forsinket graft-funktion

Forsinket graft-funktion (defineret som behov for dialyse indenfor 7 dage efter transplantation) blev ifølge EPAREN rapporteret hos 6 af de 46 transplanterede patienter. Det er relevant ift. beregningen af behandlingsomkostninger.

Ansøger har ikke rapporteret forsinket graft-funktion som et selvstændigt effektmål, men det fremgår af en tabel for sundhedsøkonomiske analyse, at 37,8 % af patienterne havde forsinket graft-funktion, hvilket omregnet svarer til 17 af de 46 transplanterede patienter. I et svar til sekretariatet den 2. september 2022 skriver ansøger, at forsinket graft-funktion alene forekom i de amerikanske studier pga. store afstande og deraf lang transporttid for organerne, og fordi der ikke anvendes maskinel perfusion af nyren undervejs. I studier af svenske patienter var der således ingen tilfælde af forsinket nyrefunktion. Ansøger oplyser endvidere, at den gennemsnitlige forsinkede tid til graft-funktion var 12 dage, men at disse patienter over tid opnåede samme eGFR som de øvrige patienter.

På forespørgsel har ansøger også udarbejdet nedenstående KM-kurve.

Figur 9: Andel patienter med fungerende graft op til 60 dage efter transplantation





Subgrupper

Forsinket graft-funktion synes hyppigere i HUT-populationen (48 %) og patienter med positivt T-celle krydsmatch [REDACTED]

2.4.8 Livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet indgik kun som effektmål i opfølgingsstudiet (studie 14). Det blev målt med det sygdomsspecifikke redskab *Kidney Disease Quality of Life-Short Form* (KDQOL-SF, version 1.3), der bl.a. måler, hvordan sygdommen påvirker aktiviteter i dagliglivet, fysisk og mentalt helbred og patientens samlede vurdering af helbred [13]. Scorer for de forskellige subskalaer omregnes lineært til en score mellem 0 og 100 point, hvor høj score reflekterer høj helbredsrelateret livskvalitet. Patienterne udfyldte skemaet i forbindelse med de planlagte kontrolbesøg (1, 2, 3 og 5 år).

Resultater kan ses i Tabel 15 nedenfor.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabel 15. Helbredsrelateret livskvalitet målt ved KDQOL-SF, version 1.3 (N=37) (data on file)

	1 år n=6	2 år n=16	3 år n=27	5 år n=7
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



I ansøgers beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse fremgår det endvidere, at der også er indsamlet 3 års EQ-5D-5L for ■ patienter i dette studie (omregnet til et tal mellem 0 og 1). Resultatet for disse er angivet til 0,8 (SE 0,0).

Medicinrådets vurdering af livskvalitetseffekt

Medicinrådet bemærker, at ud af de 46 patienter, der blev transplanteret, er der kun data for meget få patienter efter 1-, 2- og 5-års opfølgning. Efter 3 år er der data for KDQOL-SF for godt halvdelen af de transplanterede patienter, men kun data for EQ-5D-5L for ■ patienter. Alt i alt er dette datagrundlag for spinkelt til at basere beregningen af QALY på.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

I Tabel 16 nedenfor er opsummeret data for bivirkninger af imlifidase.

Tabel 16. Bivirkninger for imlifidase og efterfølgende nyretransplantationsrelaterede komplikationer

Sikkerhedsmål	Resultat
Bivirkninger	Antal patienter (%)
Behandlingsophør pga. bivirkninger (afbrudt infusion af imlifidase)	2/54 (3,7 %)
Alvorligere hændelser (SAE) [EPAR]	38/54 (70 %)
Alvorlige bivirkninger (SAE) relateret til imlifidase	■/54 ■

Behandlingsophør pga. bivirkninger betyder, at infusionen af imlifidase bliver afbrudt før tid, hvilket formentlig i de fleste tilfælde vil betyde, at patienten ikke modtager en tilstrækkelig dosis til at opnå et negativt krydsmatch. Patienten bliver dermed ikke transplanteret, og de penge, der er anvendt behandlingen, er således i princippet spildt, hvilket bør regnes med i de samlede budgetkonsekvenser for behandlingen. Ud af de 54 patienter i studieprogrammet opstod der 2 tilfælde af infusionsrelaterede bivirkninger (3,7 %). Heraf blev kun den ene vurderet som alvorlig (SAE), men i begge tilfælde betød det, at infusionen blev afbrudt.

38 patienter oplevede tilsammen 112 alvorlige uønskede hændelser. Der var ingen dødsfald indenfor de 180 dages studieperiode [11].

8 ud af de 54 patienter (14,8 %) oplevede mindst en alvorlig bivirkning relateret til imlifidase. Typen af bivirkninger kan ses i tabellen nedenfor. Der var hyppigst tale om infektioner (trods antibiotikaproylaxse), samt infusion-relaterede bivirkninger. Alvorlige infektioner blev hyppigere rapporteret hos patienter, der modtog en totaldosis på 0,50



mg/kg. EMA skriver dog samtidig, at infektionsmønsteret svarer til det, man almindeligvis ser hos transplanterede patienter. Der var derimod ingen tegn på dosis-responsammenhæng for infusions-relaterede bivirkninger.

Tabel 17. Andel patienter, som oplever alvorlige bivirkninger relateret til behandling med imlifidase [EPAR og ansøgning s. 46]

Alvorlige bivirkninger (SAE)	%
Pneumoni	5,6 %
Sepsis	3,7 %
Abdominal infektion	1,9 %
Urinvejsinfektion	1,9 %
Parvovirusinfektion	1,9 %
Infektion i øvre luftveje	1,9 %
Infusionsrelateret reaktion	1,9 %
Myalgi	1,9 %

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den kliniske effekt og sikkerhed af imlifidase er belyst i fire kliniske studier, hvor der indgik 54 patienter. Heraf blev 46 transplanteret og fulgt i op til 6 måneder. Hovedparten af de 46 transplanterede patienter indgik herefter i et 5-årigt opfølgingsstudie. Ansøgers har leveret 3-års data for patientoverlevelse og graftoverlevelse for 31 patienter.

Medicinerådet vurderer, at dette datagrundlag både er meget spinkelt og omfatter en del patienter, som ikke er højsensibiliserede patienter, og patienter med negativt krydsmatch før behandling med imlifidase blev ikke ekskluderet. Medicinerådet bemærker også, at populationen ikke afspejler en relevant dansk praksis-population, da kun et fåtal af patienterne havde et CDC-positivt T-celle krydsmatch, som er den population, som Medicinerådet vurderer, er den relevante population at anvende imlifidase til.

Data for en subpopulation med 25 patienter (HUT-populationen) afspejler heller ikke den relevante danske patientpopulation. Medicinerådet vurderer dog, at det giver et klinisk mere plausibelt estimat for graftoverlevelse for højsensibiliserede patienter med positivt krydsmatch mod en afdød donor.

Efter transplantationen var der en høj forekomst af afstødninger (både AMR og CMR). Dette var udtalt i både HUT-populationen og subgruppen af patienter, som havde



positivt T-celle krydsmatch inden behandlingen med imlifidase, og særligt for patienter med positivt T-celle krydsmatch målt med CDC. Andelen af patienter med forsinket graft-funktion var ligeledes højere i HUT-populationen og hos patienter med positivt T-celle krydsmatch. Den absolutte forekomst af disse hændelser er dog usikker grundet det forholdsvis lille datagrundlag.

Bivirkninger til behandlingen er belyst for alle 54 patienter, der indgik i de kliniske studier, og der var hyppigst tale om infusionsrelaterede bivirkninger og infektioner.

Medicinerådet bemærker også, at EMA's godkendelse er betinget (*conditional approval*) af, at virksomheden – udover opfølgingsdata for den kliniske langtidseffekt (studie 14) – skal fremlægge data for effekt og sikkerhed fra et 1-årigt post-markedsføringsstudie (studie 19). Herudover skal et prospektivt 5-årigt opfølgingsstudie (studie 20) indsamle yderligere data for sikkerhed, herunder infektioner og infusionsrelaterede bivirkninger [EPAR s. 140]. Ifølge risk management planen skal resultater fra de tre nævnte studier forelægges EMA inden den 31. december i hhv. 2023 (studie 14), 2025 (studie 19) og 2030 (studie 20).

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har udarbejdet en cost-utility (CU) analyse, der estimerer omkostning pr. QALY for patienter behandlet med imlifidase mhp. nyretransplantation, sammenlignet med patienter, der forbliver i dialysebehandling. For imlifidase tages der udgangspunkt i data for de ■ patienter fra HUT-populationen til at estimere graftoverlevelse og antistofmedierede afstødninger. Patientoverlevelse er, både for transplanterede- og dialysepatienter, baseret på registerdata for dialyseoverlevelse blandt europæiske patienter. Livskvalitetsdata anvendt i analysen er baseret på registerstudier, der undersøger livskvalitet hos patienter med nyresygdom blandt transplanterede og i dialysebehandling.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har anvendt et begrænset samfundsperspektiv i overensstemmelse med Medicinerådets metoder. Den sundhedsøkonomiske model anvender en tidshorisont på 57 år. Omkostninger og QALY-gevinster er diskonteret med 3,5 %, og 2,5% mellem hhv. år 1-35 og år 36-70. Ved baseline antages patienter at være ■ år baseret på gennemsnitsalderen i de kliniske studier af imlifidase.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Ansøgers tilgang til samfundsperspektiv, tidshorisont og diskontering er i overensstemmelse med Medicinerådets metode. Medicinerådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor diskontering af omkostninger fjernes. Denne følsomhedsanalyse udføres for at undersøge, hvilken indvirkning diskontering har på resultatet, som følge af at omkostningerne til imlifidase falder i starten af modellens



tidshorisont, mens omkostninger til dialyse indtræffer gradvist over hele modellens forløb.

3.2 Model

Ansøger har anvendt en Markov-model til at estimere inkrementelle QALYs og omkostninger ved anvendelse af imlifidase sammenlignet med patienter, der forbliver på dialyse. Modellen består af to stadier udover det absorberende stadie *Død*. Ved modellens start kan patienten enten transplanteres eller fortsætte i dialyse. Patienter, der transplanteres, overgår til stadiet *Fungerende Graft*, hvor patienten forbliver, så længe der fortsat er graftfunktion. Ved tab af graftfunktion bevæger patienten sig til stadiet *Dialyse*. Modellens struktur fremgår af figur 10.

Patienter, der ikke transplanteres, starter i *Dialyse*-stadiet og forbliver som udgangspunkt i dette stadie resten af deres levetid. Ansøger har på Medicinrådets opfordring inkorporeret, at en andel af patienterne på dialyse vil modtage et forligneligt organ via STAMP- eller LAMP-programmerne og derfor blive transplanteret uden brug af imlifidase. Ansøger antager, at dette vil forekomme for 4 % af patienterne i dialysearmen i løbet af år 1 og 2 af modellens tidshorisont.

Patientoverlevelse

Patienter har forskellig overlevelse i de to stadier. Overlevelse i stadiet *Fungerende Graft* er baseret på data fra den fulde patientpopulation, der indgik i imlifidase-studierne (N=46).

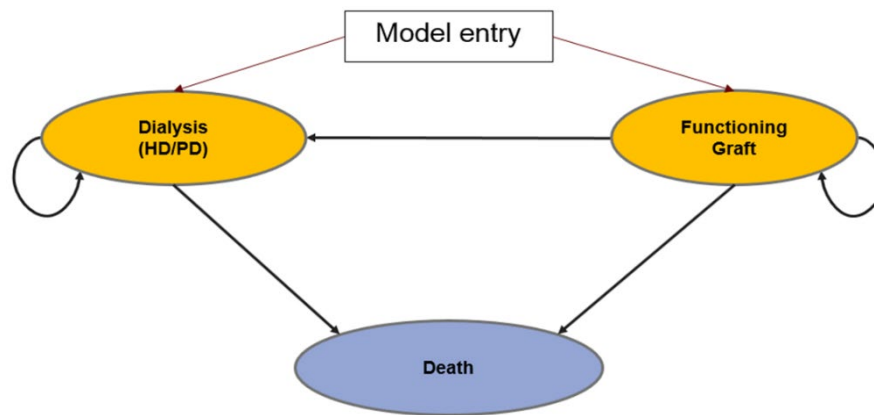
Til estimering af overlevelse for patienter i dialyse har ansøger anvendt en meta-analyse af Chaudry et al., der undersøgte overlevelse blandt dialysepatienter på transplantationsventeliste relativt til transplanterede[14]. I meta-analysen indgik patienter fra flere europæiske lande i perioden 1978-2016.

Graftoverlevelse

Graftoverlevelse blandt transplanterede patienter i modellen er estimeret ud fra data for den fulde patientpopulation, der indgik i imlifidase-studierne (N=46). Her anvender ansøger individuelt patientdata til at estimere KM-kurve for graftoverlevelse. Da [redacted] af patienterne stadig havde graftfunktion ved sidst tilgængelige opfølgning (3 år), er KM-data blevet ekstrapoleret vha. en parametriske funktion. Ansøger anvender her også eksponential-fordelingen i sin indsendte analyse på basis af at have det bedste parametriske fit til det observerede KM-data ud fra AIC- og BIC-data.



Figur 10. Markov-model anvendt i analyse



Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet foretager en række ændringer af ansøgers valgte antagelser i sin hovedanalyse.

Som beskrevet i sektion 2.3 vurderer Medicinerådet, at HUT-populationen er mere sammenlignelig med indikationen for imlifidase end den fulde patientpopulation, der indgik i studierne. Den sundhedsøkonomiske model tager derfor udgangspunkt i denne population. Der er, jævnfør Medicinerådets vurdering af patientoverlevelse i 2.4.5, ikke antaget at være en forskel i patientoverlevelse mellem patienter, der transplanteres vha. imlifidase, og patienter, der forbliver i dialyse. Medicinerådet har derfor anmodet ansøger om at indsende en sundhedsøkonomisk analyse, hvor der antages lige lang restlevetid for imlifidase- og dialysearmen. Med denne antagelse er det ikke muligt at anvende meta-analysen for dialyseoverlevelse af Chaudry et al., som ansøgers hovedanalyse tager udgangspunkt i. Derfor har ansøger på Medicinerådets opfordring i stedet anvendt et studie af Boenink et al.[15] til at lave en model med denne antagelse - hvor overlevelsen estimeret i dette studie da anvendes til at estimere overlevelse for både imlifidase- og dialysearmen. Studiet af Boenink et al. undersøgte dialyseoverlevelse blandt nyrepatienter i en række europæiske lande, heriblandt de nordiske lande, i perioden 2002-2015. Anvendelse af dette data resulterer i modellen til en gennemsnitlig levealder på ca. 65 år. Ved år 35 er ca. 10 % af patienterne fortsat i live.

Medicinerådet vurderer, at der er stor usikkerhed, vedrørende hvor mange af patienterne i dialyse der vil kunne blive transplanteret i fravær af imlifidase, som følge af at et forligeligt organ bliver tilgængeligt via STAMP og LAMP eller via et almindeligt match uden for disse prioriterede lister. Patienter, der opfylder de definerede kriterier for at komme i betragtning til behandling med imlifidase fra 2.3, vurderes at have udfordrende udsigter til at kunne modtage et forligeligt organ via disse lister, men samtidig er der blevet fundet forligelige organer til patienter med sammenlignelige niveauer af sensibilisering via STAMP. Scandiatriplant har informeret Medicinerådet om, at der er



■ patienter på STAMP med en transplantability score $< 0,2$, hvoraf ■ af disse patienter er blevet transplanteret tidligere. Selvom denne andel ikke er direkte overførbart til at antage at gælde for dialysearmen, da det er nuværende immuniseringsstatus og ikke fra transplantationstidspunkt indikerer dette, at transplantation af den definerede patientpopulation uden brug af imlifidase er en reel mulighed. Som følge af usikkerhed om andelen, der kan modtage et forligeligt organ, anvender Medicinrådet ansøgers antagelser om andel af dialysepatienter, der bliver transplanteret i fravær af imlifidase, men præsenterer følsomhedsanalyser, hvor denne andel opjusteres til hhv. 10 %, 20 % og 40 %.

Jævnfør Medicinrådets vurdering i afsnit 2.4.6, anvendes Gompertz-kurven fra HUT-populationen til at estimere graftoverlevelse blandt transplanterede i Medicinrådets hovedanalyse, mens der præsenteres følsomhedsanalyser, hvor denne antagelse varierer.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Da livskvalitetsdata indsamlet i imlifidase-studierne ikke var tilstrækkeligt til at anvende i den sundhedsøkonomiske analyse, har ansøger anvendt estimerede nytteværdier for hhv. nyretransplanterede- og dialysepatienter fra publiceret litteratur. Ansøger har identificeret to relevante studier via en systematisk litteratursøgning. Det første af studierne, udarbejdet af Lee et al.[16]., undersøgte livskvalitet blandt hhv. transplanterede og patienter i dialyse i Wales. EQ5D-3L-spørgeskemaer blev sendt ud via e-mail til relevante patienter for undersøgelsen, hvorefter besvarede spørgeskemaer blev anvendt til at estimere nytteværdier baseret på præferencevægte for den generelle britiske befolkning. Besvarelser fra 416 patienter indgik i analysen. Det andet studie, udarbejdet af Eriksson et al.[17], undersøgte livskvalitet blandt skandinaviske patienter med cystenyrer, der var hhv. transplanterede og i dialysebehandling. EQ5D-3L-spørgeskemaer blev i dette studie indsamlet via telefon eller ifm. kontrolbesøg på de nefrologiske afdelinger, der indgik i studiet. Besvarelser fra 243 patienter indgik i analysen. Nytteværdier blev i dette studie estimeret på baggrund af præferencevægte for den danske befolkning.

Ansøger har i sin hovedanalyse anvendt nytteværdierne estimeret af Lee et al. Denne tilgang er valgt, da de estimerede nytteværdier fra Eriksson et al. producerer højere nytteværdier end nytteværdierne, der fremgår af Medicinrådets metodehåndbog for den generelle danske befolkning.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Selvom analysen fra Eriksson et al. er nyere og baseret på skandinaviske patienter, som taler for anvendelse af denne, er Medicinrådet enig i ansøgers vurdering af, at Lee et al. som udgangspunkt bør anvendes, fordi nytteværdierne estimeret af Eriksson et al. producerer nytteværdier, der er højere end dem, der fremgår for den generelle befolkning i Medicinrådets metodehåndbog. Dog anvendes nytteværdierne af Eriksson et al. i en følsomhedsanalyse, da nytteværdierne for den generelle befolkning ligeledes er associeret med usikkerhed og for at belyse betydningen af de anvendte nytteværdier for analysens resultat. Samtidig bemærker Medicinrådet, at den afgørende faktor for den



estimerede QALY-gevinst i modellen ikke er nytteværdiernes absolutte niveau, men det relative forhold af nytteværdier for de patienter, der er i dialyse, og dem, som er transplanteret. Her er der mellem de to studier betydelig forskel. Såfremt der antages en ligelig fordeling af patienter i hæmodialyse og peritoneal dialyse, implicerer nytteværdier fra Lee et al., at nytteværdien i dialysen udgør 68 % af nytteværdien opnået ved transplantation, mens Eriksson et al. implicerer, at nytteværdien af dialyse relativ til transplantation er 85 %. Dette er særligt centralt, da nytteværdier fra den generelle befolkning kun tilvejebringer information om, hvor nytteværdier bør ligge absolut set for dialyse og transplantation, men ikke hvordan de bør ligge relativt til hinanden. På baggrund af sidstnævnte argument er følsomhedsanalysen, hvor nytteværdier fra Eriksson et al. Anvendes, en meget central følsomhedsanalyse. Nytteværdierne estimeret i de to studier fremgår af Tabel 18 og Tabel 19.

Tabel 18. Nytteværdi estimeret af Lee et al. (anvendt i hovedanalyse)

Stadie	HRQoL (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte
Hæmodialyse*	0,44 (0,38; 0,50)	EQ5D-3L	Britiske
Peritonealdialyse*	0,530 (0,45; 0,61)	EQ5D-3L	Britiske
Transplanteret	0,71 (0,67; 0,75)	EQ5D-3L	Britiske

*Nytteværdi for modellens stadie "dialyse" estimeres som et gennemsnit vægtet mod andelen af dialysepatienter, der antages at blive behandlet med hhv. hæmo- og peritonealdialyse (se afsnit 3.4.2).

Tabel 19. Nytteværdi estimeret af Eriksson et al. (anvendt i følsomhedsanalyse)

Stadie	HRQoL	Instrument	Præferencevægte
Dialyse	0,73 (0,68; 0,79)	EQ5D-3L	Danske
Transplanteret	0,85 (0,81; 0,89)	EQ5D-3L	Danske

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af helbredsrelateret livskvalitet i den sundhedsøkonomiske model.

3.4 Omkostninger

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Lægemiddelomkostninger består i den sundhedsøkonomiske analyse af omkostninger til imlifidase, omkostninger til immunsuppressive lægemidler efter transplantation for at forebygge graftafstødning samt lægemidler, der anvendes i forbindelse med antistofmedieret afstødning. Anvendte lægemiddelpriser fremgår af Tabel 20.



Lægemiddelomkostninger til imlifidase

Da dosering afhænger af vægt, og en patient potentielt skal behandles med op til tre hætteglas af to omgange, har ansøger taget udgangspunkt i patientpopulationen, der indgik i imlifidase-studierne. Her blev der anvendt to hætteglas hos [REDACTED] af patienterne, mens [REDACTED] og [REDACTED] modtog hhv. ét og tre hætteglas. Ansøger har yderligere antaget, at [REDACTED] af patienterne skal behandles med en ekstra dosis for at opnå cross-negativitet, baseret på observeret data fra studierne.

Lægemiddelomkostninger til immunsupprimerende behandling

Jævnfør produktresuméet for imlifidase bør der behandles med immunsuppressiv medicin for at mindske risikoen for organafstødning. Ansøger har vurderet, at RADS' vejledning for immunsuppressiva til nyretransplantation ikke kan anvendes til denne patientpopulation. Udgifter til disse lægemidler er derfor blevet estimeret på basis af, hvilke lægemidler, de forventer, vil blive anvendt efter interviews af kliniske eksperter. Det er derfor antaget i den sundhedsøkonomiske analyse, at patienter vil blive behandlet 5 gange med anti-thymocytglobulin (1mg/kg) som induktionsbehandling før og efter transplantationen. Vedligeholdelsesbehandlingen antages at bestå af behandling med tacrolimus (0,15/kg dagligt), mycophenolatmofetil (2000 mg dagligt) samt prednisolon (40 mg i første uge efter transplantation og gradvis reduktion til 7,5 mg ved måned 3, efterfulgt af 5 mg så længe patienten har graftfunktion).

Lægemiddelomkostninger til behandling af antistofmedierede afstødninger.

Ansøger har på Medicinrådets opfordring inkluderet omkostninger til lægemidler i forbindelse med antistofmedierede afstødninger. Lægemidler, der antages at blive anvendt, er baseret på, hvad der blev behandlet med i imlifidase-studierne.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]. En detaljeret beskrivelse af lægemidlernes dosering og antal behandlinger fremgår af ansøgers ansøgning

Tabel 20. Anvendte lægemiddelpriser i Medicinrådets analyse, SAIP (januar 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP	Reference
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Amgros
Imlifidase	11 mg	2 stk.	[REDACTED]	Amgros
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Amgros
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Amgros
Mycophenolsyre	500 mg	100 stk. (blister)	[REDACTED]	Amgros
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Amgros
Tacrolimus	5 mg	50 stk. (blister)	[REDACTED]	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP	Reference
████	████	████	████	Amgros
████	████	████	████	Amgros
████	████	████	████	Amgros
Imlifidase	11 mg	1 stk.	████	Amgros
████	████	████	████	Amgros
████	████	████	████	Amgros
████	████	████	████	Amgros

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet bemærker, at ██████████ i studieprogrammet afbrød infusionen med imlifidase pga. infusionsrelaterede bivirkninger. Havde det været intensionen, at alle 54 patienter skulle transplanteres, ville dette i ██████████ tilfælde ikke have været muligt. Som følge deraf justeres det i Medicinrådets hovedanalyse, at det kun vil være ██████████ af patienterne, hvor transplantationen gennemføres.

Medicinrådets hovedanalyse tager udgangspunkt i det antal hætteglas, der gennemsnitligt blev anvendt i imlifidase-studierne, men givet at der vil være tale om meget få patienter, hvor imlifidase potentielt kan blive anvendt i dansk klinisk praksis, kan der være stor variationen i antal hætteglas, der er nødvendige at anvende i forbindelse med transplantationen. Der præsenteres derfor en følsomhedsanalyse, hvor det minimale og maksimale antal hætteglas antages at blive anvendt (hhv. 1 og 6 hætteglas).

Derudover foretager Medicinrådet nogle ændringer i de lægemidler, der anvendes i forbindelse med AMR, så det bedre afspejler dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis bliver ██████████ generelt ikke anvendt, hvorfor omkostning til denne fjernes. Intravenøs immunglobulin bliver anvendt til alle patienter, hvorfor denne andel sættes til 100 % (med samlet dosering på 1G/KG). ██████████ bliver ikke anvendt ved AMR, da lægemidlet spaltes af imlifidase. I stedet vil ██████████, da det ikke spaltes af imlifidase.

Medicinrådet vurderer også, at der er afvigelser i, hvad der er antaget at blive anvendt som immunsuppressiv behandling efter transplantation, men accepterer ansøgers tilgang, da disse afvigelser er af mindre omfang og har minimal betydning for analysens resultat.



3.4.2 Hospitalsomkostninger

Den sundhedsøkonomiske analyse inkorporerer hospitalsomkostninger, der relaterer sig til selve transplantationen samt opfølgende kontrolbesøg. Ligeledes inkluderes også omkostninger til dialyse for de patienter, der ikke transplanteres.

Hospitalsomkostninger til transplantation

Til at estimere omkostninger associeret med selve nyretransplantation har ansøger anvendt DRG-takster (ukompliceret transplantation og kompliceret transplantation). Baseret på Jensen et al. estimerer ansøger, at 11 % af transplantationerne er komplicerede og derfor er associeret med større omkostninger end de resterende "ukomplicerede" transplantationer[18]. Der inkluderes yderligere omkostning til crossmatch-test. Se Tabel 19 for relevante DRG-takster.

Hospitalsomkostninger i forbindelse med antistofmedierede afstødninger

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer også hospitalsomkostninger, der opstår i forbindelse med antistofmedierede afstødninger. Der er her taget udgangspunkt i procedurer, der blev foretaget i imlifidase-studierne. Her modtog [REDACTED] af patienterne med antistofmedierede afstødninger plasmaferese ([REDACTED]), og [REDACTED] af blev splenektomeret. Til at estimere omkostninger associeret med disse har ansøger anvendt DRG-takster. Det antages yderligere, at patienter er indlagt gennemsnitligt otte dage i forbindelse med antistofmedierede afstødninger. Disse omkostninger er ligeledes estimeret ved DRG-takster. Se Tabel 19 for relevant DRG-takst.

Hospitalsomkostninger i forbindelse med forsinket graftfunktion efter transplantation

Omkostninger forbundet med forsinket graftfunktion er estimeret af ansøger på baggrund af samtale med egen klinisk ekspert, der vurderer, at det er realistisk at antage, at forsinket graftfunktion i gennemsnit vil vare 14 dage, hvor det antages, at disse patienter er i dialyse fortsat. Der inkluderes yderligere omkostning til en biopsi og to ultralydsscanninger.

Hospitalsomkostninger til kontrolbesøg efter transplantation

Ansøger har, på basis af interviews med egen klinisk ekspert, estimeret, at patienter vil have 18 kontrolbesøg i de første seks måneder efter transplantation. I måned 7-12 antages det, at patienter har 6 kontrolbesøg, mens det de efterfølgende år vil være 4 besøg årligt. Se Tabel 19 for relevant DRG-takst.

Hospitalsomkostninger i forbindelse med tab af graftfunktion efter transplantation

Som beskrevet i afsnit 3.2 vil patienter, der behandles med imlifidase og transplanteres, vende tilbage til dialysebehandling og de dertilhørende omkostninger, såfremt de taber deres graftfunktion. I forbindelse med tab af graftfunktion forventes det også, at der vil være omkostninger til nefrektomi for nogle patienter. Andelen af patienter, hvor dette udføres, har ansøger estimeret ud fra en sundhedsøkonomisk vurdering udarbejdet af NICE [19] samt interview med egen klinisk ekspert. Sandsynlighed for nefrektomi afhænger af hvor lang tid efter transplantation, at graftfunktion tabes. Til at estimere omkostninger i forbindelse med nefrektomi har ansøger anvendt DRG-takster. Det estimeres ligeledes, at 10 % af patienterne med tab af graftfunktion vil have behov for



indlæggelse af et centralt venekateter og anden nefrologisk operation. Anvendte DRG-takster fremgår af Tabel 22.

Tabel 21. Risiko for nefrektomi ved tab af graffunktion antaget i ansøgers analyse

Tid siden transplantation, hvor tab af graffunktion forekommer	Sandsynlighed for nefrektomi
0-3 måneder	70 %*
3 – 12 måneder	23 %
12-24 måneder	9 %
Over 24 måneder	4 %

*Estimatet er blevet revideret fra 41 % til 70 % af ansøger efter samtale med egen klinisk ekspert.

Omkostninger til dialyse

På basis af Dansk Nefrologisk Selskabs Årsrapport 2020, antages det i den sundhedsøkonomiske analyse, at 73,3 % af patienterne modtager deres dialysebehandling på hospitalet, mens 19,6 % modtager peritonealdialyse, og 6,6 % modtager hjemmedialyse. Omkostning til dialysebehandling på hospitalet har ansøger estimeret ved anvendelse af DRG-takst, der estimerer omkostning pr. behandling. Baseret på samtale med egen klinisk ekspert estimeres det, at disse patienter i gennemsnit modtager 156 behandlinger om året. For hjemmedialyse anvendes en DRG-takst, der estimerer omkostning ved kontrol i hjemmet, hvor det antages, at der gennemsnitligt bliver foretaget 8,7 kontrolbesøg pr. år.

Tabel 22. DRG-takster anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Ydelse	Takst	Frekvens pr. år	Årlig omkostning	DRG-kode
Nyretransplantation	527.993	Ikke relevant	Ikke relevant	11MP01
Nyretransplantation, kompliceret	253.311	Ikke relevant	Ikke relevant	11MP02
Hæmodialyse på center	3.074	156	482.574	23MA04
Hæmodialyse hjemme	18.180	8,7	157.566	11PR06
Peritonealdialyse hjemme	13.762	8,7	137.623	11PR07
Nefrektomi	88.599	Ikke relevant	Ikke relevant	Gennemsnit af 11MP07 og 11MP08
Plasmaferese	9.580	Ikke relevant	Ikke relevant	16PR03



Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet har i sin hovedanalyse ændret antagelser om følgende hospitalsomkostninger:

- Fordeling af transplantationer, der er hhv. komplicerede og ukomplicerede.
- Antal plasmaferese behandlinger, der gives ifm. AMR.
- Antal patienter, der bliver splenektomeret ifm. AMR.
- Antal patienter, der bliver nefrektomeret ifm. tab af graftfunktion.
- Antal patienter, der modtager hæmodialyse hjemme fremfor på behandlingscenter.

Fordeling af transplantationer, der er hhv. komplicerede og ukomplicerede, ændres, da Medicinrådet vurderer, at man ikke kan overføre andelen af komplicerede og ukomplicerede transplantationer fra Jensen et al. til denne patientpopulation, siden publikationen baserer sin opgørelse på alle patienter, der får foretaget nyretransplantation. Yderligere vurderes det, at transplantation efter forudgående behandling med imlifidase involverer immuniserede patienter, og derfor vil samtlige transplantationer, der udføres, være komplicerede og associeret med højere omkostninger end nyretransplantationer generelt. Andelen af transplantationer, der er komplicerede, ændres derfor til 100 %. Medicinrådet vurderer også, at transplantation, der involverer behandling med imlifidase, vil være betydeligt dyrere, end hvad DRG-taksten for kompliceret nyretransplantation afspejler. Derfor udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor omkostningen til transplantation antages at være det dobbelte beløb af DRG-taksten, for at undersøge denne omkostnings indvirkning på resultatet.

Medicinrådet ændrer antal plasmaferesebehandlinger, der gives ifm. AMR fra ■■■ til 6, således at det bedre afspejler klinisk praksis. På samme grundlag sættes andelen, der splenektomeres, til 0 %.

Antal patienter, der graftektomeres ifm. tab af graftfunktion ændres til at være 100 %. Denne ændring foretages på baggrund af en vurdering om, at alle patienter, der transplanteres vha. imlifidase og efterfølgende taber graftfunktion, og graftektomeres for at kunne tage dem helt ud af immunsuppressiv medicin, da det ikke forventes, at disse patienter kan re-transplanteres på sigt.

Medicinrådet vurderer, at fordelingen i dialysemodaliteter fra DNSL ikke afspejler fordelingen i denne patientpopulation. Kombinationen af at de har en lavere gennemsnitsalder end dialysepatienter generelt set, samt at de grundet deres grad af sensibilisering har længere ventetid på en eventuel transplantation og derfor udsigter til længere tid på dialysebehandling end andre mindre sensibiliserede patienter, betyder, at der vil være flere patienter, der modtager hæmodialyse hjemme. Hvor stor en andel, der modtager hæmodialyse hjemme, er associeret med en vis usikkerhed, men det vurderes at være omkring halvdelen af alle patienter, der modtager dialyse i denne patientpopulation. Andel, der modtager hæmodialyse hjemme, ændres derfor til 50 %. Som følge af usikkerheden omkring den faktiske andel, der modtager hæmodialyse hjemme, præsenteres følsomhedsanalyser, hvor denne parameter ændres.



3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til bivirkninger associeret med imlifidase og dialyse. Til at estimere omkostninger forbundet med bivirkninger har ansøger anvendt DRG-takster. Bivirkninger associeret med imlifidase er baseret på lægemidlets EPAR, mens bivirkninger forbundet med dialyse er baseret på en meta-analyse af Swai et al. [20], der undersøgte risiko for infektioner og kardiovaskulære events ved peritoneal- og hæmodialyse blandt patienter med *end-stage-renal disease*. Risiko for kardiovaskulære hændelser og infektioner ved dialyse fremgår af Tabel 23. Bivirkninger associeret med imlifidase fremgår af Tabel 24.

Tabel 23. Bivirkningsrisiko ved dialysebehandling

Event	Årlig risiko	Omkostning	DRG-kode
Risiko for kardiovaskulært event ved peritonealdialyse	1,6 %	84.139	18MP02
Risiko for kardiovaskulært event ved hæmodialyse	2,4 %	84.139	18MP02
Risiko for infektion ved peritonealdialyse	2,5 %	31.725	05PR03
Risiko for infektion ved hæmodialyse	2,4 %	31.725	05PR03

Tabel 24. Omkostninger til behandling af bivirkninger associeret med imlifidase

Bivirkning	Risiko	Behandlingsomkostning	DRG-kode
Pneumoni	5,60 %	35,491	04MA13/04MA14
Sepsis	3,70 %	45,361	18MA01
Abdominal infektion	1,90 %	35,699	18MA03
Urinvejsinfektion	1,90 %	31,420	09MA04
Parvovirusinfektion	1,90 %	40,002	18MA08
Infektion i øvre luftveje	1,90 %	52,911	04MA05/04MA06
Infusionsrelateret reaktion	1,90 %	-	-
Myalgi	1,90 %	-	-



Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger associeret med imlifidase. Ligeledes accepterer Medicinrådet ansøgers antagelser om bivirkningsomkostninger associeret med dialyse, men vurderer, at risikoen for at opleve infektion ved dialysebehandling er lav i forhold til dansk klinisk praksis. Dette har dog minimal betydning for analysens endelige resultat.

3.4.4 Patientomkostninger

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. For patienter, der modtager imlifidase og transplanteres, tager den sundhedsøkonomiske analyse højde for patienttid i forbindelse med selve operationen, samt efterfølgende kontrolbesøg. Patienttid i forbindelse med nyretransplantation er estimeret ud fra de anvendte DRG-taksters trimpunkt, som beskriver den estimerede indlæggelsestid forbundet med proceduren (ca. 19 dage). Et kontrolbesøg antages at vare 30 minutter.

For dialysebehandling inkluderer den sundhedsøkonomiske analyse patientomkostninger i forbindelse med tid brugt på at modtage behandling og forberedelse af apparatur, som selv håndteres af patienten. For patienter, der behandles på hospitalet, og patienter, der er i hæmodialyse, antages behandlingen at vare hhv. 4 timer og 3 timer på basis af tal fra Nyreforeningen. Patienttid i forbindelse med peritonealdialyse afhænger af, hvilken metode der anvendes. Patienter, der behandles med kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD), skal selv udskifte dialysevæsken 4 gange dagligt. Udskiftning af dialysevæske tager ca. 30 minutter, således at patienttid er 2 timer dagligt ved denne behandling. Ved automatiseret peritoneal dialyse skal patienterne selv klargøre maskinen, der udskifter dialysevæsken, inden de lægger sig til at sove, som estimeres at tage ca. 30 minutter baseret på tal fra Nordsjællands hospital. Andel, der modtager hhv. APD (44 %) og CAPD (56 %), er baseret på tal fra Dansk Nefrologisk Selskabs årsrapport 2020.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser om patientomkostninger i sin hovedanalyse.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 25. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Population anvendt i analyse	Fulde population, der indgik i imlifidase-studierne	Highly unlikely to be transplanted (HUT)-populationen	Afsnit 3.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Patientoverlevelse for hhv. transplanterede ved brug af imlifidase og patienter, der forbliver i dialyse	Transplanterede: imlifidase studier Dialyse: Chaudry et al.	Boenink et al. (samme overlevelse for transplanterede og patienter i dialyse)	Afsnit 3.2
Graftoverlevelse	Ekspontiel kurve	Gompertz-kurve	Afsnit 3.2
Lægemidler anvendt ved AMR	Baseret på imlifidase-studierne	Baseret på dansk klinisk praksis	Afsnit 3.4.1
Andel, der splenektomeres og antal plasmaferese-behandling, der anvendes ved AMR	Baseret på imlifidase-studierne	Baseret på dansk klinisk praksis	Afsnit 3.4.2
Omkostninger ved transplantation	Antagelse om fordeling i hhv. ukomplicerede og komplicerede transplantationer baseret på Jensen et al.	Alle transplantationer antages at være komplicerede	Afsnit 3.4.2
Andel af patienter, der behandles med dialyse i hjemmet	6,6 %	50 %	Afsnit 3.4.2

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet hovedanalyse estimerer, at ibrugtagning af imlifidase vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. kvalitetsjusterede leveår (QALY), når behandlingen sammenlignes med, at patienter forbliver i dialysebehandling. Som resultatet indikerer, kan anvendelse af imlifidase lede til besparelser i hospitals- og patientomkostninger, som følge af at patienterne ikke har behov for dialysebehandling, så længe de har graftfunktion. Samlet set er behandlingen dog associeret med højere omkostninger relativt til dialysebehandling på grund af lægemiddelomkostningerne til imlifidase. De inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK. Behandlingen er også associeret med en QALY-gevinst på ca. 1,5 QALY, givet at patienten ikke har behov for dialysebehandling, så længe der er graftfunktion, og derfor har en bedre helbredsrelateret livskvalitet.

Som beskrevet i afsnit 3.2, 3.3 og 3.4 er der omfattende usikkerheder vedr. en række af antagelserne i hovedanalysen, hvorfor følsomhedsanalyserne bør tillægges stor opmærksomhed, herunder særligt i relation til graftoverlevelse, antal patienter, der kan



blive transplanteret i fravær af imlifidase, samt anvendte nytteværdier. Der bør yderligere bemærkes, at den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i en patientpopulation, der er mindre risikabel at transplantere, end patienter, imlifidase vil være relevant for i dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3 og 2.4).

Tablet 26. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Imlifidase	Dialyse	Forskel
Lægemedielomkostninger (DKK)	■	■	■
Hospitalsomkostninger (DKK)	2.623.848	3.467.155	-843.307
Patientomkostninger (DKK)	975.953	1.628.670	-652.717
Totale omkostninger (DKK)	■	■	■
Totale leveår	13,26	13,26	0,00
Totale QALY	7,68	6,16	1,52

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP: Ikke relevant
	Beregnet med SAIP: Ikke relevant
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 762.162
	Beregnet med SAIP: ■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådets udfører deterministiske følsomhedsanalyser for at undersøge betydningen for analysens resultat af udvalgte usikre parametre. Som beskrevet i afsnit 3.2 er graftoverlevelse og andel af populationen, der kan få mulighed for at blive transplanteret uden brug af imlifidase, associeret med stor usikkerhed, hvorfor der er foretaget følsomhedsanalyser, hvor disse parametre ændres relativt til hovedanalysen. Der er yderligere udarbejdet følsomhedsanalyser, hvor alternative nytteværdier anvendes, og hvor relevante parametre for omkostninger til transplantation og dialyse justeres. Resultaterne af følsomhedsanalyserne udarbejdet af Medicinrådet fremgår af Tabel 27.



Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkost-ninger (DKK)	ICER
Resultatet af hovedanalysen			1,52	■	■
Dosis af imlifidase	Patienter antages at blive behandlet med fuld dosis (6 hætteglas)	Usikkerhed om antal hætteglas, der er nødvendige at anvende.	1,52	■	■
Dosis af imlifidase	Patienter antages at blive behandlet med fuld dosis, men med betalingsaftale hvor der maksimalt betales for 2,5 hætteglas pr. patient	Belysning af forhandlet aftales betydning for resultatet når patient skal behandles med fuld dosis	1,52	■	■
Dosis af imlifidase	Patienter antages at blive behandlet med mindste dosis (1 hætteglas)	Usikkerhed om antal hætteglas, der er nødvendige at anvende	1,52	■	■
Ekstrapolering af graft-overlevelse	Median graftoverlevelse reduceres fra at være ca. 9 år til 6 år	Usikkerhed om graftoverlevelse ved transplantation	1,23	■	■
Ekstrapolering af graft-overlevelse	Ekstrapole-ringskurve baseret på den generaliserede gammaforde-ling anvendes	Usikkerhed om graftoverlevelse ved transplantation	1,91	■	■



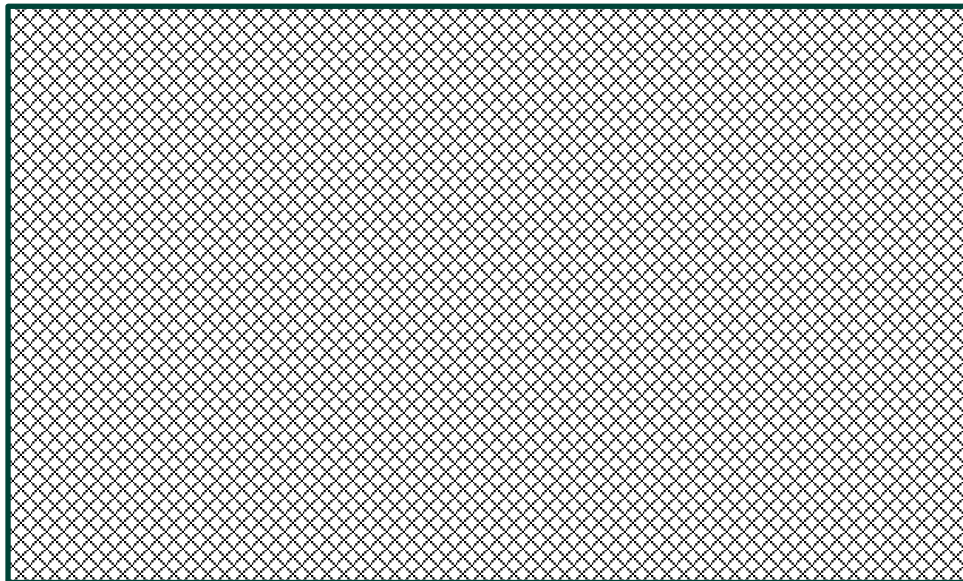
Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkost-ninger (DKK)	ICER
Andel i dialysearm, der transplanteres	Andel, der transplanteres i dialysearm uden brug af imlifidase sættes til 10 %	Usikkerhed om hvor stor en andel af patienterne, der vil få mulighed for transplantation, ved at et forligeligt organ bliver tilgængeligt	1,46	■	■
Andel i dialysearm, der transplanteres	Andel, der transplanteres i dialysearm uden brug af imlifidase sættes til 20 %	Usikkerhed om hvor stor en andel af patienterne, der vil få mulighed for transplantation, ved at et forligeligt organ bliver tilgængeligt	1,29	■	■
Andel i dialysearm, der transplanteres	Andel, der transplanteres i dialysearm uden brug af imlifidase sættes til 40 %	Usikkerhed om hvor stor en andel af patienterne, der vil få mulighed for transplantation, ved at et forligeligt organ bliver tilgængeligt	1,04	■	■
Nytteværdier	Nytteværdier fra Eriksson et al. anvendes	Belysning af anvendte nytteværdiers betydning for analysens resultat	0,72	■	■
Omkostninger til transplantation	Omkostning til nyretransplan-tation ændres fra ca. 546.000	Klinisk forventning om at transplan-tationer, der	1,52	■	■



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkost-ninger (DKK)	ICER
	DKK til ca. 819.000 DKK	involverer brug af imlifidase, vil være associeret med højere omkostninger end afspejlet i DRG-taksten for komplicerede nyretransplan-tationer			
Andel i hjemmehæmo-dialyse (påvirker ikke estimeret QALY-gevinst)	Andel, der behandles med hæmo-dialyse i deres eget hjem fremfor på behandlings-center, ændres fra 50 % til 25 %	Belysning af anvendt andels betydning for analysens resultat som følge af ændring i omkostninger	1,52	■	■
Diskontering	Diskontering af omkost-ninger fjernes.	Belysning af diskontering af omkostningers betydning for analysens resultat	1,52	■	■



Figur 11. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for imlifidase beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse



Probabilistisk følsomhedsanalyse

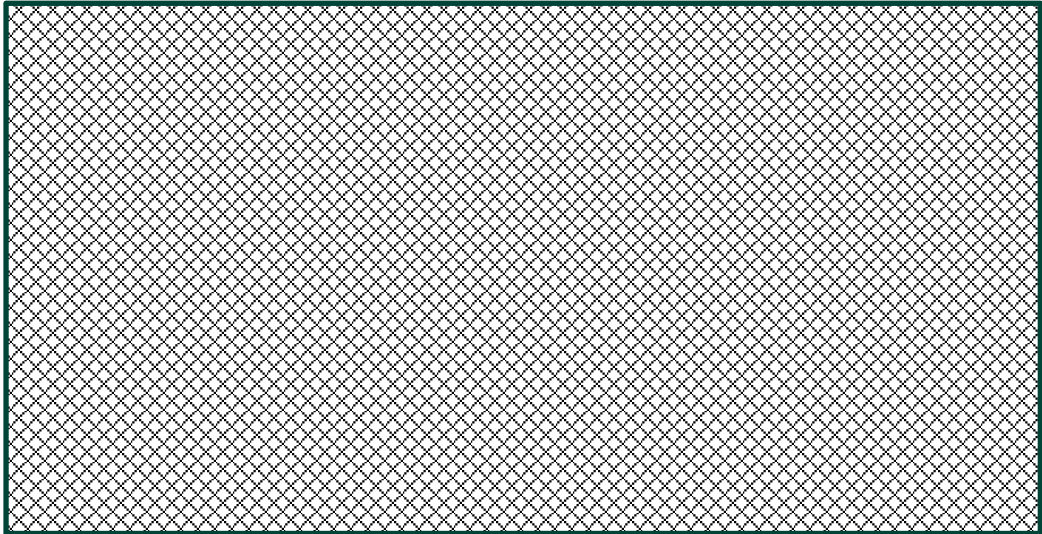
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang. Denne analyse er baseret på 5.000 simulationer.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre i modellen såsom nytteværdier for modellens stadier, graftoverlevelse, andel, der har behov for en ekstra dosis af imlifidase m.m. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger kan findes i ansøgers ansøgning. Resultaterne af PSA'en tilpasset i Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 12. Figur 13 præsenterer sandsynligheden for at imlifidase vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 12.

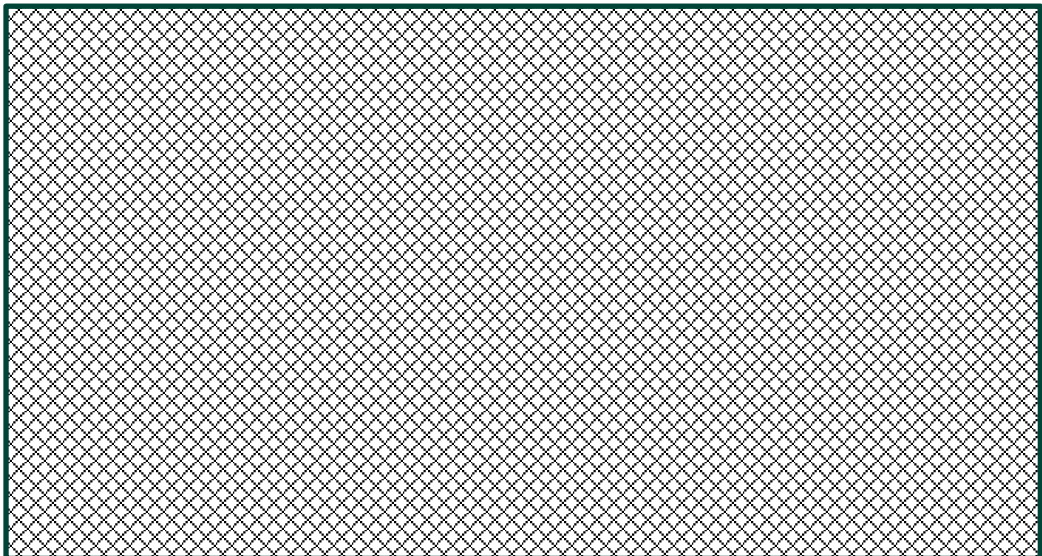
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder, såsom hvilken gennemsnitlig graftoverlevelse der kan forventes hos de transplanterede patienter, eller hvilke nytteværdier der er mest passende at anvende for hhv. transplanterede og dialysepatienter. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



Figur 12. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 13. Cost-effectiveness acceptability curve



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der vil være ■ kandidater til behandling med imlifidase i tilfælde af anbefaling i år 1 og ■ patienter i år 2-5. Disse patientantal er estimeret ud fra, at der i første kvartal af 2022 var 514 danske patienter på Scandiatransplants venteliste til at



modtage en nyre. Af disse estimeres det, at 10 % vil være sensibiliseret på baggrund af tidligere input fra Medicinrådet. Ansøger har derefter ud fra samtale med egen klinisk ekspert estimeret, at der vil være lav sandsynlighed for, at ca. [redacted] af disse bliver transplanteret, altså ca. [redacted] patienter. Derudover forventer ansøger, at dette tal vil falde til [redacted] patienter årligt efter introduktion af imlifidase.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Baseret på data fra Scandiarttransplant, der viser, at der på nuværende tidspunkt kun er [redacted] i Danmark, der opfylder kriterierne for at komme i betragtning til at blive transplanteret ved brug af imlifidase, opstillet af Medicinrådet i afsnit 2.3, ændrer Medicinrådet estimat af patientantal til at være [redacted] årligt i sin budgetkonsekvensanalyse.

Tabel 28. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Imlifidase	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dialyse	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke					
Imlifidase	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dialyse	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af imlifidase vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 29.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [redacted] DKK i år 5.

Tabel 29. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



5. Diskussion

Medicinrådets hovedanalyse resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] pr. QALY. Analysen har dog flere betydelige usikkerheder.

Først og fremmest er der betydelig usikkerhed om, hvor mange hætteglas af imlifidase det vil være nødvendigt at anvende i forbindelse med en transplantation i dansk klinisk praksis. Medicinrådets hovedanalyse tager udgangspunkt i det antal hætteglas, der gennemsnitligt blev anvendt i imlifidase-studierne, men givet at der vil være tale om meget få patienter, hvor imlifidase potentielt kan blive anvendt til dansk klinisk praksis, kan variationen i nødvendige antal hætteglas være store. Behandling med det maksimale antal hætteglas (6) resulterer i en ICER på ca. [redacted] mio. DKK, mens behandling med det minimale antal hætteglas (1) resulterer i [redacted]. Således vil en fast behandlingsomkostning pr. patient, der ikke afhænger af antal hætteglas, der anvendes, have en mindskende effekt, der er betragtelig, på usikkerheden vedrørende de inkrementelle omkostninger.

Der er ligeså stor usikkerhed om, i hvilken grad data fra de kliniske studier kan overføres til en dansk klinisk praksis-population. Dels er datagrundlaget meget spinkelt. Dels afspejler studiepopulationen ikke en relevant dansk praksis-population, hvilket formentlig medfører en overstimering af effekten. Det resulterer i en række usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse, som er forsøgt belyst ved følsomhedsanalyser.

Yderligere er der betragtelige usikkerheder om længden af graftoverlevelse efter transplantation og andel patienter, der alligevel vil blive transplanteret uden brug af imlifidase. Herudover har de anvendte nytteværdier stor betydning.

Graftoverlevelsen er den afgørende drivkraft for ICER, da den er bestemmende for, hvornår patienten overgår til dialysebehandling med deraf forværret livskvalitet og øgede omkostninger til følge. Som udgangspunkt er graftoverlevelsen dårligere hos højsensibiliserede sammenlignet med patienter, som ikke er sensibiliserende. Medicinrådet har i sin hovedanalyse anvendt den ekstrapoleringskurve, som, Medicinrådet har vurderet, er den mest plausible, men vurderer, at graftoverlevelsen potentielt kan være lavere og dermed have betydning for omkostningseffektiviteten. I en følsomhedsanalyse, hvor median graftoverlevelse reduceres fra ca. [redacted] til ca. [redacted], resulterer det i en ICER på ca. [redacted] DKK pr. QALY.

Der er betydelig usikkerhed vedrørende andelen af relevante patienter, der kan blive transplanteret uden brug af imlifidase. Ud fra følsomhedsanalyser findes det, at en ændring i denne antagelse har en vis betydning for resultatet af ICER. I en følsomhedsanalyse, hvor sandsynligheden for at blive transplanteret ændres fra ca. [redacted] (som antaget i hovedanalysen) til ca. [redacted], resulterer det i en ICER på ca. [redacted] pr. QALY, mens en justering til ca. [redacted] resulterer i en ICER på ca. [redacted] pr. QALY. For de patienter, der transplanteres uden brug af imlifidase, er der antaget en graftoverlevelse svarende til den, der opnås ved anvendelse af imlifidase. Derfor er antagelser om graftoverlevelse i modellen af betydning for den givne andel, der antages at blive transplanteret uden brug af imlifidase. Medicinrådet vurderer, at patienter, der



modtager en nyre via de prioriterede ventelister, potentielt også kan have en bedre graftoverlevelse relativt til patienter, der transplanteres vha. imlifidase, som følge af at have bedre forlidelighed med det organ, der transplanteres. Dette er dog ikke inkorporeret i Medicinrådets hovedanalyse, da det vurderes at være behæftet med for stor usikkerhed.

Slutteligt findes det, at anvendte nytteværdier har stor betydning for resultatet af analysen. Anvendelse af nytteværdier fra Eriksson et al. implicerer en ICER på [REDACTED] DKK. Som allerede nævnt i sektion 3.3 vurderer Medicinrådet, at dette studie potentielt producerer nytteværdier, der er for høje, og at nytteværdier fra Lee et al. bør anvendes i hovedanalysen, men vurderer samtidig, at denne konklusion ikke eliminerer den usikkerhed, der er til stede ved anvendelse af data fra sidstnævnte studie. Der er ligeledes usikkerhed om, hvorvidt studiet af Lee et al. eller Eriksson et al. producerer det mest korrekte relative forhold i nytteværdier ved dialyse relativt til transplantation, som er af større betydning for resultatet, end hvor nytteværdierne ligger absolut set. Livskvalitet for hhv. transplanterede og patienter, der forbliver i dialyse, er derfor fortsat en central usikkerhed i modellen, der har stor betydning for resultatet, hvorfor analysen, hvor nytteværdier af Eriksson et al. Anvendes, er en central følsomhedsanalyse, der bør indgå i beslutningsgrundlaget.



6. Referencer

1. CHMP. Produktresumé Idefirix, INN-implifidase [internet]. [citeret 11. januar 2023]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_da.pdf
2. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):442–53.
3. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai C-H, et al. Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation.
4. Danish Nephrology Registry (DNR). Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) Årsrapport 2017. 2018.
5. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, Lonze BE, Montgomery RA, Runström A, et al. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(12):3907–18.
6. Lorant T, Bengtsson M, Eich T, Eriksson B-M, Winstedt L, Järnum S, et al. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (implifidase) in chronic kidney disease patients. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(11):2752–62.
7. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, Lonze BE, et al. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). *Transplantation*. 2021;105(8):1808–17.
8. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, Min ES, Ali NM, Deterville CL, et al. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. *Ann Surg*. 2018;268(3):488–96.
9. Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program (STAMP), Local Acceptable Mismatch Program (LAMP). STAMP Guideline version 9.0 [internet]. 2021 [citeret 11. januar 2023]. Tilgængelig fra: http://www.scandiatransplant.org/organ-allocation/Manual_STAMP_9.0.pdf
10. Scandiatransplant. Annual slideshow 2020 [internet]. Scandiatransplant. 2021 [citeret 11. januar 2023]. Tilgængelig fra: <http://www.scandiatransplant.org/resources>
11. European medicines council (EMA). Assessment report: idefix [internet]. 2020 [citeret 3. januar 2023]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf



12. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, Lonze BE, et al. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). *Transplantation* [internet]. 2021;105(8):1808–17. Tilgængelig fra: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003496>
13. Hays RD, Kallich J, Mapes D, Coons S, Amin N, Carter WB, et al. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), Version 1.3. 1997.
14. Chaudhry D, Chaudhry A, Peracha J, Sharif A. Survival for waitlisted kidney failure patients receiving transplantation versus remaining on waiting list: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e068769.
15. Boenink R, Stel VS, Waldum-Grevbo BE, Collart F, Kerschbaum J, Heaf JG, et al. Data from the ERA-EDTA Registry were examined for trends in excess mortality in European adults on kidney replacement therapy. *Kidney Int*. 2020;98(4):999–1008.
16. Lee AJ M CCP et al. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(11):1777–83.
17. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, et al. Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(12):2106–11.
18. Elgaard Jensen C, Sørensen P, Dam Petersen K. In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis. *Dan Med J*. 2014;61(3).
19. Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2016;20(62):1–594.
20. Swai J, Zhao X, Noubé JR, Ming G. Systematic review and meta-Analysis of clinical outcomes comparison between different initial dialysis modalities in end-stage renal disease patients due to lupus nephritis prior to renal transplantation. *Bd. 21, BMC Nephrology*. BioMed Central Ltd.; 2020.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyretransplantation

Formand

Jan Carstens
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Transplantationselskab

Medlemmer

Birgitte Bang Pedersen
Ledende overlæge

Region Nordjylland

Lara Aygen Øzbay
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Claus Bistrup
Professor, overlæge

Region Syddanmark

Cecilie Lyngsø
Overlæge

Region Sjælland

Mads Hornum
Professor, Overlæge

Region Hovedstaden

Casper Kierulf Lassen
Speciallæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Line Jarvig
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Bjarne Kuno Møller
Ledende overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Kirsten Back Pedersen
Projektsygeplejerske

Dansk Sygepleje Selskab

Lisbeth Skovly Nielsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Karin Riis-Jørgensen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Kliniske studier af imlifidase

9.1.1 Studie 02

Studie 02 var et dosis-studie gennemført i Sverige med 8 patienter og en opfølgningstid på 64 dage [ref. Lorant 2018, EPAR s 69-71]. Det primære endepunkt var en kombination af resultater fra en SAB-HLA-test og en complement-fixating (Clq) anti-HLA-test.

Inklusionskriterier var patienter i dialyse og/eller venteliste til nyretransplantation med mindst to HLA-antistoffer, hvor mindst en var 3.000 MFI (Median Fluorescence Intensities) eller mere målt med SAB (Single Antigen Beads)-analyse (One Lambda) ved mindst to gentagne målinger. I udvalgte tilfælde blev også udført C1q binding-test (One Lambda).

Formålet med studiet var alene at undersøge, hvilke doser der resulterede i effektiv krydsmatchkonvertering, og det var ikke meningen, at patienterne skulle nyretransplanteres, men det var en mulighed, hvis der kom et tilgængeligt organ i løbet af studiet, og CDC og FCXM var negative. Patienterne blev eksponeret for donorvæv fra et panel af 30 raske bloddonorer med et HLA-mønster, som var repræsentativt for den geografiske region. Bloddonorer med HLA-fænotyper, som patienterne havde antistoffer imod, blev anvendt til en CDC-krydsmatch-test. Alle 8 patienter indgår i opgørelsen over bivirkninger.

En patient blev efterfølgende transplanteret, da der blev en nyre tilgængelig fra en afdød donor. Denne patient indgår derfor i ansøgers poolede analyse af effekt (graftoverlevelse mv.). Den transplanterede patient havde et positivt krydsmatch før imlifidasebehandling for både B- og T-celler med både CDCXM og FCXM (flow cytometry crossmatch). 6 timer efter 2. dosis (0,12 mg/kg) var der negativt krydsmatch. [ref. Lorant 2018, EPAR s 69-71].

I følge oplysninger i EPAR'en blev yderligere en af de 8 patienter transplanteret. Det drejer sig om en patient, der fik en allergisk reaktion under infusionen med imlifidase. Infusionen blev derfor stoppet efter 4 minutter, og dosis blev vurderet utilstrækkelig til at opnå nogen målbar spaltning af IgG. Denne patient indgår ikke i publikationen af studie 14 eller ansøgers poolede analyse af effekt, men i de 8 patienter i ansøgers poolede analyse af bivirkninger. Det fremgår dog af oplysninger i EPAR'en, (men ikke i ansøgningen eller publikationen af Lorant 2018), at denne patient også blev transplanteret, samt at patienten havde en PRA på 0 % ved baseline [EPAR s. 72].



9.1.2 Studie 03

Studie 03 var et dosis-studie gennemført i Sverige med 11 patienter og en opfølgningstid på 180 dage [EPAR, Jordan 2017]. Fem patienter blev behandlet med 0,25 mg/kg og 5 patienter med 0,50 mg/kg.

Det primære endepunkt var sikkerhedsparametre (bivirkninger, laboratorietests, vitale tegn og ECG's) [EPAR]. Sekundære effektmål var bl.a. HLA-antistofniveau acceptabelt for transplantation (MFI < 1100 indenfor 24 timer målt med SAB-test), nyrefunktion, afstødning.

Inklusionskriterier var patienter i dialyse og/eller venteliste til nyretransplantation (Scandiatransplant waiting list). Patienterne blev udvalgt på baggrund af *levels of sensitization* og lang ventetid for at inkludere patienter, som hyppigt var blevet tilbudt organ fra en afdød donor, som havde resulteret i positive krydsmatch og DSA, der tidligere havde forhindret, at de blev transplanteret. Patienterne skulle have mindst 2 anti-HLA-antistoffer med en gennemsnitlig fluorescenceintensitet på 3000 eller mere [Jordan 2018].

Ifølge artiklen, Jordan 2017, indgår kun 10 patienter af de elleve patienter fra studie 03 i studie 14 og ansøgers poolede effektanalyse [Jordan 2017]. Af EPAREN s. 72 fremgår, at 12 patienter blev screenet, og 10 patienter indgik i studiet [EPAR s. 72]. Der mangler således én transplanteret patient, som indgår i artiklen, men ikke i alle andre opgørelser, og der er ikke gjort rede herfor nogen steder. I artiklen af Jordan 2018, som rapporterer resultater for både studie 03 og 04 (i alt 25 patienter), fremgår det, at 24 af de 25 patienter havde *perfusion of allografts after transplantation*, men ikke om den sidste patient er fra studie 03 eller 04, eller hvad det efterfølgende forløb er for denne patient.

Tabel 19 fra EPAREN viser antistofstatus ved baseline.

Tabel 9.1 : Antistofstatus ved baseline for studie 03. [EPAR s. 73]

Table 19 Baseline Antibody Status (Study 03)

B-cell CDCXM	T-cell CDCXM	B-cell FCXM	T-cell FCXM	Number of DSA ¹
<i>Dose group 0.25 mg/kg</i>				
Negative	Negative	Negative	Negative	3
Negative	Negative	Negative	Positive	1
Negative	Negative	Negative	Negative	1
Negative	Negative	Positive	Negative	4
Negative	Negative	Negative	Negative	0
<i>Dose group 0.50 mg/kg</i>				
Negative	Negative	Negative	Positive	3
Positive	Negative	Positive	Positive*	5
Negative	Negative	Positive	Positive	1
Negative	Negative	Positive	Negative	1
Negative	Negative	Negative	Negative	0

CDCXM=complement-dependent cytotoxicity crossmatch, DSA=donor-specific antibodies, FCXM=flow cytometry crossmatch

¹Antibodies against the donor HLA-type with MFI >1100 Baseline defined as visit 2, pre-dose

*Corrected baseline information, that was initially erroneously recorded as 'negative'

Kilde: EPAR s. 73

Det fremgår af EPAR'en, at der ikke var helt stringente kriterier for, hvad der var et acceptabelt niveau af HLA-antistoffer. Investigator vurderede, om patienten var egnet til



transplantation ud fra HLA-antistofniveau og krydsmatch-tests efter imlifidasebehandling og andre faktorer (organ kvalitet, *cold ischaemic time* mv.). [Jordan 2018].

9.1.3 Studie 04

Studie 04 er et ukontrolleret fase 1/2-studie gennemført i USA. I alt blev 27 patienter screenet, hvoraf 17 patienter blev inkluderet i studiet. Af de 17 udgik 2 patienter fra studiet (en ønskede ikke at deltage og en pga. manglende opfølgning). Data for 14 af de 17 patienter indgår i studiet Jordan et al. [Jordan 2017]. Alle 17 patienter indgår initialt i studie 14 og ansøgers poolede effektanalyse. Studiet har en opfølgningstid på 180 dage [EPAR]. EMA omtaler det som et supporterende studie.

De primære endepunkter var antal og niveauer af DSA's før og efter transplantation, antal afstødninger af graft, nyrefunktion, patologi og bivirkningsparametre (bivirkninger, laboratorietests, vitale tegn og ECG's) [EPAR]. Sekundære effektmål var bl.a. AMR (fundet ved biopsier ved studiets afslutning) og langtidsnyrefunktion [EPAR s. 88].

Inklusionskriterier var patienter i dialyse og/eller venteliste til nyretransplantation (United Network for Organ Sharing waiting list). Patienterne blev udvalgt på baggrund af levels of sensitization og lang ventetid for at inkludere patienter, som hyppigt var blevet tilbudt organ fra en afdød donor, der havde resulteret i positive krydsmatch og DSA, som tidligere havde forhindret, at de blev transplanteret. Patienterne skulle have en negativ complement-cytotoxicity-krydsmatch, en negativ flow-cytopmetrisk-krydsmatch eller en positiv T-celle og B-celle flow-cytopmetrisk-krydsmatch med ca. 250 channel shifts eller mindre og almindeligvis DSA-positivitet [Jordan 2018]. Af EPAR'en fremgår endvidere, at cPRA skal være over 50 % målt ved tre gentagne målinger.

9.1.4 Studie 06

Studie 06 er et ukontrolleret fase 2-studie gennemført på 5 centre i Sverige, Frankrig og USA med 19 patienter og 180 dages opfølgningstid [EPAR, Jordan 2021].

De primære endepunkter var konvertering fra positivt til negativt krydsmatch indenfor 24 timer målt på en af 7 forskellige test (*FACS T, FACS B, amplified CDC T, amplified CDC B, notamplified CDC T, not-amplified CDC B, and virtual CXM*). Sekundære endepunkter var bl.a. DSA-niveauer, nyrefunktion og bivirkninger.

Inklusionskriterier var højsensitive patienter på venteliste til nyretransplantation med forgæves forsøg på desensibilisering med højdosis rituximab eller ikke egnet til plasmaferese. Patienterne skulle have et positivt krydsmatch mod en tilgængelig levende eller afdød donor. Definitionerne heraf var forskellige mellem de tre lande.

I alt 21 højsensitive patienter blev screenet, hvoraf 19 blev inkluderet i studiet. 18 patienter blev transplanteret. 13 med en nyre fra en afdød donor og 5 med en nyre fra en levende donor. Den sidste patient ophørte infusionen med imlifidase pga. infusionsrelateret bivirkninger og efter at have modtaget ca. 25 % af dosis. Denne patient blev derfor ikke transplanteret, da IgG ikke var elimineret. Tre patienter modtog 2. dosis. To transplanterede patienter udgik efterfølgende af studiet pga. primær allograft non-function.



Ved studiets afslutning var de 18 transplanterede patienter fortsat i live. De 18 patienter indgår i studie 14, samt ansøgers effektanalyse. Graftoverlevelse var 88,9 % (16 patienter). De sidste to patienter opnåede aldrig nyregraftfunktion og mistede deres graft efter hhv. 77 og 128 dage. 7 patienter havde forsinket graftfunktion (DGF). 9 patienter oplevede en akut afstødning under studieperioden, heraf 7 tilfælde af AMR.

9.1.5 Interimdata fra studie 14 publiceret af Kjellmann 2021

Denne analyse omfatter data for 39 patienter, idet 7 af de i alt 46 transplanterede patienter blev ekskluderet fra analysen, fordi de havde et negativt krydsmatch inden behandling med imlifidase.

30 af de 46 patienter fra den poolede analyse blev aktivt inkluderet i studiet. Data fra 6 patienter, som var ekskluderet før indskrivningen (tre grundet mistet graft-funktion og tre grundet død, men fungerende graft-funktion). 10 patienter mangler grundet manglende opfølgning (3 med mistet graft under fase 1/2-studiet, 3 afviste at deltage, 4 kunne ikke kontaktes). Data fra fase 1/2-studierne blev dog medtaget i analysen.

Data blev analyseret for de to subgrupper med og uden AMR (AMR+ n=15, AMR- n=24). Patienter med minimum en måling ved 1, 2 eller 3 år blev inkluderet i analysen af DSA og eGFR.

Ved data cut-off var 26 patienter fulgt i minimum 2 år og 16 patienter fulgt i minimum 3 år.

Alt i alt var 3 patienter døde, alle i perioden fra 6 måneder til 1 år efter transplantation.

Der var 3 mistede graft i perioden fra 6 måneder til 1 år efter transplantation, og yderligere registeret 2 i den efterfølgende opfølgningsperiode.

Ansøgers data med data cut-off i februar 2021

Ansøgers analyse har 3-års data for ■ patienter og ■-års data for ■ patienter. Ansøgers data (data cut-off februar 2021) rapporterer ikke nye dødsfald udover de 3, der døde indenfor det 1 år. I alt ■ patienter har mistet deres graft.

Tabellen nedenfor viser en oversigt over, hvor mange patienter der indgår i de forskellige studier og analyser.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk