

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Kõrgelt sensibiliseeritud neerusiirdamise patsiendi desensibiliseeriv ravi imlifidaasiga, 1 mg
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1603
Kuupäev	

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses osutatud teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ja põhjendatud. Imlifidaas on näidustatud desensibiliseerivaks raviks kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanud neerusiirdamispatsientidele, kelle ristsobivustest on olemasoleva kadaveerse doonori suhtes positiivne.

Imflidaas on ainuke seni heakskiidetud ravimeetod, mis deaktiveerib kiiresti doonorspetsiifilised antikehad ja seeläbi võimaldab neerusiirdamist kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele. Imlifidaas on ainuke Euroopas heaks kiidetud ravim, mis võimaldab kadaveerse doonorneeru siirdamist kõrgelt sensilibiseeritud patsientidele (De Weerd et al, 2024)

Imlifidaas on immunoglobuliin G-d (IgG) lagundavast ensüümist Streptococcus pyogenes saadud tsüsteiinproteaaas, mis lõhustab kõigi inimese IgG alaklasside rasked ahelad, kuid mitte muid immunoglobuliine. IgG lõhustumine põhjustab Fc-sõltuva efektori funktsioonide elimineerimise, sealhulgas CDC ja antikehast sõltuv rakuline tsütotoksilisus (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Lõhustades kogu IgG, langetab imlifidaas DSA taset, võimaldades seega siirdamist.(EMA, Iderifix- ravimi omaduste kokkuvõte, 2023)

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Krooniline neeruhaigus (KNH) esineb rahvastiku hulgas sagedasti ja on muutunud ülemaailmseks tervishoiuprobleemiks. Eri raskusastmega KNH levimus on > 10% maailma rahvastikust, seega kannatab KNH käes praegu ligi 850 miljonit inimest. Viimastel aastatel on KNH üks juhtivaid suremuse põhjuseid kogu maailmas. Lõppstaadiumi krooniline neerupuudulikkus vajab neeruasendusravi kas dialüüsravi või neerusiirdamise näol.

Neeruasendusravi (NAR) on tervishoiusüsteemile suur rahaline koormus. Ainuüksi dialüüs ravi moodustab maailmas umbes 5–7% tervishoiukuludest ja seoses patsientide arvu kasvamisega suureneb see näitaja järgnevatel aastatel. Kuigi uute

NAR-patsientide arv on viimastel aastatel stabiliseerunud (60–70 miljoni elaniku kohta aastas), on nende juurdekasvu tendents jätkunud. See on seletatav NAR-patsientide pikema elulemusega. (KNH ravijuhis, 2023)

Neeruasendusravi eelistatuid ravimeetodeid on neerusiirdamine, mis tagab patsientidele parima elukvaliteedi ja samas on ka oluliselt odavam ravimeetod võrreldes dialüüsiraviga.

Eesti Nefroloogide Seltsi andmetel oli 2023 Eestis neeruasendusravil 1029 patsienti, nendest 588 töötava neerusiirikuga ja 441 dialüüsiravil. 2023 a. toimus Eestis 51 neerusiirdamist, nendest 4 pankreas + neer. Ootelehel on 31.03.2024 seisuga 61 patsienti, kes ootavad neerusiirdamist, nendest 42 ootab esimest neerusiirikut, 16 ootab teist neerusiirikut ja 3 patsienti ootavad kolmandat neerusiirdamist.

Järjest suuremaks probleemiks ongi teist ja kolmandat neerusiirdamist ootavad patsiendid, kellele on sobiva siiriku leidmine väga keeruline. Samas on neerusiirikuga patsientide ravitulemused oluliselt paremad võrreldes dialüüsiravi jätkanud haigetega. Neerusiirdamise järgselt pikeneb haigete elulemus, paraneb elukvaliteet, kaob dialüüsivajadus ja patsient saab naasta normaalse igapäevaelu juurde (Heidt et al, 2018; Pankhurst et al, 2017).

Praegused desensibiliseerivad ravimeetodid on kasutatavad vaid elusdoonorite puhul, sest need nõuavad kasutamist päevade või nädalate jooksul (nt. terapeutiline plasmavahetus, immunoadsorptsioon ja ravimid, mis on suunatud B- ja T-rakkudele või komplemendi ja tsütokiinide vastased ravimid). (Malvezzi. P et al, 2018)

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud kliinilised uuringud on asjakohased ning kvaliteetsed, peegeldades käeselevate uuringutulemuste ja tõenduspõhisuse hetkeseisu. Esitatud andmed tulemusnäitajate kohta on asjakohased ning tulemused, usaldusintervallid on korrektsed ning kliiniliselt olulised.

Taotluses on esitatud ja kajastatud kättesaadavate uuringute andmed. Taotlus põhineb Kjellman jt 2021 aasta uuringul, mis koondas andmed neljast imflidaasi uuringust. Koondanalüüsi kaasati patsiendid, kellel esines positiivne ristsobivus vahetult enne imflidaasi annustamist.

Taotluses on välja toodud kolme aasta siiriku elulemus 84% ja üldine elulemus 90%. Tulemused on välja toodud tabelis 4 ja 5.

Esialgsetes tulemustes on viie aasta elulemus on 90 % ja siiriku elulemus 82%. Lõplikud tulemused loodetakse esitada 2024. (Hansa Biopharma, 2023).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on välja toodud kõik seni teada võimalikud kõrvaltoimed, esinemissagedus ja ka kõrvaltoimete ärahoidmine ja ravi.

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud rasked kõrvaltoimed olid kopsupõletik (5,6%) ja sepsis (3,7%).

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid infektsioonid (16,7%) (sh kopsupõletik (5,6%), kuseteede infektsioon (5,6%) ja sepsis (3,7%)), infusioonikoha valu (3,7%), infusiooniga seotud reaktsioonid (3,7%), alaniinaminotransferaasi taseme tõus (3,7%), aspartaataminotransferaasi taseme tõus (3,7%), lihasvalu (3,7%), peavalu (3,7%) ja õhetus (3,7%) (EMA, Iderifix- ravimi omaduste kokkuvõte, 2023).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

N/A

6. Tõendus põhisisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotletav ravim võimaldab parima neeruasendusravi meetodi – neerusiirdamise kättesaadavust kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele.

Imlifidaas on näidustatud desensibiliseerivaks raviks kõrgelt sensibiliseeritud neerusiirdamise patsientidele, kelle ristsobivustest on olemasoleva kadavere doonori suhtes positiivne.

Kõrgelt sensibiliseeritud patsientide alternatiivne neeruasendusravi meetod on dialüüsravi (hemodialüüs või peritonealdialüüs)

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses välja toodud ravijuhised on asjakohased ja aktsepteeritud.

Imlifidaasi kasutamist on kirjeldatud kolmes ravijuhises. Kokkuvõtvalt on imlifidaas kasutatav ainult kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele, kelle puhul siirdamine olemasoleva neerusiirikute jaotussüsteemi raames ei ole tõenäoline. (Couzi et al, 2023)

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: asjakohane

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: asjakohane

9.3. Raviarve eriala: asjakohane

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: asjakohane

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: asjakohane

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: asjakohane

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenust ei ole Eestis osutatud.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu kohta ja antud tervishoiuteenust vajavate isikute arv on õige: 10 – 40 mg ravijuhu kohta ja üks patsient aastas. Annus põhineb patsiendi kehakaalul (kg). Soovitav annus on 0,25 mg/kg manustatuna üksikannusena eelistatult 24 tunni jooksul enne siirdamist. Enamikul patsientidel on üks annus ristsobivuse muutmiseks piisav, kuid vajadusel võib teise annuse manustada 24 tunni jooksul pärast esimest annust. Seega 60 kg kaaluva patsiendi puhul katab see vajadusel ka teise doosi.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: asjakohased.

Lisanduvad veel teenusekoodid:

385R – metüülprednisolon, 125 mg, (0 päev 500mg, 1-3 päev 250 mg)

276R – rituksimab, 10 mg (375mg/m² doosi kohta, 2 manustamiskorda));

273R - küüliku anti-T lümfotsüütne immunoglobuliin, 25 mg (1,5 mg/kg/päevas, kokku 5 päeva);

4086 - immunoglobuliin, 1g (2 g/kg kohta, siirdamisjärgne 4. ja 5. päev).

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: asjakohased

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Asjakohane vastus

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Asjakohane vastus

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Asjakohane vastus.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Lisaks dialüüsraviga seotud tüsistuste ravile, hospitaliseerimistele ka kroonilise neeruhaiguse soodusravimid(eelkõige dgn. koodid N18, D63.) luu ainevahetuse, aneemia jm ohjamiseks.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele. Asjakohane vastus.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Vastus on asjakohane.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Vastus on asjakohane.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Vastus on asjakohane.

17. Kokkuvõte

Neeruasendusravi eelistatuid ravimeetodeid on neerusiirdamine, mis tagab patsiendile parima elukvaliteedi ja samas on ka oluliselt odavam ravimeetod võrreldes dialüüsiraviga.

Probleemiks on sobiva doonorneeru leidmine kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele.

Sensibiliseerunud patsientidel on tekkinud HLA-vastased antikehad, mis võivad olla tingitud rasedusest, vereülekannetest ja eelnevast elundisiirdamisest. Kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele on sobiva doonororgani leidmine ääretult raske.

Kõrgelt sensibiliseeritud patsientide arvu tõus ootelehel on neerusiirdamise puhul järjest kasvav probleem. Eurotransplanti andmetel on umbes 5% neerusiirdamise ootelehe patsientidest kõrgelt sensibiliseeritud (cPRA \geq 85%). Scandiatransplanti statistika kohaselt on kõrgelt sensibiliseeritud (cPRA \geq 80%) 12% ja nende neerusiirdamise ooteaja mediaan oli 736 päeva. (Weinreich et al, 2022)

Eestis teostatakse igal aastal 40 – 50 neerusiirdamist, enamikel juhtudel on tegemist kadaveerse neerusiirdamisega. Scandiatransplanti aktsepteeriva mittesobivuse programm ehk STAMP programmi abil on Eestis tehtud 32 neerusiirdamist kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele, nendest 25 on saanud siiriku väljast poolt Eestit.

Tartu Ülikooli Transplanatasioonikeskuse andmetel oli neerusiirdamise ootelehel 31.03.2024 seisuga 61 patsienti, kellest 42 ootab esimest neerusiirdamist, 16 patsienti ootab teist neerusiirdamist ja 3 patsienti ootavad kolmandat neerusiirdamist.

STAMP programmi raames tehti eelmisel aastal kokku 4 neerusiirdamist kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele.

Imlifidaas on ainuke seni heakskiidetud ravimeetod, mis deaktiveerib kiiresti doonorspetsiifilised antikehad ja seeläbi võimaldab neerusiirdamist kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele. Imlifidaas on Euroopa Liidus näidustatud desensibiliseerivaks raviks kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanud neerusiirdamisepatsientidele, kelle ristsobivustest on olemasoleva kadaveerse doonori suhtes positiivne. Imlifidaasi kasutamine tuleks jätta patsientidele, kelle puhul siirdamine olemasoleva neerude jaotussüsteemi, sh kõrgelt sensibiliseeritud patsientide eelisjaotuse raames ei ole tõenäoline (Kanbay M. et al, 2024)

Eesti tingimustes saab imlifidaasi kasutada ainult neil patsientidel, kelle puhul neerusiirdamine ka STAMP programmi raames ei ole tõenäoline.

18. Kasutatud kirjandus

1. Eesti Tervisekassa, Kroonilise neeruhaiguse ennetus ja käsitus, 10.2023
<https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/250/kroonilise-neeruhaiguse-ennetus-ja-kasitus-2023>
2. EMA, "Idefirix - Ravimi omaduste kokkuvõte." 2023
https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_et.pdf
3. European Medicine Agency hindamisraport
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. S. Heidt and F. H. J. Claas, "Transplantation in highly sensitized patients: challenges and recommendations," *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 14, no. 8, pp. 673–679, Aug. 2018, doi: 10.1080/1744666X.2018.1498335 [7]
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30004800/>
5. L. Pankhurst et al., "The UK National Registry of ABO and HLA Antibody Incompatible Renal Transplantation: Pretransplant Factors Associated With Outcome in 879 Transplants," *Transplant Direct*, vol. 3, no. 7, p. e181, Jul. 2017, doi: 10.1097/TXD.0000000000000695
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28706984/>
6. Hansa Biopharma, Imlifidase demonstrated 90% patient survival and 82% graft survival at five years in extended pooled analysis with data from 17-HMedIdeS-14 study 2023
https://www.hansabiopharma.com/files/Main/1219/3854683/20231017--hnsa-17hmedides14-study_5-year-follow-up_-eng-final2.pdf
7. P. Malvezzi, T. Jouve, J. Noble, and L. Rostaing, "Desensitization in the Setting of HLA Incompatible Kidney Transplant," *Exp Clin Transplant*, vol. 16, no. 4, pp. 367–375, Aug. 2018, doi: 10.6002/ect.2017.0355 0.
https://www.ectrx.org/class/pdfPreview.php?year=2018&volume=16&issue=4&supplement=0&page_number=367&makale_no=0
8. Lionel Couzi,^{1, 2,*} Paolo Malvezzi,³ Lucile Amrouche,⁴ Dany Anglicheau,⁴ Gilles Blanchon,⁵ Sophie Caillard,⁶ Marine Freist,⁷ Gwenda Line Guidicelli,⁸ Nassim Kamar,⁹ Carmen Lefaucheur,¹⁰ Christophe Mariat,¹¹ Alice Koenig,¹² Johan Noble,³ Olivier Thaunat,¹² Antoine Thierry,¹³ Jean-Luc Taupin,¹⁰ and Dominique Bertrand¹⁴
Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines, *Transpl Int*, 2023; 36: 11244.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10336835/>
9. Christian Kjellman, 1 Angela Q. Maldonado, corresponding author 1 Kristoffer Sjöholm, 1 Bonnie E. Lonze, 2 Robert A. Montgomery, 2 Anna Runström, 1 Tomas Lorant, 3 Niraj M. Desai, 4 Christophe Legendre, 5 Torbjörn Lundgren, 6 Bengt von Zur Mühlen, 3 Ashley A. Vo, 7 Håkan Olsson, 1 and Stanley C. Jordan 7
Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients
Am J Transplant. 2021 Dec; 21(12): 3907–3918
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9290474/>

10. de Weerd, Annelies E. MD, PhD¹; Roelen, Dave L. PhD²; van de Wetering, Jacqueline MD, PhD¹; Betjes, Michiel G.H. MD, PhD¹; Heidt, Sebastiaan PhD²; Reinders, Marlies E.J. MD, PhD
*Imlifidase Desensitization in HLA-incompatible Kidney Transplantation: Finding the Sweet Spot*¹
Transplantation 108(2):p 335-345, February 2024. | DOI: 10.1097/TP.0000000000004689
https://journals.lww.com/transplantjournal/abstract/2024/02000/imlifidase_desensitization_in_hla_incompatible.13.aspx
11. I. Weinreich et al., "Scandiatransplant acceptable mismatch program-10 years with an effective strategy for transplanting highly sensitized patients,"
Am J Transplant, vol. 22, no. 12, pp. 2869–2879, Dec. 2022, doi: 10.1111/ajt.17182
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36030513/>