

Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2019_102 Imlifidase (Idefirix)
til desensibiliserande
behandling av vaksne
nyretransplantasjonspasientar
med svært høg sensibilitet mot
HLA og positiv crossmatch mot
ein tilgjengeleg, avdød donor

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

FORORD

Dei regionale helseføretaka har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta, Nye metoder. Stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016, ligg til grunn for prinsippa for prioritering i helsetenesta. Gjennom Nye metoder blir det gjort ei systematisk vurdering av legemiddel som er aktuelle for innføring i spesialisthelsetenesta, og slik bidra til at ressursane i helsetenestene blir brukt forsvarleg. Systemet blei lovfesta i 2019 og er ei nærmare skildring av kan lesast på Nye metoder sine heimesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltståande legemiddel, såkalla hurtige metodevurderinger. Ei hurtig metodevurdering er ei kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerheit samt kostnader for det aktuelle legemiddelet. I tillegg blir alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen vurdert. Hurtige metodevurderinger har som føremål å gje eit grunnlag for å vurdere dei tre prioriteringksriteria nytte, ressursbruk og alvorsgrad. Nytte og ressursbruk blir vurdert ved at ein reknar ut meirkostnaden for kvart "gode leveår" det nye legemiddelet gir samanlikna med dagens behandling. Med eit godt leveår meiner vi eit år med "perfekt" helse, dvs. heilt utan sjukdom/plager. På fagspråket definerer ein dette som eit kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og det er ein standardisert reknemetode som gjer det mogeleg å samanlikne nytten av behandlingar som blir brukt mot ulike sjukdommar.

Legemiddelverket gjer ikkje vurderingar av forholdet mellom effekt og sikkerheit (nytte-risiko-balansen); dette blir utgreia av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under prosedyren for marknadsföringsløyve.

Det er alltid legemiddelfirmaet som har marknadsföringsløyve for det aktuelle legemiddelet som har dokumentasjonsplikt. Legemiddelverket kan gje rettleiing til legemiddelfirmaet og få tilleggsopplysningar frå firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukarar. Vanlegvis lagar Legemiddelfirmaet ein helseøkonomisk modell for å berekne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for eit "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I nokre saker er det bestilt ei forenkla metodevurdering, til dømes avgrensa til oppsummering av effekt og sikkerheit, eller ei etablering av relativ effekt. Rapporten frå Legemiddelverket blir då ofte supplert med et prisnotat frå Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS.

Beslutningsforum, som er satt saman av direktørane for dei regionale helseføretaka, tar den endelege avgjerdta om innføring av nye legemiddel i spesialisthelsetenesta etter ei samla vurdering av dei tre prioriteringksriteria. Legemiddelverket har ikkje avgjerdssrett i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i grunnlaget for avgjerdene. Sykehusinnkjøp HF forhandlar pris på nye legemiddel i Nye metoder. Kor mykje samfunnet er villig til å betale for eit kvalitetsjustert leveår heng saman med alvorsgraden til sjukdommen. I tillegg kan legemiddel bli prioritert lågare dersom det er stor uvisse/låg kvalitet på tilgjengeleg dokumentasjon og/eller dersom det er store budsjettkonsekvensar.

Noko av informasjonen rapportane til Legemiddelverket kan vere underlagt teieplikt. Legemiddelverket vurderer ønskjer frå legemiddelfirmaet om unntak frå offentleg innsyn og tar stilling til om opplysningane er underlagt teieplikt (jf. forv.l. §13,1, sjå [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportane blir publiserte, og er tilgjengelege for alle på Legemiddelverkets heimesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV IDEFIRIX

Kva er Idefirix (imlifidase)?

Idefirix er eit legemiddel som kan hindre kroppen i å støyte frå seg ei nyleg transplantert nyre. Idefirix skal nyttast før nyretransplantasjon, og gjer det mogeleg å gjennomføre transplantasjon hos såkalla høgsensibiliserte pasientar. Dette er pasientar som har antistoff mot dei aller fleste donornyrer. Utan Idefirix vil det vera svært vanskeleg å finna passande nyre for pasienten.

Kor alvorleg er sjukdommen?

Kronisk nyresvikt i endestadiet er dødeleg utan behandling. Behandlingsalternativa er kronisk dialyse eller nyretransplantasjon. Medan dialysebehandling inneber eit stort tap av livskvalitet, kan pasientar som får nyretransplantasjon leve med nesten normal livskvalitet. Det blir årleg utført omlag 250 nyretransplantasjoner i Noreg, dei fleste av desse med nyre frå avdød donor. Nyrene blir fordelte etter bestemte kriterium og pasientane står på venteliste fram til ei passande donornyre er tilgjengeleg. Dersom ein pasient produserer antistoff mot den aktuelle donornyra, er det auka risiko for at kroppen vil støyte ho frå seg. Nokre pasientar har ei samansetting av antistoff som gjer det usannsynleg å finne ei passande nyre, såkalla høgsensibiliserte pasientar. Utan ei passande nyre blir desse pasientane ståande på venteliste og må behandles med dialyse livet ut. Det står under 20 slike pasientar på ventelista for nyretransplantasjon i Noreg i dag og det vil vere eit utval av desse som er eigna for behandling med Idefirix.

Kva nytte har Idefirix?

Høgsensibiliserte pasientar har høge nivå av antistoff, inkludert antistoffet immunoglobulin G (IgG). Antistoff er protein i blodet som kjemper mot infeksjonar og framande celler. Desse pasientane har høgare risiko for å støyte frå seg framand vev, til dømes ei donornyre. Verkestoffet i Idefirix, imlifidase, er eit enzym (ein type protein) som bryt ned IgG-antistoff og slik minskar risikoen for at kroppen skal støyte frå seg nyra.

Kven kan få behandling med Idefirix?

Sidan kroppen dannar nye antistoff etter transplantasjon, må pasientane ta andre immundempande legemiddel for å hindre fråstøyting av den transplanterte nyra. Pasientane treng høge dosar av immundempande medisin etter transplantasjonen, og pasientane som skal få behandling med Idefirix må derfor også kunne tolle denne behandlinga. Dette gjer at det berre er pasientar som er rimeleg friske som er aktuelle for behandling. Det norske kliniske fagmiljøet trur at omlag 2 pasientar kan vere aktuelle for behandling med Idefirix kvart år.

Korleis er nytten av behandlinga undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Idefirix er undersøkt i fleire korte kliniske studiar med få pasientar og kor kriteria for utval av pasientane varierer. Til saman er effekten av Idefirix undersøkt i 39

Kva er ei metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Kva meiner vi med eit *godt leveår*? Du kan lese meir om kva vi meiner med eit godt leveår [her](#).

Kva er kronisk nyresvikt? Du kan lese meir om sjukdommen på [helsenorge.no](#)

høgsensibiliserte pasientar som hadde antistoff mot den aktuelle donornyra¹. Nesten alle pasientane som fekk Idefix kunne gjennomgå transplantasjon, og hadde ei fungerande nyre 6 månader etter transplantasjonen. Tre pasientar fekk to dosar av Idefix før antistoffa var låge nok til at dei kunne transplanterast.

Vi veit ikkje korleis det går med pasientane som har fått Idefix før transplantasjon utover dei tre åra dei er følgt opp i studien. Legemiddelfirmaet Hansa Biopharma undersøker no korleis funksjonen i den transplanterte nyra er på lengre sikt, og kor lenge pasientar som har gjennomgått nyretransplantasjon etter behandling med Idefix lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiane og berekningsmodellen som legemiddelfirmaet Hansa Biopharma har laga.

Studiane viser at Idefix kløyver antistoff mot donornyra og skapar eit vindauge som mogeleggjer transplantasjon. Vi har vurdert ei rekke føresetnader som Hansa Biopharma har gjort for å føreseie kor god effekt pasientane har av Idefix. Legemiddelverket meiner det er store utfordringar ved å vurdere kva nytte behandlinga med Idefix vil ha for norske pasientar over tid. Det er fordi dokumentasjonen og studiane har store svakheiter:

- Det er svært få pasientar med i studiane
- Det er ikkje er ei kontrollgruppe med i studiane, og vi manglar derfor samanlikningsgrunnlag
- Studiane har for kort oppfølgingstid
- Pasientane i studiane skil seg frå dei som vil vere aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis

Vi kan derfor ikkje vurdere i kor stor grad behandling med Idefix med påfølgande transplantasjon påverkar

- livskvaliteten til den aktuelle pasientgruppa
- funksjonen i den transplanterte nyra på lang sikt
- kor lenge pasientane lever

Legemiddelverket har fått hjelp frå spesialistar i transplantasjonsmedisin ved Oslo universitetssjukehus til å vurdere studiedataa og kor lenge ein kan vente at dei transplanterte nyrene vil fungere. Dette gjer det mogeleg å berekne kostnadene for Idefix-behandling samanlikna med vidare dialysebehandling for pasientgruppa.

Kva kostar Idefix?

Idefix blir gitt som ein enkeldose innan eit døgn før transplantasjon, og kostnadane avhenger av vekta til pasienten. Prisen for eit hetteglas med Idefix er om lag 2 050 000 kroner², men sidan dei aller fleste pasientar vil trenge to glas for 1 dose blir dei gjennomsnittlege kostnadene for ein pasient om lag 4 100 000 kroner.

¹ Positiv «crossmatchtest» mot aktuell donornyre

² Alle prisar er oppgitt som apoteka sin maksimale utsalspris, inkludert meirverdiavgift

Kva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Det er ikkje mogeleg å talfeste nytta av behandling med Idefirix. Vi veit likevel at pasientar med nyresvikt i endestadiet som får gjennomført ein vellukka nyretransplantasjon vil ha betre leveutsikter og livskvalitet enn om dei fekk livslang dialysebehandling. Vi veit ikkje kor lenge nyra vil fungere i pasientar som hadde behov for Idefirix, og dermed veit vi heller ikkje kor lang tid det vil gå før pasientane igjen treng dialyse. Dette må vi ta omsyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

I vurderinga av Idefirix er det fleire usikre faktorar som kan påverke klinisk bruk og forholdet mellom nytte og kostnad ved behandlinga.

- Det er uvisse knytt til kor lenge den transplanterte nyra vil fungere.
- Det er uvisse knytt til kor mykje betre livskvalitet og leveutsikter pasientane får.
- Det er uvisse knytt til kostandane for behandlinga sidan
 - ein ikkje veit kor mange pasientar som vil trenge to dosar.
 - det er uvisse knytt til protokollval for etterfølgande immundempande behandling.
 - Dette gjer at det kliniske miljøet må nytte ressursar på å undersøkje og utarbeide behandlingsprotokollar for etterfølgande behandling.
- Det er uvisse knytt til kostnadane for dialyse.

Det kostar om lag 4 100 000 kroner å behandle ein pasient med Idefirix. I tillegg kjem kostnader til sjølve transplantasjonen, etterfølgande kontrollar og immundempande behandling. Totalt kostar det om lag 5 500 000 kroner for Idefirix og transplantasjon. Kostnader for oppfølging og immundempande behandling er om lag 74 000 kroner årleg fram til nyrefunksjonen blir så dårleg at pasienten igjen treng dialyse.

Alternativet til Idefirix og nyretransplantasjon er vidare dialysebehandling. Dei faktiske kostandane for dialysebehandling er usikre og er berekna til å ligge mellom om lag 700 000 og 1 100 000 kroner årleg. Behandling med Idefirix kostar altså mykje meir enn dialyse det første året, men er mykje rimelegare dei neste åra. Avhengig av kva for pris ein legg til grunn for dialyse, tek det mellom fem og åtte år før totalkostnadane for Idefirix vert lågare enn for dialyse.

Ut frå resultata i dei kliniske studiane for Idefirix er det ikkje mogeleg å estimera kor lenge nyrene som blir transplanterte etter Idefirixbehandling fungerer på lengre sikt. Ut frå andre studiar med transplantasjon av pasientar med høge nivå av antistoff mot den transplanterte nyra, kan ein tenka seg at nyrene i snitt vil fungere i 7-8 år. Kliniske ekspertar ser dette som det beste ein kan forvente. Dersom dette stemmer, slik at nyrene som blir transplanterte etter Idefirixbehandling også viser seg å fungere i 7-8 år, vil totalkostnadane ved Idefirixbehandling bli lågare enn ved dialyse etter mellom 5 og 8 år. Dei kliniske ekspertane påpeiker at ein ikkje berre kan sjå på kostandane sidan ein vellukka transplantasjon også vil gje betre livskvalitet og overleving for pasientane enn dialysebehandling.

Kven avgjer om Idefirix skal takast i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringa av sjukehusmedisin er å gjere ei vurdering av forholdet mellom nytte og kostnad. Kor mykje det norske samfunnet er villig til å betale for eit «godt leveår», er avhengig av kor alvorleg sjukdommen er. Beslutningsforum, som er sett saman av direktørane for helseføretaka, fattar den endelege avgjørda om innføring av nye behandlingar i norske sjukehus.

INNHOLD

FORORD	2
VURDERING AV IDEFIRIX	3
INNHOLD	6
LOGG	7
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 HØGSENSIBILISERTE NYRESVIKTPASIENTAR MED POSITIV CROSSMATCH	10
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.4 DESENSIBILISERANDE BEHANDLING AV VAKSNE NYRETRANSPLANTASJONSPASIENTAR.....	13
1.5 KOMPARATOR	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIAR	16
3 PICO.....	18
3.1 PASIENTPOPULASJON	18
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	21
3.4 UTFALLSMÅL	22
3.4.1 <i>Effekt</i>	22
3.4.2 <i>Biverknader</i>	24
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	25
4 ØKONOMISK ANALYSE	28
4.1 MODELL, METODE OG FØRESETNADER.....	28
4.1.1 <i>Modellering av effekt</i>	29
4.1.2 <i>Analyseperspektiv</i>	29
4.1.3 <i>Kostnader</i>	30
4.2 VURDERINGAR AV KOSTNADSEFFEKTIVITET	35
4.2.1 <i>Analyser</i>	35
4.2.2 <i>Legemiddelverkets oppsummering om kostnadseffektivitet</i>	37
5 BUDSJETTKONSEKVENSAR	39
6 OPPSUMMERING	41
REFERANSAR	43

LOGG

Bestilling:	<i>ID2019_102: Ei hurtig metodevurdering med ei kostnad-nytte vurdering (C) gjennomførast ved Statens legemiddelverk for Imlifidase (Idefirix) indisert til desensibiliserende behandling av vaksne nyretransplantasjonspasientar som er svært høgsensibiliserte mot vevstypar (HLA) og har positiv crossmatch mot ein tilgjengeleg, avdød donor. Bruken av Idefirix bør reserverast pasientar som truleg ikkje er aktuelle for transplantasjon gjennom tildelingssystemet for tilgjengelige nyer, inkludert prioriteringsprogram for pasientar med svært høg sensibilitet mot HLA.³</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Hansa Biopharma AB
Preparat:	Idefirix
Virkestoff:	Imlifidase
Indikasjon:	Idefirix er indisert til desensibiliserende behandling av vaksne nyretransplantasjonspasienter med svært høy sensibilitet og positiv «crossmatch» mot en tilgjengelig, avdød donor. Bruken av Idefirix bør forbeholdes pasienter som sannsynligvis ikke vil være aktuelle for transplantasjon gjennom tildelingssystemet for tilgjengelige nyer, inkludert prioritiseringsprogrammer for pasienter med svært høy sensibilitet
ATC-nr:	L04AA41
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	25-08-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	23-11-2020
Dokumentasjon mottatt første gang	06-04-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21-07-2021
Klinikarar kontakta første gang	03-06-2021
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket	16-11-2021
Legemiddelverket bede om ytterlegare dokumentasjon	07-09-2021, 13-09-2021, 25-10-2021
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	09-09-2021, 15-09-2021, 12-11-2021
Rapport ferdig:	04-05-2022
Saksbehandlingstid:	273 dagar kor 22 dagar var i påvente av ytterlegare opplysningar frå legemiddelfirma. Dette gir ei reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 251 dagar.
Saksutgreiarar:	Victoria R. Fife Gudrun Boge Tove Ragna Reksten
Kliniske ekspertar:	Anna Varberg Reisæter, Christina Dørje og Geir Mjøen, Avdeling for transplantasjonsmedisin Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

³ Nokre presiseringar i teksten etter innspel frå kliniske ekspertar. Sjå nyemetoder.no for original bestillingsordlyd.

Kliniske ekspertar har bidrige med innspel og avklaringar knytt til viktige forhold i metodevurderinga (m.a. pasientgrunnlag, venta bruk av legemiddelet og klinisk relevans av studiedata), men har ikkje gjort noko fagfellevurdering av rapporten. Det er Legemiddelverket som er ansvarleg for innhaldet i rapporten.

ORDLISTE

AMR	Antistoffmediert avstøyting
ATG	Antitymocytglobulin
APT	Absolutt prognosetap
ATGAM	Immunglobulin anti-T-lymfocytt til humanbruk, animalsk
AUP	Apoteka sin utsalspris
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity
DRG	Diagnoserelaterte grupper
DSA	Donorspesifikke antistoff
eGFR	Glomerulær filtrasjonsrate
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
ESKD	Nyresvikt i endestadiet
HD	Hemodialyse
HLA	Humane leukocytantigen
HUT	Highly unlikely patients to be transplanted
IgG	Immunglobulin G
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LAMP	Local Acceptable Mismatch Program
MT	Marknadsføringsløyve
MVA	Meirverdiavgift
OUS	Oslo universitetssykehus
PD	Peritonealdialyse
PRA	Panel-reaktive antistoff
TX	Transplantasjon
QALY	Kvalitetsjustert leveår
STAMP	Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Metodevurdering av legemiddelet Idefirix (imlifidase). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteria knytt til nytte, ressursbruk og alvorsgrad ved bruk av imlifidase i samsvar med godkjend preparatomtale og bestilling ID2019_102 fra Bestillerforum den 23.11.2020. Ordlyden i bestillinga er «*Ei hurtig metodevurdering med ei kostnad-nytte vurdering (C) gjennomførast ved Statens legemiddelverk for Imlifidase (Idefirix) indisert til desensibilisering av vaksne nyretransplantasjonspasientar som er svært høgsensibiliserte mot vevstypar (HLA) og har positiv crossmatch mot ein tilgjengelege, avdød donor. Bruken av Idefirix bør reserverast pasientar som truleg ikkje er aktuelle for transplantasjon gjennom tildelingssystemet for tilgjengelege nyrer, inkludert prioriteringsprogram for pasientar med svært høg sensibilitet mot HLA. Prisnotat blir utarbeidd av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*»⁴

Denne metodevurderinga baserer seg på dokumentasjon innsendt av Hansa Biopharma.

Legemiddelverket mottok først dokumentasjon i saka i april 2021, men motteken dokumentasjon hadde vesentlege manglar og var ikkje i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for innsending av dokumentasjon til metodevurdering. Etter eit møte mellom Legemiddelverket og Hansa Biopharma i juni 2021, ønskte Hansa Biopharma å sende inn dokumentasjon på nytt. Ny dokumentasjon i saka blei mottatt av Legemiddelverket 27. juli 2021 og det er denne oppdaterte dokumentasjonen som ligg til grunn for metodevurderinga. I tråd med bestillinga har Hansa Biopharma levert ein helseøkonomisk modell kor behandling med imlifidase samanliknast med dialysebehandling. Legemiddelverket har i denne saka hatt tett dialog med kliniske ekspertar innan fagfeltet og meiner det er for stor usikkerheit i datagrunnlaget som modellen er bygd på til at det er mogeleg å bruke modellen til å berekne ein verdi for forholdet mellom kostnad og nytte for imlifidase. Legemiddelverket har derfor ikkje berekna ein inkrementell kostnad-effekt-ratio (IKER) i denne saka. Sidan behandling med imlifidase inneber ein eingongskostnad som tillegg til kostnadane for nyretransplantasjon, medan kostandane for dialyse er kontinuerlege, kan imlifidasebehandling føre til sparte kostnader over eit lengre tidsperspektiv. Vi har derfor samanlikna kostnadane for imlifidasebehandling og etterfølgande transplantasjon med kostnader for dialyse. Desse berekingane speglar forholdet mellom kostnadene for spesialisthelsetenesta med og utan innføring av imlifidase opp mot kor lenge ein transplantert nyre må overleve for at kostnadene blir utjamna.

1.2 HØGSENSIBILISERTE NYRESVIKTPASIENTAR MED POSITIV CROSSMATCH

Kronisk nyresvikt i endestadiet

Kronisk nyresvikt i endestadiet, forkorta ESKD, er den mest alvorlege graden av kronisk nyresvikt og førekjem når nyrefunksjonen har falt til under 10 % av normal kapasitet. Dei vanlegaste årsakene til kronisk nyresvikt er diabetes og hypertensjon, og sjukdommen er vanlegast blant eldre. Når kronisk nyresvikt når endestadiet er nyrefunksjonen så redusert at livsnauksynte funksjonar ikkje kan oppretthaldast slik at nyreerstattande behandling er nauksynt for å halde pasienten i live.

Nyreerstattande behandling er samlenemninga på transplantasjon og ulike former for dialyse. I praksis har pasientar med kronisk nyresvikt i endestadiet to alternative behandlingsformer: enten dialyse for å

⁴ Nokre presiseringar i teksten etter innspel frå kliniske ekspertar. Sjå nyemetoder.no for original bestillingsordlyd.

reinse blodet eller nyretransplantasjon. Nyretransplantasjon er den føretrekte behandlingsforma sidan dette betrar overleving og livskvalitet hos pasientane.

I 2020 var det registrert 5546 pasientar i nyreerstattande behandling i Noreg, og i snitt har 560 nye pasientar starta på nyreerstattande behandling årleg dei siste 5 åra. I Noreg har Oslo Universitetssykehus, OUS, nasjonal funksjon for nyretransplantasjoner, og det blir utført mellom 240 og 300 nyretransplantasjoner årleg. Transplantasjon av nyre frå avdød donor er vanlegast, og i 2020 var 172 av transplantasjonane med nyre frå avdød donor. Talet på pasientar som ventar på nyretransplantasjon i Noreg er stigande og ved årsskiftet 2020/2021 stod 414 personar i kø for å bli transplanterte (1). Tal frå Europa viser at graftoverlevinga har auka sidan 90-talet, og i perioden 2005 til 2008 var 10-års graftoverleving 56 % for nyre frå avdød donor (2, 3).

Sensibiliserte pasientar

Om lag ein tredel av pasientane som står på venteliste for nyretransplantasjon blir klassifiserte som sensibiliserte sidan dei har ei immunologisk barriere som vanskeleggjer transplantasjon (4). Gjennom tidlegare eksponering til framand vev (gjennom svangerskap, blodoverføring eller tidlegare transplantasjonar) har det blitt danna antistoff mot humane leukocytantigen (HLA). Desse antistoffa kan angripe den transplanterte nyra. Sirkulerande anti-HLA-antistoff som er spesifikke mot HLA-antigen på ei potensiell donornyre kallast donorspesifikke antistoff, DSA, og høge nivå av DSA er sett på som ein kontraindikasjon mot transplantasjon. Før gjennomføring av transplantasjon nyttast ein såkalla CDC⁵ crossmatchtest for å teste om pasienten har donorspesifikke antistoff. Ein crossmatchtest undersøker om serum frå mottakaren (som potensielt inneholder donorspesifikke anti-HLA-antistoff) reagerer cytotoxiskt mot lymfocytar frå donoren (som potensielt inneholder HLA-antigen). Ein positiv reaksjon tilseier at mottakaren har donorspesifikke antistoff. Transplantasjon hos pasientar som har donorspesifikke antistoff gir auka risiko for antistoffmediert avstøyting, AMR, etter transplantasjonen. Slike avstøytingar kan i verste fall føre til at den transplanterte nyra sluttar å fungere slik at pasienten må tilbake på dialyse (5, 6).

Graden av sensibilisering blir vurdert hos alle pasientar som står på venteliste for nyretransplantasjon. Pasienten sitt serum blir då analysert mot eit panel av blod frå friske bloddonorar som er representative for HLA-samansettinga til den lokale donorpopulasjonen, og talet på reaksjonar blir vurdert, såkalla panel-reaktive antistoff, PRA. Alternativt kan det nyttast kalkulerte verdiar, såkalla cPRA, kor ein bereknar graden av reaktivitet hos pasienten mot HLA-profiler frå over 12 000 potensielle donorar. Om lag 15 % av pasientane på venteliste blir rekna som høgsensibiliserte. Det vil seie at dei har ein HLA-profil som reagerer med ≥ 80 % av donorane (6 % har cPRA mellom 80 og 98 %, medan 8 % har cPRA mellom 98 og 100 %).

For slike pasientar med antistoff som reagerer mot mange ulike HLA-profiler er sannsynet for å finne ei HLA-kompatibel nyre veldig lågt. Høgsensibiliserte pasientar står derfor lenger på venteliste for transplantasjon enn pasientar med lågare grad av sensibilisering. Dersom ein ikkje finn ei kompatibel nyre blir dei behandla med dialyse livet ut.

⁵ Complement-Dependent Cytotoxicity

Pasientpopulasjon

Legemiddelverket har fått hjelp av det kliniske miljøet til å definere kva for pasientar som er aktuelle for behandling med imlifidase i norsk klinisk praksis. Pasientane som er aktuelle for imlifidase er høgsensibiliserte mot HLA og er utan levande donor. Dette vil berre gjelde dei høgsensibiliserte pasientane med høgast cPRA, over 99,9 %. Sannsynet for å finne ei kompatibel nyre er så lågt hos desse pasientane at dei i praksis ikkje vil ha mogelegheit til å få tilbod om transplantasjon utan behandling med imlifidase.

Alle transplantasjonspasientar har trong til immunsuppressiv behandling etter gjennomført transplantasjon. Sidan høgsensibiliserte pasientar har ein auka risiko for antistoffmediert avstøyting, vil ein nytte høgare dosar av immunsupprimerande behandling etter transplantasjon til høgsensibiliserte pasientar samanlikna med andre transplantasjonspasientar. For å vere aktuelle for behandling med imlifidase må derfor pasientane kunne tolke høge dosar av immunsupprimerande behandling etter transplantasjon. Dei er derfor venta å vere yngre og friskare enn snittpasienten som står på venteliste for transplantasjon. Sjå kapittel 3.1 for grunngjevingar og utfyllande opplysningar om aktuell pasientpopulasjon.

1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteria skal bli vurderte opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen. Grad av alvor ved sjukdommen kan påverke om kostnadane blir vurderte til å stå i forhold til nytten av den aktuelle behandlinga.

Når Legemiddelverket bereknar ein verdi for forholdet mellom kostnad og nytte for eit legemiddel, nyttast vanlegvis ein kvantitativ metode som baserer seg på resultata frå den helseøkonomiske modellen til å berekne alvorsgraden for dei aktuelle pasientane. Sidan Legemiddelverket meiner datagrunnlaget for imlifidase er for usikkert til at vi kan berekne ein verdi for forholdet mellom kostnad og nytte for imlifidase har vi ikkje utført berekningar av alvorsgrad. Legemiddelverket meiner likevel at kronisk nyresvikt i endestadiet er ein alvorleg sjukdom og at alvorsgraden er større for pasientar som ikkje kan bli transplanterte enn for pasientar som kan gjennomgå transplantasjon. Sidan pasientgruppa som er aktuell for imlifidasebehandling i norsk klinisk praksis er venta å vere yngre enn andre pasientar på dialyse, kan graden av alvor ventast å vere større enn for andre dialysepasientar.

1.4 DESENSIBILISERANDE BEHANDLING AV VAKSNE NYRETRANSPLANTASJONSPASIENTAR

Behandling med imlifidase

- Indikasjon
Desensibilisering behandling av vaksne nyretransplantasjonspasienter med svært høg sensibilitet og positiv crossmatch mot ein tilgjengeleg, avdød donor. Bør berre brukast til pasientar som truleg ikkje vil vere aktuelle for transplantasjon gjennom tildelingssystemet for tilgjengelege nyrer, inkludert prioriteringsprogram for pasientar med svært høg sensibilitet.
- Verknadsmekanisme
Protease utvunne frå eit enzym som bryt ned immunglobulin G (IgG). Spaltar dei tunge kjeda til alle underklassar av humant IgG, men ikkje andre immunglobulin. Spaltinga fører til at nivået av donorspesifikke antistoff (DSA) blir redusert slik at transplantasjon blir mogeleg.
- Dosering
Anbefalt dose er 0,25 mg/kg administrert som ein enkeltdose helst innan 24 timer før transplantasjon. Éin dose er tilstrekkeleg for konvertering av crossmatch hos dei fleste pasientane, men ein tilleggsdose kan administrerast innan 24 timer etter den første dosen. Etter behandling med imlifidase skal konvertering av crossmatch frå positiv til negativ bekreftast før transplantasjon. Formedisinering med kortikosteroid og antihistamin er naudsynt for å redusere risikoen for infusjonsreaksjonar, i samsvar med transplantasjonsrutinane til sjukehuset. I tillegg til standardbehandlinga skal det gis profylakse med perorale antibiotika mot luftveispatogener i 4 veker. Pasientar som er behandla med imlifidase bør i tillegg få standard induksjonsbehandling med legemiddel for T-celle-deplesjon, med eller utan legemiddel for B-celledeplesjon. Behandling med imlifidase eliminerer ikkje behovet for standard immunsuppressiv behandling.
- Biverknader
Dei vanlegaste alvorlege biverknadane i kliniske studiar var lungebetennelse (5,6 %) og sepsis (3,7 %). Dei vanlegaste biverknadane var infeksjonar (16,7 %) (inkludert lungebetennelse (5,6 %), urinvegsinfeksjon (5,6 %) og sepsis (3,7 %)), smerte på infusjonsstaden (3,7 %), infusjonsrelaterte reaksjonar (3,7 %), auka alanin-aminotransferase (3,7 %), auka aspartat-aminotransferase (3,7 %), myalgi (3,7 %), hovudverk (3,7 %) og raud hud (3,7 %).

Sjå preparatomtalen for utfyllande informasjon (7).

Behandlingsretningslinjer/anbefalingar/norsk klinisk praksis

Det finnест ikkje spesifikke nasjonale behandlingsretningslinjer for høgsensitiserte pasientar, men etter den nasjonale nyretransplantasjonsprotokollen er dei påmeldte venteliste for transplantasjon (8). Dei vil følgeleg kunne få tilbod om HLA-foreinleg organ, men sannsynet for å finne dette er liten. Informasjon om dagens behandling i norsk klinisk praksis er basert på innspel frå det kliniske fagmiljøet.

Som nemnd i avsnitt 1.2 er transplantasjon den føretrekte behandlingsforma for pasientar med kronisk nyresvikt i endestadiet.

Avgjerda om ein pasient skal transplanterast er samansett og blir påverka av mellom anna pasientens eigen HLA-samansetting, pasientens HLA-antistoffprofil og grad av sensibilisering, blodtype og tid på venteliste for transplantasjon. Dersom pasienten har høge nivå av HLA-antistoff mot donororganet er transplantasjon kontraindisert. Når det blir identifisert ei potensiell nyre frå ein avdød donor blir det

gjennomført ein crossmatchtest. Det blir berre gjennomført transplantasjon dersom crossmatchtesten er negativ.

Oslo universitetssykehus er medlem av Scandiatransplant som er ein utvekslingsorganisasjon for organ frå avdøde donorar i Skandinavia. I programmet blir dei fleste organa nytta i eige land. Gjennom Scandiatransplant blir organ utveksla etter fastsette kriterium. Eit av føremåla med utveksling av organ mellom land er å auke sannsynet for at høgsensibiliserte pasientar skal kunne bli transplanterte og det er etablert eit eige program for dette, Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program, STAMP. Det blir berekna ein Transplantability Score som må vere under 2 % for at pasienten skal bli inkludert i programmet. Det vil seie at dei aktuelle pasientane må vere kompatible med mindre enn 2 % av dei aktuelle givarane. I tillegg til STAMP er det i Noreg eit lokalt program med tilsvarende føremål, Local Acceptable Mismatch Program, LAMP, som også nyttar Transplantability Score i vurderinga. Nokre av pasientane vil i realiteten ha så lågt sannsyn for å finne ei kompatibel nyre at dei ikkje vil få tilbod om å bli transplanterte sjølv om dei er med i desse utvekslingsprogramma og desse pasientane blir verande på kronisk dialyse livet ut.

Det finnест alternative desensibiliseringsprotokollar som kan mogeleggjere transplantasjon hos sensibiliserte pasientar. Desse inneber bruk av mellom anna plasmautskifting og intravenøst immunglobulin og anti-CD20-antistoff brukt utanfor godkjend indikasjon. Sidan desse behandlingane i liten grad blir nytta til pasientar som skal transplanterast med nyre frå avdød donor, er dei ikkje relevante som samanlikningsgrunnlag i denne metodevurderinga.

Alle transplantasjonspasientar får tett oppfølging og immunsuppressiv behandling etter gjennomført transplantasjon. Immunsuppressiv behandling følger den nasjonale behandlingsprotokollen for nyretransplantasjon.

Langtidseffekt av transplantasjon avhenger både av kvaliteten på donornyra og av kor effektiv etterfølgande immunsupprimerande behandling er; denne behandlinga er livslang. Immunsuppressiv behandling etter transplantasjon inngår som del av intervensionsbehandlinga og er drøfta i kapittel 3. Kostnadane knytt til denne behandling er omtala i avsnitt 4.1.3.

1.5 KOMPARATOR

Basert på avsnitta over meiner Legemiddelverket at kronisk dialyse er relevant komparator for høgsensibiliserte pasientar med positiv crossmatch sidan desse pasientane har svært lågt sannsyn for å finne ei kompatibel nyre.

Kronisk dialysebehandling

Det er to typar dialyse som er aktuelle, hemodialyse (HD) og peritoneal dialyse (PD). Dialyse er ei svært inngripande og omfattande behandlingsform som har stor innverknad på livet til pasienten. Hemodialyse tar vanlegvis 3-5 timer kvar gang og må gjennomførast tre ganger i veka, som oftast på sjukehus.

Peritonealdialyse må gjerast dagleg, men kan utførast heime (9). Langvarig dialyse fører til komorbiditetar, og klinikarane Legemiddelverket har vore i kontakt med trekk særleg fram hjarte- og karsjukdom, arteriosklerose og därleg skjeletthelse.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Hansa Biopharma har sendt inn dokumentasjon frå seks kliniske studiar med tilhøyrande oppfølgingsdata. I hovudsak er det dei tre kliniske studiane 03, 04 og 06 som ligg til grunn for vurderinga av relativ effekt av imlifidase i samband med denne metodevurderinga. Imlifidase fekk status som «orphan» av EMA i 2017 (10). Tabellen under gir ei oversikt over kliniske studiar for imlifidase.

Tabell 1. Kliniske studiar for imlifidase

Studie	Design	Populasjon	Intervensjon	Publikasjonar
Studie 01 (11-HMedIdeS-01 SE)	Fase 1, randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblinda, aukande dosar	Friske menn N = 29 (20 imlifidase, 9 placebo)	Imlifidase 0,010, 0,040, 0,12 og 0,24 mg/kg i.v. over 15 min.	Winstedt et al. <i>PLOS ONE</i> (2015)(11)
Studie 15 (18-HMedIdeS-15 SE)	Fase 1, randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblinda, enkeltdose	Friske menn N = 20 (15 imlifidase, 5 placebo)	Imlifidase 0,25 mg/kg i.v. over 15 min.	
Studie 02 (13-HMedIdeS-02 SE)	Fase 2, open, einarma, aukande dosar. Transplantasjon ikkje del av studieprotokoll, men éin pasient transplantert etter behandling.	Sensibiliserte pasientar med ESKD på venteliste for transplantasjon. N = 8	Imlifidase 0,12 og 0,25 mg/kg i.v. over 15 min. ein eller 2 ganger innan 48 timer	Lorant et al. <i>Amer J Transplant</i> (2018)(12)
Studie 03 (13-HMedIdeS-03 SE)	Fase 2, open, einarma, enkeltdose. Transplantasjon del av studieprotokoll	Sensibiliserte pasientar med ESKD på venteliste for transplantasjon. N = 10	Imlifidase 0,25 eller 0,5 mg/kg i.v. over 15 min.	Jordan et al. <i>N Engl J Med</i> (2017)(13)
Studie 04 (14-HMedIdeS-04 US)	Fase 2, open, einarma, aukande dosar. Transplantasjon del av studieprotokoll	Høgsensibiliserte pasientar med ESKD på venteliste for transplantasjon. N = 17	Imlifidase 0,24 mg/kg i.v. over 15 min (kunne auke til 0,5 mg/kg)	
Studie 06 (15-HMedIdeS-04 US, FR, SE)	Fase 2, open, einarma, aukande dosar. Transplantasjon del av studieprotokoll	Pasientar med ESKD og tidlegare ikkje vellukka desensibiliserande behandling eller effektiv desensibiliserande behandling var svært usannsynleg. Positiv crossmatch mot donor. N = 19	Imlifidase 0,25 mg/kg i.v. over 15 min (kunne auke til 0,5 mg/kg)	Jordan et al. <i>Transplantation</i> (2021)(14)

Forkortinger: ESKD - Kronisk nyresvikt i endestadiet, FR – Frankrike, i.v. – intravenøst, SE – Sverige, US – USA

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIAR

I hovudsak er det dei tre opne, multisenter, einarma kliniske studiane 03, 04 og 06 som ligg til grunn for vurderinga av relativ effekt av imlifidase i samband med denne metodevurderinga. Primærdepunktet i studiane 04 og 06 var reduksjon i anti-HLA-antistoffnivå og konvertering frå positiv til negativ crossmatch i løpet av 24 timer. Sekundærdepunkt målte graftoverleving og -funksjon i inntil 6 månader etter transplantasjon. 03-studien hadde ingen primærdepunkt, men sekundærdepunktet samsvarer med endepunktet i studiane 04 og 06. Resultata er hovudsakleg deskriptive, og til dels retrospektive.

Studiar som pågår

I tråd med vilkåra sett av EMA i samband med utferding av marknadsføringsløyve, er det fleire studiar av imlifidase som er godkjent, rekrutterer eller allereie i gang:

- [NCT05049850](#): A Study to Investigate DSA Rebound in Patients Treated With Imlifidase Prior to Transplantation
- [NCT03611621](#): A Follow up Study of Patients Treated With Imlifidase Prior to Kidney Transplantation (studien skildra av Kjellmann et al. (15))
- [NCT03897205](#): An Efficacy and Safety Study of Imlifidase in Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Patients
- [NCT04935177](#): Renal Function in Highly Sensitized Patients 1 Year After Desensitization With Imlifidase Prior to DD Kidney Tx (ConfideS)

ConfideS er ein randomisert, kontrollert, open fase III-studie som skal samanlikne nyrefunksjon hos høgsensibiliserte nyretransplanterte pasientar som er desensibiliserte med anten imlifidase eller standardbehandling. Standardbehandlingsalternativa i studien er plasmautskifting, immunglobulin, anti-CD20-antistoff og anti-C5-antistoff (komplementprotein). Desse behandlingane tar tid å gjennomføre, og er stort sett berre aktuelle ved transplantasjon av nyre frå levande donorar.

Studien skildra av Kjellman et al. (15) (NCT03611621) inkluderer oppfølgingsdata i inntil tre år for pasientar frå dei pivotale kliniske studiane og er relevant for denne metodevurderinga.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Dei kliniske studiane som utgjer dokumentasjonsgrunnlaget i denne saka er dei same som ligg til grunn for at imlifidase fekk innvilga marknadsføringsløyve av EMA.

EMA utfører *orphan designation* når følgjande tre krav er oppfylt:

- Tilstanden er alvorleg
- Det finst ikkje tilstrekkeleg medisinske alternativ for behandling eller førebygging
- Tilstanden er sjeldan (≤ 5 av 10 000 pasientar i EU)

EMA har godtatt det opne, ukontrollerte designet og metoden, grunngjeve med at tilstanden er sjeldan og at det ikkje finst gode desensibiliseringsprotokollar for desse pasientane. Organsvikt er dødeleg utan behandling, og placebokontrollerte studiar vil derfor vere uetisk. Høgsensibiliserte nyresviktpasientar er i dag meir eller mindre utelukka for transplantasjon av nyre frå død donor, då desse må transplanterast innan eit par timer og desensibilisering med alternative protokollar som t.d. plasmaferese tar fleire veker.

Sidan det er eit stort medisinsk behov for behandling til høgsensibiliserte pasientar som ventar på nyretransplantasjon, har EMA akseptert eit svakare datagrunnlag enn det som er normalt ved utfferding av marknadføringsløyve. Sidan datagrunnlaget for imlifidase indikerer ein positiv nytte-risiko-balanse, vart det derfor gitt marknadføringsløyve i 2020, men med vilkår om at meir effektdata og oppfølgingsdata for graftoverleving og totaloverleving må leverast (16).

Prioriteringsmeldinga (17) opnar òg for å akseptere lågare kvalitet på innsendt dokumentasjon ved vurdering av tiltak retta mot små pasientgrupper med alvorleg tilstand kor det er vanskeleg å gjennomføre kontrollerte studiar av effekt.

I dei kliniske studiane inngår pasientar med ulik grad av sensibilisering mot HLA og det er nytta nyrer frå både levande og avdød donor. Sidan ikkje alle pasientane i dei kliniske studiane er representative for pasientpopulasjonen som blir vurdert i samband med denne metodevurderinga, har Hansa Biopharma på oppfordring frå Legemiddelverket derfor levert dokumentasjon for eit utval av pasientane som betre representerer dei pasientane som er aktuelle å behandle i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket meiner at primærdepunktet i 04 og 06-studien med reduksjon av anti-HLA-antistoff med konvertering frå positiv til negativ crossmatch er relevant, men at det viktigaste endepunktet i eit helseøkonomisk perspektiv, er nyregraftoverleving etter transplantasjon sidan dette styrer kor lenge pasientane slepp dialysebehandling. I tillegg er totaloverleving relevant. Det er ikkje mogeleg å vurdere nyregraftoverleving eller totaloverleving utifrå ein studieperiode på berre 6 månader, og Legemiddelverket meiner derfor at oppfølgingsdataa inntil tre år skildra av Kjellmann et al. (15) er relevante.

Sjølv med betre oppfølgingsdata, er datagrunnlaget sendt inn for bruk i dei helseøkonomiske analysane likevel svært tynt. Legemiddelverket peiker på faktorar vi meiner gjer studiedataa for usikre til å kunne brukast i ein helseøkonomisk analyse:

- Studieprotokollane er i liten grad standardisert.
- Pasientpopulasjonen overlappar i liten grad med pasientane som er tiltenkt imlifidase i norsk klinisk praksis.
- Hovudstudiane har kort varigheit.
- Nyrebiopsiar er berre systematisk innsamla i 6 månader. Ein kan derfor ikkje stadfeste AMR etter dette.
- Det er høg grad av sensurering (60 % etter tre år).

Legemiddelverket meiner det ville vore mogeleg å gjennomføre betre kliniske studiar av imlifidase, for eksempel at behandlingsprotokoller var standardisert. Dette er også påpeikt av dei klinikarane Legemiddelverket har snakka med. Vi vil i dei neste kapitla skildre pasientpopulasjonen og presentere resultata frå dei relevante studiane. Ingen av dei gjennomførte studiane hadde ein formell plan for statistisk testing, og resultata er deskriptive.

3 PICO⁶

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Målpopulasjonen for imlifidase er pasientar med svært høg sensibilitet mot HLA som ikkje har kompatibel levande donor og som ventar på nyretransplantasjon, men kor det er svært lågt sannsyn for at dei vil finne ei kompatibel nyre. Klinikarane Legemiddelverket har samarbeidd med i denne saka meiner det vil vere eit avgrensa utval av pasientane i dei nordiske og norske transplantasjonssamarbeida, STAMP og LAMP, som vil vere aktuelle for behandling med imlifidase. Klinikarane har gjennomgått dei norske pasientane som står på venteliste i STAMP og LAMP og har der funne fram til 17 pasientar som svarer til målpopulasjonen for imlifidase. Dette er pasientar utan levande donor kor sannsynet for å finne ei kompatibel nyre, basert på cPRA-nivå, er så lågt at dei i praksis ikkje vil ha mogelegheit til å få tilbod om transplantasjon utan behandling med imlifidase. Blant dei aktuelle pasientane er det ei overvekt av kvinner (█ kvinner og █ menn) og dei har i snitt stått på venteliste i 5 år (variasjonsbreidd frå █ år). Snittalderen for pasientane er 49 år (variasjonsbreidd █ år). Sjølv om desse pasientane svarer til målpopulasjonen, er det berre eit utval av desse som i praksis vil vere aktuelle for behandling. Dette skuldast at ein manglar tilstrekkeleg kunnskap om kva for immunsuppressive protokollar som gir best resultat etter imlifidasebehandling og kva for eventuelle andre faktorar ved pasienten eller behandlingsgangen ein burde ta omsyn til. Klinikarane meiner likevel at behandling med imlifidase vil kunne gjere ein stor forskjell for enkeltpasienten. For å velje ut pasientar vil ein gjere ei individuell vurdering i kvart einskild tilfelle som inneber vurdering av komorbiditetar og komplikasjonar i dialysebehandlinga. Det kliniske fagmiljøet har forklart at pasientar som får imlifidase må rekne med maksimal immunsuppressiv behandling i minst eitt år etter transplantasjon, før ev. dosereduksjonar er aktuelle. Pasientane må derfor kunne tolke høge dosar immunsuppressive legemiddel over tid, og i praksis vil det derfor berre vere nokre av dei 17 pasientane som er eigna for transplantasjon med imlifidasebehandling. Klinikarane estimerer at det er aktuelt å behandle 1 til 2 pasientar årleg.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Totalt har 46 pasientar i dei kliniske studiane blitt transplanterte etter behandling med imlifidase, men 7 av desse var crossmatchnegative før transplantasjon og er derfor ikkje relevante for denne vurderinga. I innsendt klinisk dokumentasjon har Hansa Biopharma definert pasientpopulasjonen som er aktuell for imlifidasebehandling i Noreg som høgsensibiliserte pasientar med ein positiv crossmatch og kor sannsynet er lågt for at dei finn ei nyre gjennom eit eksisterande tildelingsprogram (t.d. LAMP/STAMP) og/eller pasientar kor det er lite truleg at dei vil tolke og/eller lukkast med andre desensibiliseringsprotokollar (legemiddel brukt utanfor godkjend indikasjon).

⁶ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 2: Demografi og grunnlinjekarakteristika for pasientar som fekk nyretransplantasjon etter imlifidasebehandling (15).

Characteristics	XM+, n = 39	AMR & XM+, n = 15	No AMR & XM+, n = 24	XM+, DD and cPRA ≥ 99.9%, n = 13	p-value ^{f,g}
Patient age (years); mean (SD)	43.2 (13.0)	44.5 (14.3)	42.3 (12.3)	45.3 (12.6)	0.904 ^f
Female; n (%)	18 (46%)	6 (40%)	12 (50%)	5 (38%)	0.883 ^g
Region, US; n (%)	28 (72%)	9 (60%)	19 (79%)	11 (85%)	0.468 ^g
Race; n (%)					
White	30 (77%)	11 (73%)	19 (79%)	9 (69%)	0.998 ^g
Black	4 (10%)	2 (13%)	2 (8%)	2 (15%)	
Asian	3 (8%)	1 (7%)	2 (8%)	1 (8%)	
Other	2 (5%)	1 (7%)	1 (4%)	1 (8%)	
Time on dialysis prior to imlifidase transplantation (years); mean (SD)	6.4 (5.6)	7.4 (6.1)	5.9 (5.4)	9.3 (7.2)	0.370 ^f
Deceased Donor; n (%)	32 (82%)	13 (87%)	19 (79%)	13 (100%)	0.399 ^g
Total CIT; mean (SD)	21.0 (10.0)	23.8 (11.5)	19 (8.5)	22.7 (9.6)	0.554 ^f
Re-transplants; n (%)	27 (69%)	10 (67%)	17 (71%)	9 (69%)	1.000 ^g
cPRA ^a (%); median (1st & 3rd quartile)	99.62 (94.92, 99.96)	99.80 (93.70, 99.99)	99.53 (96.55, 99.91)	99.99 (99.97, 100)	0.345 ^f
Crossmatch positive; n (%)	39 (100%)	15 (100%)	24 (100%)	13 (100%)	NA
Pre-dose DSA ^b (MFI); median (1st & 3rd quartile)	7791 (4108, 16 320)	13009 (6515, 21 580)	5727 (2699, 9470)	16292 (7133, 21 824)	0.027 ^f
Pre-transplant DSA ^c (MFI); median (1st & 3rd quartile)	774 (292, 1754)	1584 (904-3303)	576 (193-1387)	1292 (774, 2600)	0.032 ^f
DGF ^d ; n (%)	17 (44%)	7 (47%)	10 (42%)	6 (46%)	1.000 ^g
DGF duration ^e (days); median (1st & 3rd quartile)	10 (6, 26)	24 (8, 28)	9 (4, 14)	12 (9, 23)	0.332 ^f

Abbreviations: AMR – antibodymediated reaction; DD – diseased donor; DGF – delayed graft function; DSA – donor specific antibodies; PRA – panel reactive antibodies; XM – crossmatch.

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

^aCentral analysis, cut-off set to 3000 MFI.

^bImmunodominant DSA, central analysis.

^cClosest timepoint prior to transplantation, immunodominant DSA, central analysis.

^dDGF defined as the need for dialysis first week posttransplant (primary non-functioning grafts included).

^enon-functioning grafts counted as infinite.

^fFor continuous data ANOVA was used for p-value determination.

^gFor categorical data Fisher's exact test was used for p-value determination.

Hansa Biopharma har levert grunnlinjekarakteristikkar for 25 pasientar frå studiane definert til å ha svært lågt sannsyn for å kunne bli transplanterte ("Highly unlikely patients to be transplanted", HUT) etter følgande kriterium:

- cPRA >95 %
- Transplantasjon med nyre frå avdød donor
- Positiv crossmatch

Demografiske data frå desse pasientane er presentert i tabellen under.

Tabell 3. Grunnlinjekarakteristikkar for totalpopulasjonen og HUT-populasjonen (upubliserte data)

| [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Forkortinger: HUT - Highly unlikely patients to be transplanted; KMI – kroppsmasseindeks; PRA – panelreaktive antistoff

I publikasjonen av Kjellman et al. er det retta fokus mot 13 av pasientane som er crossmatchpositive mot avdød donor og har cPRA ≥99,9 %, ei gruppe som har endå lågare sannsyn for transplantasjon enn HUT-pasientane, sjå Tabell 2.

Legemiddelverkets vurdering

Imlifidase er undersøkt i få pasientar, men studiepopulasjonen er likevel svært heterogen og varierer både med omsyn til grad av sensibilisering, diagnostikk, donor og behandlingsprotokollar. At det ved utferding av marknadsføringsløyve er så stor uvisse knytt til risiko og effekt av behandlinga, fører til ekstra utfordringar for både klinikarar og pasientar sidan det vil vere naudsynt å nytte erfaring frå klinisk praksis til å etablere eit tilstrekkeleg godt kunnskapsgrunnlag. Klinikarane meiner informasjon om sentrale faktorar som t.d. behandlingsprotokollar etter transplantasjon er grunnleggande kunnskap som ein normalt vil vente er på plass før eit legemiddel blir tatt i bruk. Sidan kunnskapen om desse forholda i dag er mangelfull, har klinikarane påpekt at talet på aktuelle pasientar på sikt kan bli høgare dersom som ein haustar positive erfaringar med bruk i klinisk praksis og får etablert eit betra evidensgrunnlag. Dette kan til dømes vere at behandlinga viser å gi god nyrefunksjon utan auka førekomst av antistoffmedierte avstøytingar ved bruk av lågare dosar immunsuppressiv behandling.

Dei norske klinikarane vi har snakka med påpekt at sidan protokollen for behandling etter nyretransplantasjon ikkje er standardisert enno, vil pasientane som er aktuelle for imlifidase måtte vere i god nok form til å tolle maksimal immunsuppressivbehandling i minst eit år. Dei aktuelle pasientane vil derfor vere både friskare og yngre enn gjennomsnittlege pasientar på venteliste, og derfor i utgangspunktet kunne ha betre føresetnader for vellukka transplantasjon. Pasientane som klinikarane har funne fram til har også stått vesentleg lengre på venteliste enn andre pasientar i STAMP/LAMP; i snitt har dei stått på venteliste i 5 år, samanlikna med snitt-tida i STAMP som er om lag 18 månader.

Dei kliniske ekspertane meiner at HUT-populasjonen er meir representativ for dei aktuelle pasientane i norsk klinisk praksis enn totalpopulasjonen i dei kliniske studiane og at dei 13 pasientane omtala i Kjellman et al. med cPRA over 99,9 %, truleg i størst grad vil spegle utvalskriteria for imlifidasebehandling i norsk klinisk praksis (gitt kvalitet på data, og pris på legemiddelet). Sidan pasienttalet i studiane i utgangspunktet er svært lågt meiner Legemiddelverket i samråd med det kliniske miljøet at det ikkje er mogeleg å gjere vurderingar berre basert på desse undergruppene. I det vidare er det derfor presentert resultat både for totalpopulasjonen og undergruppene der dette er relevant.

Ettersom legemiddelet doserast etter vekt, vil forbruket henge sammen med faktisk samansetting av populasjonen og kjønnsfordeling. Sidan vi i denne metodevurderinga ikkje gjennomfører ein fullstendig

helseøkonomisk analyse, aksepterer vi å bruke snittvekta i den totale studiepopulasjonen som utgangspunkt for dei helseøkonomiske berekningane.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det norske fagmiljøet er tett involvert i eit skandinavisk samarbeid som skal utarbeide behandlingsprotokollar for nyretransplantasjonar som inneber bruk av imlifidase. Endeleg tilråding for bruk i norsk klinisk praksis er derfor framleis uavklart, men er forventa å følgje anbefalinga i godkjent preparatomtale om ei enkeltbehandling med 0,25 mg/kg imlifidase (7).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Doseringsregima var ulike i dei kliniske studiane som utgjer dokumentasjonsgrunnlaget. I 03-studien fekk pasientane 0,25 mg/kg eller 0,50 mg/kg som eingongsinfusjon. I studiane 04 og 06 var det opning for å kunne gje 2x0,25 mg/kg med 24 timars mellomrom ved behov. Alle positive crossmatchar vart konvertert til negative etter behandling med imlifidase, sjølv om eit mindre tal av pasientar (3/19 i 06-studien) trengte to dosar.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har diskutert forventa bruk av imlifidase i norsk klinisk praksis med spesialistane fra fagmiljøet ved Rikshospitalet, Oslo universitetssjukehus. Imlifidase kan gje eit vindauge med redusert DSA som mogleggjer transplantasjon for pasientar som har svært lågt sannsyn for at det blir funne ei kompatibel nyre. Transplantasjon hos pasientar med høge DSA-nivå vil alltid ha ein høgare risiko enn transplantasjon hos andre pasientar og imlifidasebehandling endrar ikkje dette. Studieresultata viser at imlifidase reduserer anti-HLA-antistoff og konverterer dei frå positiv til negativ crossmatch, men at einskilde pasientar vil ha behov for meir enn ein dose imlifidase. I preparatomtalen er tilrådd dosering 0,25 mg/kg innan 24 timer før transplantasjon, men ein andre dose kan settast ved behov. Til standardbehandling med éin dose til ein pasient (44 til 88 kg) er det behov for 2 hetteglas.

I dei helseøkonomiske berekningane og budsjettberekingane har Hansa Biopharma nytta studiedata som grunnlag for å beregne kor stor del av pasientpopulasjonen som vil ha trong til ein ekstra dose.

Pasienttalet er for lågt til at det er råd å vurdere kor stor del av pasientpopulasjonen som vil ha trong til meir enn ein dose, men i mangel på betre data godtar Legemiddelverket studiedata som grunnlag for berekningane. Bruk av imlifidase inkluderer i tillegg ei rekke testar, oppfølging og maksimal immunsuppressivbehandling etter gjennomført transplantasjon. Ressursbruken knytt til dette er skildra i kapittel 4.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Høgsensibiliserte pasientar som ikkje har kompatibel levande donor og som ventar på nyretransplantasjon, men kor det er svært lågt sannsyn for at dei vil finne ei kompatibel nyre, har i realiteten ingen andre behandlingstilbod enn kronisk dialyse.

Det norske fagmiljøet for nyretransplantasjon fortel at ein i Noreg tilbyr transplantasjon til eit breiare spekter av pasientar enn i mange andre land. Dette gjer at pasientane i Noreg som mottek langvarig dialyse i snitt er både sjukare og eldre enn pasientpopulasjonane i eksterne kjelder som rapporterer utfall

for dialysepasientar. Dette fører til at internasjonale kjelder i utgangspunktet har avgrensa relevans for utfallet for norske dialysepasientar. Fagmiljøet har ei svært god kjennskap til pasientpopulasjonen som per i dag vil vere aktuelle for imlifidasebehandling og trekk fram at denne gruppa er så spesiell at tilgjengelige eksterne kjelder som rapporterer utfall for dialysepasientar ikkje er relevante for dei aktuelle pasientane. Dette gjeld ikkje berre internasjonale, men også eventuelle nasjonale kjelder som t.d. årsrapportane frå norsk nyrreregister. Dei to relevante dialysemetodane i norsk klinisk praksis er hemodialyse, som inneber 156 behandlingar i året, og peritonealdialyse, som er kontinuerleg behandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Hansa Biopharma har henta ut registerdata frå eit britisk nyretransplantasjonsregister. Pasientane vart registrert som HLA-inkompatible for nyretransplantasjon mellom 1. januar 2001 og 21 desember 2012. Pasientane og datauttrekket er skildra av Pankhurst et al. (18).

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonen som per i dag er aktuelle for imlifidasebehandling er ei så spesiell gruppe at ei samanlikning mot eksterne kjelder som rapporterer utfall for dialysepasientar, ikkje er relevant. Legemiddelverket har derfor ikkje vurdert dokumentasjonen Hansa Biopharma har sendt inn for komparator. Det norske fagmiljøet har i staden bidrige med førstehandskjennskapen sin til desse pasientane. Dette inkluderer kunnskap knytt til pasient- og graftoverleving og kva dagens behandling med kronisk dialyse kostar både i form av tapt livskvalitet for pasientar og ressursbruk for spesialisthelsetenesta. Dette blir presentert og drøfta i dei neste kapitla.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Effektdata er samanstilt frå alle dei kliniske studiane, inkludert oppfølgingsdata frå datakuttet ved tre år. Ikkje alle endepunkta var inkludert i alle studiane (sjå drøfting i kap. 2.1). Effektdata er eit snitt av heile pasientpopulasjonen, og inkluderer pasientar som har fått nyre frå levande og døde donorar. Crossmatchkonvertering er relevant for bruk av intervensjon og er derfor omtala i avsnitt 3.2.

Fjerning av donorspesifikke antistoff

DSA-analysane viste at førekomensten av anti-HLA-antistoff raskt vart redusert og fjerna, og mogleggjorde transplantasjon i alle pasientane. Pasientar med svært høge nivå av DSA har også risiko for tidleg antistoffmediert avstøyting av graft; DSA-nivå var stabilt låge i inntil 7 dagar etter transplantasjon.

Antistoffmediert avstøyting (AMR)

I den crossmatchpositive populasjonen (n=39) var førekomensten av AMR 28 % (n=11) i løpet av første månaden etter transplantasjon. I tillegg vart fire AMR registrert mellom 2 og 6 månader (totalførekomenst: 38 %). Numerisk var førekomensten noko høgare blant pasientar i HUT-populasjonen samanlikna med andre pasientar ([redacted]). I oppfølgingsstudien etter dei første 6 månadene var ikkje biopsi ved mistenk AMR i studieprotokollen. Ein pasient vart definert med kronisk AMR. AMR vart behandla med standardbehandlingar, og førte ikkje til tap av graft i nokon av pasientane i oppfølgingsperioden.

Nyrefunksjon

Nyrefunksjon, målt som estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) berekna med MDRD-formelen⁷, vart vurdert som god eller tilstrekkeleg god i dei fleste pasientane etter 6 månader; 91 % hadde ein eGFR på minst 30 mL/min/1,73 m² og 36 % hadde ein eGFR på ≥ 60 mL/min/1,73 m². For dei 21 pasientane med funksjonell nyre og tilgjengelege eGFR-data ved 3 år, var gjennomsnittleg eGFR 55 mL/min/1,73 m²; tre pasientar (14 %) hadde ein eGFR < 30 mL/min/1,73 m². Det var ein skilnad i eGFR i AMR-positive og AMR-negative (49 vs 61 mL/min/1,73 m²). Allereie 7 dagar etter transplantasjon var nyrefunksjonen betra, og den vart gradvis betre over tid.

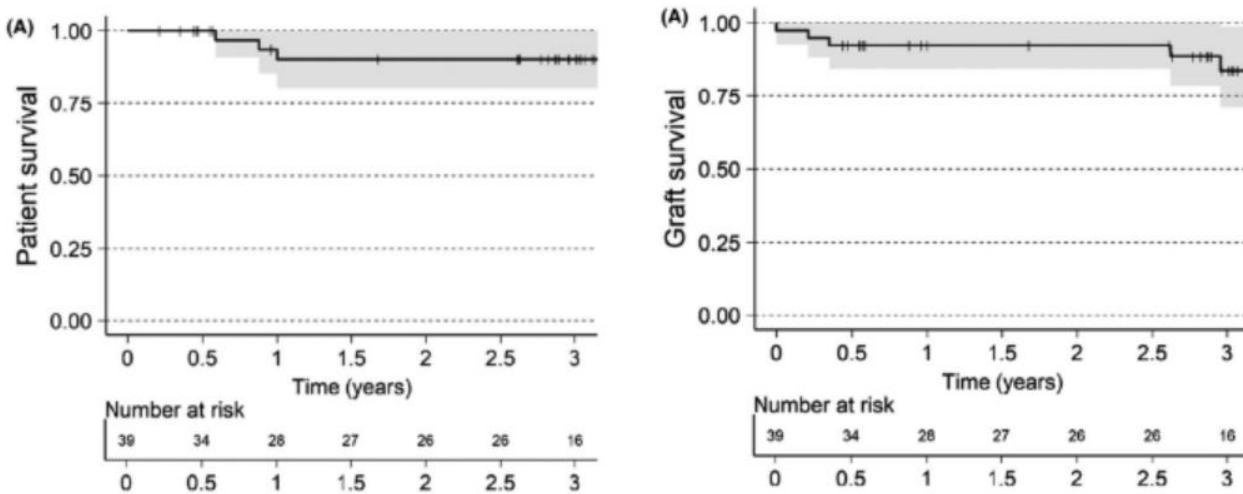
Tabell 4: Gjennomsnittleg eGFR (15).

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, patients with or without an AMR and a subgroup with the highest unmet medical need in the US (XM+, DD and ≥99.9% cPRA).

Nyregraftoverleving

Av dei totalt 46 pasientane som fekk transplantert ei nyre, fekk 39 (85 %) nyre frå død donor og 7 (15 %) nyre frå levande donor. Nyregraftoverlevinga var 93 % etter 6 månader. To av pasientane fekk nyrer som aldri fungerte, og ein pasient fekk ein IgG-uavhengig hyperaktutt graftavstøyting. Etter tre år var graftoverlevinga 85 %; mellom år 2 og 3 opplevde to pasientar graftavstøyting (Figur 1).



Figur 1. Pasientoverleving og graftoverleving (15).

⁷ 175 x (serumkreatinin/88,4) -1,154 x alder (år) -0,203

Som eit tillegg til estimata for totalpopulasjonen har Hansa Biopharma sett på graftoverleving hos dei 25 pasientane i studien som dei meiner hadde lågast sannsyn for å kunne bli transplantert utan imlifidasebehandling (HUT). Hos desse var nyregraftoverlevinga [REDACTED] etter 6 månader og [REDACTED] etter tre år.

Pasientoverleving

Alle pasientane var i live etter 6 månader. Tre pasientar døde av ulike årsaker mellom 6 og 12 månader etter behandling med imlifidase og transplantasjon, mens ingen dødsfall var rapporterte mellom 1 og 3 år (Figur 1). [REDACTED] Ingen av dødsfalla var vurderte til å ha samanheng med nedsett nyrefunksjon.

Legemiddelverkets vurdering

Dei samla studieresultata viser at imlifidase reduserer anti-HLA-antistoff hos høgsensibiliserte pasientar slik at dei kan gjennomgå nyretransplantasjon. Det viktigaste endepunktet i eit helseøkonomisk perspektiv, er nyregraftoverleving etter transplantasjon og dermed kor lenge pasientane slepp dialysebehandling. Dette skildrar vi nærmare kapittel 4.1.1.

Effektdata er til dels svært tynne, og gjeld for ein heterogen populasjon som berre delvis er relevant for norsk klinisk praksis. Sjølv om nokre av pasientane er følgd i 3 år, er dei fleste sensurerte lenge før dette (n=16 etter 3 år). Faktiske langtidsdata for nyregraftoverleving og pasientoverleving er derfor ikkje særleg solide. Det er heller ikkje tatt biopsiar som kan stadfeste eventuelle AMR etter at hovudstudiane er avslutta (etter 6 månader). Dei kliniske resultata er ikkje eigna til å gjere ei vurdering av overlevinga til transplantert organ eller førekommst/konsekvensar av AMR. Resultata er heller ikkje gode nok til å støtte at nyrefunksjonen er stabil. Utan rutinebiopsi kan ein ikkje utelukke kronisk AMR.

Det er i liten grad forskjellar mellom HUT-populasjonen og andre crossmatchpositive pasientar. I publikasjonen av Kjellmann et al. er det retta fokus mot 13 av pasientane som er crossmatchpositive mot daud donor og har cPRA $\geq 99,9\%$, ei gruppe som har enno lågare sannsyn for transplantasjon enn HUT-pasientane. Sjølv om klinikarane meiner at desse pasientane er dei som best representerer pasientpopulasjonen aktuell for behandling i norsk klinisk praksis, og det i publikasjonen blir trekt fram at resultata for desse pasientane ikkje er annleis enn for totalpopulasjonen, er talmaterialet alt for lite til å kunne trekke konklusjonar.

3.4.2 Biverknader

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerheit ved bruk av imlifidase er undersøkt i til saman 54 pasientar i dei ulike kliniske studiane. Åtte av desse pasientane vart ikkje transplantert. Alvorlege biverknader (SAE) vart rapportert i 38 (70 %) av pasientane. Det var ein trend mot at pasientar som fekk 0,50 mg/kg imlifidase opplevde fleire og meir alvorlege biverknader enn pasientar som fekk 0,25 mg/kg. Alvorlege behandlingsrelatert biverknader (TEAE) i transplanterte pasientar (n=46) er presentert i Tabell 5. Infeksjonar er ein svært vanleg biverknad, og profylaktisk behandling med antibiotika skal administrerast til pasientane. Ein av pasientane i studiane fekk så alvorleg infusjonsrelatert reaksjon at imlifidase-infusjonen måtte avbrytast og transplantasjon avlysast. Det er til dags dato ikkje meldt om uheldige langtidseffektar av behandling med imlifidase. Transplantasjonsrelaterte sikkerheitsutfordringar knytt til graftfunksjon er skildra i avsnittet om graftoverleving i effektkapitlet (3.4.1).

Tabell 5: Førekommst av alvorlege behandlingsrelaterte biverknader i transplanterte pasientar

	No. of Subjects (% of Subjects) and No. of Events		
	0.25 mg/kg (N=38)	0.50 mg/kg (N=8)	Total (N=46)
Total	20 (52.6) 50	7 (87.5) 23	27 (58.7) 73
Transplant rejection	5 (13.2) 6	5 (62.5) 6	10 (21.7) 12
Anaemia	2 (5.3) 2	2 (25.0) 2	4 (8.7) 4
Hypophosphataemia	3 (7.9) 3	1 (12.5) 1	4 (8.7) 4
Delayed graft function	2 (5.3) 2	1 (12.5) 1	3 (6.5) 3
Hyperkalaemia	3 (7.9) 3		3 (6.5) 3
Hypomagnesaemia	2 (5.3) 2	1 (12.5) 1	3 (6.5) 3

Legemiddelverkets vurdering

Som for effektdata, er data for sikkerheit og biverknader sparsame. Utfordringar med infeksjonar sest i alle nyretransplantasjonspasientar som ein effekt av generell immunsuppresjon. Gitt verknadsmekanismen til imlifidase, med full suppresjon av IgG i inntil fire veker, er risikoen for alvorlege infeksjonar størst den første månaden etter transplantasjon. I tråd med vilkåra i marknadsføringsløyvet, blir langtids sikkerheitsdata studert og skal rapporterast til EMA.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Livskvalitetsdata er ikkje samla inn i dei kliniske studiane og Hansa Biopharma har søkt etter helserelatert livskvalitet (HRQoL) hos pasientar som har gjennomgått nyretransplantasjon og pasientar som går på dialyse(19). EQ-5D-verdiar for pasientar som gjekk på peritoneal dialyse, hemodialyse og renal erstatningsterapi/nyretransplantasjon frå ein systematisk litteraturgjennomgang og metaanalyse av Liem et al. (20) er presentert i Tabell 6.

Tabell 6. Helserelatert livskvalitet for pasientar som går på hemodialyse, peritonealdialyse og renal erstatningsterapi (nyretransplantasjon). Kilde: Liem et al. (21)

Author	Publication year	n	Age (year)	Proportion of males	EQ-5D index (mean)	EQ-5D index (SD)	EQ-VAS (mean)	EQ-VAS (SD)
HD								
de Wit et al. [12]	2002	69	60	0.52	N/A	N/A	0.60	0.18
Lee et al.* [9]	2005	99	63.0	0.61	0.44	0.32	N/A	N/A
Manns et al. [13]	2003	151	62.2	0.58	0.62	N/A	0.60	N/A
Roderick et al.* [38]	2005	269	56.6	0.61	0.60	0.28	0.60	0.18
Roderick et al.* [38]	2005	314	62.5	0.63	0.60	0.31	0.59	0.20
Sennfalt et al. [†] [8]	2002	27	62.2	N/A	0.44	0.08	N/A	N/A
Wasserfallen et al. [15]	2004	455	64	0.63	0.62	0.30	0.60	0.18
REM mean (95% CI)			60.4 [‡] (57.7–63.0)	0.58 [‡] (0.53–0.63)	0.56 (0.49–0.62)		0.60 [‡] (0.59–0.61)	
PD								
de Wit et al. [40]	2001	59	56	0.69	N/A	N/A	0.61	0.20
de Wit et al. [40]	2001	37	55	0.49	N/A	N/A	0.61	0.20
Lee et al. [9]	2005	74	58.7	0.51	0.53	0.34	N/A	N/A
Manns et al. [13]	2003	41	56.1	0.49	0.56	N/A	0.65	N/A
Sennfalt et al. [†] [8]	2002	27	62.2	N/A	0.65	0.15	N/A	N/A
Wasserfallen et al. [15]	2004	50	60	0.55	0.58	0.32	0.61	0.19
REM mean (95% CI)			57.9 (54.4–61.4)	0.55 (0.49–0.61)	0.58 (0.50–0.67)		0.62 (0.59–0.65)	
RTx								
Cleemput et al. [§] [34]	2003	29	52.6	0.65	0.73	N/A	N/A	N/A
Greiner et al. [¶] [35]	2001	58	48	0.55	0.86	N/A	N/A	N/A
Lee et al. [9]	2005	209	52.8	0.60	0.71	0.27	N/A	N/A
Moons et al. [36]	2003	350	52	0.60	0.80	N/A	0.75	N/A
Polsky et al. [#] [37]	2001	65	50	0.65	N/A	N/A	0.82	0.21
Polsky et al. [#] [37]	2001	70	45	0.53	N/A	N/A	0.84	0.23
Sennfalt et al. [†] [8]	2002	27	61.7	N/A	0.86	0.13		
REM mean (95% CI)			51.4 (48.5–54.3)	0.60 (0.54–0.64)	0.81 (0.72–0.90)			

*Lee et al. (2005) and Roderick et al. (2005): included patients from the Cardiff University Hospital; there is no information to assess whether or not some patients were included in both studies.

[†]Sennfalt et al. (2002): it is not clear whether values are EQ-5D-index or EQ-VAS values, and if they are index values, the algorithm used is not stated (Dolan's article was not cited).

[‡]Includes Hays et al. (1994).

[§]Cleemput et al. (2003): there is no overlap with the study by Moons et al. (2003). EQ-5D-index value is from the 12-month time-point. Demographics were reported for the total sample of patients on the transplant waiting list at baseline.

^{||}Medians, not included in the meta-analyses.

[¶]Greiner et al. (2001): EQ-5D-index value is from the 12-month time-point. Demographics were reported for baseline sample only, information on age was not reported in the article, but was obtained through the author.

[#]Polsky et al. (2001): EQ-VAS-values are from the 12-month time point; demographics were reported for the baseline sample only, however.

No meta-analysis was performed for the EQ-VAS value of RTx patients, because there were too few RTx groups.

CI, confidence interval; EQ-5D, EuroQol-5D; HD, hemodialysis; n, sample size; N/A, not available; PD, peritoneal dialysis; REM, Random-effects model; RTx, renal transplantation; SD, standard deviation.

Legemiddelverkets vurdering

Metaanalysen av Liem et al. (20) viser at transplanterte pasientar har høgare livskvalitet enn dialysepasientar. Sjølv om dette ventast å gjelde også for pasientane som blir vurderte i denne metodevurderinga, meiner Legemiddelverket, basert på innspel frå det kliniske fagmiljøet, at kjeldene for livskvalitetsdata som firma har funne fram til i liten grad representative for reell livskvalitet for den aktuelle pasientgruppa. Dette skuldast at:

- Pasientane som er venta å vere aktuelle for imlifidase er friske nok til å bli transplantert og tolle høge doser immunsuppresjon. Dei er følgeleg i utgangspunktet friskare med mindre komorbiditetar enn dei generelle dialysepasientane, også justert for alder, og vil derfor ha betre livskvalitet.
- Den høgare risikoen knytt til transplantasjon hos pasientar med høge HLA-nivå med auka risiko for AMR og trong til meir aggressiv immunsuppressiv behandling gjer at livskvaliteten til desse pasientane, etter at dei er behandla med imlifidase og gjennomgått transplantasjon, kan ventast å ligge noko lågare enn for den generelle transplantasjonspasienten i dei første åra etter transplantasjon.

- Lågare alder og betre generell helse (utanom nyresjukdommen) samanlikna med andre transplantasjonspasientar trekk i retning av høgare livskvalitet etter dei første åra med høge dosar immunsuppressiv behandling dersom dei ikkje får ytterlegare komplikasjonar.

Legemiddelverket har ikkje tatt stilling til ev. livskvalitetstap for omsorgspersonar; dette er mellom anna rapportert av Nagawasa et al. (21) .

4 ØKONOMISK ANALYSE

Hansa Biopharma har i tråd med bestillinga levert ein kostnad-nytte-analyse av *imlifidase etterfølgd av transplantasjon samanlikna med standard behandling (BSC) med dialyse*. Legemiddelverket har vurdert at datagrunnlaget er for dårlig til å informere ein helseøkonomisk analyse, og har ikkje gjort ei omfattande vurdering og validering av innsendt modell og analyse. Sidan vi i samråd med kliniske ekspertar har gjort forenkla analyser med bruk av den innsendte modellen, og tolka desse i lys av dei svakheitene dokumentasjonen har, presenterer vi i dette kapittelet ei svært forenkla skildring av modellen og ressursbruk knytt til både intervensjon og komparator.

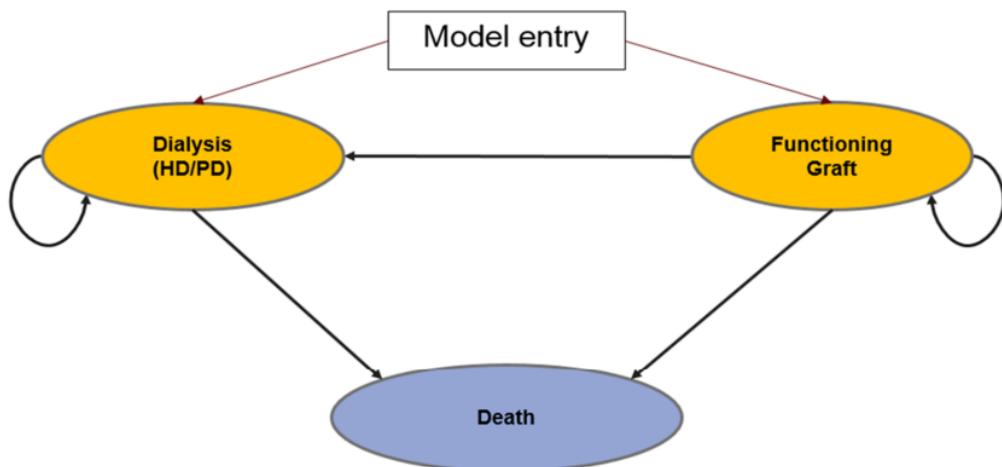
4.1 MODELL, METODE OG FØRESETNADER

Skildring av modellen

Hansa Biopharma har brukt ein Markov kohortmodell med tre helsetilstandar:

- (1) fungerande transplantert nyre
- (2) dialyse
- (3) død

Figur 2 viser modellstruktur og helsetilstandar.



Figur 2: Modellstruktur brukt av Hansa Biopharma

Kostnader og helseeffektar (nyttevekter) er separat tilordna kvar helsetilstand.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er godt kjent med modelltypen, og strukturen er transparent og intuitiv å forstå. Modellstrukturen er i seg sjølv ikkje eit problem, men sidan det er for stor usikkerheit knytt til datagrunnlaget kan den ikkje brukast. Vi har derfor heller ikkje validert eller vurdert nokon av framskrivingane av endepunkt.

4.1.1 Modellering av effekt

Det er nyregraftoverleving hos transplanterte pasientar som driv meireffekten av intervasjonen. Rasjonale er at ei fungerande nyre betyr at pasienten slepp dialyse, og jo lenger pasienten slepp dialyse jo større er sannsynet for at ein sparer kostnader på sikt, at pasienten har betre livskvalitet og at pasienten lev lenger. Hansa Biopharma har inkludert ulike metodar for å modellere effekt; under kjem ei kort skildring av metoden som er brukt.

Effekt i intervensionsarmen (nyregraftoverleving) er modellert med ein graftprediksjonsmodell (iBox) med bakgrunn i pasientkarakteristika frå studien. Modellen er utvikla for å identifisere og stratifisere pasientar avhengig av kva risikoprofil dei har i samband med nyretransplantasjon og forventa nyreoverleving. Modellen er basert på data frå over 4 000 nyretransplantasjoner utført på tvers av fire franske transplantasjonsentre mellom 2005 og 2014 (22), og inneheld 32 prognostiske faktorar på pasientnivå, inkludert donor- og mottakarspesifikke parameter. Følgande parameter er funne å vere sterkt assosiert med tap av nyre:

- post-transplantasjonsevalueringssdato
- kreatinin
- proteinuri
- DSA
- histologiske parameter:
 - glomerulitt og peritubulær kapillarritt;
 - interstitiell betennelse og tubulitt;
 - interstitiell fibrose og tubulær atrofi;
 - transplantasjonsglomerulopati

Modellen er internt validert (bootstrap-metodikk (22)) og ekstern validering er gjort med data på 2129 nyremottakarar frå tre senter i Europa og 1428 frå tre senter i Nord-Amerika.

Hansa Biopharma har samanlikna predikert nyregraftoverleving med resultat frå tre års dataa frå dei kliniske studiane som viser at modellen estimerte noko lågare nyregraftoverleving ved år 3 enn det som er observert. Denne interne valideringa er lite informativ, sidan den høge graden av sensurering gjer at det er svært få datapunkt ved dette tidspunktet.

Når nyrene sviktar hos transplanterte pasientar, må dei over på dialyse. Effekt i komparatorarmen (overleving på dialyse) er modellert med registerdata frå Storbritannia (UKRR). Som tidlegare påpeikt, er ikkje desse dataa representative for norsk klinisk praksis.

Med denne modellen og tilhøyrande føresetnader, har Hansa Biopharma berekna median overleving på 13 og 17 år (udiskontert) i høvesvis dialyse- og imlfidasearmen.

4.1.2 Analyseperspektiv

Hovedanalysen til Hansa Biopharma er gjort i eit utvida helsetenesteperspektiv der nytte og kostnader er diskontert med ein diskonteringsrate på 4 % per år. Modellen har 6 månaders syklusar. Tidshorisonten er 57 år (livstidsperspektiv). Dette er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. I samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer for innsending av dokumentasjon til metodevurdering, bør diskonteringsraten reduserast til 3 % etter 40 år.

4.1.3 Kostnader

Kostnader knytt til transplantasjon og dialyse er mange, og inkluderer samtidig legemiddelbehandling, etterfølgande legemiddelbehandling, behandling av biverknader og sjølvsagt kostnader knytt direkte til dialyse og transplantasjon.

4.1.3.1 Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Prisen for eit hetteglas med imlifidase à 11 mg er 1 636 870 NOK (maksimal AUP utan mva.) (23). Imlifidase doserast etter vekt, og det er behov for 2 hetteglas for å behandle ein pasient mellom 44 og 88 kg med éin dose. Basert på studiedata har Hansa Biopharma estimert at 6,5 % vil trenge to dosar for å bli crossmatchnegative. Kostnad for profylaktisk antibiotika er også inkludert i berekningane.

Immunsuppressiv behandling

Før og etter transplantasjon er immunsuppressiv behandling naudsynt for å hindre nyrrerejeksjon hos pasientane. Immunsuppressiv behandling er naudsynt så lenge ein har ei transplantert nyre; kostnader til livslang behandling/vedlikehaldsdosar må derfor inkluderast i berekningane. Nasjonal behandlingsprotokoll for nyretransplantasjon er utarbeid av fagmiljøet ved OUS (8), men ein protokoll for transplantasjon etter imlifidase er ikkje klar enno.

Tabell 7: Dosering og kostnader ved nyretransplantasjon etter dagens behandlingsprotokoll

Drug	Dose, cycle 1	Dose, cycle 2	Dose, cycle 3+	Cost, cycle 1	Cost, cycle 2	Cost, cycle 3+
Basiliximab (Simulect)	40 mg	-	-	NOK 18,036	-	
Steroids (Solu-Medrol)	500 mg	-	-	NOK 173	-	
Steroids (Prednisolon)	2,510 mg	920 mg	913 mg	NOK 360	NOK 132	NOK 131
MMF (CellCept)	271.5 g	276 g	273.75 g	NOK 3,515	NOK 3,573	NOK 3,544
Tacrolimus (Prograf)	1,542 mg	1,568 mg	1,555 mg	NOK 18,085	NOK 18,385	NOK 18,235
Rituximab (Rixathon)	1,091 mg	-		NOK 22,936	-	
IvIG (Privigen)	142 g	-		NOK 75,440	-	
Total cost (excl. VAT)				NOK 138,545	NOK 22,090	NOK 21,910

Transplantasjon

Kostnader knytt til nyretransplantasjon ble berekna ut frå DRG -koden for "Nyretransplantasjon", som inkluderer kostnader for alle tilhøyrande ressursar. DRG -koden for "Nyretransplantasjon" er 302, med tilhøyrande DRG -vekt à 11.189. Einingskostnaden blei berekna ut frå DRG -vekta, og med ein kostnad per DRG på 45 808 NOK. Totalkostnader for ein nyretransplantasjon er berekna til 512 546 NOK (einingskostnader utan mva.). Dette inkluderer kostnader knytt til HLA-typing og DSA-målinger, men behovet for crossmatchtestar og DSA-målinger vil bli noko større ved bruk av imlifidase.

Oppfølging etter transplantasjon

Kostnadane knytt til oppfølging av nyretransplantasjonspasientar blei berekna basert på DRG -koden for ”Poliklinisk konsultasjon vedr. oppfølging av nyretransplanterte”, som inkluderer kostnader for alle relaterte ressursar. DRG -koden for ”Poliklinisk konsultasjon vedr. oppfølging av nyretransplanterte” er 911C, med ei tilhøyrande DRG-vekt à 0,045. Einingskostnaden blei berekna ut frå DRG-vekta, og med ein kostnad per DRG på NOK 45 808 (einingskostnader utan mva.) blir dette 2 061 NOK (einingskostnader utan mva.) per oppfølging. Hansa Biopharma har tatt utgangspunkt i protokollen for nyretransplantasjon (8) i berekning av kostnadene, og reknar med 35 oppfølgingskontrollar første halvår. Etter transplantasjon med imlifidase er det behov for å måle DSA dagleg frå dag 3-15, kostnad for dette er 10 891 NOK per DSA og er henta frå Nguyen et al. (24).

Imlifidaserelaterte biverknader

Førekosten av behandlingsrelaterte biverknader er basert på alvorlege hendingar rapportert i studiane. Firma har berekna kostnader basert på tilhøyrande DRG-koder presentert i Tabell 8.

Tabell 8. Oversikt over kostnader for behandlingsrelaterte biverknader.

Adverse event (DRG-code)	DRG weight	Unit cost	Probability of event	Cost per cycle (NOK)	Source / comment
Pneumonia (89)	1.239	NOK 56,756	5.6%	NOK 3,178	
Sepsis (416N)	2.444	NOK 111,955	3.7%	NOK 4,142	
Abdominal infection (188)	1.189	NOK 54,466	1.9%	NOK 1,035	
Catheter site infection (452B & 453B)	0.8645	NOK 39,601	1.9%	NOK 752	Average of the DRG codes
Parvovirus infection (421)	0.827	NOK 37,883	1.9%	NOK 720	
Upper respiratory tract infection (68 & 69)	0.7655	NOK 35,066	1.9%	NOK 666	Average of the DRG codes
Infusion-related reaction	-	-	1.9%	0	*
Myalgia	-	-	1.9%	0	*
Total cost cycle 1				NOK 10,494	

* Cost set to zero due to negligible treatment cost.

Antistoffmedierte avstøytingar (AMR)

Førekosten av AMR i studiane var 38,5 % i løpet av dei første 6 månadane, og deretter █ % dei neste 6 månadane. Kostnadene for å behandle AMR er berekna med utgangspunkt i DRG koden ”Plasmaferese og anna behandling av rejeksjon, komplisert”, som gir 45 991 NOK (utan mva.) per AMR-behandling. Kostnaden er multiplisert med delen av pasientane som får AMR i syklusane.

Forseinka organfunksjon etter transplantasjon

Ein av tre transplanterte pasientar i studiane opplevde forseinka transplantatfunksjon. Dette gir auka ressursbruk med dialyse, biopsi og ultralydsskanning. Dialyse i denne samanhengen er berekna å koste 51 898 kroner; biopsiar og ultralyd er berekna å koste høvesvis 7696 og 6184 kroner per episode.

Tap av nyre

Hansa Biopharma har inkludert kostnader ved nefrektomi gjennom DRG kode 304 (“Nyre/ureterop og større blæreop. ekskl. onda. svulst m/bk”) og 305 (“Nyre/ureterop og større blæreop. Ekskl. onda. svulst u/bk”).

Dialyse

Dialyse kan gjennomførast på sjukhus eller heime. Hansa Biopharma har estimert kostnader for dialyse basert på DRG/STG-koder, som inkluderer kostnader for alle tilhøyrande ressursar, unntatt personalkostnader for helsepersonell knytt til heimedialysepasientar.

Tabell 9: Estimerte kostnader for dialyse per modellsyklus (6 mnd) brukt i terskelanalysane

Treatment form	DRG/STG-weight	Treatments per year	Share of dialysis population	Cost per year	Expected cost per cycle
Haemodialysis (Hospital)	0.099 (per treatment)	156; [69]	77.7%	NOK 707,459	NOK 274,848
Haemodialysis (Home)	0.821 (per month)	12	1.93%	NOK 451,300	NOK 4,357
Peritoneal dialysis (Home)	0.616 (per month)	12	20.37%	NOK 338,613	NOK 34,486
Total					NOK 313,691

Kostnader er basert på Pike et al (25).

Forventa årleg kostnad per pasient er berekna til 628 899 NOK (utan mva.), sjå Tabell 9 for differensierte kostnader for ulike dialysealternativ. I tillegg til kostnadane knytt til dialyse ovanfor, vil pasientar på heimedialyse ha trong til heimenester frå helsearbeidarar. Kostnader er basert på Pike et al (25). Verdien som blir brukt i modellen er forventa kostnad pr pasient og syklus. Årlege kostnader for heimepleie estimerast til 32 749 NOK for pasientar på heime-hemodialyse, og 106 863 NOK for peritonealdialyse; fordelinga av behandlingsformer i den norske dialysepopulasjonen er presentert i Tabell 9. Kostnadane for peritonealdialyse er oppgitt som månadlege kostnader med 12 syklusar årleg.

Biverknader knytt til dialyse

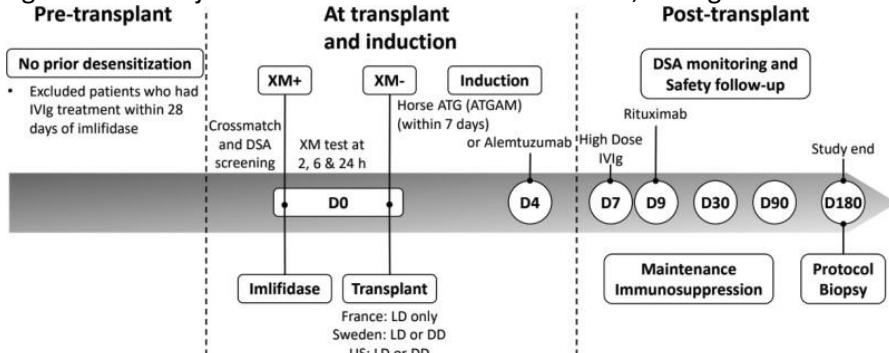
Biverknader knytt til dialyse og førekommst av desse er henta frå Pike et al (25). Kostnadene for biverknadene er multiplisert med sannsynet for hendinga gitt kor mange pasientar som får kva dialyseform, og deretter aggregert. Dette gav ein forventa kostnad på 8 411 NOK for dialyserelaterte biverknader per syklus.

Legemiddelverkets vurdering av direkte kostnader

Legemiddelverket meiner Hansa Biopharma har gjort ein grundig jobb med inklusjon av relevante kostnader, og er stort sett einig med estimata de har komme frem til. Kliniske ekspertar Legemiddelverket har konferert opplyser at følgande ressursbruk må reknast med i den helseøkonomiske analysen:

- **Transplantasjon:**
 - Protokoll med imlifidase krev 3 CDC crossmatchtestar totalt. Eksisterande protokoll ved transplantasjon av allereie crossmatchnegative pasientar er normalt 1. Dette krev dessutan ein ekstra bioingeniør til stades på vakttid, men det er vanskeleg å talfeste kostnaden for dette.
 - Etter transplantasjon med imlifidase må DSA målast dagleg frå dag 3 til dag 15. Vanleg er å måle berre ved transplantasjon og ved mistanke om rejeksjon.
- **Oppfølging etter transplantasjon:** Ved OUS blir omlag 35 polikliniske konsultasjonar gjennomført dei første 6 månadene, minimum 4 kontrollar per år etter første året.

- Immunsupprimerande behandling:** Klinikarane opplyser at dei ved ein imlifidaseprotokoll vil ta utgangspunkt i protokoll som ligg tett opptil den som er skissert i Figur 3 frå dei kliniske studiane og bruke induksjon med ATGAM⁸ eller alemtuzumab; då utgår basiliximab.



Figur 3: Behandlingsprotokoll ved imlifidasebehandling (14)

- Førekost av AMR:** Sjølv om førekost av AMR observert i dei kliniske studiane er realistisk gitt tilgjengeleg litteratur, er faktisk forventa førekost usikker. Kostnader knytt til AMR kan tilpassast punkta under:
 - Kostnader for diagnostikk av AMR med ultralydrettleia biopsi, biopsivurdering ved patolog samt DSA undersøking må inkluderast
 - Behandling av akutt AMR ved OUS er SoluMedrol 1250 mg, plasmaferese 5 til 8 behandlinger, ev. ATG (antitymocytglobulin) totalt ca. 4 mg/kg kroppsvekt. I imlifidasestudiane er det brukt eculizumab i behandling av AMR. Første dose 1200 mg, andre dose 900 mg.
- Tap av transplantert nyre:** Ved OUS utfører dei vanlegvis ikkje nefrektomi sjølv om nyra sluttar å virke. På bakgrunn av dette er utgifter til nefrektomi fjerna.

På førespurnad frå Legemiddelverket har Hansa Biopharma levert ei helseøkonomisk analyse som er oppdatert i tråd med ovannemte kliniske innspel (auke i talet på testar/målingar, oppfølging osb.) når det gjeld kostnader for imlifidasebehandling. Endringane i den oppdaterte analysen ga berre mindre forskjellar i dei totale kostnadane i analysen. Resultata er presenterte i Tabell 10

Tabell 10. Legemiddelverket meiner at input for kostnader er godt nok validert til at modellen kan brukast til helseøkonomiske berekningar og budsjettkonsekvensar.

Tabell 10: Oppsummering av gjennomsnittlege kostnader anvendt i den helseøkonomiske modellen for behandling med imlifidase, nytransplantasjon frå avdød donor + legemiddelkostnader og oppfølging det første året, oppfølging og legemiddelkostnader etterfølgande år etter transplantasjon, og årlege kostnader for dialyse.

Kategori	Kostnad
Legemiddelkostnad (imlifidase) ¹	Kr 3 273 710
Kostnader for transplantasjon + behandlingsprotokoll det første året	Kr 1 127 338
Gjennomsnittskostnader for oppfølging og behandling påfølgande år etter transplantasjon	Ca. kr 59 000
Dialyse (direkte kostnader) – gjennomsnittskostnad i året	Ca. kr 666 200

¹Gitt gjennomsnittleg dosering med 2 dosar imlifidase

Alle kostnader er med maksimal AUP og einingskostnader utan mva.

⁸ Immunglobulin anti-T-lymfocyt til humanbruk, animalsk

Vidare har klinikarane Legemiddelverket har konferert med fortalt at dei enkelt pleier å legge til grunn at hemodialyse på sjukehus kostar NOK 750 000. Folkehelseinstituttet (då Kunnskapssenteret) gjennomførte i 2013 ei metodevurdering⁹ av dei ulike formane for dialyse i eit norsk perspektiv. I samband med den vurderinga blei einings- og totalkostnader for dei ulike dialysealternativa oppsummert og vurdert.

Følgande (direkte) kostnader vart lagt til grunn i metodevurderinga frå 2013:

Tabell 11. Oppsummering av kostnader per pasient per år for dei ulike dialysealternativa (2013 NOK)⁹.

	HD hospital	HD self-care	HD satellite	HD home	PD
Direct costs					
Personnel					
Physician	33,420	33,420	33,420	13,368	13,368
Nurse	275,760	179,244	287,760 ^a	22,980	45,960
Other personnel	73,790	73,790	73,790	5,680	5,680
Dialysis supplies	85,800	85,800	85,800	408,320	273,570
Dialysis supplies-training ^b		825		10,140	5,600
Medication ^c	105,685	84,235	105,685	96,420	26,282
Laboratory test	18,124	18,124	18,124	18,124	15,855
Complications	24,330	23,590	20,840	18,885	30,570
Capital costs	44,840	44,840	44,840	5,000	6,210
Infrastructure costs	74,030	74,030	102,640	6,565 ^d	6,565
Telemedicine ^e	0	0	27,600	0	0
Home care	0	0	0	27,405	89,425
Transport costs	227,310 ^f	227,310 ^f	165,700 ^f	160,000 ^{fg}	110,000 ^{fg}
Staff travel	0	0	10,800	0	0

Totalkostnaden for hemodialyse i sjukehus, inkludert transportkostnader, var NOK 963 089.

Konsumprisjustert til 2021-kroner blir beløpet NOK 1 165 950.

For å estimere etter kor mange år kostnadane for imlifidase og nyretransplantasjon blir utjamna samanlikna med kontinuerleg dialysebehandling har Legemiddelverket utført terskelanalysar mot kontinuerleg dialysebehandling med dei tre ulike anslaga for kostnad til dialysebehandling, sjå avsnitt 4.2.

4.1.3.2 Indirekte kostnader

Utover kostnadane skildra over, har firma inkludert indirekte kostnader knytt til pasientens tidsbruk mens dei får behandling og oppfølging, samt transportkostnader. Verdien av tidstap knytt til behandling for pasienten er verdien av fritid (2 timer per besøk). Tids- og transportkostnader multipliserast med einingskostnaden, einingar per episode og tal på episodar per syklus. Kostnadsestimata er i henta frå

⁹ https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2013/rapport_2013_19_dialyse.pdf

Legemiddelverkets Enhetskostnadsdatabase (26), og tal på episodar per syklus er estimert i tråd med norsk behandlingsprotokoll (8). Dei indirekte kostnadane er oppsummert i Tabell 12.

Tabell 12: Indirekte kostnader ved dialyse og transplasjoner

Transport costs				
Items	% of utilisation	Cost per visit	Visits	Annual Cost
Dialysis transport cost				
Transport cost for Haemodialysis in a health care setting	77,70 %	kr 592	156	kr 71 754
Transport cost for HD at home and PE to the hospital	22,30 %	kr 592	15	kr 1 980
Transport cost dialysis	100,00 %			kr 73 734
Time costs				
Items	% of utilisation	Cost per hour	Hours	Episodes
Dialysis treatment time				
Treatment time for Haemodialysis in a health care setting	77,70 %	kr 240	7,5	156
Treatment time for HD at home and PE to the hospital	22,30 %	kr 240	7,5	15
Treatment time dialysis	100,00 %			
Transplant follow-up				
Follow-up visits (0-6 months)	100 %	kr 240	2	35
Follow-up visits (7-12 months)	100 %	kr 240	2	6
Follow-up visits (Sub years)	100 %	kr 240	2	6

Legemiddelverkets vurdering av indirekte kostnader

Legemiddelverket meiner det er relevant å ta høgde for tidsbruk og transportkostnader knytt til hyppige sjukehusbesøk, både for dialyse- og for transplantasjonspasientar. Desse kostnadene er i tråd med retningslinjene til Legemiddelverket (27). Desse er inkluderte i dei helseøkonomiske berekningane, men blir fjerna i berekningar av budsjettkonsekvensar.

4.2 VURDERINGAR AV KOSTNADSEFFEKTIVITET

Legemiddelverket har saman med ekspertar frå det kliniske fagmiljøet gått gjennom modellen og føresetnader firma har lagt til grunn. Kostnader og ressursbruk i modellen er godtatt, men det finst ikkje gode nok data til å talfeste totaloverleving eller graftoverleving, og det er derfor ikkje mogleg å berekne ein IKER i denne metodevurderinga. Legemiddelverket meiner likevel at dokumentasjonsgrunnlaget er tilstrekkeleg til å kunne vurdere om prioriteringskriteria er oppfylt eller ikkje gjennom forenkla analyser.

4.2.1 Analyser

Legemiddelverket har utført terskelanalysar av kor lenge det transplanterte nyregraftet vil måtte overleve for at behandlinga med imlifidase skal ha lågare kostnad enn kontinuerleg dialysebehandling.

Berekningane er gjort ved bruk av den reviderte modellen til firma skildra i kapittel 0, og med dagens pris for imlifidase (maksimal AUP utan mva.). Vi har brukt dei ulike anslaga for kostnader til dialysebehandling som vart presentert i kapittel 4.1.3 – frå Hansa Biopharma (702 633 NOK/år), frå klinikar (750 000 NOK/år) og frå metodevurderinga til FHI frå 2013 (1 165 950 NOK/år).

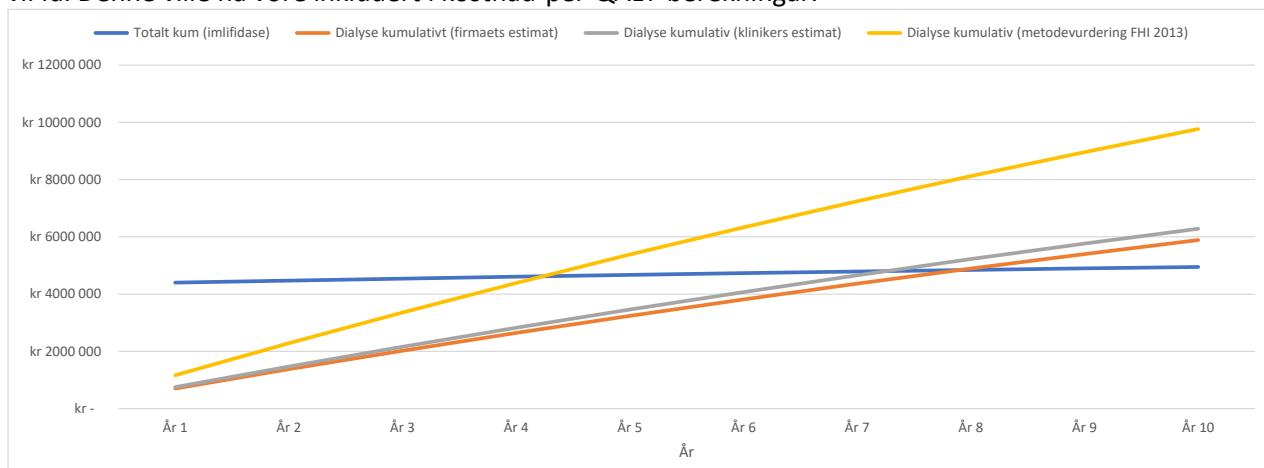
Tabell 13. Terskelanalyse for behandling med imlifidase (inkludert nyretransplantasjon) vs. dialysebehandling (frå tre ulike kjelder).

	År 1 (kr)	År 2 (kr)	År 3 (kr)	År 4 (kr)	År 5 (kr)	År 6 (kr)	År 7 (kr)	År 8 (kr)	År 9 (kr)	År 10 (kr)
Imlifidase (inkl. trans- plantasjon)	4401048	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oppfølgings- kostnader	-	71520	68659	65913	63276	60745	58315	55983	53744	51594
<i>Totalt kum. (imlifidase)</i>	<i>4401048</i>	<i>4472568</i>	<i>4541227</i>	<i>4607140</i>	<i>4670416</i>	<i>4731162</i>	<i>4789477</i>	<i>4845460</i>	<i>4899203</i>	<i>4950797</i>
Dialyse (firma)	702633	674528	647547	621645	596779	572908	549991	527 992	506872	486597
<i>Dialyse kumulativt (firma)</i>	<i>702633</i>	<i>1377161</i>	<i>2024707</i>	<i>2646352</i>	<i>3243131</i>	<i>3816039</i>	<i>4366 030</i>	<i>4894022</i>	<i>5400894</i>	<i>5887491</i>
Differanse (firma)	3698415	3095407	2516520	1960788	1427285	915 123	423447	-48562	-501691	-936694
Dialyse (klinikarar)	750000	720000	691200	663552	637010	611530	587068	563586	541042	519400
<i>Dialyse kumulativ (klinikarar)</i>	<i>750000</i>	<i>1470000</i>	<i>2161200</i>	<i>2824752</i>	<i>3461762</i>	<i>4073291</i>	<i>4660360</i>	<i>5223945</i>	<i>5764988</i>	<i>6284388</i>
Differanse (klinikarar)	3651048	3002568	2380027	1782388	1208654	657870	129117	-378485	-865 784	-1333591
Dialyse (FHI 2013)	1165950	1119312	1074540	1031558	990296	950684	912656	876150	841104	807460
<i>Dialyse kumulativ (FHI 2013)</i>	<i>1165950</i>	<i>2285262</i>	<i>3359802</i>	<i>4391359</i>	<i>5381655</i>	<i>6332339</i>	<i>7244995</i>	<i>8121146</i>	<i>8962250</i>	<i>9769710</i>
Differanse (FHI 2013)	3235098	2187306	1181426	215781	-711239	-1601177	-2455518	-3275686	-4063046	-4818912

Alle kostnader er utan mva. for legemiddel og einingskostnader, og det er lagt til ein årleg diskonteringsrate på 4 %.

Gitt dagens pris (maksimal AUP) for imlifidase, må graftoverlevinga vere mellom 5 og 8 år, avhengig av den faktiske kostnaden for dialysebehandling for at kostnadene mellom intervasjon og komparator blir utjamna (

Tabell 13 og Figur 4. Terskelanalyse for behandling med imlifidase (inkludert nyretransplantasjon) vs. dialysebehandling (frå tre ulike kjelder). Figur 4). Dersom graftoverlevinga i snitt er lengre enn 5 til 8 år vil altså behandlinga medføre lågare kostnader for spesialisthelsetenesta samanlikna med dialysebehandling. I berekningane er det ikkje tatt omsyn til den livskvalitetsgevinsten pasientar som slepp dialysebehandling vil få. Denne ville ha vore inkludert i kostnad-per-QALY-berekningar.



Figur 4. Terskelanalyse for behandling med imlifidase (inkludert nyretransplantasjon) vs. dialysebehandling (frå tre ulike kjelder).

Sjølv om det ikkje er mogeleg å estimere venta graftoverleving ut frå studiedata for imlifidase, har vi fått hjelp av det kliniske fagmiljøet til å vurdere kor lenge ein ventar at dei transplanterte nyrene vil fungere. I samarbeid med dei kliniske ekspertane har vi kome fram til at forventa graftoverleving for pasientar som er aktuelle for behandling med imlifidase før transplantasjon truleg ligg mellom 7 og 8 år. Dette estimatet baserer seg tilgjengeleg kunnskap om graftoverleving hos pasientar med høg sensibilitet mot HLA. Dette inkluderer studiar som har undersøkt graftoverleving hos crossmatchpositive pasientar som har blitt transplanterte med nyre frå levande donor etter bruk av andre desensibiliseringsprotokollar, samt crossmatchnegative pasientar med høge nivå av donorspesifikke HLA-antistoff som har blitt transplanterte med nyre frå avdød donor (28, 29). Sjølv om desse studiepopulasjonane ikkje er direkte representative for pasientane som er aktuelle for behandling med imlifidase, meiner klinikarane at risikofaktorane etter transplantasjon vil likne og at kunnskapen frå litteraturen derfor er relevant.

4.2.2 Legemiddelverkets oppsummering om kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikkje akseptert studiedata for imlifidase som grunnlag for dei helseøkonomiske analysane. Vi har i staden gjort forenkla helseøkonomiske berekningar av kor lenge ein transplantert nyre hos imlifidasebehandla pasientar må overleve for å utjamne kostnadane for dialyse. Det påpeikast at datagrunnlaget er svært usikkert.

I vurderinga av imlifidase er det fleire faktorar som medfører stor uvisse og som spelar inn på klinisk bruk og forholdet mellom nytte og kostnad ved behandlinga:

- Det er uvisse knytt til **venta nyregraftoverleving**.
- Det er uvisse knytt til **livskvalitets- og overlevingsvinst**.
- Det er uvisse knytt til **kostnadane for dialyse**.
- Det er uvisse knytt til **sannsynet for å trenge to dosar imlifidase**.

- Sjølv om pasientane i dei kliniske studiane kunne transplanterast etter ein eller to dosar med imlifidase vil det ha store konsekvensar for kostnadane dersom ein pasient får behandling utan at transplantasjon kan gjennomførast.
- Det er uvisse knytt til **protokollval** for etterfølgande immunsuppressiv behandling. Dette gjer at det kliniske miljøet må nytte ressursar på å undersøke og utarbeide behandlingsprotokollar for etterfølgande behandling.

Graftoverleving for pasientar som blir behandla med imlifidase er venta å vere kortare enn for andre transplantasjonspasientar som har ein kompatibel donor og kan transplanterast utan forbehandling med imlifidase. Dette skuldast særleg at høge nivå av donorspesifikke HLA-antistoff medfører ein høgare risiko for avstøytingsreaksjonar. Med støtte i innspel frå kliniske ekspertar og litteratur meiner vi at median graftoverleving hos pasientar som er aktuelle for imlifidase truleg ligg rundt 7 til 8 år. Dette estimatet er svært usikkert. Med dagens pris (maksimal AUP) for imlifidase, må graftoverlevinga vere mellom 5 og 8 år for at kostnadene mellom intervasjon og komparator blir utjamna. Behandling med imlifidase med etterfølgande transplantasjon er venta å gje pasientane ein substansiell livskvalitetsgevinst samanlikna med kronisk dialyse. Sidan storleiken på denne livskvalitetsgevinsten ikkje er mogeleg å talfeste, er han ikkje tatt inn i berekningane.

5 BUDSJETTKONSEKVENSAR

Budsjettverknaden for år 1-5 etter innføring basert på føresetnaden om at metoden vil bli anbefalt for bruk av dei regionale helseføretaka og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er berekna. Vi ser derfor på to scenario:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av dei regionale helseføretaka – for pasientpopulasjonen vurdert i denne rapporten
- B) Metoden blir ikkje anbefalt for bruk.

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknadane i desse to scenarioa.

Behandlingskostnader i budsjettberekingane

Legemiddelverket har gjort forenkla berekningar med kostnader skildra i avsnitt 4.1.3, men har tatt ut dei indirekte kostnadane knytt til transport og tidsbruk. I budsjettberekingane har vi lagt til grunn dialysekostnadane estimert av firma gjennom DRG-vekter. På bakgrunn av desse har vi berekna kostnader for dialysebehandling til om lag 829 500 NOK (inkl. mva) per år. Å behandle pasientar med Idefirix (imlifidase) etterfølgd av ein nyretransplantasjon, kostar om lag 5 500 000 NOK (inkl. mva) det første året, og i underkant av 74 500 NOK (inkl. mva) per etterfølgande år fram til pasienten igjen treng dialyse. Sjølvve nyretransplantasjonen er inkludert i budsjettberekingane. Etter den transplanterte nyra sluttar å fungere, vil pasientane igjen gå over til å ha behov for dialysebehandling, og dei vidare kostnadene blir då tilsvarande som for dialysebehandling. Vi veit ikkje når dette skjer, men som nemnd tidlegare, er det truleg realistisk at median graftoverleving for pasientar som er aktuelle for imlifidase ligg rundt 7 til 8 år.

Budsjettkonsekvensar - på gruppenivå

Basert på innspeil frå det kliniske fagmiljøet legg Legemiddelverket til grunn at omlag 2 pasientar i året vil vere aktuelle for behandling med Idefirix. I det første budsjettåret har ein tatt høgde for eit venta etterslep av pasientar som har stått på venteliste for transplantasjon, men som ikkje har kunne transplanterast i mangel av passande donor. Legemiddelverket har derfor berekna behandling av totalt 4 pasientar i det første budsjettåret.

Tabell 14: Tal på pasientar som årleg er aktuelle for behandling med Idefirix (imlifidase).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nye pasientar aktuelle for Idefirix (imlifidase) dei neste fem åra	4	2	2	2	2

Tabell 15: Forventa total budsjettverknad totalt for spesialisthelsetenesta.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Idefirix (imlifidase) får refusjon	kr 22 005 239	kr 11 300 991	kr 11 450 019	kr 11 598 784	kr 11 747 330
Idefirix (imlifidase) får ikkje refusjon	kr 3 331 166	kr 4 993 159	kr 6 655 124	kr 8 313 886	kr 9 970 191
Budsjettverknad av tilråding -på gruppenivå	kr 18 674 072	kr 6 307 832	kr 4 794 896	kr 3 284 898	kr 1 777 139

Konklusjon budsjettkonsekvensar for helse- og omsorgstenesta sitt totale budsjett:

Basert på innspel frå det kliniske fagmiljøet, dataa og føresetnadane drøfta i avsnitta over har Legemiddelverket estimert at å behandle den aktuelle pasientgruppa med Idefirix (imlifidase) vil ha ein budsjettkonsekvens på i underkant av 19 millionar NOK inkl. mva. i det første budsjettåret, og minkar etter dette. På sikt er det sannsynleg at Idefirix (imlifidase) vil gje innsparingar for sjukehusa. Budsjettberekingane er usikre og forenkla.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert om legemiddelet imlifidase til desensibilisering av vaksne nyretransplantasjonspasientar med svært høg sensibilitet mot HLA og positiv crossmatch mot ein tilgjengeleg, avdød donor oppfyller prioriteringskriteria knytt til nytte og ressursbruk.

Dokumentasjonsgrunnlaget er svakt, og det er ikke mogleg å gjennomføre ei fullstendig kostnad-nyttevurdering. Vi har derfor i staden gjort forenkla analysar av kostnadane for imlifidasebehandling og etterfølgande nyretransplantasjon mot kronisk dialysebehandling, inkludert terskelanalysar og budsjettberekingar. Vurderingane er gjort i tett samarbeid med det norske kliniske fagmiljøet.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

- Effekten av imlifidase er undersøkt i 39 pasientar med høg sensibilitet mot HLA og positiv crossmatch som har fått nyrer frå døde eller levande donorar.
 - o Førekomensten av anti-HLA-antistoff vart raskt redusert og fjerna, og mogleggjorde transplantasjon. Desse kjem tilbake etter transplantasjon.
 - o Førekomensten av antistoffmedierte avstøytingsreaksjonar var 38 % i løpet av dei 6 første månadane.
 - o Nyrefunksjon etter transplantasjon vart vurdert som god eller tilstrekkeleg god i dei fleste pasientane (>90 %) etter 6 månader.
 - o Det finst noko oppfølgingsdata (inntil tre år) for 16 pasientar. Langtidsdata for graftoverleving, og dermed framtidig behov for dialyse, og pasientoverleving er usikre.
- Basert på tilgjengeleg litteratur om graftoverleving hos pasientar med høg sensibilitet mot HLA er det truleg at median graftoverleving for pasientar som er aktuelle for imlifidase kan vere rundt 7 til 8 år.
- Livskvalitet er ikke målt, men sidan livskvalitet ved livslang dialyse generelt er vesentleg lågare enn i nyretransplanterte pasientar, er behandling med imlifidase med etterfølgande transplantasjon venta å gje pasientane ein livskvalitetsgevinst. Storleiken på denne livskvalitetsgevinsten ikkje er mogeleg å talfeste.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

- Behandling med imlifidase er svært ressurskrevjande første år (legemiddel, transplantasjon, oppfølging), men deretter mindre (immundempande legemiddel).
- Behandling og påfølgande transplantasjon frigjer ressursar på sjukehuset (pasientar sluttar med dialyse, iallfall mellombels).
- Det er forventa noko ressursbruk knytt til utprøving og utvikling av ny behandlingsprotokoll.
- Enkle berekningar av kostnader for behandling med imlifidase etterfølgt av transplantasjon samanlikna med dialyse viser at imlifidase vil vere dyrare dersom nyregraftoverlevinga er kortare enn mellom 5 til 8 år.

Legemiddelverket har vurdert alvorsgrad:

- Vi har ikke utført berekningar av alvorsgrad, men nyresvikt i endestadiet er svært alvorleg, og dødeleg utan behandling (dialyse, transplantasjon) og pasientane som blir vurdert her er venta å vere yngre enn andre pasientar på dialyse.

Legemiddelverket har vurdert usikkerheit:

- Det er svært få pasientar med i studiane

- Det er ikkje ei kontrollgruppe med i studiane, og vi manglar derfor samanlikningsgrunnlag
- Studiane har for kort oppfølgingstid
- Pasientane i studiane skil seg frå dei som vil vere aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis
- Vi kan derfor ikkje vurdere i kor stor grad behandling med imlifidase med påfølgande transplantasjon påverkar
 - o funksjonen i den transplanterte nyra på lang sikt
 - o kor lenge pasientane lever
- Det er usikkert kor mange av pasientane som vil trenge to doser
- Faktorane over gjer at vi meiner dokumentasjonsgrunnlaget er svakt og for usikkert til å gjere ein kostnad-nytte-vurdering.
- Dei enkle berekningane vi har utført kostnader for behandling med imlifidase etterfølgt av transplantasjon samanlikna med livslang dialyse er i seg sjølv usikre
 - o Det finns mange ulike estimat for kostnader knytt til dialysebehandling, og Legemiddelverket har derfor vurdert kostnaden for imlifidase opp mot fleire ulike kjelder og estimat.
 - o Estimatet for venta graftoverleving er basert på ei forventing om at nyrefunksjonen hos pasientar transplantert med imlifidase ikkje vil vere dårlegare enn hos andre transplantasjonspasientar med høg risiko for avstøytingsreaksjonar. Ettersom det faktisk ikkje finst langtidsdata på graftoverleving etter bruk av imlifidase, er dette eit stort usikkerheitsmoment.
- Legemiddelverket meiner det ville vore mogeleg å gjennomføre betre kliniske studiar av imlifidase, for eksempel at behandlingsprotokoller var standardisert. Dette er også påpeikt av dei klinikarane Legemiddelverket har snakka med.

Legemiddelverket har vurdert budsjettverknader:

- Vi har estimert at 2 personar årleg vil få imlifidase før nyretransplantasjon; kostnader til behandlinga per pasient er berekna til omlag 5,5 millionar NOK i år 1 og deretter omlag 75 000 NOK i året.
- Det er eit etterslep av pasientar som ventar på transplantasjon og talet på pasientar vil truleg vere noko høgare dei første åra. Budsjettkonsekvensen er derfor berekna til å vere om lag 19 millionar NOK det første året, og om lag 2 millionar NOK i det femte budsjettåret.
- Dei forenkla berekningane viser at innføring av imlifidase fører til *innsparinger* for spesialisthelsetenesta dersom nyreoverlevinga er på minst mellom 5 til 8 år.

Statens legemiddelverk, 04-05-2022

Anette Grøvan,
Einingsleiar

Gudrun Seeberg Boge
Victoria Richardsdottir Fife
Tove Ragna Reksten,
Saksutgreiarar

REFERANSAR

1. Bakkan PA. Organdonasjon og transplantasjon, aktivitetstall 2020 2021 [Available from: <https://organdonasjon.no/app/uploads/2021/01/4.kvartal-2020.pdf>].
2. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2021;385(8):729-43.
3. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation.* 2013;95(2):267-74.
4. Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Br Med Bull.* 2015;114(1):113-25.
5. Montgomery RA, Zachary AA. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. *Pediatr Transplant.* 2004;8(6):535-42.
6. Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation.* 2005;80(9):1194-7.
7. European Medicines Agency. Preparatomtale Idefirix 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_no.pdf].
8. Norsk nyremedisinsk forening. Protokoll nyretransplantasjon 2020. Available from: <https://www.nephro.no/veileder/Protokoll%20nyretx%202020.pdf>
9. helseinformasjon; N. Dialyse 2022 [updated 12.01.2022. Available from: <https://nni.no/sykdommer/nyrerurinveier/diverse/nyredialyse/>].
10. European Medicines Agency. EU/3/16/1826: Orphan designation for the prevention of graft rejection following solid organ transplantation 2017 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161826>].
11. Winstedt L, Jarnum S, Nordahl EA, Olsson A, Runstrom A, Bockermann R, et al. Complete Removal of Extracellular IgG Antibodies in a Randomized Dose-Escalation Phase I Study with the Bacterial Enzyme IdeS--A Novel Therapeutic Opportunity. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132011.
12. Lorant T, Bengtsson M, Eich T, Eriksson BM, Winstedt L, Jarnum S, et al. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients. *Am J Transplant.* 2018;18(11):2752-62.
13. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):442-53.
14. 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.
15. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjoholm K, Lonze BE, Montgomery RA, Runstrom A, et al. Outcomes at 3 years post-transplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant.* 2021;n/a(n/a).
16. New treatment to enable kidney transplant in highly sensitised patients [press release]. 2020.
17. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering2016. Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>.
18. Pankhurst L, Hudson A, Mumford L, Willicombe M, Galliford J, Shaw O, et al. The UK National Registry of ABO and HLA Antibody Incompatible Renal Transplantation: Pretransplant Factors Associated With Outcome in 879 Transplants. *Transplant Direct.* 2017;3(7):e181.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to methods of technology appraisal.

- 2013 [Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-reference-case>
20. Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* 2008;11(4):733-41.
21. Nagasawa H, Sugita I, Tachi T, Esaki H, Yoshida A, Kanematsu Y, et al. The Relationship Between Dialysis Patients' Quality of Life and Caregivers' Quality of Life. *Front Pharmacol.* 2018;9:770.
22. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ.* 2019;366:l4923.
23. Idefix - 11 mg. Legemiddelsøk. Statens Legemiddelverk. [Lest 02.12.2021] Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=d9636ac2-65a6-4565-8941-b09dd96bb4f&searchquery=imlifidase&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0> [
24. Nguyen HTD, Lim WH, Craig JC, Chapman JR, Lord SJ, Howard K, et al. The Relative Benefits and Costs of Solid Phase Bead Technology to Detect Preformed Donor Specific Antihuman Leukocyte Antigen Antibodies in Determining Suitability for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2015;99(5):957-64.
25. Pike E, Hamidi V, Ringerike T, Wisløff T, Desser A, Harboe I, et al. NIPH Systematic Reviews. Health Technology Assessment of the Different Dialysis Modalities in Norway. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2013.
26. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-formetodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.
27. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021.
28. Bentall A, Cornell LD, Gloor JM, Park WD, Gandhi MJ, Winters JL, et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. *Am J Transplant.* 2013;13(1):76-85.
29. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1398-406.

VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Page 12

«*Pasientane som er aktuelle for imlifidase er høgsensibiliserte mot HLA og er utan levande donor. Dette vil berre gjelde dei høgsensibiliserte pasientane med høgast cPRA, over 99,9 %.*»

Response Hansa Biopharma: cPRA>99.9% in the Kjellman, 2021 publication is based on the USA KAS allocation system which has a much larger donor pool compared to Norway/Scandiatransplant. It is therefore reasonable to assume there will, in total over the years, be a couple of patients with a cPRA less than 99.9, that has a DSA-profile too complicated to find a compatible donor in Norway/Scandiatransplant. Another way of looking at the eligible patient population, would be to use the Scandiatransplant transplantability score. The criteria to get into STAMP is <2% and it becomes extremely difficult and unlikely to receive a donor organ when TS is below 0,2-0,5%.

Page 24

«*Effektdata er til dels svært tynne, og gjeld for ein heterogen populasjon som berre delvis er relevant for norsk klinisk praksis.*»

Response Hansa Biopharma: We do acknowledge that a conditional marketing approval after phase 2 in an ultra orphan indication means that the evidence package for imlifidase is limited at this stage. However, we believe the HTA report should recognize the level of efficacy imlifidase is demonstrating in these patients that were previously unlikely or impossible to transplant. All patients that were dosed according to SPC were transplanted, no matter of which heterogenous highly sensitized profile the patient had. In what other orphan disease do we see a 96-100% efficacy?

Page 37 (and frequently mentioned throughout the report)

«*I samarbeid med dei kliniske ekspertane har vi kome fram til at forventa graftoverleving for pasientar som er aktuelle for behandling med imlifidase før transplantasjon truleg ligg mellom 7 og 8 år. Dette estimatet baserer seg tilgjengeleg kunnskap om graftoverleving hos pasientar med høg sensibilitet mot HLA. Dette inkluderer studiar som har undersøkt graftoverleving hos crossmatchpositive pasientar som har blitt transplanterte med nyre frå levande donor etter bruk av andre desensibiliseringsprotokollar, samt crossmatchnegative pasientar med høge nivå av donorspesifikke HLA-antistoff som har blitt transplanterte med nyre frå avdød donor (28, 29)*»

Response Hansa Biopharma: Graft survival is indeed not easy to predict with any certainty. 7-8 years graft survival can however with the evidence at hand not be called “the most likely” scenario. We understand the need for a conservative scenario in the economic modelling to remove uncertainty, but it is Hansa’s position based on current evidence that 7-8 years goes beyond conservative. It would be a very short and unlikely scenario. The two publications NOMA refer to Bentall 2013 and Lefaucheur 2010 are old and reflect the limitations of the kidney care at that time and the limitations of the off label desensitization protocol (Bentall).

More recent data, that has a higher relevance and validity, provides a different perspective;

1. The 3 year clinical data graft survival from Kjellman et al 2021 demonstrates a higher graft survival than Lefaucheur after 3 years. In Bentall et al there is no 3 year graft survival, however the graft function is lower after 1 year than for imlifidase after 3 years. Since the imlifidase cohort performs

better and has a stable graft function after 3 years, there is a scientific rationale why the imlifidase graft survival curve will stay on a stronger slope and outperform Bentall and Lefaucheur by several years.

2. The iBox is a validated peer reviewed state of the art prediction tool for graft survival. Using patient data from the clinical trials, the average graft survival is [REDACTED] for imlifidase patients.
3. Using the most conservative statistical method to extrapolate 3 year imlifidase clinical data yields a 15 year graft survival.
4. Krishnan et al, 2021 is the most robust and most recent publication on HLA incompatible transplantations except Kjellman et al. It concludes 70% graft survival at 10 years.