

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kõrgelt sensibiliseerinud neerusiirdamise patsiendi desensibiliseeriv ravi imlifidaasiga, 1 mg
Taotluse number	1603
Kuupäev	mai 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing taotleb tervishoiuteenuste nimekirja uut teenust ravimile imlifidaas kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanud neerusiirdamise patsientidele, kelle ristsobivustest on olemasoleva kadaveerse doonori suhtes positiivne. Taotletav näidustus on kooskõlas ravimi müügiloajärgse näidustusega.

Neerusiirdamine on tänapäeval laialt kasutatav meetod lõppstaadiumis kroonilise neerupuudulikkuse ravis. Eduka siirdamistulemuse üheks eelduseks on immunoloogiline sobivus doonori ja retsiptiendi vahel, mis määratakse HLA (*human leukocyte antigen*) põhjal. Mõned patsiendid, kes vajavad neerusiirdamist, on kõrgelt sensibiliseeritud ehk eelnevalt on moodustunud HLA vastased antikehad, mis võivad tekkida raseduse, vereülekannte või eelneva siirdamise järgselt. HLA-vastaste antikehade tõttu langeb tõenäosus leida sobilik doonor, kuna positiivne ristsobivus retsiptiendi antikehade ja doonori antigeenide vahel on seotud kõrgema riskiga ägeda, raskesti ravile alluva doonorspetsiifiliste antikehade (DSA) vahendatud äratõuke tekkeks. Sensibilisatsiooni ulatust retsiptiendil väljendatakse reaktiivsete antikehade (*calculated panel reactive antibody*, cPRA) väärtusega, mis jääb vahemikku 0% kuni 100%, väljendades doonorite protsenti populatsioonis, kelle suhtes siiriku saajal on doonorspetsiifilised antikehad (DSA). Patsiente klassifitseeritakse kõrgelt sensibiliseerituteks kui nende HLA antikehade profiil reageerib $\geq 85\%$ doonoritele. Desensibiliseerimise eesmärk on vähendada doonorspetsiifiliste antikehade ehk DSA-de tiitrit ja/või patogeensust piisavalt, et vältida ägedat äratõukereaktsiooni ja võimaldada neerusiirdamise läbiviimist.

1.2. Taotletav teenus

Imlifidaas (Idefirix®)¹ on *Streptococcus pyogenes*-est saadud immunoglobuliin G-d (IgG) lagundav ensüüm tsüsteiinproteas, mis lõhustab kõigi inimese IgG alaklasside rasked ahelad, kuid mitte muid immunoglobuliine. Imlifidaas on näidustatud desensibiliseerivaks raviks kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanud neerusiirdamise patsientidele, kelle ristsobivustest on olemasoleva kadaveerse doonori suhtes positiivne. Idefirixi kasutamine tuleks jätta patsientidele, kelle puhul siirdamine olemasoleva neerude jaotussüsteemi, sh kõrgelt sensibiliseeritud patsientide, eelisjaotuse raames ei ole tõenäoline.

Taotlus põhineb Kjellman jt 2021. a uuringul², mis koondas omakorda andmed neljast imlifidaasi uuringust (13-HMedIdeS-02 (n=1); 13-HMedIdeS-03 (n=10); 14-HMedIdeS-04 (n=17); 15-HMedIdeS-06 (n=18)). Avatud võrdlusrühmata kliinilistes uuringutes hinnati imlifidaasi dooseerimist, efektiivsust ja ohutust. Kokku sisaldas uuring andmeid 46 uuritava kohta ning

lõppanalüüsi kaasati 39 isikut, kellel oli positiivne ristobivus vahetult enne imlifidaasi manustamist. Üldist positiivset ristobivuse rühma (XM+) analüüsiti lisaks alarühmadena, kellel esines (XM+/AMR+, n=15) või ei esinenud (XM+/AMR-, n=24) antikehade vahendatud äratõukereaktsiooni. Analüüsiti ka äärmiselt kõrgelt sensibiliseeritud (cPRA $\geq 99,9\%$) alarühma, kes tõenäoliselt ei saaks tänases neerujaotussüsteemis siirdamist ($>99,9\%/XM+/DD$, n=13). Valimi moodustanud patsientidest olid 69% varasemalt neerusiiriku saanud, keskmine aeg dialüüsiravil enne siiriku saamist oli 6,4 aastat. Kõik patsiendid olid sensibiliseeritud, mediaan cPRA oli 99,62%. Tulemusnäitajateks olid patsientide elulemus, siiriku elulemus, siiriku funktsioneerimine, doonorspetsiifiliste antikehade tase (*donor specific antibodies*, DSA), ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies*, ADA) ja äratõukereaktsiooni (*antibody-mediated rejection*, AMR) esinemine kuni 3 aasta jooksul peale siirdamist.

3 aasta elulemus oli 90%: AMR+ rühmas oli elulemus 85% ning AMR- rühmas 94%. 3 aasta siiriku elulemus oli 84%: AMR- rühmas esines 4 siiriku kaotust, mille tulemusel oli selle rühma siiriku elulemus 77%, AMR+ rühmas oli siiriku elulemus 93% (tabel 1).

Tabel 1. Uuringute elulemus ja siiriku elulemus Kaplan-Meieri kõveratel

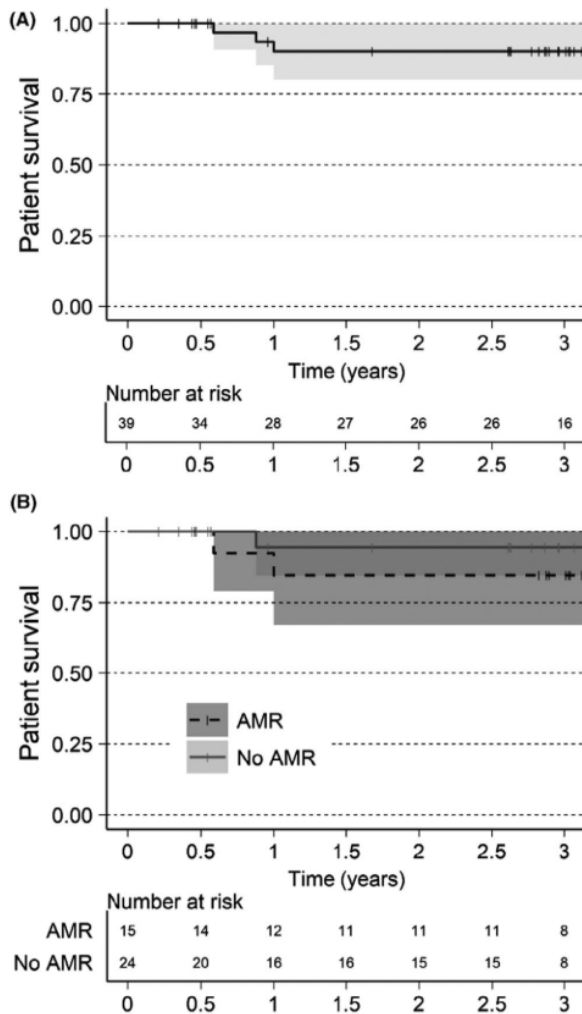


FIGURE 2 Patient survival estimated with Kaplan-Meier. Alive patients are censored at last known visit, indicated in graphics as a thin vertical line. (A) XM+ patients. (B) XM+ patients separated by AMR or No AMR

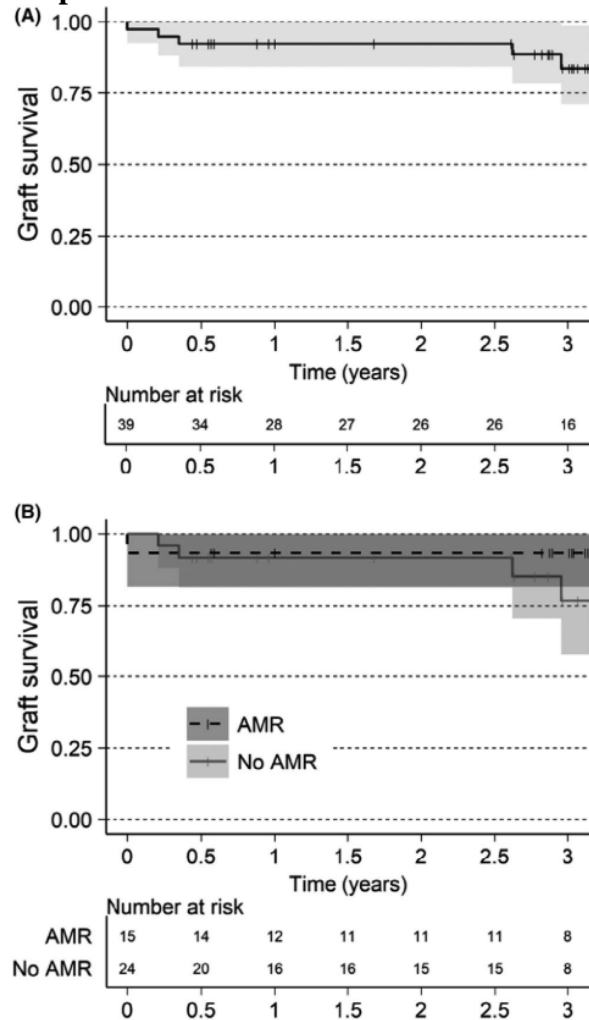


FIGURE 3 Graft survival estimated with Kaplan-Meier. Patients without graft loss are censored last known visit or death, indicated in graphics as a thin vertical line. (A) XM+ patients. (B) XM+ patients separated by AMR or No AMR

21 funktsioneeriva siirikuga patsiendist, kellel oli 3 aasta möödudes eGFR tulemused kättesaadavad, oli kõikide rühmade puhul keskmine eGFR väärtus 55 ml/min/1,73m², 14% (n=3) oli eGFR <30 ml/min/1,73m², eGFR väärtus tõusis järk-järgult nii AMR+ kui ka AMR- rühmas (tabel 2).

Tabel 2. Uuritavate rühmade keskmine eGFR 3 aasta jooksul

Visit	XM+ (eGFR [SD], n = 39)	AMR & XM+ (eGFR [SD], n = 15)	No AMR & XM+ (eGFR [SD], n = 24)	XM+, DD and cPRA ≥ 99.9% (eGFR [SD], n = 13)
Predose	7.3 (4.1), n = 36	6.3 (3.6), n = 15	8.0 (4.5), n = 21	7.5 (4.3), n = 12
Month 6	52.7 (23.4), n = 31	41.2 (21.3), n = 14	62.1 (21.2), n = 17	53.8 (20.4), n = 10
Year 1	55.6 (18.8), n = 23	44.4 (19.9), n = 8	61.5 (15.7), n = 15	59.8 (19.7), n = 6
Year 2	58.0 (25.9), n = 24	48.9 (19.1), n = 10	64.4 (28.7), n = 14	68.4 (32.9), n = 6
Year 3	54.8 (23.0), n = 21	48.5 (21.8), n = 10	60.5 (23.4), n = 11	60.2 (23.2), n = 6

Note: Patents with positive crossmatch (XM+) prior to imlifidase dosing, patents with or without an AMR and a subgroup with the highest unmet medical need in the US (XM+, DD and ≥99.9% cPRA).

Immunodominantsete doonorspetsiifiliste antikehade (DSA) taseme ravieelne mediaan oli 7791 ning oli kõrgem AMR+ patsientidel kui AMR- patsientidel. Pärast imlifidaasi ravi püsis tase madal umbes üks nädal, seejärel tõusis ligikaudu 80%-ni ravieelsest tasemest, saavutades maksimumi 14 päeva pärast ravi. AMR ehk antikehade vahendatud äratõuke määr oli populatsioonis 28% (n=11). Kõik AMR juhud said standardravi, peamiselt terapeutilise plasmavahetuse näol, millele võis lisanduda intravenoosne immunoglobuliin, säilitava immuunsupressiooni optimeerimine ja kortikosteroid. CPRA ≥99,9% XM+/DD alarühm esindas ülikõrgelt sensibiliseeritud populatsiooni nii antikehade ulatuse kui tugevuse osas. Võrreldes uuringu kogupopulatsiooniga, olid alarühma patsiendid olnud dialüüsiravil kauem – 9,3 aastat. Samuti oli selle alarühma patsientide imlifidaasi-eelne DSA taseme mediaan tunduvalt kõrgem kui kogupopulatsioonil. Alarühma patsientide siiriku elulemus oli 92% ning keskmine eGFR tase tõusis aja jooksul ja oli 3. aastal 60 ml/min/1,73m². Esimese 14 päeva AMR määr oli kõrge: 38% (n=5) ning kaks AMR juhtu esinesid 5-6 kuud peale siirdamist. Kõik AMR juhud said ravitud ilma neerusiiriku kaotuseta. Ravimiomaduste kokkuvõtte järgselt on uuringutes esinenud peamised rasked kõrvaltoimed kopsupõletik (5,6%) ja sepsis (3,7%). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid infektsioonid (16,7%), kuseteede infektsioon (5,6%), infusioonikoha valu (3,7%), infusiooniga seotud reaktsioonid (3,7%), ALAT ja ASAT taseme tõus (3,7%), lihaskrambid (3,7%), peavalu (3,7%) ja õhetus (3,7%).

30 patsienti uuringutest, mille koondülevaate taotleja on esitanud, kaasati pikema jälgimisajaga edasisse uuringusse 17-HMediIdeS-14, mille tulemused käesolevalt veel avalikustatud ei ole. Taotleja poolt esitatud pressiteadaandes³ on ära mainitud esialgsed tulemused, mille kohaselt on imlifidaasi saanud patsientide elulemus 5 aasta jooksul 90% ning siiriku elulemus 82%. Viie aasta pärast oli hinnanguline eGFR keskmiselt 50 ml/min/1,73m². Pressiteate kohaselt on planeeritud avaldada täpsemad andmed 2024. a jooksul. Hetkel on käimas müügiloa saamise järgne 3.faasi suurema valimiga (n=225) uuring 20-HMediIdeS-19⁴, mille planeeritud lõppemise aeg on detsember 2024.

1.3. Alternatiiv

Kõrgelt sensibiliseeritud patsientide desensibiliseerimise meetoditeks siirdamise eelselt on erinevate protokollide järgi kirjeldatud terapeutilist plasmavahetust ja immunoabsorptsiooni koos IVig või B-rakkude pärssimist anti-CD-20-monoklonaalsete antikehadega. Kuna eelmainitud

meetodid hõlmavad ravi mitmete päevade või nädalate jooksul, saab rakendada neid vaid elusdoonoriga patsientide puhul. Surnud doonori neer tuleb siirdada 36 tunni jooksul, mistõttu ei ole head alternatiivset lahendust kiirel desensibiliseerimisel surnud doonori organi siirdamise eelselt.

Scandiatransplant'i aktsepteeritava mittesobivuse programm ehk STAMP (*Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program*) loodi 2009. aastal eesmärgiga pakkuda sobivat elundit kõrgelt sensibiliseeritud retsipientidele ja lühendada nende patsientide ootelehel viibimise aega. Igal aastal tehakse keskmiselt 5% siirdamistest kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele STAMP programmi raames. Neerusiirdamise ootejärjekorras olemise ajal saavad patsiendid neeruasendusravi hemo- või peritoneaaldialüüsi näol.

BTS⁵ 2023. a avaldatud ravijuhendi kohaselt on kättesaadavate väikesemahuliste kontrollimata uuringuandmete ekstrapoleerimine UK reaalelu praktikasse seotud oluliste ebakindlustega. Sellest tulenevalt töötas kokku kutsutud ekspertkomisjon välja juhised imlifidaasi rakendamiseks surnud doonorilt pärineva siiriku siirdamisprotsessis. Juhendis on toodud välja, et enne imlifidaasi kasutamist on vajalik multidistsiplinaarse komisjoni konsiilium, et teha kindlaks, kas patsient on meditsiiniliselt sobiv imlifidaasi toega neerusiirdamiseks ja tal on füsioloogiline reserv, et taluda ravikoormust, sealhulgas vajaduse korral siirdamisjärgse raske äratõukereaktsiooni raviks. Absoluutseks vastunäidustuseks loetakse juhendi järgi NICE/SMC kriteeriumite mittetäitmist (kirjeldatud peatükis 3.1) ning lisaks on absoluutseks vastunäidustuseks rasedus ja imetamine. Suhtelisteks vastunäidustusteks, mille esinemisel on soovitatud väga individuaalne riskide ja kasude hindamine, loetakse suurt (>50%) tõenäosust varajase (1 a jooksul) siiriku kaotuse tõttu mitteimmunoloogilistel põhjustel (nt korduv haigus), sõltuvust humaniseeritud monoklonaalse antikeha ravist elundi või eluohtliku haiguse tõttu (nt atüüpiline hemolüütiline ureemiline sündroom, mis vajab ekulizumabi ravi) ning käesolev pidev IVig kasutamine elundi või eluohtliku haiguse tõttu.

ESOT⁶ töörühma poolt koostatud juhendi järgi peavad kõrgelt sensibiliseeritud patsiendid olema prioriteetsed neerujaotuse programmides. Kui siiski on sobiva doonori leidmine ebatõenäoline võib kaaluda desensibiliseerimist, mis peaks olema teostatud terapeutilise plasmavahetuse või immunoadsorptsiooni teel (IVig ja/või anti-CD20-antikeha). Uuemad ravivõimalused, nagu imlifidaas, võivad olla alternatiivseks meetodiks.

Prantsuse konsensusjuhend⁷ toob välja, et arvestades kõrget oodatavat AMR (*antibody mediated reaction*) määra peab imlifidaasi kasutamine jääma vaid patsientidele, kes ilma selleta tõenäoliselt doonorit ei leiaks. Prantsusmaa jälgimisandmete põhjal on patsientidel, kellel cPRA $\geq 98\%$, raskem leida sobivat doonorit ka siis kui nad olid kaasatud prioriteetsesse programmi. Ühtlasi on cPRA $\geq 98\%$ üks kriteeriumitest, mille olemasolul imlifidaasi võib kaaluda. Teised raviks näidustatud kriteeriumid on retsiipiendi vanus ≤ 65 aastat, ≥ 3 aastat ootejärjekorras, 0 kuni 2 eelnevat neerusiirdamist ning biopsiaga seotud tüsistuste madal risk. Juhend rõhutab edasiste kliiniliste uuringute vajadust ning keskuste ja riikidevahelist koostööd, et saada rohkem tõenduspõhist infot imlifidaasi kasutamise ja rakendamise kohta.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Imlifidaasi manustatakse 15-minutilise infusioonina 24 tunni jooksul enne planeeritud siirdamist.

Tabel 1. Idefirix[®] hinnad

Ravim	Hulgimüügi ostuhind
Idefirix [®] 11 mg N1	133 393,23 €
Idefirix [®] 11 mg N2	266 786,46 €

Imlifidaasi annustamine põhineb patsiendi kehakaalul. Soovitatav annus on 0,25 mg/kg manustatuna üksikannusena eelistatult 24 tunni jooksul enne siirdamist.

Tabel 2. Imlifidaasi annustega seotud kulu ja patsientide osakaal

Viaale patsiendi kohta	Patsientide osakaal	Annuse kulu
1 viaal (kaal ≤44 kg)	4%	145 402 €
2 viaali (kaal 44-88 kg)	83%	290 804 €
3 viaali (kaal ≥88 kg)	13%	436 206 €
Kokku	100%	303 890 € (kaalutud keskmine)

On arusaamatu, et ravimi maksumus sõltub toimeaine kogusest ning ei ole usutav, et ravim on hinnastatud milligrammide tootmiskulu alusel. Ravimi väärtuspõhisest hinnastamisest lähtudes ei saa olla väärtus erinev väikese kehakaaluga ja suurema kehakaaluga patsientide puhul. Seetõttu tuleb tagada, et ravimi maksumus ühe patsiendi kohta ei sõltuks patsiendi kehakaalust. Tuginedes esitatud andmetele vajab üks inimene keskmiselt 2 viaali imlifidaasi, mille maksumus on 290 804€.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁸ soovib imlifidaasi desensibiliseerivaks raviks täiskasvanutele, kes on surnud doonori neerusiiriku ootejärjekorras, kes on kõrgelt sensibiliseeritud, kellel on positiivne *cross-match* doonoriga ja tõenäoliselt ei saaks siirikut ka prioriseeriva programmi raames. Analüüsi tulemused jäävad tavapäraselt NHS poolt aktsepteeritavasse vahemikku (alla 30 000 £). Tulemuste osas rõhutab NICE märkimisväärset ebakindlust ning tõdetakse, et imlifidaasi integreerimine siirdamisprotsessi on väljakutseid pakkuv. Sellest tingituna on ravi piiratud maksimaalselt 1 doosiga ning ravi saab korraldada keskustes, kus on kogemus kõrgelt sensibiliseeritud patsientide ravis. Piirang aitab minimeerida aega neeru annetamisest kuni siirdamise toimumiseni. Müügiloa hoidjaga on sõlmitud konfidentsiaalne hinnalepe.

Šotimaa (SMC)⁹ soovib imlifidaasi desensibiliseerivaks raviks kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanutele, kellel on positiivne *cross-match* võimaliku surnud doonoriga. Imlifidaasi kasutamine peab jääma patsientidele, kes tõenäoliselt ei leia doonorit neerujaotussüsteemi ega ka prioriseeriva programmi raames, mis on mõeldud kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele.

Prantsusmaa (HAS)¹⁰ hüvitab imlifidaasi desensibiliseerivaks raviks täiskasvanutele kõrgelt sensibiliseeritud neerusiirdamist vajavatele patsientidele, kellel on positiivne *cross-match* võimaliku surnud doonoriga. Imlifidaasi kasutamine peab jääma patsientidele, kellel on madal tõenäosus saada siirikut ka olemasoleva neerujaotussüsteemi, sh prioriteetsete kõrgelt sensibiliseeritud patsientide programmi raames. On välja toodud farmakoökonomilise analüüsi

puhul suurt ebakindlust, mis ei võimalda eeldada pikaajalist tervisekasu ega tagada kulude kokkuhoidu võrreldes jätkuva dialüüsiga analüüsitud populatsioonis.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud Tervisekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, mille eesmärgiks on hinnata imlifidaasi kuluefektiivsust neerusiirdamise ootelehel olevatel lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel, kes on HLA suhtes kõrgelt sensibiliseeritud ja kellel on pakutud positiivse ristsobivusega surnud doonori neer. Analüüsis on kasutatud eluea ajahorisont (57 aastat) ning ühe tsükli pikkuseks on 6 kuud, mida põhjendati sellega, et kliiniliselt olulised sündmused nagu antikehade vahendatud äratõukereaktsioon esinevad tavaliselt 6 kuu jooksul pärast ravi. Farmakoökonomiline analüüs hõlmas jagatud ellujäämismudeli lähenemisviisi kolme terviseseisundiga: dialüüs, toimiv siirik või surnud. Mudelis rakendatud võrdlusravi oli dialüüs. Kulud ja tulud diskonteeriti 5% määraga aastas. Baasstsenaariumi tulemustel võidetakse imlifidaasi raviga **3,85 QALY (3,81 LY)** ning ravimi täiendkulu tõhususe määr saadi **51 278€/QALY** kohta. Tervisekassal olid mudeli juures järgnevad tähelepanekud:

- baasstsenaariumis oli arvestatud, et 4% patsientidest vajab 1 viaali ravimit, 83% patsientidest 2 viaali ja 13% kolme viaali. Eelpool väljatoodud väärtuspõhisest hindamise lähenemisest tingituna kohandati mudelis annuste arvu nii, et 100% patsientidest vajab 2 viaali ravimit, kuna muudatus võimaldab teha realistlikumaid järeldusi;
- sarnaselt NICE-le leiab Tervisekassa, et on põhjendatud maksimaalselt 1 doos imlifidaasi kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele, kuna enamikul patsientidest saavutatakse peale 1 doosi soovitud antikehade tase, mis on siirdamise läbiviimiseks vajalik. Enne teist doosi on vajalik lisa *cross-match* uuring, mis pikendab siiriku külma isheemilist aega ning sellega on omakorda seotud teatud riskid siirdamise järgselt, näiteks hilinevad siiriku puudulikkus (*delayed graft failure*). Seda arvesse võttes muudeti mudelis teist doosi vajavate patsientide proportsioon 6,5%-lt 0%-le;
- siiriku elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutati mudeli baasstsenaariumis iBox stsenaariumit, mis on rahvusvaheliste neerusiirdamise keskuste koostöös valminud algoritm, mis prognoosib neerusiiriku pikaajalist elulemust. Kuna iBox arvestab kõikide neerusiirdamise patsientidega, mitte ainult kõrgelt sensibiliseeritute ja siiriku pikaajaline elulemus võib olla teistsugune antud patsiendipopulatsioonis, on kohasem rakendada mudelis stsenaariumit „*all imlifidase*“, mis kasutab andmeid imlifidaasi kliinilistest uuringutest. Uuringu andmed on küll lühiajalised ning väikese valimiga, kuid peegeldavad sihtgruppi reaalsemalt kui kogu neerusiirdamise patsiendipopulatsioon;
- üldise elulemuse hindamiseks toimiva siirikuga patsientidel kasutati baasstsenaariumis kõigi imlifidaasi saanud patsientide andmeid („*all imlifidase*“), see populatsioon tekitab kulutõhususe tulemuste osas suurt ebakindlust kuna puuduvad pikemaajalised andmed prognooside tegemiseks. Sarnaselt NICE-le leiab Tervisekassa, et on põhjendatud kasutada patsientide andmeid, kes tõenäoliselt ei saaks ilma ravita siirikut („*unlikely to be transplanted*“), kuna need patsiendid esindavad tegelikku populatsiooni kõige paremini, kes saaksid ravi imlifidaasiga. Väikese valimi tõttu jääb ka seda sisendit kasutades tulemustesse üksjagu ebakindlust;
- lisaks kaasajastati teenuste ja ravimite hinnad mudelis.

Tervisekassa poolt kohandatud sisendeid kasutades võideti võrreldes dialüüsiraviga **2,5 QALY (1,96 LY)**, **ICER/QALY 53 220€**. Kulutõhususe määr tõusis patsientide üldise elulemuse

populatsiooni muutes, kuivõrd teised muudetud sisendid langetasid määra kuni 38 946€-ni (võidetud 3,94 QALY, 3,88 LY).

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul on imlifidaasi raviks Eestis sobilik üks patsient aastas. Scandiatransplanti statistikale (01.10.23 seisuga) tuginedes on 61 Eesti patsienti neerusiirdamise ootejärjekorras. Meditsiiniline ekspert on kinnitanud, et Tartu Ülikooli Transplantatsioonikeskuse andmetel oli neerusiirdamise ootelehel 31.03.2024 seisuga 61 patsienti, kellest 42 ootab esimest neerusiirdamist, 16 patsienti ootab teist neerusiirdamist ja 3 patsienti ootavad kolmandat neerusiirdamist. STAMP programmi raames tehti eelmisel aastal kokku 4 neerusiirdamist kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele. Scandiatransplanti andmetel on 2021. a seisuga ligikaudu 12% kõigist ootejärjekorras olevatest patsientidest kõrgelt sensibiliseeritud. Meditsiiniline ekspert on kinnitanud, et eelnevat arvesse võttes on siiski 1-2 patsienti aastas ning oluliselt rohkem ei oleks võimalik, arvestades TÜK-i keskuse suurust ning tehnilist ja kliinilist valmisolekut ägeda humoraalse äratõuke käsitlemiseks.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei ole asjakohased.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Imlifidaas-ravi läbiviimise otsustab multidistsiplinaarne konsiilium. Ravi peab alustama ja selle kulgu jälgima eriarst, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja sensibiliseeritud neerusiiriku patsientidega. Imlifidaasi tohib kasutada ainult haiglas.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kõrgelt sensibiliseerinud neerusiirdamise patsiendi desensibiliseeriv ravi imlifidaasiga, 1 mg	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing	
Teenuse alternatiivid	Kõrgelt sensibiliseerinud patsiendid on kuni sobiva doonori leidmiseni hemo- või peritoneaaldialüüsi ravil. On kirjeldatud erinevad desensibiliseerimise meetodeid nagu terapeutiline plasmavahetus ja immunoadsorptsioon.	
Kulutõhusus	Tervisekassa kohandatud sisenditega saadi ICER/QALY väärtuseks 53 220€, võideti 2,5 kvaliteedile kohandatud eluaastat.	
Omaosalus	Ei ole asjakohane.	
Vajadus	Imlifidaasi ravile prognoosib Eesti ekspert maksimaalselt 1-2 patsienti aastas.	

Teenuse piirhind	2 viaali imlifidaasi maksumus (290 804€)	Võetud arvesse, et keskmine patsient kaalub 44-88 kg ning vajab kahte viaali soovitud toime saavutamiseks.
Kohaldamise tingimused	Ravi peab alustama multidistsiplinaarse konsiiliumi otsuse järgselt ja selle kulgu jälgima eriarst, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja sensibiliseeritud neerusiiriku patsientidega. Imlifidaasi tohib kasutada ainult haiglas.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ühe patsiendi korral aastane eelarvemõju ligikaudu 300 000 € aastas.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Kudede ja Transplantatsiooni Ühing taotleb uut teenust ravimiga imlifidaas kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanud neerusiirdamise patsientidele, kelle ristsobivustest on olemasoleva kadaveerse doonori suhtes positiivne. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad peamiselt neljale väikese valimiga kliinilisele uuringule, mille koondülevaates analüüsiti 39 patsiendi andmeid 3 aasta jooksul. Kõik uuringus osalenud patsiendid saavutasid siirdamiseks vajaliku antikehade taseme languse. 3 aasta üldelulemus oli 90% ning siiriku elulemus 84%. Uuringu tulemused on küllaltki lühiajalised. Hetkel on käimas uuringud pikemaajaliste andmete saamiseks.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Idefirix ravimi omaduste kokkuvõte. https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_et.pdf

² Kjellmann et al (2021). Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9290474/pdf/AJT-21-3907.pdf>

³ <https://www.hansabiopharma.com/media/press-releases/2023/imlifidase-demonstrated-90-patient-survival-and-82-graft-survival-at-five-years-in-extended-pooled-analysis-with-data-from-17-hmedides-14-study/>

⁴ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05369975>

⁵ British Transplantation Society Guideline: <https://bts.org.uk/uk-guideline-on-imlifidase-enabled-deceased-donor-kidney-transplantation/>

⁶ European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group (2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9399356/pdf/ti-35-10511.pdf>

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10336835/pdf/ti-36-11244.pdf>

⁸ NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta809/resources/imlifidase-for-desensitisation-treatment-before-kidney-transplant-in-people-with-chronic-kidney-disease-pdf-82613258287045>

⁹ SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/imlifidase-idefirix-full-smc2445/>

¹⁰ HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/idefirix_300322_summary_ct19602.pdf