

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

IDEFIRIX (IMLIFIDASE)

Tratamento de dessensibilização de doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de Idefirix deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

27/11/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 31/12/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Imlifidase

Nome do medicamento: Idefirix

Apresentações:

- 1 frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 11 mg, registo n.º 5831250;
- 2 frascos para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão, doseados a 11 mg, registo n.º 5831268;

Titular da AIM: Hansa Biopharma AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de dessensibilização de doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de Idefirix deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Idefirix (Imlifidase) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica: “Tratamento de dessensibilização de doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de Idefirix deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados”.

Vantagem terapêutica acrescentada pelo efeito dramático do benefício, nomeadamente na sobrevida do enxerto após transplante. Não foi possível comparar imlifidase com os comparadores de interesse

(tratamento clínico sem imlifidase: hemodiálise/diálise peritoneal), por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar essas comparações.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Idefirix (Imlifidase), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendada uma redução substancial do preço.

Neste seguimento prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Doença Renal Crónica (DRC), frequentemente associada a hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e glomerulonefrite, constitui uma importante fonte de complicações, como doença cardiovascular, anemia, doenças ósseas, alterações eletrolíticas e, na sua fase final, uremia.

A DRC é habitualmente classificada em 5 estadios, sendo o quinto caracterizado por uma taxa de filtração glomerular inferior a 15 ml/min/1,73m². A sua incidência ao longo da vida, para a população caucasiana, encontra-se estimada entre 2,2-3,2%.

Em Portugal, o estudo RENA foi realizado em 2017 e 2018 e avaliou a prevalência de DRC na população. A prevalência estimada global de DRC foi 20,9%, correspondendo a prevalência de 0,40% de estadio 1, 9,70% de estadio 2, 7,97% de estadio 3a, 2,11% de estadio 3b, 0,46% de estadio 4 e 0,08% de estadio 5.

Os dados do Registo de Doença Renal Crónica 2019 da Sociedade Portuguesa de Nefrologia indicam que no final de 2019 existiam 12.523 doentes a realizar programa regular de hemodiálise, 852 a realizar diálise peritoneal e 7.265 doentes transplantados renais.

Deve ser considerada terapêutica substitutiva renal (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplantação renal) em doentes com lesão renal aguda grave ou DRC com taxa de filtração glomerular <5-10 ml/min/1,73m². A transplantação renal, realizada em indivíduos sem contra-indicações absolutas, apresenta o melhor prognóstico vital.

A hiperimunização, ou seja, a presença no recetor de anticorpos específicos contra o dador, representa um dos maiores obstáculos à transplantação. A transplantação renal de doentes hiperimunizados é pouco provável devido ao elevado risco de rejeição. Este fenómeno constitui uma importante barreira à transplantação de doentes sensibilizados a anticorpos anti-antigénio humano leucocitário (HLA), em particular os recetores nos quais se identifique um painel de reatividade de anticorpos calculado (cPRA) superior a 99,9%.

Incapazes de aceder a um transplante renal, os doentes hiperimunizados recebem terapêutica substitutiva renal alternativa, seja hemodiálise ou diálise peritoneal, tratamentos estes que estão associados a uma morbilidade e mortalidade superiores (Tonelli *et al.* 2011; Sapir-Pichhadze *et al.* 2016; Sethi *et al.* 2017).

Há uma necessidade crescente de terapêutica substitutiva renal devido à prevalência crescente de DRC que conduz à doença renal crónica estadio 5 com necessidade de terapêutica substitutiva renal. O envelhecimento da população, a diabetes *mellitus* tipo II e a hipertensão contribuem para o aumento da sua prevalência, uma vez que são fatores de risco fundamentais para a DRC. Este aumento do número de doentes com doença renal crónica estadio 5, com necessidade de terapêutica substitutiva renal, representa um custo financeiro importante e acarreta uma redução da qualidade e esperança de vida destes doentes. A escala *Health-related quality of life* (HRQOL) é um importante indicador de qualidade de vida em pessoas com doença renal crónica estadio 5 com necessidade de terapêutica substitutiva renal e está relacionado com sobrevivência e *outcomes* clínicos. Comparativamente à população geral, pessoas com doença renal crónica estadio 5 com necessidade de terapêutica substitutiva renal apresentam redução significativa da HRQOL e, em algumas situações, até inferior a outras doenças como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crónica e algumas neoplasias (NH Ismael 2021).

Número de doentes estimados:

Imlifidase é indicado para o tratamento de dessensibilização de doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de imlifidase deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados.

Dados internacionais apontam para 15% dos doentes em lista de espera para transplante renal se encontrarem hiperimunizados com prova cruzada positiva.

1º Ano:15

2º Ano: 30

Horizonte temporal da doença:

Será adequado considerar um período aproximado de 30 anos, considerando que foi possível o transplante, com preservação da função renal e manutenção da sobrevida do enxerto.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Atualmente não existe protocolo de dessensibilização consensual em doentes hiperimunizados. Os protocolos existentes incluem uma combinação de diferentes opções, podendo incluir imunoglobulina poliespecífica, rituximab e plasmaferese.

Incapazes de aceder a um transplante renal, os doentes hiperimunizados recebem terapêutica substitutiva renal alternativa, seja hemodiálise ou diálise peritoneal.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos candidatos a transplantação renal hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível.	Imlifidase	Tratamento clínico sem imlifidase: hemodiálise/diálise peritoneal)

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Idefirix (imlifidase) 11 mg pó para concentrado para solução para perfusão. Após a reconstituição e diluição, cada ml de concentrado contém 10 mg de imlifidase. A dose varia em função do peso corporal do doente (kg). A dose recomendada é de 0,25 mg/kg administrada numa dose única, preferencialmente nas 24 horas que antecedem a transplantação. Uma dose é adequada para a conversão da prova cruzada na maioria dos doentes, mas em caso de necessidade, poderá ser administrada uma segunda dose nas 24 horas após a administração da primeira dose. Após o tratamento com imlifidase, a conversão da prova cruzada positiva para negativa deverá ser confirmada antes da transplantação.
	Medicamento comparador	Manutenção do tratamento de substituição renal (hemodiálise ou diálise peritoneal)
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Deverá ser administrada medicação prévia com corticosteroides e anti-histamínicos para reduzir o risco de reações à perfusão, em conformidade com os procedimentos da unidade de transplantação. Dado que as infeções do trato respiratório são as infeções mais frequentes em doentes com hipogamaglobulinemia, deverá ser adicionada antibioterapia oral profilática cobrindo agentes patogénicos do trato respiratório ao tratamento padrão durante 4 semanas. Além disso, os doentes tratados com imlifidase devem receber tratamento padrão de indução com agentes de depleção de células T, com ou sem agentes de depleção de células B, ou seja, a imlifidase não elimina a necessidade de terapêutica imunossupressora padrão.
	Medicamento comparador	Complicações e limitações da terapêutica substitutiva renal e encargos financeiros.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes mas não críticas”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Qualidade de vida	9	Crítica
Mortalidade	9	Crítica
Sobrevida do enxerto	7	Crítica
Rejeição mediada por anticorpos	6	Importante
Conversão de prova cruzada	6	Importante
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Eventos adversos graves	8	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu vários estudos para suportar o benefício adicional de imlifidase na indicação em avaliação.

11-HMedIdeS-01 (Estudo 01) – estudo de fase 1, que avaliou a segurança do medicamento em voluntários saudáveis. Este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação.

17-HMedIdeS-14 (Estudo 14) – estudo prospetivo, observacional de seguimento de longo prazo, ainda a decorrer. Este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação.

13-HMedIdeS-02 (Estudo 02) (NCT02224820) – estudo de fase 2, aberto, exploratório, não controlado, não aleatorizado, em centro único na Suécia, com internamento de 3 dias e um seguimento de 64 dias, que inclui uma amostra de 8 doentes, homens e mulheres, com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de DRC em diálise, em lista de espera para transplantação renal e com anticorpos anti-HLA presentes, a quem foi administrado imlifidase na dose de 0,12 e 0,25mg/kg em 1-2 administrações nas 48h (cada braço tinha 2 a 4 participantes com escalonamento de dose), se necessário para avaliação de eficácia e segurança recrutavam-se participantes para doses de 0,50 e 1 mg/kg, e avaliou como objetivo primário identificar a dose de imlifidase mais eficaz para atingir níveis de anticorpos-HLA aceitáveis para transplantação, em doentes com DRC em diálise, nas 24h seguintes ao tratamento e aferir a segurança para transplantação (analiticamente e por efeitos adversos (EA)). A transplantação renal foi excluída do protocolo e este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação.

13-HMedIdeS-03 (Estudo 03) (NCT02475551) – estudo de fase 2, aberto, não controlado, não aleatorizado, que decorreu em dois centros na Suécia, com dose crescente consoante o grupo de tratamento, realizado em internamento de, pelo menos, 14 dias e com consultas de seguimento até aos 180 dias, que incluiu 10 doentes, homens e mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, idade média (DP): 51,6 (13,7) Índice de massa corporal médio (DP): 24,8 kg/m² (23,6), com diagnóstico de DRC em diálise e indicação para transplante renal e com anticorpos anti-HLA, a quem foi administrada uma dose única de imlifidase na dose de 0,25mg/kg (n=5 doentes; 3 mulheres e 2 homens) ou 0,5 mg/kg (n=5 doentes; 4 mulheres e 1 homem) e transplantados, e avaliou como objetivo primário a segurança (avaliada aos dias zero e 180 após a administração) e tolerância à imlifidase (avaliada por EA, avaliação laboratorial, sinais vitais e ECG) e um objetivo de eficácia secundário definido através do nível de anticorpos HLA aceitáveis para transplantação renal. Sete doentes eram anticorpos específicos do dador

positivos (AED-positivos) e 6 doentes tinham uma prova cruzada positiva antes do tratamento com imlifidase.

Relativamente às medidas de resultado de eficácia: **Mortalidade:** não ocorreram mortes; **Sobrevida do enxerto:** todos os doentes atingiram valores de anticorpos anti-HLA aceitáveis para transplantação (foram realizados 10 transplantes renais com sucesso); **Função renal:** após 180 dias do transplante renal, oito dos 10 doentes apresentavam TFG $>30\text{mL/min/1,73m}^2$ e apresentavam rim funcionante; **Rejeição mediada por anticorpos:** 3 doentes no grupo de alta dose apresentaram alterações na biopsia compatíveis com rejeição mediada por anticorpos, nenhuma conducente a perda de enxerto; **Conversão de prova cruzada:** todas as provas cruzadas foram convertidas em negativas após o tratamento; **Qualidade de vida:** sem dados. Os doentes receberam tratamento imunossupressor incluindo corticosteroides, inibidores da calcineurina, micofenolato de mofetil e IgIV.

Nas medidas de resultados de segurança a maioria dos eventos adversos (EA) associados ao tratamento foram relacionados com infeções sistémicas ou locais; Eventos adversos: ocorreram 106 EA, 52 no grupo com baixa dose e 54 no grupo com dose alta, os EA mais frequentes foram infeção urinária, sobrecarga hídrica, anemia e rejeição do transplante. A maioria dos EA foram de intensidade moderada ou grave (sépsis em 2 doentes). No total 12 EA estavam possivelmente relacionados com imlifidase e foram infeções e infestações de acordo com as classes de sistemas de órgãos. Não ocorreram mortes nem descontinuação do tratamento por EA.

14 HMedIdeS-04 (Estudo 04) (NCT02426684) – estudo aberto, exploratório de fase 1/2, não controlado, que decorreu num centro de transplantação nos EUA, para avaliar a segurança e tolerabilidade de imlifidase administrada previamente a transplantação renal em doentes altamente sensibilizados a HLA, que realizaram dessensibilização com IVIg + rituximab e/ou plasmaferese, em lista de espera por dador. Todos os doentes apresentavam dados limitados sobre eficácia de transplantação renal (incidência de rejeição de aloenxerto) e função renal (creatinina, TFG, proteínas urinárias). Foram incluídos 17 doentes (9 mulheres; 8 homens), com idade entre os 18 e os 70 anos, média de idade (DP) 41,3 (13,3), Índice de massa corporal médio (DP): 24,4 (5,5); com DRC em diálise (tempo de diálise: 1,4-24,3 anos (min-máx)), que foram tratados com imlifidase e transplantados. Foi administrada uma única dose de imlifidase de 0,24 mg/kg (planeado grupo com dose 0,50 mg/kg, mas não operacionalizado por resultados adequados com dose 0,24 mg/kg) e com um seguimento até 180 dias. No total 15 doentes completaram o estudo, um foi retirado prematuramente e um perdido para follow-up). Este ensaio avaliou a eficácia de

imlifidase a eliminar anticorpos específicos contra dador, em doentes altamente sensibilizados, e a segurança (avaliada por eventos adversos, avaliação laboratorial, sinais vitais e ECG).

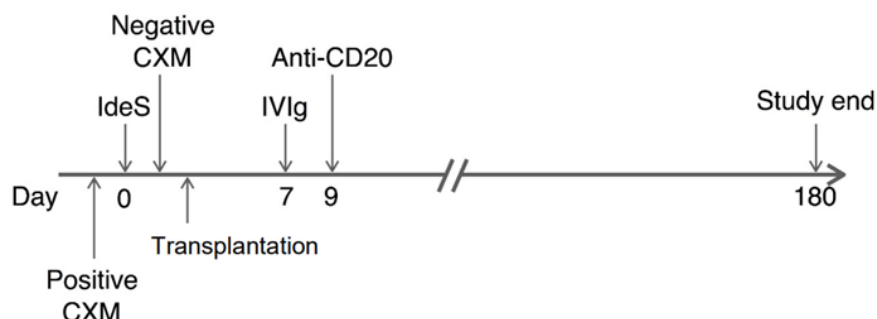
Quinze (88%) doentes eram AED-positivos e 14 (82%) doentes tinham uma prova cruzada positiva antes do tratamento com imlifidase. **Mortalidade:** não ocorreram mortes; **Sobrevida do enxerto:** todos os doentes atingiram valores de anticorpos anti-HLA aceitáveis para transplantação e todos os doentes foram transplantados algumas horas após o tratamento com imlifidase, ocorreu uma rejeição hiperaguda mediada por IgM e/ou IgA; **Função renal:** Dezasseis dos 17 doentes tinham um rim funcionante aos 6 meses, com 15 (94%) doentes com uma TFG_e >30 ml/min/1,73 m² (TFG >60: 9 doentes; TFG 30-59: 6 doentes; TFG <30: 1 doente; **Rejeição mediada por anticorpos:** 2 doentes apresentaram alterações na biopsia compatíveis com rejeição mediada por anticorpos, nenhuma conducente a perda de enxerto; **Conversão de prova cruzada:** todas as provas cruzadas foram convertidas em negativas após o tratamento; **Qualidade de vida:** sem dados.

Os doentes receberam tratamento imunossupressor incluindo corticosteroides, inibidores da calcineurina, micofenolato de mofetil, alemtuzumab e IgIV.

Nas medidas de resultados de segurança a maioria dos EA associados ao tratamento foram alterações gastrointestinais, alterações gerais e no local de injeção, e alterações nutricionais e do metabolismo; Eventos adversos: ocorreram 128 EA, os EA mais frequentes foram hipercaliemia, obstipação e náusea. Os EA de intensidade grave (9 eventos) ocorreram em 7 doentes, 3 dos quais foram infeções e infestações de acordo com as classes de sistemas de órgãos. Não ocorreram mortes nem descontinuação do tratamento por EA.

15-HMedIdeS-06 (Estudo 06) (NCT02790437) – Estudo aberto, não controlado, que decorreu em 5 centros de 3 países (Portugal não participou) que incluiu 19 doentes, 18 doentes transplantados e um que não recebeu a dose total de imlifidase por reação alérgica, tendo sido cancelado o transplante renal.

Os critérios de inclusão foram: Doentes com idades entre os 18-70 anos, em lista de espera para transplante renal com dessensibilização anterior ineficaz ou com baixa probabilidade de eficácia de dessensibilização. Relativamente às características clínicas e demográficas: foram incluídas no estudo 6 mulheres; 13 homens; média de idades (DP): 39,1 (10,8) anos; Índice de massa corporal médio (DP): 24,6 (4,5); 17 doentes tinham sido submetidos a um ou mais transplantes renais (2 doentes sem diálise desde então) e 2 doentes sem transplante renal e em diálise 274 – 8172 dias; 9 doentes realizaram medicação de tratamento contra rejeição.

Figura 1. Desenho do estudo

Fonte: Extraído de referência 5

No estudo 15-HMedIdeS-06 a administração de imlifidase, na dose de 0,25mg/kg, foi realizada no dia zero. Caso não fosse atingida a negativação no teste de prova cruzada, poderia ser realizada nova administração do fármaco num intervalo até dois dias, se considerado seguro e a dose podia ser aumentada para 0,5mg/kg ou superior. Para além de imlifidase, os doentes receberam, no dia 7, imunoglobulina em alta dose e, no dia 9, rituximab. Se indicado, poderia ser administrada terapêutica de indução com globulina anti-timócito ou alemtuzumab, este último até ao 4º dia após administração de imlifidase.

O objetivo primário foi avaliar a eficácia através de negativação do teste de prova cruzada, após 24h da administração de imlifidase, e a segurança para transplantação, com seguimento até aos 180 dias.

Qualidade de vida: não avaliada; **Mortalidade:** não ocorreram mortes durante o estudo; **Sobrevida do enxerto:** dos 18 transplantes renais, 16 doentes apresentavam enxertos funcionais no final dos 180 dias e sem necessidade de diálise; **Função renal:** aos 180 dias após transplante renal: TFG >60: 4 doentes; TFG 30-59: 11 doentes; TFG <30: 2 doentes; **Rejeição mediada por anticorpos:** 7 doentes apresentaram alterações na biopsia compatíveis com rejeição mediada por anticorpos, nenhuma conducente a perda de enxerto; **Conversão de prova cruzada:** 17 doentes apresentaram conversão de prova cruzada para negativa. Nas medidas de segurança, todos os doentes experienciaram pelo menos um EA. Durante todo o estudo, 19 doentes reportaram 395 eventos adversos. A maioria dos EA reportados (132 EA em 19 doentes) foram de intensidade moderada (grau 2), 53 EA em 15 doentes foram ligeiros (grau 1), e em 15 doentes observaram-se 50 EA graves (grau 3). Foram observados 7 EA, em 6 doentes, relacionados com a administração de imlifidase (2 EA ligeiros em 2 doentes, 4 EA moderados em 3

doentes, e 1 EA grave em um doente). **Mortalidade por EA:** não ocorreram mortes por eventos adversos; 1 doente descontinuou o tratamento e foi excluído do estudo por reação relacionada com a perfusão de imlifidase (intensidade moderada); **Eventos adversos graves:** durante todo o estudo foram reportados 41 eventos adversos graves em 15 doentes, tendo sido classificados como relacionados com o tratamento imlifidase, dois EA, uma rejeição do transplante e reação à perfusão; **Eventos adversos:** Foram observados 7 EA, em 6 doentes, relacionados com a administração de imlifidase (2 EA ligeiros em 2 doentes, 4 EA moderados em 3 doentes, e 1 EA grave em um doente). Os EA de intensidade moderada mais frequentes foram alterações gastrointestinais em 11 (57,9%) doentes, alterações do metabolismo e nutricionais em 15 (78,9%) doentes. Outros foram obstipação, náuseas, vômitos e anemia.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Não foi submetida nenhuma evidência que respondesse às perguntas de investigação incluídas na matriz de avaliação e, nomeadamente, que permitisse comparar imlifidase com tratamento clínico sem imlifidase: hemodiálise/diálise peritoneal, em doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de imlifidase deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados.

Assim, não foi possível comparar imlifidase com os comparadores de interesse (tratamento clínico sem imlifidase: hemodiálise/diálise peritoneal), por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse essa comparação.

Nos estudos analisados, imlifidase mostrou benefício de efeito dramático relativamente a sobrevida do enxerto, função renal, rejeição mediada por anticorpos e conversão de prova cruzada.

Apesar do parâmetro crítico “Qualidade de vida” não ter sido avaliado nestes estudos, poderá assumir-se que, com base no conhecimento atual, ao permitir a transplantação renal e cessação de diálise, imlifidase contribuirá para a melhoria deste parâmetro.

Os efeitos adversos mais comuns foram alterações gastrointestinais, alterações do metabolismo e nutricionais.

7. Qualidade da evidência submetida

Não foi submetida nenhuma evidência que respondesse às perguntas de investigação incluídas na matriz de avaliação e, nomeadamente, que permitisse comparar imlifidase com tratamento clínico sem imlifidase: hemodiálise/diálise peritoneal.

Todos os estudos analisados não apresentaram controlo, foram não aleatorizados, sem ocultação, apresentando amostras com poucos doentes e medidas de resultado focadas fundamentalmente em critérios não críticos.

A nível metodológico, para além da reduzida dimensão das amostras de doentes, verifica-se heterogeneidade nos parâmetros demográficos, de saúde e relacionados com a doença renal, nomeadamente atendendo ao número de transplantes renais prévios, tratamentos de dessensibilização anteriores e duração de diálise. Concomitantemente os ensaios clínicos apresentam diferenças metodológicas relativamente aos fármacos adjuvantes utilizados, quer para prevenção da rejeição quer para tratamento.

Estas importantes limitações metodológicas colocam em causa a robustez da evidência recolhida. Contudo, a raridade dos eventos e magnitude do potencial benefício foram tidos em conta na decisão da recomendação final.

No entanto, considera-se que se aplica a avaliação do benefício pelo “Efeito dramático,” ou seja, “se o curso de uma doença é certamente ou quase certamente previsível, e nenhuma opção de tratamento está disponível para influenciar este curso, a prova de um benefício de uma intervenção médica pode também ser proporcionado pela observação de uma reversão do curso (mais ou menos) determinístico da doença”.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de imlifidase “tratamento de dessensibilização de doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de imlifidase deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de imlifidase, na subpopulação de doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de imlifidase deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados, em que a intervenção era imlifidase, e os comparadores eram tratamento clínico sem imlifidase: hemodiálise/diálise peritoneal.

O TAIM submeteu três estudos, 13-HMedIdeS-03 (Estudo 03) (NCT02475551), 14 HMedIdeS-04 (Estudo 04) (NCT02426684) e 15-HMedIdeS-06 (Estudo 06) (NCT02790437), todos não controlados e abertos, em particular devido à raridade e gravidade da situação clínica bem como pela ausência de comparador direto para dessensibilização. Não foi admitida hipótese estatística em nenhum dos estudos, pelo que os valores são referentes a dados individuais.

Estes estudos são coerentes a nível dos resultados apresentados e, apesar das amostras de reduzida dimensão, são positivos na medida em que permitiram a transplantação renal com manutenção da função renal ao fim de 180 dias, livre de diálise, na maioria dos participantes incluídos (46 participantes e 39 transplantes funcionantes ao final de 180 dias, livre de diálise). Relativamente à sobrevida do enxerto, praticamente todos os doentes atingiram valores de anticorpos anti-HLA aceitáveis para transplantação e todos os doentes foram transplantados algumas horas após o tratamento com imlifidase. De salientar ainda que a medida de eficácia relativa à conversão de prova cruzada, de positiva para negativa, se verificou em praticamente todos os doentes, o que é clinicamente relevante, por permitir a transplantação renal em doentes em lista de espera para transplantação renal que se encontravam hiperimunizados.

Apesar do parâmetro crítico “Qualidade de vida” não ter sido avaliado nestes estudos, poderá assumir-se que, com base no conhecimento atual, ao permitir a transplantação renal e cessação de diálise, imlifidase contribuirá para a melhoria deste parâmetro.

Não foram identificados eventos adversos relevantes relacionados com o tratamento.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de imlifidase “tratamento de dessensibilização de doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de imlifidase deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados”.

Concluiu-se que foi demonstrado valor terapêutico acrescentado não quantificável de imlifidase pelo efeito dramático do benefício, nomeadamente na sobrevida do enxerto após transplante.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Não foi possível comparar imlifidase com os comparadores de interesse (tratamento clínico sem imlifidase: hemodiálise/diálise peritoneal), por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar essas comparações.
- O TAIM submeteu três estudos, 13-HMedIdeS-03 (Estudo 03) (NCT02475551), 14 HMedIdeS-04 (Estudo 04) (NCT02426684) e 15-HMedIdeS-06 (Estudo 06) (NCT02790437), todos não controlados e abertos, em particular devido à raridade e gravidade da situação clínica bem como pela ausência de comparador direto para dessensibilização. Não foi admitida hipótese estatística em nenhum dos estudos, pelo que os valores são referentes a dados individuais.
- Estes estudos são coerentes a nível dos resultados apresentados e, apesar das amostras de reduzida dimensão, são positivos na medida em que permitiram a transplantação renal com manutenção da função renal ao fim de 180 dias, livre de diálise, na maioria dos participantes incluídos (46 participantes e 39 transplantes funcionantes ao final de 180 dias, livre de diálise). Relativamente à sobrevida do enxerto, praticamente todos os doentes atingiram valores de anticorpos anti-HLA aceitáveis para transplantação e todos os doentes foram transplantados algumas horas após o tratamento com imlifidase. De salientar ainda que a medida de eficácia

relativa à conversão de prova cruzada, de positiva para negativa, se verificou em praticamente todos os doentes, o que é clinicamente relevante, por permitir a transplantação renal em doentes em lista de espera para transplantação renal que se encontravam hiperimunizados.

- Não foram identificados eventos adversos relevantes relacionados com o tratamento.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica de Idefirix (Imlifidase) no tratamento de dessensibilização de doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de Idefirix® deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados.

O comparador considerado no modelo económico consiste no tratamento clínico sem imlifidase, ou seja, manutenção do tratamento de substituição renal por hemodiálise ou diálise peritoneal. Está conforme as conclusões da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (nov 2023).

De notar que as conclusões da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (nov 2023) indicaram que o TAIM não submeteu nenhuma evidência que permitisse comparar imlifidase com os comparadores de interesse (tratamento clínico sem imlifidase: hemodiálise/diálise peritoneal). A evidência apresentada baseou-se em três estudos: 13-HMedIdeS-03 (Estudo 03), 14 HMedIdeS-04 (Estudo 04) e 15-HMedIdeS-06 (Estudo 06). Todos estes estudos foram não controlados e abertos, devido à raridade e gravidade da situação clínica bem como pela ausência de comparador direto para dessensibilização. Os resultados dos estudos foram positivos na medida em que permitiram a transplantação renal com manutenção da função renal ao fim de 180 dias, livre de diálise, na maioria dos participantes incluídos (39 em 46); praticamente todos os doentes atingiram valores de anticorpos anti-HLA aceitáveis para transplantação e todos os doentes foram transplantados algumas horas após o tratamento com imlifidase; e que a medida de eficácia relativa à conversão de prova cruzada, de positiva para negativa, se verificou em praticamente todos os doentes.

A perspetiva dos custos e benefícios adotada no caso de referência da análise económica é a do Serviço Nacional de Saúde. O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida restante dos doentes (aproximadamente 30 anos). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências.

O TAIM concebeu um modelo económico de Markov de simulação de coorte que assumiu a existência de 3 estadios de saúde relevantes: enxerto funcional (após dessensibilização com imlifidase a transplante renal subsequente), diálise (hemodiálise/diálise peritoneal) e estadio absorvente morte. O modelo, de duração de ciclo de 6 meses, assume que os doentes iniciam o modelo como tratados com imlifidase e revertidos a prova cruzada negativa para transplante ou recebem diálise, que recebem até entrarem no estadio morte. Os pacientes sujeitos a transplantação mantêm-se no estadio 'enxerto funcional' até transitarem para o estadio diálise ou morrerem com enxerto funcional. Os principais pressupostos do modelo listados pelo TAIM foram que: i) imlifidase atinge eficácia total na conversão para prova cruzada negativa e todos os pacientes sujeitos a este tratamento podem ser transplantados; ii) a população considerada na análise inclui apenas pacientes com tratamento de substituição renal que poderiam ser transplantados apenas após tratamento com imlifidase, e portanto o único tratamento alternativo será a diálise; iii) o tratamento com imlifidase pode apenas ser usado para um transplante por paciente e que re-transplantação com uso de imlifidase não é possível.

A evidência de efeito terapêutico foi recolhida maioritariamente dos dados dos ensaios clínicos pivotais para imlifidase (um paciente de 13-HMedIdeS-02, dez do 13-HMedIdeS-03, dezassete do 14-HMedIdeS-04, e dezoito 15-HMedIdeS-06). A agregação dos dados destes estudos, todos não controlados e abertos, significou uma amostra de 46 doentes.

Os ensaios clínicos de imlifidase não recolheram dados sobre qualidade de vida relacionada com a saúde. Uma revisão da literatura foi implementada para a identificação de fontes de utilidades para a população de interesse, identificando-se duas revisões sistemáticas relevantes. As utilidades da população portuguesa, provenientes de Ferreira et al 2014, foram aplicadas às desutilidades calculadas, com o pressuposto que os valores de desutilidade são generalizáveis à população portuguesa. O modelo no caso base não considera desutilidades do cuidador.

Foram incluídos no modelo económico os custos diretos, considerando a perspetiva do SNS, relativo a: i) custos do tratamento com imlifidase; ii) custos das terapêuticas alternativas (incluindo diálise e transplante); iii) custos de eventos adversos; e iv) custos de fim de vida.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão e que o medicamento Idefirix não é custo-efetivo no contexto português, sendo o RCEI elevado e marcado por incerteza relacionada com a idade inicial no modelo, a proporção de doentes que necessitam de uma segunda dose e as desutilidades relativo a 'enxerto funcional'. Assim, foi recomendado que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de imlifidase “tratamento de dessensibilização de doentes adultos transplantados renais hiperimunizados com prova cruzada positiva contra um dador cadáver disponível. A utilização de imlifidase deve ser reservada a doentes com pouca probabilidade de virem a ser transplantados no âmbito do sistema de doação renal disponível, incluindo programas de priorização para doentes hiperimunizados”.

Embora não tenha sido possível comparar imlifidase com os comparadores de interesse (tratamento clínico sem imlifidase: hemodiálise/diálise peritoneal), por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar essas comparações, concluiu-se que foi demonstrado valor terapêutico acrescentado não quantificável de imlifidase pelo efeito dramático do benefício, nomeadamente na sobrevida do enxerto após transplante.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Added Therapeutic Value Dossier, The value of Idefirix® 11 mg (imlifidase) in the desensitisation treatment of highly sensitized adult patients undergoing kidney transplantation with a positive crossmatch with a deceased donor. Sumário executivo, September 2022
2. Clinical Study Report 13-HMedIdeS-02, A phase II study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of intravenous IdeS after administration of ascending doses in chronic kidney disease patients, Eudract No 2013-005417-13 Edition No 1.0, dated 28 August 2015
3. Clinical Study Report, 13-HMED-IdeS-03, A Phase II Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Intravenous Ascending Doses of IdeS in Kidney Transplantation, Version: Final 1.0, Date: 31-Mar-2017
4. Clinical Study Report, 14-HMed-IdeS-04, A Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of IdeS (IgG endopeptidase) to Eliminate Donor Specific HLA Antibodies (DSAs) and Prevent Antibody-Mediated Rejection Post-Transplant in Highly-HLA Sensitized Patients, Version 1.0, Date: 27 Nov 2018
5. Clinical Study Report, 15-HMedIdeS-06, A phase II study to evaluate the efficacy of IdeS (IgG endopeptidase) to desensitize transplant patients with a positive crossmatch test, Version 1.0, Date: 29NOV2018