

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE
TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA**

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti kudede ja organite transplantatsiooni ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Tartu maakond, Tartu linn, L. Puusepa tn 8, 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	Medison Pharma Estonia OÜ
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kõrgelt sensibiliseerinud neerusiirdamise patsiendi desensibiliseeriv ravi imlifidaasiga, 1 mg
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Neerusiirdamine on kroonilise neeruhaiguse (KNH) lõpp-staadiumi (*end-stage kidney disease*, ESKD) eelistatav raviviis. Oluline tegur, mis piirab neerusiiriku saamise võimalusi, on **kõrge sensibiliseeritus** ehk eelnevalt moodustunud HLA-vastaste antikehade olemasolu, mis võivad tekkida raseduse, vereülekannete või eelneva siirdamise järgselt [1]–[3]. Kõrgem HLA-vastaste antikehade tase põhjustab retsiipiendi ja enamike potentsiaalsete doonorite vahel mitteaktsepteeritava sobimatuse, mistõttu on hea sobivusega elundi leidmise tõenäosus väga väike [4], [5].

Kõigil KNH lõpp-staadiumi patsientidel peaks olema võrdne võimalus efektiivsele ravile, kuid praegu on kõrgelt sensibiliseeritud patsientidel neerusiirdamine sageli problemaatiline. Samas on aga ju teada, et neerusiiriku saanud patsientide ravitulemused on oluliselt paremad võrreldes dialüüsravi jätkanud haigetega [6], [7].

Implifidaas (IDEFIRIX) on esimene heakskiidetud ravimeetod, mis deaktiveerib kiiresti doonorspetsiifilised antikehad, eemaldades seeläbi immunoloogilise barjääri ja võimaldades elupäästvat neerusiirdamist kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele. Kliinilistes uuringutes saavutas implifidaas kõikidel ravitud patsientidel ristsobivuse konversiooni (positiivsest negatiivseks), võimaldades neerusiirdamist. 2. faasi uuringute koondanalüüsi tulemused näitavad, et implifidaasi toetatud neerusiirdamise järgselt on 3-aasta üldine elulemus 90% ja siiriku elulemus 84% [8], mis on võrreldavad mitte-sensibiliseeritud siirdamiste tulemustega [3], [7], [9].

Neerusiirdamine on lõpp-staadiumi KNH patsiendi jaoks elumuutev raviviis, mis parandab oluliselt elukvaliteeti, hoides samas kokku tervishoiusüsteemile pikaajalise dialüüsiga seotud kulusid. Implifidaas võrdsustab ligipääsu neerusiirdamisele, luues võimaluse siirdamiseks ka kõrgelt sensibiliseerinud patsientidele, kelle tõenäosus leida sobilik doonor oleks muidu väga madal või olematu.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

Idefirix on näidustatud desensibiliseerivaks raviks kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanud neerusiirdamise patsientidele, kelle ristsobivustest on olemasoleva kadaveerse doonori suhtes positiivne.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

N18.0, Z94.0

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Lõpp-staadiumis neerupuudulikkus (*end-stage kidney disease*, ESKD) on kroonilise neeruhaiguse (KNH) viimane raskusaste ja seda määratakse kui neerufunktsiooni täielikku kaotust. Neeruasendusravi eelistatud ravimeetodiks on neerusiirdamine, mida seostatakse suremuse vähenemisega, paranenud tervisega seotud elukvaliteediga ja parema kuluefektiivsusega võrreldes dialüüsaviga [1], [10]–[12]. Eestis on aegade jooksul välja kujunenud neerusiirdamise efektiivselt töötav süsteem, mis hõlmab endas siirdamiskeskust Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK), intensiivravi osakondi Eesti suuremates haiglastes ning nefroloogia osakondi Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja Lääne-Tallinna Keskhaiglas TÜK Transplantatsioonikeskus on ka

Skandinaaviamaade organite vahetussüsteemi, Scandiatransplandi liige (<https://www.elundidoonorlus.ee/neerusiirdamine>). Vaatamata rahvusvahelisele elundite vahetussüsteemile, on patsientide rühmi, kellel on väga väike tõenäosus leida sobiv doonor: pikima ootejärjekorraga neerusiirdamiseks on **kõrgelt sensibiliseerunud** patsiendid.

Sensibilisatsioon

Eduka siirdamistulemuse üheks eelduseks on immunoloogiline sobivus doonori ja retsiipiendi vahel, mis määratakse HLA (*human leukocyte antigen*) põhjal [13]. Mida rohkem on doonoril retsiipiendiga kokkulangevaid HLA antigeene, seda vähem põhjustab võõras organ immuunsüsteemi aktiveerumist. Kõige tähtsamad transplantatsiooni antigeenid, mida sobitatakse, kuuluvad HLA A-, B- ja DR-rühma, sest nende kokkulangemine mõjutab kõige enam siiriku pikaajalist prognoosi [13]–[15].

Sensibiliseerunud patsientidel on tekkinud HLA-vastased antikehad, mis võivad olla tingitud rasedusest, vereülekanetest, eelnevast elundisiirdamisest või infektsioonidest [1]–[3]. HLA-vastaste antikehade tõttu langeb tõenäosus leida sobilik doonor, kuna positiivne ristsobivus retsiipiendi antikehade ja doonori antigeenide vahel on seotud kõrgema riskiga ägeda, raskesti ravile alluva donorspetsiifiliste antikehade (DSA) vahendatud äratõuke tekkeks [16], [17], mistõttu peeti varasemalt positiivset ristsobivust neerusiirdamise vastunäidustuseks [4].

Sensibilisatsiooni ulatust retsiipiendil väljendatakse reaktiivsete antikehade (*calculated panel reactive antibody*, **cPRA**) väärtusega, mis jääb vahemikku 0% kuni 100%, väljendades doonorite protsenti populatsioonis, kelle suhtes siiriku saajal on doonorispetsiifilised antikehad (DSA) [18]. Patsiente klassifitseeritakse **kõrgelt sensibiliseerinuteks** kui nende HLA antikehade profiil reageerib $\geq 85\%$ doonoritele [18]. Scandiatransplanti raames kasutatakse alternatiivset terminit „kõrgelt immuniseerunud“, mis on defineeritud kui $cPRA \geq 80\%$ [19].

Keith ja Vranic (2016) analüüsisid, mitu elundipakkumist on vaja, et leida 95% tõenäosusega aktsepteeritav retsiipiendi-doonori sobivus: cPRA 10% juures piisab 2 pakkumisest, 80% juures tõuseb see 14-ni ja 85% juures 19-ni [4]. Kasv on eksponentsiaalne: cPRA 99% juures on vaja 300 elundipakkumist, 99,9% juures 3000 pakkumist [4]. Taotletava ravimi imlifidaasi kliiniliste uuringutes oli keskmine cPRA 99,6% [8]. Seetõttu on kõrgelt sensibiliseerunud patsientide tõenäosus leida sobiv doonor väga madal ja eriti kõrge cPRA korral nullilähedane. **Nende patsientide jaoks võib desensibiliseerimine olla ainus variant siirdamise võimaldamiseks mõistliku aja jooksul.**

Desensibiliseerimine

Desensibiliseerimise eesmärk on vähendada donorspetsiifiliste antikehade ehk DSA-de taset ja/või patogeensust piisavalt, et vältida ägedat äratõukereaktsiooni ja võimaldada neerusiirdamise läbiviimist.

Täna puudub desensibiliseerimise meetodite osas konsensus. Raporteeritud on mitmeid desensibiliseerimise protokolle, mis kombineerivad terapeutilist plasmavahetust või immuoadsorptsiooni ja antikehadele, B-rakkudele või plasmarakkudele suunatud ravimid, või uuemad toimeained, mis on suunatud komplemendile või tsütokiinidele [18]. Euroopa Neeruassotsiatsioon parima praktika (ERBP) ravijuhised lisavad, et kuigi enamik protokolle vähendavad HLA antikehasid piisaval määral, et võimaldada siirdamist, puuduvad siiski andmed pikaajaliste (>3 a) tulemuste kohta [13].

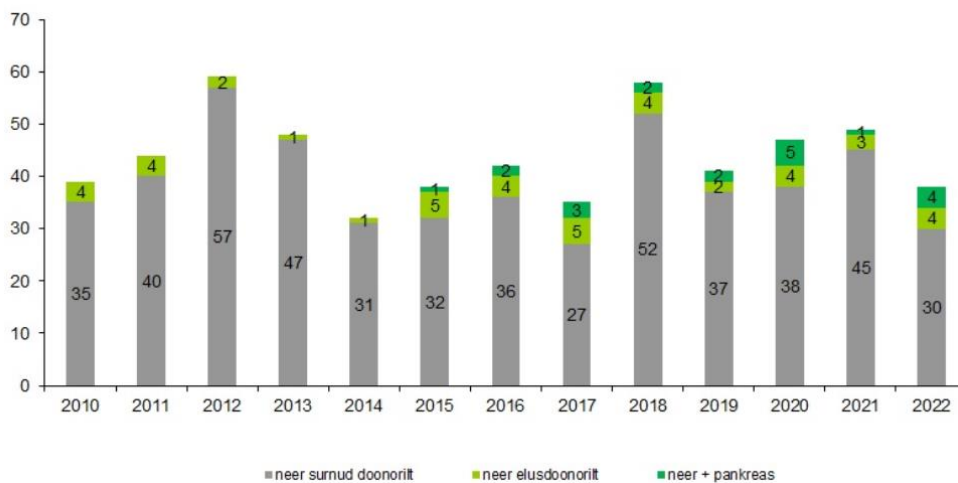
Praegused desensibiliseerimise protokollid hõlmavad ravi mitmete päevade või nädalate jooksul, mis piirab nende kasutamist elusdoonoriga patsientidele [20]. Surnud doonori neer tuleb siirdada 36

tunni jooksul, seega lasub kõrge katmata vajadus kiirel desensibiliseerimisel surnud doonori organi siirdamise eelselt [2], [21]. Värskeim desensibiliseerunud patsientide käsitlemise juhend on välja töötatud Euroopa Organtransplantatsiooni Ühingu (*European Society for Organ Transplantation, ESOT*) töögrupi poolt ja publitseeritud ajakirjas *Transplantation International* 2022. aastal. Selles mainitakse ka imlifidaasi (Idefirix®) kui ühte alternatiivset lootusandvat ravi, kuid täpsemaid protokolle veel selles juhendis ei ole esitatud [22].

Neerusiirdamine Eestis

Eesti transplantatsioonikeskus TÜK juures võeti 2017. aastal Skandinaaviamaade elundite vahetussüsteemi Scandiatransplant organisatsiooni assotsieerunud liikmeks ja 2021. aastal täieõiguslikuks liikmeks [23]. Scandiatransplant liidab kuue riigi (lisaks Eestile ka Island, Norra, Rootsi, Soome, Taani) elundisiirdamise keskused ja koordineerib doonorrelundite jaotamist.

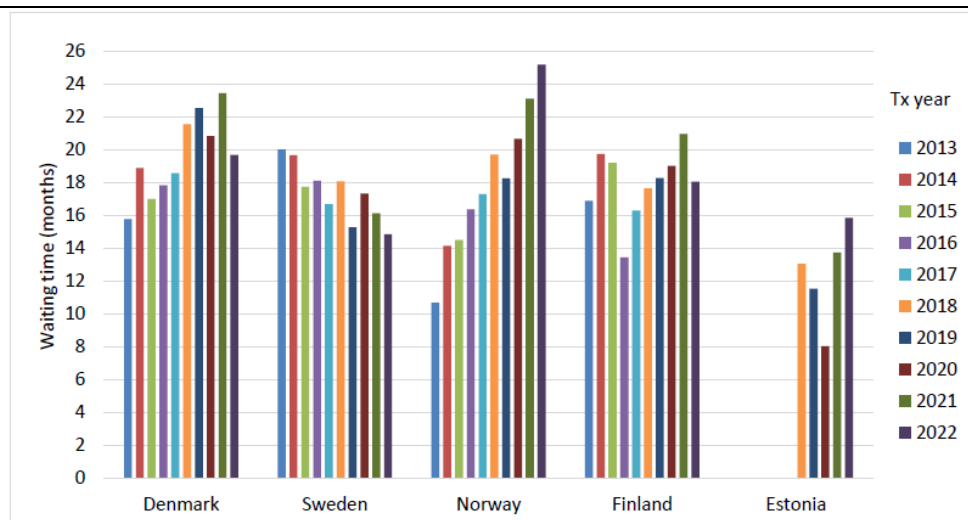
Eestis teostatakse igal aastal ca 40-50 neerusiirdamist, kusjuures valdava enamuse juhtude puhul on tegemist surnud doonori neeruga (Joonis 1) [24]. Ligikaudu viiendik siirdatud doonorneerudest saadakse välismaisest Scandiatransplant keskusest [23].



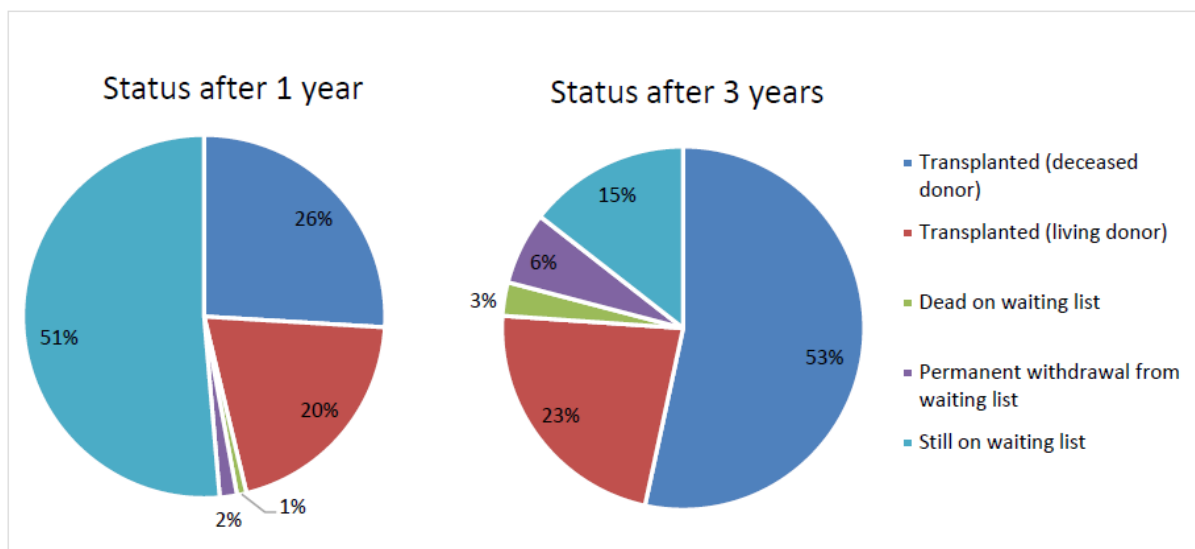
Joonis 1. Neerusiirdamised Eestis 2010-2022

Scandiatransplandi andmetel oli 1. oktoober 2023 seisuga neerusiirdamise ootenimekirjas 61 patsienti Eestist [25]. Keskmine ooteaeg surnud doonori neerule on Eesti patsientidel aastate lõikes varieerunud vahemikus 8 kuni 16 kuud (Joonis 2) [26].

Scandiatransplanti poolt läbiviidud analüüs patsientidest, kes võeti neerusiirdamise ootelehele vahemikus 2015-2019, näitas, et ca pooled (46%) patsiendid said neeru ühe aasta jooksul ja kaks kolmandikku (76%) 3 aasta jooksul [26]. Kolme aasta möödudes olid jätkuvalt ootejärjekorras veel 15% patsiente; 9% patsiente olid ootelehelt eemaldatud või surnud (Joonis 3) [26].



Joonis 2. Keskmise ooteaeg (kuudes) surnud doonori neerule



Joonis 3. Scandiitransplanti riikide neeru ootelehe andmed aastatel 2015-2019

Kõrgelt sensibiliseeritud patsientide käsitus

Kõrgelt sensibiliseeritud patsientide arvu tõus ootelehel on neerusiirdamise puhul kasvav probleem, näiteks Eurotransplanti andmetel on umbes 5% neerusiirdamise ootelehe patsientidest kõrgelt sensibiliseeritud (cPRA $\geq 85\%$) [6]. **Scandiitransplanti statistika järgi oli 2021. aasta seisuga 12% patsiente kõrgelt sensibiliseeritud (cPRA $\geq 80\%$) ja nende neerusiirdamise ooteaja mediaan oli 736 päeva**, samas kui mitte-sensibiliseeritud patsientide keskmine ooteaeg oli poole lühem – 369 päeva [27]. Kuna kõrgelt sensibiliseeritud patsientidel läheb oluliselt kauem aega sobiva doonori leidmiseks, suureneb aegamööda nende patsientide osakaal siirdamise ootelehtedel. Pikem aeg ootelehel viibimisel tõstab aga kaasnevate haiguste riski, mis omakorda vähendab siirdamise võimalikkust veelgi [19]. Kõige keerulisem on olukord patsientide jaoks, kelle cPRA on $\geq 95\%$ - nende tõenäosus saada siirdamine on nuulilähedane, ükskõik kui pikalt nad ootavad [4].

STAMP programm sensibiliseerunud patsientidele

Scandiatransplanti aktsepteeritava mittesobivuse programm ehk STAMP (*Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program*) loodi 2009. aastal eesmärgiga pakkuda sobivat elundit kõrgelt sensibiliseeritud retsiipientidele ja lühendada nende patsientide ootelehel viibimise aega [27], [28]. Programmi kaasatakse patsiendid, kelle siirdatavuse skoor (*transplantability score*, TS) on $\leq 2\%$ või $\leq 3\%$, vastavalt identse või sobiliku veregrupiga doonori leidmiseks [28]. TS skoor arvutatakse veebipõhise tööriista alusel ja see kirjeldab tõenäosust leida doonor, kellel on retsiipientiga sobilik/identne veregrupp ja sobilik HLA profiil (st retsiipienti enda HLA + defineeritud aktsepteeritavad mittesobivad HLA-d). Aktsepteeritavad mittesobivad HLA-d defineerib retsiipienti ravikeskus ja kinnitab juhtkomitee.

TS skoori eeliseks võrreldes ainult PRA-põhise hindamisega on arvestamine nii retsiipienti veregrupi kui HLA profiiliga, andes tulemuseks realistlikuma tõenäosuse sobiva surnud doonori neeru leidmiseks konkreetsele retsiipientile, eriti harvaesinevate veregruppidega patsientide puhul [19].

Viimasel viiel aastal on Scandiatransplant riikides teostatud ligikaudu 950-1000 neerusiirdamist aastas ja keskmiselt 5% siirdamistest iga aasta tehakse kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele STAMP programmi raames (Tabel 1) [25]. STAMP programmi raames teostatud neerusiirdamised on olnud edukad: 10-aasta siiriku elulemus on 73,4% võrreldes 82,9%-iga referentsrühmas ($p=0,2$) [27].

Eestis on STAMP programmi raames 5 aasta jooksul saanud neerusiirdamise kokku 23 kõrgelt sensibiliseeritud patsienti [25].

Tabel 1. Surnud doonori neerusiirdamiste arv üleüldiselt ja STAMP programmi raames [25]

Aasta	Scandiatransplanti kokku (6 riiki)		Eesti	
	Neerusiirdamiste arv kokku	Nendest STAMP programmi raames	Neerusiirdamiste arv kokku	Nendest STAMP programmi raames
2019	1018	46 (4,5%)	39	2 (5,1%)
2020	972	51 (5,2%)	43	2 (4,7%)
2021	949	64 (6,8%)	45	13 (28,9%)
2022	959	50 (5,2%)	30	4 (13,3%)
2023 I-III KV	818	26 (3,2%)	31	2 (6,5%)

Haiguskoormus ja katmata vajadus

Neerusiirdamise ootelehel olemise ajal saavad patsiendid neeruasendusravi dialüüsi näol. Hemodialüüs on koormav nii patsiendile kui tervishoiusüsteemile:

- Patsient peab keskmiselt kolm korda nädalas käima haiglas dialüüsiseanssidel, mis võtavad 4-5 tundi [29], mõjutades seega oluliselt patsiendi igapäevaelu ja töövõimet.
- Dialüüsi seostatakse paljude kõrvaltoimetega nagu iiveldus, väsimus, sügelus, lihaskrambid, unehäired, depressioon ja kaalutõus, mis mõjutavad oluliselt elukvaliteeti [30]–[32].
- Dialüüsiga võivad kaasnedä rasked tüsistused nagu infektsioonid, veresoonte juurdepääsusüsteemide funktsioonihäired, trombootilised tüsistused, septiline artriit,

endokardiit, osteomüeliit ja tsentraalse veeni stenoos [30], [33]. Tüsistused süvenevad dialüüsiravi kestel ning pikemas perspektiivis võivad põhjustada kiireloomulist neerusiirdamise vajadust [33]. Ravi aga ei saa katkestada, sest dialüüsita võivad patsiendid paari nädala jooksul surra [34].

- Dialüüsravi ajal püsib haigel ureemia sümptomatoloogia, mis põhjustab olulist ja püsivat funktsionaalse seisundi langust ning patsientide tervis võib siirdamise ootel oluliselt halveneda [35], [36]. Töövõime kaob või on tõsiselt mõjutatud [37]. Pikaajalise dialüüsraviga tõuseb tüsistuse arv, mis vajavad hospitaliseerimist [30].

Kõigil KNH patsientidel, kes vajavad neeruasendusravi, peaks olema võrdne võimalus efektiivsele ravile neerusiirdamisega kui ei esine vastunäidustusi. Neerusiirdamise järgselt pikeneb haigete elulemus, paraneb elukvaliteet, dialüüsivajadus langeb ära ja kõik need positiivsed muutused võimaldavad patsientidel naasta suhteliselt normaalse igapäevaelu juurde. Täna on aga kõrgelt sensibiliseeritud patsientidel madalaim juurdepääs neerusiirdamisele, vaatamata sellele, et neerusiirdamise järgselt on patsientide ravitulemused paremad isegi vähemühilduva siiriku saamisel võrreldes dialüüsravil jätkamisega [6], [7].

Implifidaas (IDEFIRIX) on esimene heakskiidetud ravimeetod, mis deaktiveerib kiiresti doonorspetsiifilised antikehad, eemaldades seeläbi immunoloogilise barjääri ja võimaldades elupäästvat neerusiirdamist kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele. Kliinilistes uuringutes on näidatud, et implifidaas põhjustas kõikidel ravitud patsientidel ristsobivuse konversiooni (positiivsest negatiivseks), võimaldades seega neerusiirdamise läbiviimist. Lisaks, 2. faasi uuringute koondanalüüsi tulemused näitasid, et implifidaasi toel oli neerusiirdamise järgselt 3-aasta üldine elulemus 90% ja siiriku elulemus 84% [8], mis on võrreldavad mitte-sensibiliseeritud patsientide neerusiirdamiste tulemustega [3], [7], [9].

Neerusiirdamine on lõpp-stadiumi KNH patsientide jaoks elumuutev ja elukvaliteeti parandav, hoides samas tervishoiusüsteemile kokku pikaajalise dialüüsiga seotud kulusid. Implifidaas võrdsustab ligipääsu neerusiirdamisele, luues võimaluse siirdamiseks kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele, kelle tõenäosus leida sobilik doonor on muidu väga madal või olematu.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Käesolev taotlus põhineb Kjellman jt 2021. aasta uuringul, mis koondas andmed neljast implifidaasi uuringust [8], sealhulgas kolm uuringut, mis on Idefirix'i näidustuse aluseks tootetomaduste kokkuvõttes [38]. Kjellman jt analüüsi kaasatud uuringud olid kõik ühe rühmaga avatud sildiga 2. faasi uuringud (13-HMedIdeS-02 [n = 1], 13-HMedIdeS-03 [n = 10], 14-HMedIdeS-04 [n = 17],

ja 15-HMedIdeS-06 [n = 18]); 46 patsiendist kaasati lõppanalüüsi 39 isikut, kellel oli positiivne ristsobivus. Uuringutesse kaasatud patsientidel oli diagnoositud lõpp-staadiumis KNH, nad olid dialüüsiravil ning olid sensibiliseeritud, sealhulgas 89% olid kõrgelt sensibiliseeritud (cPRA \geq 80%). Imlifidaasi manustati annusena 0,25 mg/kg või 0,5 mg/kg intravenoosselt 24 tundi enne neerusiirdamist.

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Kjellman jt uuring koondas andmed neljast imlifidaasi uuringust: 13-HMedIdeS-02 (n = 1), 13-HMedIdeS-03 (n = 10), 14-HMedIdeS-04 (n = 17) ja 15-HMedIdeS-06 (n = 18), kokku n=46. Nendes aastatel 2014-2017 läbiviidud avatud võrdlusrühmata kliinilistes uuringutes (iga uuringu kestus 6 kuud) hinnati imlifidaasi doseerimist, efektiivsust ja ohutust neerusiirdamisele eelnevas ravis. Hetkel on 30 patsienti liitunud käimasoleva pikaajalise jälgimis-uuringuga 17-HMedIdeS-14 (tulemusi ei ole november 2023 seisuga publitseeritud).

Kjellman jt koondanalüüsi kaasati patsiendid, kellel esines positiivne ristsobivus vahetult enne imlifidaasi annustamist (n=39). Üldist positiivset ristsobivuse rühma (XM+) analüüsiti lisaks alarühmadena, kellel esines (XM+/AMR+, n=15) või ei esinenud (XM+/AMR-, n=24) antikehade vahendatud äratõukereaktsiooni. Analüüsiti ka äärmiselt kõrgelt sensibiliseeritud (cPRA \geq 99,9%) alarühma, kes tõenäoliselt ei saaks tänases neerujaotussüsteemis siirdamist (>99,9%/XM+ /DD, n=13).

Kjellman jt koondanalüüsi kaasatud patsientide baasandmed on esitatud Tabelis 1. Patsientide keskmine vanus oli 43,2 aastat, 46% olid naissoost ja 77% olid valgenahalised. 69% patsientidest olid varasemalt juba neerusiiriku saanud. Keskmine aeg dialüüsiravil enne siiriku saamist oli 6,4 aastat. Kõik patsiendid olid sensibiliseeritud, mediaan cPRA oli 99,62%.

Tabel 2. Imlifidaasi ravi saanud siirdatud patsientide baasandmed

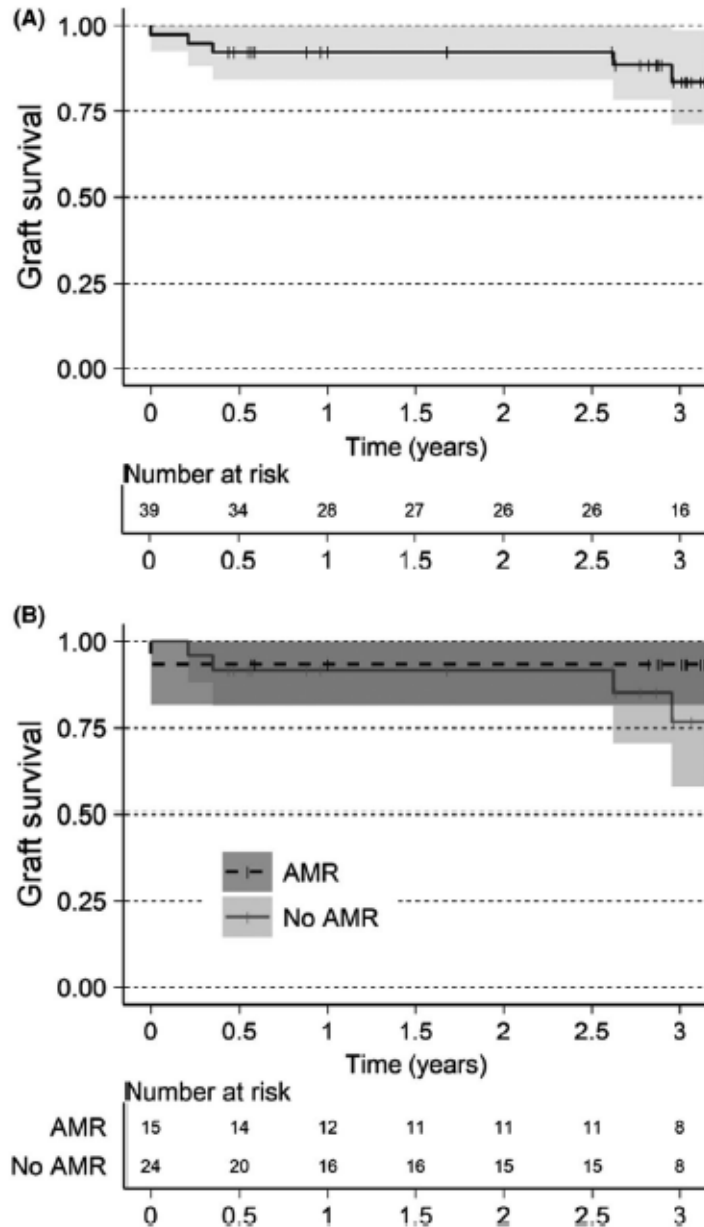
Characteristics	XM+, n = 39	AMR & XM+, n = 15	No AMR & XM+, n = 24	XM+, DD and cPRA ≥ 99.9%, n = 13	p-value ^{f,g}
Patient age (years); mean (SD)	43.2 (13.0)	44.5 (14.3)	42.3 (12.3)	45.3 (12.6)	0.904 ^f
Female; n (%)	18 (46%)	6 (40%)	12 (50%)	5 (38%)	0.883 ^f
Region, US; n (%)	28 (72%)	9 (60%)	19 (79%)	11 (85%)	0.468 ^f
Race; n (%)					
White	30 (77%)	11 (73%)	19 (79%)	9 (69%)	0.998 ^f
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 ^f
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 ^f
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 ^f
DGF duration ^e (days); median (1st & 3rd quartile)	10 (6, 26)	24 (8, 28)	9 (4, 14)	12 (9, 23)	0.332 ^f

AMR, antikehade vahendatud äratõukereaktsioon; CIT, külma isheemia aeg; cPRA, arvutatud paneelreaktiivne antikeha; DD, surnud doonor; DGF, siiriku hilinevad funktsioon; DSA, doonori spetsiifiline antikeha; MFI, keskmine fluorestsentsi intensiivsus; SD, standardhälve; XM, ristsobivus.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p><u>Imlifidaas</u> Imlifidaasi manustati alguuringutes annuses 0,24-0,25 mg/kg või 0,5 mg/kg intravenoosselt 24 tundi enne neerusiirdamist:</p> <p>Uuring 02: 0,24 mg/kg (n=1) Uuring 03: 0,25 mg/kg (n=5) või 0,5 mg/kg (n=5) Uuring 04: 0,24 mg/kg (n=17) Uuring 06: 0,25 mg/kg (n=18)</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Võrdlusravi puudus
4.2.4 Uuringu pikkus	3 aastat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Siiriku elulemus patsientidel, kellele on pärast imlifidaasi manustamist tehtud neerusiirdamine.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja	Kolme aasta siiriku elulemus oli 84% (Joonis 4A).

tulemus

Alguuringutes esines 3 siiriku kaotust (üks mitte-IgG vahendatud hüperakuutne äratõuge ja kaks primaarset mittefunktsioneerivat siirikut). Teise ja kolmanda aasta vahemikus esines kaks siiriku kaotust, millest üks oli infektsioonist tingitud immuunsupressiooni vähendamine ja teine immunosupressiivse ravi mittejärgimine. AMR- (*antibody mediated rejection*) rühmas esines 4 siiriku kaotust, mille tulemusel oli selle rühma siiriku elulemus 77% (Joonis 4B). AMR+ rühmas oli siiriku elulemus 93%.



Joonis 4. Kaplan-Meieri analüüs siiriku elulemuse kohta. A) XM+ patsiendid, B) XM+ patsiendid.

AMR = antikehade vahendatud äratõuge

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

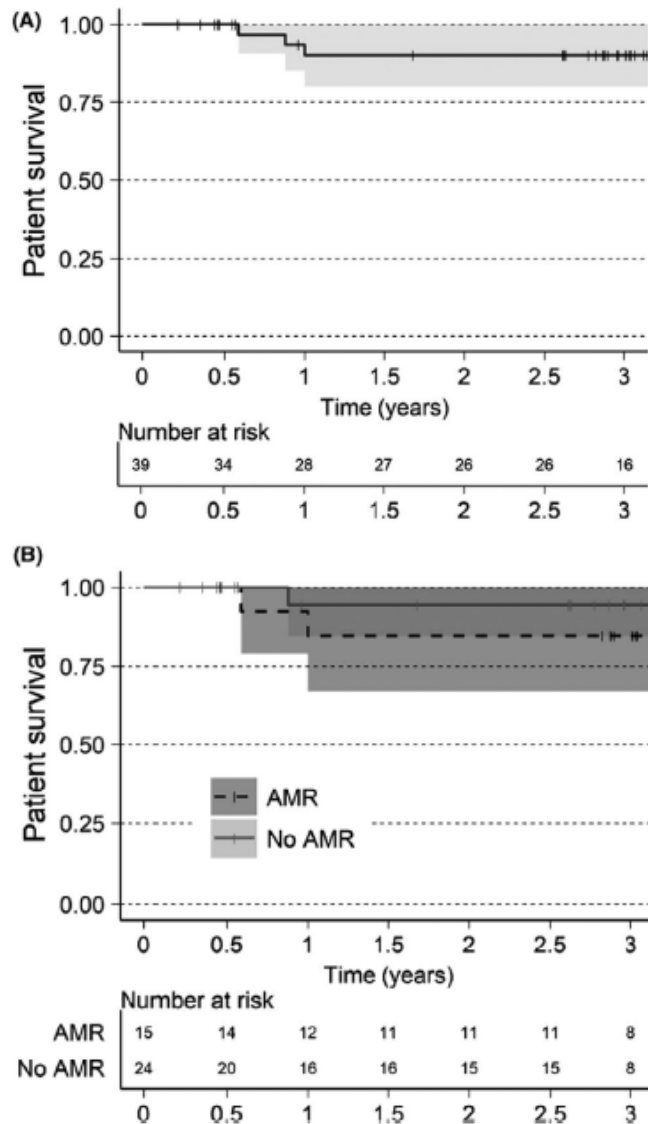
- Üldine elulemus (*overall survival, OS*)
- Neerufunktsioon
- Doonor-spetsiifiliste antikehade (*donor specific antibodies, DSA*) tasemed
- Ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies, ADA*)

- Antikehade vahendatud äratõukereaktsiooni (*antibody-mediated rejection, AMR*) esinemissagedus

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Üldine elulemus

Alguuringute lõpus olid kõik patsiendid elus. Kolm surma (gripp, südameseiskus ning kolmanda põhjus teadmata) esines vahemikus 6 kuud kuni 1 aasta ning 1.-3. aastal surmasid ei esinenud ehk **3-aasta elulemus oli 90%** (Joonis 5A). AMR+ rühmas oli elulemus 85% ja AMR- rühmas 94%.



Joonis 5. Üldine elulemus. A) XM+ patsiendid B) XM+ patsiendid
AMR = antikehade vahendatud äratõuge

Neerufunktsioon

21 toimiva siirikuga patsiendist, kellel 3 aasta möödudes oli eGFR tulemused kättesaadavad, oli keskmine eGFR 55 ml/min/1,73 m² ja 14%-l (n=3) oli eGFR <30 ml/min/1,73 m². eGFR tõusis järk-järgult aja jooksul nii AMR+ kui ka AMR- alarühmades. AMR+ rühma ja AMR- rühma vahel oli eGFR

erinevus 12 ml/min/m² (49 vs 61 ml/min/m²) (Tabel 3).

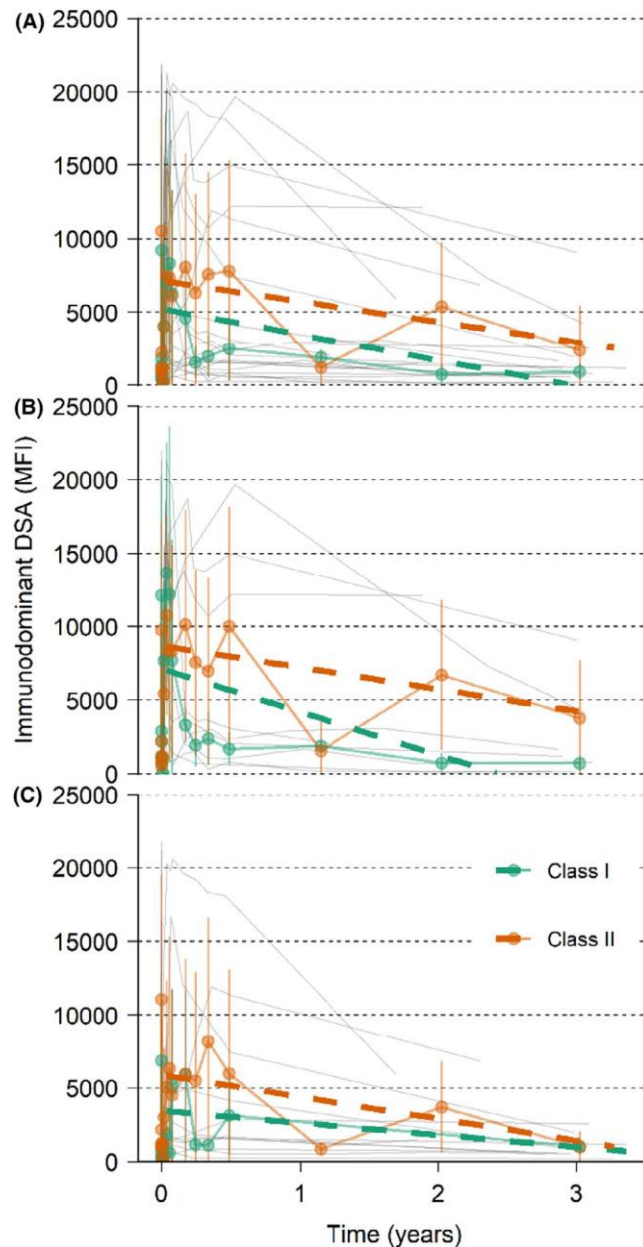
Tabel 3. Uuritavate rühmade keskmine eGFR 3 aasta jooksul

Visit	XM+ (eGFR [SD], n = 39)	AMR & XM+ (eGFR [SD], n = 15)	No AMR & XM+ (eGFR [SD], n = 24)	XM+, DD and cPRA \geq 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

DSA

Immunodominantsete DSA tasemete ravieelne mediaan-MFI (fluorestsentsi intensiivsus) oli 7791 ja oli kõrgem AMR-iga patsientidel kui ilma AMR-it patsientidel (13 009 vs 5727). Pärast imlifidaasi ravi püsis MFI madal umbes üks nädal, seejärel tõusis ligikaudu 80%-ni ravieelsest tasemest, saavutades maksimumi 14 päeva pärast ravi.

HLA klass II antigeenide vastaseid DSA leiti sagedamini kui HLA klass I vastaseid antikehi. Pärast esialgset tipnemist 14 päeva pärast ravi langes DSA tase aja jooksul järk-järgult (Joonis 6).



Joonis 6. Immunodominantne DSA individuaalsete patsientide andmetega

Immunodominantne DSA koos individuaalsete patsiendiandmetega (õhukesed hallid jooned), keskmine (värvilised jooned punktidega ja SD vearibadena) ja lineaarne regressioon (katkendlikud värvilised jooned) 14 päevast kuni 3 aastani HLA I ja II klassi puhul. (A) XM+ patsiendid. (B) XM+ AMR-iga patsiendid. (C) XM+ patsiendid, kellel pole AMR-i

ADA

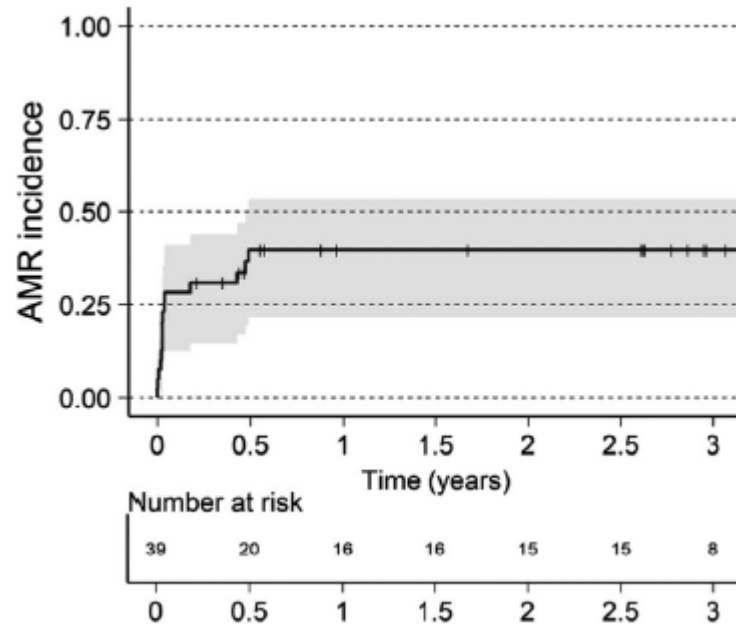
Mediaan anti-implifidaasi IgG (ADA) tase ravile eelnevalt oli 8 mg/l (vahemik <2-35 mg/l). Kõik implifidaasi saanud patsiendid saavutasid ADA vastuse, mille haripunkt oli 2–8 nädalat pärast annustamist mediaaniga 163 mg/l (vahemikus 19–2600 mg/l). Seejärel langes ADA tase kõigil patsientidel ja 3 aasta pärast oli mediaan 31 mg/l (vahemikus 26–79 mg/l).

Antikehade vahendatud äratõuge (antibody mediated rejection, AMR)

Esimesel kuul oli AMR-i määr populatsioonis 28% (n=11, Joonis 7). Lisaks esines neli AMR juhtu 2-6 kuu jooksul pärast siiriku saamist, tuues AMR-i määra 38%-ni. Ühel patsiendil, kellel oli varajane AMR, püsis AMR

jälgimisperioodil.

Kõik AMR juhud said standardravi, peamiselt terapeutilise plasmavahetuse näol, millele võis lisanduda intravenoosne immunoglobuliin, säilitava immuunsupressiooni optimeerimine ja kortikosteroidid.



Joonis 7. Aeg esimese AMR juhuni.

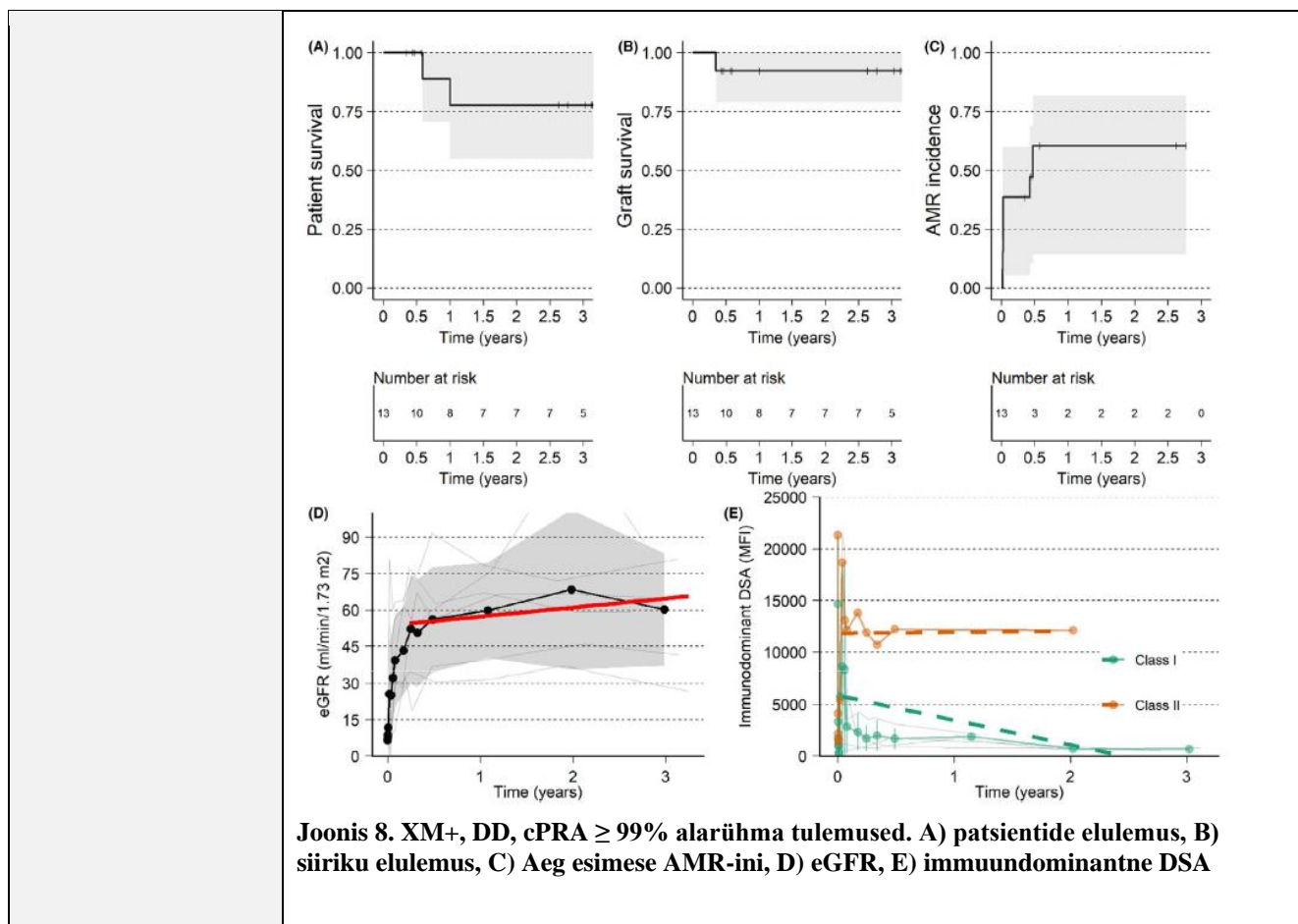
Esines korrelatsioon AMR-i esinemissageduse ja DSA taseme muutuse suurusjärgu (enne ja pärast imlifidaasi manustamist) vahel. Imlifidaasi-eelse ravi DSA MFI erines oluliselt ($p < 0,05$) AMR+ (mediaan ~13 000, interkvartiilne vahemik [IQR] 6500–22 000) ja AMR- (mediaan ~6000, IQR 3000–9000) vahel (Tabel 2).

CPRA $\geq 99,9\%$ XM+ DD alarühma tulemused

See patsiendi alarühm esindab ülikõrgelt sensibiliseeritud populatsiooni nii antikehade ulatuse kui tugevuse osas.

Võrreldes uuringu kogupopulatsiooniga, olid cPRA $\geq 99\%$ XM+ DD siiriku saanud patsiendid olnud dialüüsiravil kauem (9,3 aastat, Tabel 2). Selle alarühma patsientide imlifidaasi-eelne DSA tase oli uuringupopulatsiooni hulgast kõrgemaid, mediaan MFI 16 292 (IQR 7133–21 824).

Siiriku elulemus oli 92% (Joonis 8B) ja oli võrreldav kogu XM+ populatsiooniga. Keskmise eGFR tõusis läbi aja ja oli kolmandal aastal 60 ml/min/1.73 m² (Tabel 3, Joonis 8D). Nagu eeldatud, oli esimese 14 päeva AMR-i määr kõrge, 38% (n=5, Joonis 8C), ning kaks AMR-i juhtu esinesid 5-6 kuud pärast transplantatsiooni. Siiski said kõik AMR-juhud ravitud ilma neerusiiriku kaotusteta. DSA taastus ligikaudu 80%-ni imlifidaasi annuse eelsest tasemest ja enamik selle rühma AMR haigusjuhte langeb kokku DSA-de taseme tipuga.



4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Bakteriaalne ja viiruslik infektsioon
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kõhuõõne infektsioon, adenoviiruse infektsioon, kateetrikooha infektsioon, gripp, parvoviiruse infektsioon, kopsupõletik, operatsioonijärgne haavainfektsioon, sepsis, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon; aneemia; siiriku äratõuge; posturaalne pearinglus, peavalu; skleraalne hemorraagia, nägemispuue; siinustahhükardia; õhetus, hüpertensioon, hüpotensioon; düspnoe; lööve; lihasvalu; kuumatunne, valu infusioonikohas; ALAT/ASAT suurenemine; infusiooniga seotud reaktsioonid.
Rasked kõrvaltoimed	Kopsupõletik (5,6%), sepsis (3,7%).
Võimalikud tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid, infektsioon, antikehade vahendatud äratõuge

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6

nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Infusiooniga seotud reaktsioonid: Raskete allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb ravi imlifidaasiga viivitamatult katkestada ja alustada sobiva raviga. Imlifidaasiga ravimisel ilmnevate kergete või mõõdukate infusiooniga seotud reaktsioonide korral võib infusiooni ajutiselt katkestada ja/või manustada ravimeid, nt antihistamiinid, antipüreetikumid ja kortikosteroidid. Katkestatud infusiooni võib jätkata pärast sümptomite taandumist.

Infektsioon ja infektsiooni profülaktika: Arvestada tuleb imlifidaasist tingitud ajutise IgG vähenemisega. Hüpagammaglobulineemiaga patsientidel on kõige sagedasemad infektsioonid hingamisteede infektsioonid. Seepärast peavad kõik neerusiirdamise patsiendid lisaks standardsele üldisele infektsioonide ennetusravile (*Pneumocystis carinii*, tsütomegaloviirus ja suu kandidiaas) saama 4 nädalat ka profülaktilisi suukaudseid antibiootikume hingamisteede patogeene vastu.

Antikehade vahendatud äratõuge (AMR): Enne siirdamist väga kõrge DSA tasemega patsientidel esineb suure tõenäosusega varajane AMR, mis vajab sekkumist. DSAde taasilmumise ja AMR suurenenud risk kõrgelt sensibiliseeritud patsientidel nõuab arsti eelnevaid kogemusi sensibiliseeritud patsientide ravimisel, vahendeid ja valmisolekut akuutse AMRi diagnoosimiseks ja raviks vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale. Ravi peab hõlmama HLA-vastaste antikehade ja seerumi või plasma kreatiniini hoolikat jälgimist, samuti valmisolekut transplantaadi biopsia tegemiseks AMRi kahtluse korral.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

-

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
Tervishoiuteenused	7033, 7709	Neerusiirdamise ainsaks alternatiiviks on dialüüsravi (hemodialüüs või peritoneaaldialüüs).

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

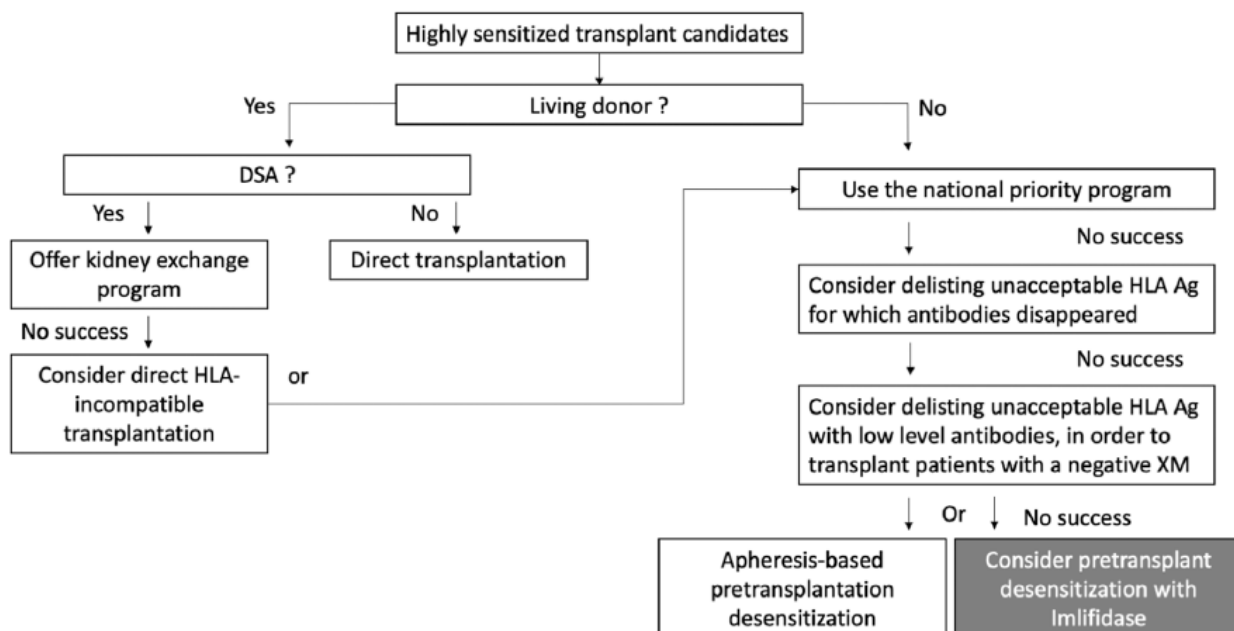
Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhis	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus
-----------------	-----------	------------------------	-------------------

	e ilmumise aasta	Soovitud taotletava teenuse osas	ja soovitud aluseks oleva tõendus- põhisuse tase
		Soovitud alternatiivse raviviisi osas	
BTS (<i>British Transplantation Society</i>) [39]	2023	<p>-Enne imlifidaasi kasutamist on vaja multidistsiplinaarse komisjoni konsiiliumi, et patsient on meditsiiniliselt sobiv imlifidaasi toega neerusiirdamiseks ja tal on füsioloogiline reserv, et taluda ravikoormust, sealhulgas vajaduse korral siirdamisjärgse raske äratõukereaktsiooni raviks.</p> <p>-Imlifidaas on vastunäidustatud patsientidele, kes ei täida NICE või SMC poolt seatud kriteeriume.</p> <ul style="list-style-type: none"> • NICE/SMC [40], [41]: imlifidaas on soovitatud patsientidele, kes ootavad surnud doonorilt neerusiirdamist, on HLA suhtes kõrgelt sensibiliseeritud, neil on positiivne ristsobivus doonoriga ja kelle puhul on ebatõenäoline teostada siirdamist olemasoleva neerujaotussüsteemi alusel (sealhulgas kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele mõeldud prioriteetide seadmise programmid). <p>-Järgmiste stsenaariumide puhul on soovitatav väga hoolikalt ja individuaalselt kaaluda riske ja kasu, kuna neid peetakse suhtelisteks vastunäidustusteks:</p> <p>(a) Transplantaadi kaotuse (<i>graft loss</i>) kõrge (> 50%) tõenäosus 1 aasta jooksul mitteimmunoloogilistel põhjustel, nt korduv haigus.</p> <p>(b) sõltuvus humaniseeritud monoklonaalsete antikehade ravist elundi- või eluohtliku haiguse korral, nt atüüpiline hemolüütiline ureemiline sündroom, mis vajab ravi ekulizumabiga.</p> <p>(c) praegune sõltuvus intravenoosest immuunoglobuliinist elundi- või eluohtliku haiguse korral.</p>	1C 1A 1D
<i>KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for</i>	2020	Soovitame pakkuda immunoloogiliselt nõrgenenud kandidaatidele juurdepääsu suuremale surnud doonorikogumile, neeruvahetusprogrammidele ja/või desensibiliseerimisele.	1C

<i>Kidney Transplantation</i> [42]		Enne desensibiliseerimist tuleks kaaluda antikehadest hoidumist (nt neeruvahetusprogrammid või surnud doonori vastuvõetava mittevastavuse määramine).	2C
		Desensibiliseerimist eduka siirdamise saavutamiseks tuleks kaaluda nendel patsientidel, kelle cPRA on väga kõrge või kellele on vähem absoluutseid doonoreid.	-
<i>The French Consensus Guidelines</i> [43]	2023	Ravijuhised võtavad kokku imlifidaasi ravi võimalikud patsiendid, seotud ravi ning ravijärgse jälgimise. Kokkuvõttes nõustuvad juhise koostanud eksperdid, et imlifidaasi näol on tegemist läbimurdelise ravimeetodiga, mis võib võimaldada siirdamist patsientidele, kellele see seni võimalik pole olnud (Joonis 9).	
		Implifidaasi ravi näidustused:	
		<ul style="list-style-type: none"> cPRA \geq 98% Vanus \leq 65-aastat \geq 3 aastat ootejärjekorras 0 kuni 2 eelnevat neerusiirdamist (üle 2 eelneva siirdamise korral on vaja multidistsiplinaarset konsensust) Biopsiaga seotud tüsistuste madal risk 	1C 1D 2D 2D 1D
		Siirdamiskeskuse profiil:	
		<ul style="list-style-type: none"> Ligipääs terapeutilisele plasmavahetusele 7 päeva nädalas 	1A
		Doonori profiil, mida vältida:	
		<ul style="list-style-type: none"> Vanemad doonorid Kardiovaskulaarne surm Pikk isheemia aeg Äge neerukahjustus 	1C
		Immunosupressiivne ravi:	
		<ul style="list-style-type: none"> Patsiendid saavad vähenevates annustes steroide alates siirdamise päevast: 500 mg päeval 0, 250 mg päeval 1-3, 125 mg päeval 4, 20 mg päeval 5 ning seejärel vähendada annust 5 mg kolm kuud ilma steroidide ärajätmiseta Küüliku anti-tümotsüütide globuliini (rATG) manustamine 4. päeval 1.5 mg/kg/päevas kokku 5 päeva IVIg kõrge annus (2g/kg kohta) 4. ja 5. päeval Rituximabi manustamine 2 nädalat 	1A 2A 2C 2C

		enne ja 7. siirdamisjärgsel päeval (375 mg/m ² doosi kohta)	
		<ul style="list-style-type: none"> • Standardne säilitusravi takroliimuse ja MMF-iga • Vaktsineerimine <i>Pneumococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, gripiviiruse ja SARS COV-2 vastu enne programmi kaasamist 	1A 1A
Jälgimine:			
DSA:			
		<ul style="list-style-type: none"> • Enne imlifidaasi manustamist ning 4-6h pärast manustamist 	1A
		<ul style="list-style-type: none"> • 2., 5., 7., 10., 15., ja esimesel kuul 	1A
		<ul style="list-style-type: none"> • 3. ja 12. kuul 	1C
		Siiriku regulaarsed biopsiad 7. ja 10. päeva vahel ning 3. ja 12. kuul	2C



Joonis 9. Prantsusmaa konsensusjuhend: imlifidaasi paiknemine kõrgelt sensibiliseeritud patsientide olemasolevate ravistrateegiatega hulgas [43]

* 1 = tugev soovitus; 2 = nõrk soovitus; A = kõrge tõendus põhjus; B = mõõdukas tõendus põhjus; C = madal tõendus põhjus; D = tõendid põhinevad juhtumiuuringul või ekspertarvamusel.

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhjususest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Imlifidaas (Idefirix®) on näidustatud desensibiliseerivaks raviks kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanud neerusiirdamise patsientidele, kelle ristsoobivustest on olemasoleva surnud doonori suhtes positiivne. Imlifidaasi kasutamine tuleks jätta patsientidele, kelle puhul siirdamine olemasoleva neerude jaotussüsteemi, sealhulgas isegi kõrgelt sensibiliseeritud patsientide

eelisjaotuse raames (nt STAMP programm), ei ole tõenäoline.

Toimemehhanism

Imlifidaas on immunoglobuliin G-d (IgG) lagundavast ensüümist *Streptococcus pyogenes* saadud tsüsteiinproteaa, 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 [38].

Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete raviviisidega

Kõrgelt sensibiliseeritud patsientidel on madal tõenäosus leida sobilik doonor; siirdamise ootel saavad patsiendid dialüüsravi. Selleks, et võimaldada siirdamist aktsepteeritavate mitesobivustega doonorilt, on soovitatud desensibiliseeriv ravi [1], [20], [42].

Tänased desensibiliseerimise protokollid on valdavalt elusate doonorite organitele suunatud, kuna need hõlmavad siirdamise eelselt mitmeid päevi või nädalaid kestvat ravi [1], [20].

Neerusiirdamiste puhul Eestis on ~90% juhtudel tegemist surnud doonori neeruga [24], [26], kus elund tuleb retsiipiendile siirdada 36 tunni jooksul. Seega lasub kõrge katmata vajadus desensibiliseerimisel surnud doonori organi siirdamise eelselt [2], [21].

Imlifidaas deaktiveerib doonorspetsiifilised antikehad kiiresti (2-6 tunni jooksul), eemaldades seeläbi immunoloogilise barjääri ja võimaldades neerusiirdamist kõrgelt sensibiliseeritud patsientidel. Imlifidaasi manustatakse üksikannusena eelistatult 24 tunni jooksul enne siirdamist.

Imlifidaas on praegu ainus Euroopa Liidus heakskiidetud ravi kasutamiseks desensibiliseerivaks raviks täiskasvanud neerutrantsplantaadiga patsiendid, kellel on positiivne ristsobivus olemasoleva surnud doonori vastu [22].

Imlifidaasi kliinilised uuringud [8] on näidanud, et:

- Ravi imlifidaasiga **saavutas ristsobivuse konversiooni** (positiivsest negatiivseks) kõigil uuringutes ravitud patsientidel. Imlifidaas vähendas kiiresti ja oluliselt anti-HLA antikehade arvu ning DSA tase püsis madalal kuni seitse päeva pärast neeru siirdamist.
- **3-aasta siiriku elulemuse määr oli 84% ja üldine elulemus 90%**. Need on võrreldavad mitte-sensibiliseeritud siirdamiste tulemustega [3], [7], [9].
- Funktsioneeriva siirikuga patsientide neerufunktsioon püsis stabiilne ka 3 aasta möödudes, keskmine eGFR oli kolmandal aastal 55 ml/min/1,73 m².
- Esialgsed tulemused pikaajalisest jälgimisuuringust 17-HMedIdeS-14 viitavad sellele, et siiriku ja üldine elulemusmäär ning neerufunktsioon püsisid stabiilsed ka 5 aastat pärast siirdamist [44].
- Imlifidaasil on aktsepteeritav ohutusprofiil. Enamik kõrvaltoimed on olnud kerged kuni mõõdukad ja sarnased kõikides uuringutes. Kõige sagedamini esinenud rasked kõrvaltoimed olid kopsupõletik (5,6%) ja sepsis (3,7%).

Imlifidaas kujutab endast innovatiivset läbimurret, mis muudab praegust neerusiirdamisele juurdepääsu paradigmat, pakkudes siirdamisvõimalust kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele, kes on olnud dialüüsiravil ja neerusiirdamise ootenimekirjas mitmeid aastaid. Imlifidaas on praegu ainus Euroopa Liidus heakskiidetud ravi kasutamiseks desensibiliseerivaks raviks täiskasvanud neerusiirdamist ootavale patsiendile, kellel on positiivne ristsobivus olemasoleva

surnud doonori vastu.

Neerusiirdamine on lõpp-staadiumi KNH patsiendi jaoks elumuutev ja elukvaliteeti parandav, hoides samas tervishoiusüsteemile kokku pikaajalise dialüüsiga seotud kulusid. Imlifidaas võrdsustab ligipääsu neerusiirdamisele, luues võimaluse siirdamiseks kõrgelt sensibiliseeritud patsientidel, kelle tõenäosus leida sobilik doonor on muidu väga madal.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Implifidaas-ravi läbiviimise otsustab multidistsiplinaarne konsiilium. Ravikulgu peab jälgima eriarst, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja sensibiliseerunud patsientide raviga. Imlifidaasi tohib kasutada ainult haiglas.

Kui patsiendile on leitud doonorneer, siis retsipient hospitaliseeritakse siirdamiseks Tartu Ülikooli Kliinikum. 24 tunni jooksul enne siirdamist manustatakse patsiendile implifidaas intravenoosse infusioonina üksikannusena 0,25 mg/kg. Enamikul patsientidel on üks annus ristsobivuse muutmiseks piisav, kuid vajadusel võib teise annuse manustada 24 tunni jooksul pärast esimest annust.

Pärast ravi implifidaasiga tuleb enne siirdamist kontrollida positiivse ristsobivuse muutumist negatiivseks. Infusioonireaktsioonide riski vähendamiseks tuleb kohaldada premedikatsiooni kortikosteroidide ja antihistamiinikumidega vastavalt siirdamiskeskuse tavapraktikale.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja	Tartu Ülikooli Kliinikum
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Statsionaarselt
7.3 Raviarve eriala	Uroloogia ja nefroloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Üks. Enamikul patsientidel on üks annus ristsobivuse muutmiseks piisav, kuid vajadusel võib teise annuse manustada 24 tunni jooksul pärast esimest annust.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	Täiendava väljaõppe vajadus puudub. Ravi peab alustama ja selle kulgu jälgima eriarst, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja sensibiliseeritud neerusiiriku patsientidega. Imlifidaasi tohib kasutada ainult haiglas.
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	Valmisolek on olemas.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		10-40 korda (ehk 10-40 mg)	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	1	1
2. aasta	1	1	1
3. aasta	1	1	1
4. aasta	1	1	1
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Eesti eksperdi hinnangul on imlifidaasi raviks Eestis sobilik umbes üks patsient aastas. Enamikel patsientidel piisab ühest imlifidaasi annusest [38]. Soovituslik annus on 0,25 mg/kg, mis sõltuvalt patsiendi kehakaalust võib jääda vahemikku 10-40 mg (vastab 40 kg kuni 160 kg kehakaalule).			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Organsiirdamised	100%	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule	Neerusiirdamine koos selle juurde kuuluvate tervishoiuteenustega:

	<p>Uroloogia intensiivravi, nefroloogia 66702 – Retsipiendi presensibilisatsioon doonori HLA antigeenide vastu 66703 – <i>cross-match</i> uuring 1K2140 – Neerusiirdamine jm</p>
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule	<p>Ilma siirdamiseta patsiendid on dialüüsravil: 7709 – Hemodialüüs või 7033 – peritoneaaldialüüs</p>
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?	<p>Jah, eduka siirdamise järgselt ei vaja patsient enam dialüüsravi (koodid 7709 või 7033).</p>
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?	<p>Tegemist on neeru ootelehel olevate patsientidega. Implifidaas võimaldab neerusiirdamisele pääseda kiiremini.</p>
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	<p>Ravi peab hõlmama HLA-vastaste antikehade ja seerumi või plasma kreatiniini hoolikat jälgimist, samuti valmisolekut transplantaadi biopsia tegemiseks antikehade vahendatud äratõukereaktsiooni kahtluse korral.</p>
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> .	<p>Dialüüsraviga seotud tüsistuste ravi, hospitaliseerimised jm</p>
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?	<p>Taotletava teenuse eesmärk on võimaldada patsientidele kiiremat ligipääsu neerusiirdamisele; eduka siirdamise järgselt ei vaja patsient enam dialüüsravi.</p> <p>Rootsis läbiviidud uuring näitas, et neerusiirdamist võrreldes dialüüsiga seostati tööhõive, tööjõus osalemise, ennetähtaegse pensionile jäämise ja sissetuleku eelistega. Tõenäosus olla tööhõivatud 1 aasta pärast siirdamist oli 54% ja 1 aasta pärast dialüüsi 33% (vahe 21%; 95% CI 16–25%). 5 aasta möödudes on siirdatud patsientide tööhõive 58% ja dialüüsil patsientidel 20% (vahe 38%, 95% CI 30–46%) [45].</p>
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	<p>Rootsis läbi viidud 5-aastane retrospektiivne populatsioonipõhine uuring (COIN) leidis, et neerusiirdamise eelselt olid 62,8% patsiente pikaajalisel töövõimetuslehel [46]. Scandiatransplanti andmetel oli kõrgelt sensibiliseeritud (cPRA >80%)</p>

	patsientide neeru ooteaja mediaan oli 736 päeva [27]. COIN uuringus olid 2 aastat pärast neerusiirdamist pikaajalisel töövõimetuslehel 47,2% patsiente [46].
--	---

11. Kulud ja kulutõhusus		
11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus		
Esitatakse eraldi koos kulutõhususanalüüsiga.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse eraldi dokumendina.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE [47]	2022	Dialüüsil võib olla oluline negatiivne mõju tervisele ja elukvaliteedile. Mõned neerusiirdamise ootelehel olevad inimesed ei pruugi kunagi saada doonorneeru pakkumist kõrge sensibiliseeritusse tõttu. Imlifidaas eemaldab ajutiselt olulise osa inimese antikehadest, sealhulgas HLA vastastest antikehadest ning patsiendile saab teha siirdamise. See võimaldab kasutada doonorneeru, mis muidu ei pruugi sobida. NICE täheldab, et parimad saadaolevad kliinilised tõendid on piiratud ja lühiajalised. Kulutõhususe hinnangud jäävad vahemikku, mida NICE tavaliselt peab NHS-i ressursside vastuvõetavaks kasutamiseks. Prognooside osas on suur ebakindlus, kuid seda ebakindlust tuleb tasakaalustada siirdamistele võrdsema juurdepääsu eelistega. Samuti on keeruline imlifidaasi integreerimine olemasolevasse siirdamisprotsessi. Seega on soovitatav kasutada ainult ühte annust inimese kohta keskustes, kus on kogemusi kõrgelt sensibiliseeritud patsientide ravis. See aitab minimeerida aega, mis kulub neeru annetamisest kuni siirdamiseni. Kokkuvõttes soovib NICE imlifidaasi tingimustel, et manustatakse maksimaalselt üks annus spetsialiseerunud keskuses, kus on

		kogenud spetsialistid kõrgelt sensibiliseeritud patsientide ravis.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Omaosalus ei ole põhjendatud.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus		Madal. Ravimit manustab tervishoiutöötaja.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus		Madal. Ravi määratakse multidistsiplinaarse konsiiliumi otsusel.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele		Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine		Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused		
<p>Implifidaas-ravi läbiviimise otsustab multidistsiplinaarne konsiilium. Implifidaas-ravi protokoll peab olema kooskõlastatud transplantatsioonikeskuse multidistsiplinaarse komisjoni poolt lähtudes Scandiatransplandi poolt heaks kiidetud põhimõtetele antud uue ravimi rakendamise osas. Ravikulgu peab jälgima eriarst, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja sensibiliseeritud neerusiiriku patsientidega. Implifidaasi tohib kasutada ainult haiglas.</p>		

13. Kasutatud kirjandus
<p>[1] S. Sethi, J. Choi, M. Toyoda, A. Vo, A. Peng, and S. C. Jordan, “Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation,” <i>J Immunol Res</i>, vol. 2017, p. 6804678, 2017, doi: 10.1155/2017/6804678</p> <p>[2] S. C. Jordan, J. Choi, and A. Vo, “Kidney transplantation in highly sensitized patients,” <i>Br Med Bull</i>, vol. 114, no. 1, pp. 113–125, Jun. 2015, doi: 10.1093/bmb/ldv013</p> <p>[3] R. R. Redfield <i>et al.</i>, “The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients,” <i>Nephrol Dial Transplant</i>, vol. 31, no. 10, pp. 1746–1753, Oct. 2016, doi: 10.1093/ndt/gfw099</p> <p>[4] D. S. Keith and G. M. Vranic, “Approach to the Highly Sensitized Kidney Transplant Candidate,” <i>Clin J Am Soc Nephrol</i>, vol. 11, no. 4, pp. 684–693, Apr. 2016, doi: 10.2215/CJN.05930615</p> <p>[5] V. Pall and M. Einasto, “Elundidoonorlus ja -siirdamine Eestis,” <i>Eesti Arst</i>, vol. 90, no. 5, pp. 213–214, 2011.</p> <p>[6] S. Heidt and F. H. J. Claas, “Transplantation in highly sensitized patients: challenges and</p>

- recommendations,” *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 14, no. 8, pp. 673–679, Aug. 2018, doi: 10.1080/1744666X.2018.1498335
- [7] 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
- [8] C. Kjellman *et al.*, “Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients,” *Am J Transplant*, vol. 21, no. 12, pp. 3907–3918, Dec. 2021, doi: 10.1111/ajt.16754
- [9] S. Heidt, M. D. Witvliet, G. W. Haasnoot, and F. H. J. Claas, “The 25th anniversary of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program for highly sensitized patients,” *Transpl Immunol*, vol. 33, no. 2, pp. 51–57, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.trim.2015.08.006
- [10] R. Sapir-Pichhadze, K. J. Tinckam, A. Laupacis, A. G. Logan, J. Beyene, and S. J. Kim, “Immune Sensitization and Mortality in Wait-Listed Kidney Transplant Candidates,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 27, no. 2, pp. 570–578, Feb. 2016, doi: 10.1681/ASN.2014090894
- [11] M. Tonelli *et al.*, “Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes,” *Am J Transplant*, vol. 11, no. 10, pp. 2093–2109, Oct. 2011, doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x
- [12] C. E. Jensen, P. Sørensen, and K. D. Petersen, “In Denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis,” *Dan Med J*, vol. 61, no. 3, p. A4796, Mar. 2014.
- [13] European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group, “ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient,” *Nephrol Dial Transplant*, vol. 28 Suppl 2, pp. ii1-71, Aug. 2013, doi: 10.1093/ndt/gft218
- [14] J. Kahu, “Neerusiirdamine.” Pearchst, 2018. Available: https://www.med24.ee/sites/default/files/pearchst_pdf/26-29.pdf
- [15] X. Shi *et al.*, “What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients,” *BMC Nephrol*, vol. 19, p. 116, May 2018, doi: 10.1186/s12882-018-0908-3
- [16] B. D. Tait *et al.*, “Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation,” *Transplantation*, vol. 95, no. 1, p. 19, Jan. 2013, doi: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc
- [17] C. Lefaucheur *et al.*, “Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation,” *Contrib Nephrol*, vol. 162, pp. 1–12, 2009, doi: 10.1159/000170788
- [18] S. K. Brar and K. J. Tinckam, “Strategies to offer kidney transplant to highly sensitized patients,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 34, no. 4, pp. 585–586, Apr. 2019, doi: 10.1093/ndt/gfy260
- [19] P. Koefoed-Nielsen *et al.*, “Scandiatransplant acceptable mismatch program (STAMP) a bridge to transplanting highly immunized patients,” *HLA*, vol. 90, no. 1, pp. 17–24, Jul. 2017, doi: 10.1111/tan.13046
- [20] 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
- [21] S. C. Jordan *et al.*, “Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 15, no. 12, pp. 3256–3262, Dec. 2004, doi: 10.1097/01.ASN.0000145878.92906.9F
- [22] N. Mamode *et al.*, “European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group,” *Transpl Int*, vol. 35, p. 10511, 2022, doi: 10.3389/ti.2022.10511
- [23] Tartu Ülikooli Kliinikum, “Kliinikum nimetati täieõiguslikuks Scandiatransplandi liigmeks,” May 25, 2021. Available: <https://www.kliinikum.ee/pressiteade-kliinikum-nimetati->

- taieoiguslikuks-scandiatransplandi-liikmeks/. [Accessed: Nov. 14, 2023]
- [24] Elundidoonorlus, "Statistika." Available: <http://elundidoonorlus.ee/>. [Accessed: Nov. 14, 2023]
- [25] Scandiatransplant, "Transplantation and waiting list figures," 2023. Available: <http://www.scandiatransplant.org/data/scandiatransplant-figures>
- [26] Scandiatransplant, "Scandiatransplant annual report 2022." 2023. Available: http://www.scandiatransplant.org/resources/AnnualScandiatransplantdatareport_2022.pdf
- [27] 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
- [28] Scandiatransplant, "STAMP guideline version 9.1." Jan. 26, 2022. Available: http://www.scandiatransplant.org/organ-allocation/Manual_STAMP_9.1.pdf
- [29] Põhja-Eesti Regionaalhaigla, "Dialüüsravi." 2022. Available: https://www.regionaalhaigla.ee/sites/default/files/documents/Dialuusravi_0.pdf
- [30] R. Sinnakirouchenan and J. L. Holley, "Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues," *Adv Chronic Kidney Dis*, vol. 18, no. 6, pp. 428–432, Nov. 2011, doi: 10.1053/j.ackd.2011.09.001
- [31] L. Zazzeroni, G. Pasquinelli, E. Nanni, V. Cremonini, and I. Rubbi, "Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis," *Kidney Blood Press Res*, vol. 42, no. 4, pp. 717–727, 2017, doi: 10.1159/000484115
- [32] M. Wyld, R. L. Morton, A. Hayen, K. Howard, and A. C. Webster, "A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments," *PLoS Med*, vol. 9, no. 9, p. e1001307, 2012, doi: 10.1371/journal.pmed.1001307
- [33] S. Shenoy, "Future Trends in Vascular Access Creation," *Contrib Nephrol*, vol. 189, pp. 252–256, 2017, doi: 10.1159/000450817
- [34] N. R. O'Connor and A. M. Corcoran, "End-stage renal disease: symptom management and advance care planning," *Am Fam Physician*, vol. 85, no. 7, pp. 705–710, Apr. 2012.
- [35] S. V. Jassal *et al.*, "Functional Dependence and Mortality in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)," *Am J Kidney Dis*, vol. 67, no. 2, pp. 283–292, Feb. 2016, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.024
- [36] M. Findlay *et al.*, "Renal replacement modality and stroke risk in end-stage renal disease-a national registry study," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 33, no. 9, pp. 1564–1571, Sep. 2018, doi: 10.1093/ndt/gfx291
- [37] R. Vanholder *et al.*, "How to increase kidney transplant activity throughout Europe-an advocacy review by the European Kidney Health Alliance," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 34, no. 8, pp. 1254–1261, Aug. 2019, doi: 10.1093/ndt/gfy390
- [38] EMA, "Idefirix - Ravimi omaduste kokkuvõte." 2023. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_et.pdf
- [39] British Transplantation Society, "UK guideline on imlifidase enabled deceased donor kidney transplantation," *British Transplantation Society*, Jan. 13, 2023. Available: <https://bts.org.uk/uk-guideline-on-implifidase-enabled-deceased-donor-kidney-transplantation/>. [Accessed: Nov. 11, 2023]
- [40] NICE, "Recommendations | Imlifidase for desensitisation treatment before kidney transplant in people with chronic kidney disease," Jul. 20, 2022. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta809/chapter/1-Recommendations>. [Accessed: Nov. 11, 2023]
- [41] Scottish Medicines Consortium (SMC, "Imlifidase (Idefirix)," *Scottish Medicines Consortium*, 2022. Available: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/implifidase-idefirix-full-smc2445/>. [Accessed: Nov. 11, 2023]

- [42] S. J. Chadban *et al.*, “KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation,” *Transplantation*, vol. 104, no. 4S1, p. S11, Apr. 2020, doi: 10.1097/TP.00000000000003136
- [43] L. Couzi *et al.*, “Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines,” *Transpl Int*, vol. 36, p. 11244, Jun. 2023, doi: 10.3389/ti.2023.11244
- [44] 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 | Hansa Biopharma,” 2023. Available: <https://www.hansabiopharma.com/media/press-releases/2023/imlifidase-demonstrated-90-patient-survival-and-82-graft-survival-at-five-years-in-extended-pooled-analysis-with-data-from-17-hmedides-14-study/>
- [45] J. Jarl, U.-G. Gerdtham, P. Desatnik, and K.-G. Prütz, “Effects of Kidney Transplantation on Labor Market Outcomes in Sweden,” *Transplantation*, vol. 102, no. 8, pp. 1375–1381, Aug. 2018, doi: 10.1097/TP.00000000000002228
- [46] B. von Zur-Mühlen *et al.*, “Healthcare Resource Use, Cost, and Sick Leave Following Kidney Transplantation in Sweden: A Population-Based, 5-Year, Retrospective Study of Outcomes: COIN,” *Ann Transplant*, vol. 23, pp. 852–866, Dec. 2018, doi: 10.12659/AOT.911843
- [47] NICE, “Technology appraisal guidance [TA809] Recommendations | Imlifidase for desensitisation treatment before kidney transplant in people with chronic kidney disease | Guidance | NICE,” Jul. 20, 2022. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA809/chapter/1-Recommendations>

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	