

Décision n° 2022.0086/DC/SEM du 23 février 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IDEFIRIX

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;

Vu le règlement intérieur du collège ;

Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité IDEFIRIX ;

Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire HANSA BIOPHARMA pour la spécialité IDEFIRIX reçue le 9 décembre 2021 ;

Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 décembre 2021 au demandeur ;

Vu la décision de délégation n°2022.0059 du 10 février 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 16 février 2022, figurant à l'annexe I ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament IDEFIRIX, dans l'indication « traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles. L'utilisation d'Idefirix doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition (et d'attribution) des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire HANSA BIOPHARMA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. La transplantation rénale et la dialyse constituent les deux options possibles pour le traitement de suppléance de la maladie rénale terminale (stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m²), maladie gravement invalidante et potentiellement mortelle. Selon l'Agence de Biomédecine, en 2020, les patients hyperimmunisés représentaient 11,1% des greffés rénaux, et la proportion de patients hyperimmunisés sur liste d'attente active de greffe rénale a été de 23,7%.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisqu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication visée ;
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

- Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, étant précisé que la non-éligibilité aux stratégies de désimmunisation actuelles correspond aux situations suivantes :
 - o Quand les tentatives de désimmunisation expérimentales ont échoué, ou
 - o Quand le contexte clinique et immunologique ne permet pas d'anticiper une efficacité de ces tentatives de désimmunisation, ou
 - o Quand l'extrême lourdeur des stratégies actuelles les rend incompatibles avec l'organisation du centre de transplantation ;

Il représente en effet une nouvelle modalité de prise en charge rendant possible la transplantation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles. Les résultats des études cliniques disponibles étayaient la présomption d'un bénéfice pour le patient (dans l'étude 06, sur les 18 patients transplantés (13 ont reçu un rein d'un donneur décédé et 5 patients d'un donneur vivant) 89% des patients greffés avaient un greffon rénal fonctionnel et n'étaient plus sous dialyse à 6 mois). Par ailleurs, le médicament dispose d'un plan de développement adapté.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

IDEFIRIX 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (imlifidase)

Flacon (verre) - B/1 (CIP : 34009 550 823 5 4)

Flacon (verre) – B/2 (CIP : 34009 550 823 6 1)

du laboratoire HANSA BIOPHARMA

dans l'indication « Traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles c'est-à-dire quand :

- les tentatives de désimmunisation expérimentales ont échoué, ou

- le contexte clinique et immunologique ne permet pas d'anticiper une efficacité de ces tentatives de désimmunisation, ou

-l'extrême lourdeur des stratégies actuelles les rend incompatibles avec l'organisation du centre de transplantation ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique (CSP), et figurant à l'annexe II de la présente décision.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 février 2022

La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXES :

Annexe I : avis de la CT

Annexe II : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

imlifidase

IDEFIRIX 11 mg,

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce pour
une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la Transparence le 16 février 2022

- Immunologie – Transplantation rénale
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : Traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles c'est-à-dire quand :

- *les tentatives de désimmunisation expérimentales ont échoué, ou*
- *le contexte clinique et immunologique ne permet pas d'anticiper une efficacité de ces tentatives de désimmunisation, ou*
- *l'extrême lourdeur des stratégies actuelles les rend incompatibles avec l'organisation du centre de transplantation.*

L'utilisation d'IDEFIRIX doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition (et d'attribution) des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	4
3. Posologie et mode d'administration	4
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	7
4.3 Mise en œuvre du traitement	8
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5. Conclusions de la Commission	13
6. Recommandation de la Commission	14
7. Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de IDEFIRIX (imlifidase) 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication : « IDEFIRIX (imlifidase) est indiqué dans le traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé. L'utilisation d'IDEFIRIX (imlifidase) doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition (et d'attribution) des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

IDEFIRIX (imlifidase) a obtenu une AMM conditionnelle dans cette indication en date du 25/08/2020 (renouvelée le 16/07/2021). Celle-ci s'accompagne donc de l'obligation pour le laboratoire de fournir des données complémentaires afin de confirmer l'efficacité et la tolérance notamment à long terme d'IDEFIRIX (imlifidase) dans la population :

- les résultats de l'étude de suivi 14, en cours, dont les résultats finaux devraient être fournis en décembre 2023, et
- la mise en place d'une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) contrôlée en ouvert dont les résultats finaux à 1 an devraient être disponibles en décembre 2025 et les données de suivi à 5 ans attendues en décembre 2030.

Le laboratoire sollicite une demande d'accès précoce dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir uniquement chez les « patients non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles. L'utilisation d'IDEFIRIX doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition (et d'attribution) des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés. »

L'imlifidase est une protéase à cystéine dérivée de l'enzyme dégradant les immunoglobulines G (IgG) de *Streptococcus pyogenes*, qui clive les chaînes lourdes de toutes les sous-classes d'IgG humaines, mais pas celles des autres immunoglobulines. Le clivage des IgG entraîne la suppression des fonctions effectrices dépendantes de la région Fc, y compris la cytotoxicité dépendante du complément (« Complement Dependant Cytotoxicity », CDC) et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (« Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity », ADCC). En clivant toutes les IgG, IDEFIRIX (imlifidase) réduit le taux d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur (« donor specific antibody » DSA) chez les patients dont la probabilité de recevoir un organe compatible au niveau HLA est très faible.

IDEFIRIX (imlifidase), qui a le statut de médicament orphelin, s'administre sous forme d'une injection intraveineuse de 15 minutes, de préférence dans les 24 heures précédant la transplantation. Au besoin, une seconde dose peut être administrée dans les 24 heures suivant la première.

IDEFIRIX (imlifidase) a fait l'objet d'une ATU nominative pour un patient en 2019.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence¹.

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé **et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles**. L'utilisation d'IDEFIRIX doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition (et d'attribution) des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés.

Le périmètre de l'indication sollicitée par la demande d'autorisation d'accès précoce est donc plus restreint que l'indication validée par l'AMM, à savoir le « **traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé** ».

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

- Transplantation rénale^{2,3,4,5} :

La transplantation rénale (TR) et la dialyse constituent les deux options possibles pour le traitement de suppléance de la maladie rénale terminale (stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m²), maladie gravement invalidante et potentiellement mortelle.

Quel que soit l'âge du patient, la greffe de rein est considérée comme le traitement de suppléance de choix des patients en insuffisance rénale terminale car :

- le plus efficace en termes d'espérance de vie (12,4 ans contre 5,4 ans pour les patients dialysés),
- et le plus efficace en termes de qualité de vie (proche de celle de la population générale, contrairement aux patients dialysés).

La greffe n'est toutefois pas indiquée pour tous les patients présentant une insuffisance rénale de stade 5, qu'ils soient déjà dialysés ou non. Certains patients présentent une contre-indication à la

² Article HAS. Greffe rénale : assurer un accès équitable à la liste d'attente. Décembre 2015. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2576220/fr/greffe-renale-assurer-un-acces-equitable-a-la-liste-d-attente

³ HAS. Recommandation de bonne pratique.- Transplantation rénale - Accès à la liste d'attente nationale. Octobre 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_recommandations_greffe_renale_vd_mel.pdf

⁴ Agence de la Biomédecine. COMMUNIQUÉ DE PRESSE. 4 MARS 2021 https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cp_journee_mondiale_du_rein_face_aux_maladies_renales_developper_les_greffes_agence_de_la_biomedecine.pdf

⁵ Agence de la biomédecine : <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-0#:~:text=L'activit%C3%A9%20de%20greffe%20r%C3%A9nale,la%20cat%C3%A9gorie%20III%20de%20Maastricht>

transplantation, mais également des maladies associées qui peuvent amener à ne pas proposer au patient la possibilité d'être greffé.

En 2020, 2 591 greffes rénales ont été réalisées en France et environ 8 000 patients étaient en liste d'attente active au 1er janvier 2019 selon l'Agence de la biomédecine.

La survie globale des greffons est estimée à 58,3% à 10 ans pour la période de greffe 2007-2019. Néanmoins celle-ci varie significativement notamment avec l'âge du donneur, le rang de la greffe, l'immunisation anti-HLA. Les survies des greffons issus de donneur vivant s'élèvent à 96,3%, 88,6% et 74,3% respectivement à 1, 5 et 10 ans, supérieures à celles issues de donneurs décédés que le donneur soit apparenté ou non.

Par ailleurs, la survie du receveur diminue significativement avec le type de donneur dont la survie à 5 ans est plus basse en cas de donneur décédé (86,7% contre 95,4% en cas de donneur vivant). Les greffes de donneurs vivants sont réalisées chez des receveurs plus jeunes, moins immunisés, plus souvent de manière préemptive.

Attribution des greffons : score REIN⁶

Les règles de répartition et d'attribution des greffons rénaux sont confiées à l'Agence de biomédecine (ABM), en charge de gérer la liste nationale des patients en attente de greffe.

Les receveurs sont classés sur liste d'attente selon un score d'attribution appelé score REIN⁷, ayant pour objectif le respect des critères d'équité et d'efficacité. Plus le score REIN est élevé et plus le patient a de chance de se voir proposer un greffon.

Un score REIN national, régional et local est ainsi calculé par l'ABM, à partir de critères liés au donneur, au receveur et à l'appariement donneur-receveur :

- Le groupe sanguin
- L'appariement HLA entre donneur et receveur (critère qui impacte le résultat à long terme de la greffe rénale), notamment le nombre d'incompatibilités HLA A, B, DR et DQ
- La présence ou non d'anticorps anti-HLA et du degré d'immunisation
- L'ancienneté de l'inscription sur la liste nationale d'attente
- La durée de dialyse
- La difficulté d'accès à la greffe, afin de ne pas exclure artificiellement de la greffe les receveurs de HLA rare.
- L'appariement en âge qui permet d'attribuer les greffons ayant une durée potentielle de fonctionnement proportionnée à l'espérance de vie du receveur
- Les distances routières en minutes entre les lieux de prélèvement et de greffe

Le score de répartition de greffons rénaux concerne uniquement les organes issus de donneurs décédés en état de mort encéphalique (SME). Il ne prend pas en compte pour le moment, les organes issus de donneurs décédés après arrêt circulatoire (Maastricht I, II et III).

⁷ Agence de la biomédecine – Pôle qualité des données – Version V1 du 08/12/2020 : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_rein_v1.pdf

Immunisation HLA

Les anticorps anti-HLA sont des anticorps dits « immuns » c'est-à-dire absents à l'état naturel et apparaissant après un événement immunisant. Il s'agit essentiellement de la transfusion d'éléments figurés du sang, de la grossesse, de la greffe de cellules, de tissus et d'organes.

L'immunisation anti-HLA (Human Leukocyte Antibody) et ses conséquences cliniques sont une problématique majeure en transplantation rénale. En effet, l'alloréactivité et la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur (DSA : « donor specific antibody ») constituent un obstacle majeur à l'accès à une transplantation rénale (allongement de la durée d'attente et difficultés de choix d'un donneur compatible), mais également à la survie du greffon avec un risque de rejet plus élevé. Ainsi, ces patients restent généralement sous dialyse plus longtemps, et possiblement à vie, avec une espérance de vie plus courte et une qualité de vie altérée.

En cas de proposition de greffon, un crossmatch en lymphocytotoxicité est réalisé. Son principe est de vérifier l'absence de DSA dans le sérum du receveur (sérum du jour et sérums historiques conservés au laboratoire d'histocompatibilité) dirigés contre les lymphocytes (issus des prélèvements de ganglions mésentériques et de la rate du donneur réalisés lors du prélèvement multi-organe). Un crossmatch positif, c'est-à-dire la présence d'anticorps anti HLA dirigés contre le donneur, contre-indique la transplantation du fait du risque de rejet hyperaigu.

L'immunisation d'un patient vis-à-vis du système HLA s'exprime en Taux de Greffon Incompatible (TGI). L'hyper-immunisation est le cas extrême de l'immunisation, et représente une entrave majeure à la survie du greffon à court ou moyen terme. Un patient en attente de greffe est considéré comme "hyperimmunisé" dès que le TGI a atteint ou dépassé au moins une fois 85 % pendant la phase d'attente et dépasse 70 % au moment de la proposition de greffon.

Selon l'ABM, en 2020, les patients hyperimmunisés représentaient 11,1% des greffés rénaux, et la proportion de patients hyperimmunisés (TGI 85-100%) sur liste d'attente active de greffe rénale a été de 23,7%.

Afin d'améliorer l'accès à la greffe de ces patients immunologiquement défavorisés, ces patients « hyperimmunisés » sont prioritaires à l'échelon national dans le cas où :

- Il n'existe aucune incompatibilité HLA avec le donneur. Le rein est envoyé avec le matériel pour la réalisation des cross-matches
- Le patient est éligible pour le programme « ANTIGENE PERMIS » et les conditions d'appariement à l'âge et HLA (pas plus d'une incompatibilité DR, pas plus d'une incompatibilité DQ et pas plus de 2 incompatibilités HLA B DR du soi avec le donneur) sont respectées. L'envoi du matériel pour la réalisation des cross-matches est réalisé au plus vite. Le rein est envoyé selon des modalités définies par l'ABM en fonction des conditions d'application du programme « ANTIGENE PERMIS ».
- Il existe une incompatibilité HLA du soi avec le donneur. Le rein n'est envoyé qu'après le rendu des résultats des cross-matches.

Pour tout receveur âgé de 50 ans et plus, la proposition de greffon via la priorité nationale hyperimmunisée n'est possible que si le différentiel d'âge est au maximum de 15 ans quand le donneur est plus jeune que le receveur.

Les greffons rénaux prélevés sur donneurs décédés après arrêt circulatoire sont exclus des propositions relevant des priorités nationales et régionales hyperimmunisées du fait des impératifs d'ischémie froide et du risque important de cross-matches positifs.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Il n'existe actuellement aucun médicament ayant une AMM indiquée dans le traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale.

Les protocoles de désimmunisation HLA visent à augmenter l'accès à la greffe et donc la survie des patients hyperimmunisés en épurant le plasma d'un maximum d'anticorps anti-HLA afin de trouver des greffons devenus ainsi HLA compatibles.

Actuellement, la désimmunisation repose sur des protocoles faisant appel à l'aphérèse, et/ou à des médicaments utilisés hors AMM. Cette technique est néanmoins assez peu utilisée du fait de ses limites :

- Les protocoles de désimmunisation ne sont pas standardisés et il n'y a pas de consensus établi sur le sujet. Ils sont envisagés au cas par cas en fonction des stratégies de prise en charge propre à chaque unité de transplantation,
- Les médicaments utilisés dans les protocoles n'ont pas l'AMM dans cette indication (agents de déplétion des lymphocytes B (essentiellement rituximab), agents immunomodulateurs (immunoglobulines intraveineuses [Ig IV]))
- Elle nécessite des doses répétées pendant plusieurs semaines ou mois avant la transplantation avant de pouvoir envisager une greffe,
- Elle ne permet pas toujours d'obtenir une baisse suffisante des anticorps pour permettre la transplantation,
- Elle est susceptible d'engendrer des effets indésirables graves (risque hémorragique, infectieux pour les techniques d'aphérèse, risque infectieux pour les traitements immunomodulateurs).

Ces protocoles sont presque exclusivement utilisés pour les transplantations rénales sur donneur vivant car impossibles à mettre en place dans l'urgence pour négativer un crossmatch en cas de transplantation avec donneur décédé. Dans certains cas, un protocole de désimmunisation peut être mis en place dans l'attente d'un greffon de donneur décédé compatible. Cela reste néanmoins très peu pratiqué du fait d'une efficacité modérée et transitoire.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de IDEFIRIX (imlifidase) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de désensibilisation chez les patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé **et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles**.

4.2.2.1 Médicaments

A ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux indiqué chez les patients non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

A ce jour, il n'existe pas de technique non médicamenteuse indiquée chez les patients non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles.

→ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à IDEFIRIX (imlifidase), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce en précisant que la *non éligibilité aux stratégies de désimmunisation actuelles correspond aux situations suivantes* :

- *Quand les tentatives de désimmunisation expérimentales ont échoué, ou*
- *Quand le contexte clinique et immunologique ne permet pas d'anticiper une efficacité de ces tentatives de désimmunisation, ou*
- *Quand l'extrême lourdeur des stratégies actuelles les rend incompatibles avec l'organisation du centre de transplantation.*

4.2.3 Traitements appropriés

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié à IDEFIRIX (imlifidase) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce puisqu'il n'existe pas de traitement indiqué chez les patients *non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles*.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

IDEFIRIX (imlifidase) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, attestant de son efficacité et de sa sécurité, sous réserve de la fourniture de données complémentaires (voir 4.5.3 Plan de développement).

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

IDEFIRIX (imlifidase) constitue une nouvelle modalité de prise en charge des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles.

4.5.2 Données disponibles

La demande d'accès précoce repose essentiellement sur les données issues de trois études cliniques non comparatives ayant inclus des patients hyperimmunisés sur liste d'attente pour une greffe :

- une étude clinique de phase II (étude 15-HmedIdeS-06) multicentrique, ayant inclus 19 patients en échec d'une désimmunisation ou non éligibles à une désimmunisation en raison du niveau de DSA (« *donor specific antibodies* »), dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de

l'implifidase pour l'élimination des DSA et la conversion des résultats du crossmatch (CXM) de positif à négatif en pré greffe,

- une étude de phase I/II (étude 14-HmedIdeS-04), multicentrique, ayant inclus 17 patients ayant subi des tentatives de désimmunisation, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implifidase chez des patients,
- et les résultats intermédiaires à 3 ans d'une étude observationnelle de suivi (étude 17-HmedIdeS-14), ayant inclus les patients préalablement transplantés après l'administration d'implifidase dans le cadre des études cliniques initiales. Une analyse post-hoc des données à long terme dans la population de patients avec CXM+ avant traitement ayant reçu un greffon de donneur décédé conformément à l'AMM, a notamment été fournie (rapport non disponible).

4.5.2.1 Efficacité

Données issues de l'étude 06

Un total de 19 patients hyperimmunisés âgés entre 18 et 70 ans (médiane : 40 ans) a été inclus dans l'étude 06 pour recevoir l'implifidase en perfusion IV. Tous les patients inclus étaient en échec d'une désimmunisation ou non éligibles à une désimmunisation en raison du niveau de DSA et avaient un crossmatch positif pour les antigènes du donneur disponible à l'inclusion dans l'étude (dont 2 patients présentant un crossmatch confirmé positif en microlymphocytotoxicité sur lymphocytes T).

Dix-huit patients ont reçu la dose complète de 0,25 mg/kg d'implifidase, dont 3 patients 2 doses.

Trois patients ont arrêté prématurément l'étude (en raison d'une réaction allergique liée à la perfusion n=1, décision du patient n=1 et autre raison non connue n=1).

Au total, 17 des 19 patients (89,5%) ont été convertis d'un CXM positif à un CXM négatif (critère principal de jugement) après l'administration de l'implifidase. La conversion du crossmatch a été obtenue dans les deux heures pour 57 % des patients analysés et dans les six heures pour 82 % d'entre eux.

S'agissant des 2 patients (10,5%) qui n'ont pas eu de conversion du CXM, un patient a eu un test dont la réactivité a été jugée non significative sur le plan clinique et a donc été transplanté, et un patient avait reçu moins de 25 % de la dose prévue en raison d'une réaction à la perfusion ayant entraîné son retrait de l'étude.

Une réduction rapide des DSA a été observée après l'administration de la dose, avec un taux au plus bas entre 6 et 96 heures après. Une ré-augmentation des DSA a été observée entre J3 à J14 de l'administration.

Au total 18 des 19 patients inclus ont donc été transplantés (13 ont reçu un rein d'un donneur décédé et 5 patients d'un donneur vivant).

A la fin de l'étude, soit à 6 mois de l'administration d'implifidase :

- 16 des 18 patients transplantés (89 %) avaient un greffon rénal fonctionnel et n'étaient plus sous dialyse (y compris les 2 patients présentant un crossmatch en LCT sur lymphocytes T positif). Deux patients greffés (11,1%) avaient perdu leur greffon (à J77 et à J128).
- 15 des 16 patients ayant un greffon fonctionnel avaient un DFG_e > 30 ml/min/1,73 m², dont 4 patients un DFG_e > 60 ml/min/1,73 m².

Un retard de reprise de fonction du greffon a été observé chez 8 des 18 patients greffés (44,5%), dont les 2 patients qui ont perdu leur greffon. Parmi eux, 7 patients ont nécessité une mise sous dialyse pendant une période comprise entre 8 et 29 jours.

Au cours de 6 mois de l'étude, 12 cas de rejet de greffe ont été rapportés chez 9 patients (47,4%), entre J3 et J167, dont 8 événements (7 graves et 1 non grave) chez 7 patients entre J0 et J30 post-

traitement. Au total 10 cas chez 9 patients ont été rapportés comme des EIG. Deux cas n'étaient pas résolus à la fin de l'étude

Données issues de l'étude 04

Un total de 17 patients hyperimmunisés et âgés entre 18 et 70 ans (médiane : 41 ans) a été inclus dans l'étude 04 pour recevoir l'implifidase à la posologie de 0,24 mg/kg en perfusion IV. Les patients inclus devaient avoir déjà subi des tentatives de désimmunisation et présenter des DSA ou un cross-match positif envers un donneur HLA incompatible au moment de la transplantation.

Avant le traitement par l'implifidase, 15 (88 %) patients présentaient des DSA et 6 patients avaient un crossmatch positif.

Les valeurs de MFI ont rapidement diminué après le traitement à l'implifidase, et 6 heures après l'administration, tous les DSA de tous les patients sauf un présentaient des valeurs < 2000 MFI, ainsi qu'à 24 heures. Tous les patients ont été transplantés.

A 6 mois, 16 des 17 patients (94%) transplantés avaient un rein fonctionnel dont 15 patients avec un DFGe supérieur à 30 mL/min/1,73 m².

Neuf cas de rejet de greffe (dont 7 EIG et 2 EI) ont été rapportés chez 8 patients (47,1%). Un seul patient a connu un rejet hyper-aigu non médié par les IgG du greffon avec perte du greffon.

Données d'efficacité issues de l'étude de suivi 14

Au total 46 patients ont été traités par implifidase puis transplantés au cours du programme d'étude clinique. Parmi eux, 39 (85%) avaient un crossmatch positif avant le traitement et 7 (15%) un cross-match négatif (situation hors AMM). Tous les patients étaient immunisés, 41 (89 %) étaient hyperimmunisés (cPRA ≥ 80 %), dont 33 (72 %) avaient un cPRA ≥ 95 %.

Les 46 patients étaient tous en vie à 6 mois, avec un taux de survie du greffon rénal de 93 % (3 patients ont perdu leur greffon provenant de 3 donneurs décédés au cours des études sources). La fonction rénale a été restaurée dans l'intervalle de valeurs attendues après une transplantation rénale, 90 % des patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) > 30 ml/min/1,73 m² au mois 6 (et 36% un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²).

Au gel de la base de données (février 2021), 27 patients (58,7% des patients transplantés) avaient eu une visite de suivi à 3 ans de la greffe. Entre l'inclusion dans l'étude 14 et le gel de la base, 3 nouvelles pertes de greffons sont survenues (entre 2 et 3 ans post-greffe). Deux des 3 pertes de greffons étaient dues à la diminution ou à la non-observance des médicaments immunosuppresseurs, et la troisième à un retard prolongé de reprise de la fonction rénale.

Une analyse publiée portant sur la sous-population de patients qui avaient un crossmatch positif avant traitement (n=39), ayant reçu en majorité un greffon de donneur décédé (82%), a été fournie. Dans cette population, les données disponibles à 3 ans montrent :

- une survie globale des patients a été de 90% (3 décès 6 à 12 mois post-transplantation, tous avec des reins fonctionnels),
- une survie du greffon de 84% (Kaplan Meier, analyse censurée pour les décès). Trois pertes du greffon sont survenues dans les études sources (un rejet hyperaigu non médié par les IgG et deux dus à des greffes primaires non fonctionnelles) et deux pertes sont survenues entre 2 et 3 ans (attribuées à la réduction de l'immunosuppression secondaire à une infection chez un patient et à une non-observance aux médicaments immunosuppresseurs pour un patient),

- la survenue d'un rejet humoral chez 38,5% (n=15/39) des patients.

Pour les 21 patients avec un greffon fonctionnel et une évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG) disponible à 3 ans, le DFG moyen était de 55 ml/mn/1,73m², avec pour 3 patients un DFG < 30 ml/mn/1,73m².

Une analyse post-hoc de l'étude 14 a par ailleurs été présentée, portant sur le sous-groupe de 13 patients provenant de l'étude 06, greffés avec un greffon issu d'un donneur décédé et un crossmatch positif avant traitement. Chez ces patients, la survie du greffon à 3 ans était de 85% (analyse de Kaplan-Meier). A l'exception de ces 2 greffons non fonctionnels et perdus avant le 6ème mois de l'étude 06 (à J77 et à J128), aucun greffon n'a été perdu par la suite. Pour 4 patients, la donnée a été censurée à la dernière visite connue.

La survie globale des patients à 3 ans était de 90 % (analyse de Kaplan-Meier). Pour 3 patients, la donnée a été censurée à la dernière visite connue. Le DFG est apparu stable au cours des deux premières années et a présenté une légère diminution au cours de l'année 3 (51,8 ml/min/1,73 m²).

➔ Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par imlifidase a été évaluée dans l'étude de suivi 14 parmi les critères de jugement secondaires exploratoires à l'aide de 2 questionnaires. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

Données disponibles de l'ATU nominative :

IDEFIRIX (imlifidase) a fait l'objet d'une ATU nominative pour un seul patient en 2019.

4.5.2.2 Tolérance

Les principaux sujets de préoccupation en matière de tolérance sont les réactions liées à la perfusion et les infections, ces risques étant classés comme des risques importants identifiés dans le PGR.

D'après le RCP (données à 6 mois), les effets indésirables graves les plus fréquents dans les études cliniques ont été la pneumonie (5,6 %) et le sepsis (3,7 %). Les effets indésirables les plus fréquents ont été : infections (16,7 %), douleur au site de perfusion (3,7 %), réactions à la perfusion (3,7 %), augmentation du taux d'alanine aminotransférase (3,7 %), augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (3,7 %), myalgies (3,7 %), céphalées (3,7 %) et bouffées vasomotrices (3,7 %). Neuf infections étaient graves et ont été jugées comme étant liées à l'imlifidase dans les études cliniques, dont cinq ont débuté dans les 30 jours suivant le traitement par l'imlifidase. Huit des neuf infections graves jugées comme étant liées à l'imlifidase ont duré moins de 30 jours. L'incidence et le profil (y compris l'agent infectieux) des infections graves ou sévères n'étaient pas différents de ceux généralement observés chez les patients ayant reçu une transplantation rénale.

Aucun décès n'a été signalé dans les études 02, 03, 04 ou 06. Trois décès sont survenus à la date du *cut-off* chez des patients traités par imlifidase dans l'étude de suivi 14. Ces décès sont survenus 7, 10,5 et 12 mois après un seul traitement (arrêt circulatoire, cause inconnue et bactériémie à *Pseudomonas*).

4.5.3 Plan de développement

– Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle

IDEFIRIX (imlifidase) fait l'objet d'un suivi additionnel dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

Des données de confirmation et des données de suivi sont attendues :

- Les résultats définitifs de l'étude observationnelle 17-HMedIdeS-14.
- La mise en place de deux études d'efficacité post-autorisation (PAES) :

- étude PAES 20-HMedIdeS-20 (24 novembre 2020 : synopsis soumis à l'EMA)
- étude de suivi à long terme PAES 20-HMedIdeS-19 (16 décembre 2020 : protocole soumis à l'EMA).

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
17-HMedIdeS-14	Etude prospective observationnelle de suivi à long terme visant à évaluer la survie du greffon chez les patients traités par l'implifidase avant la transplantation rénale, dans les études 02, 03, 04 et 06.	Décembre 2023
PAES, 20-HMedIdeS-19	Etude post-autorisation contrôlée, en ouvert évaluant le taux de survie à un an du greffon chez les patients qui étaient en attente de transplantation rénale, avaient un crossmatch positif envers un greffon de donneur décédé, et ont été transplantés après désimmunisation par l'implifidase.	Décembre 2025
Suivi long terme de la PAES, 20-HMedIdeS-20	Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) pour étudier la survie à long terme du greffon (5 ans) chez les patients ayant eu une transplantation rénale après administration d'IDEFIRIX.	Décembre 2030

– Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement du rejet après transplantation rénale		
16-HMedIdeS-12 N° EudraCT : 2018-000022-66	Étude contrôlée randomisée, en ouvert, multicentrique, pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implifidase dans l'élimination des anticorps dirigés contre le donneur dans le traitement du rejet humoral aigu après transplantation rénale.	Q1 2023
20-HMedIdeS-18 N° EudraCT : 2020-004777-49	Etude observationnelle, prospective, de suivi à long terme de patients transplantés rénaux qui ont reçu implifidase ou des échanges plasmatiques après un épisode de rejet humoral aigu ou chronique actif au cours de l'étude 16-HMedIdeS-12.	Q4 2025
Syndrome de Guillain-Barré		
15-HMedIdeS-09 N° EudraCT: 2018-001059-12	Étude contrôlée, en ouvert, multicentrique, comparative versus cohorte de patients appariés, évaluant l'efficacité, la sécurité, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'implifidase chez les patients atteints du syndrome de Guillain-Barré	Q3 2023

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- du besoin médical à disposer de médicaments efficaces pour désensibiliser les patients hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale à partir de donneurs décédés et avec une tolérance satisfaisante,
- du fait qu'IDEFIRIX (implifidase) soit le premier traitement validé, sous réserve du respect des engagements de l'AMM conditionnelle, dans la désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles,
- des résultats des études cliniques disponibles étayant *la présomption d'un bénéfice pour le patient, notamment le fait que :*
 - ➔ dans l'étude 06, ayant inclus 19 patients en échec d'une désimmunisation ou non éligibles à une désimmunisation en raison du niveau de DSA : 89,5% des patients (n=17/19) ont été convertis d'un CXM positif à un CXM négatif (critère principal de jugement) après l'administration de l'implifidase et un patient a eu un CXM dont la réactivité a été jugée limite et non cliniquement significative ; 18 patients ont été transplantés (13 ont reçu un rein d'un donneur décédé et 5

patients d'un donneur vivant) ; à 6 mois 89% des patients greffés avaient un greffon rénal fonctionnel et n'étaient plus sous dialyse.

- Dans l'étude de suivi 14, dans la sous-population de patients qui avaient un crossmatch positif avant traitement (n=39) et ayant reçu en majorité un greffon de donneur décédé (82%), les données disponibles à 3 ans après la transplantation ont montré : une survie globale des patients de 90% (3 décès 6 à 12 mois post-transplantation, tous avec des reins fonctionnels), une survie du greffon de 84% (5 pertes de greffons - Kaplan Meier, analyse censurée pour les décès), un rejet humoral chez 38,5% (n=15/39) des patients,
- du plan de développement adapté (des données de confirmation et des données de suivi sont attendues).

Et malgré :

- les incertitudes sur l'efficacité et de la tolérance de l'implifidase dans la population de l'AMM, et sur leur maintien à long terme, notamment sur la survie des greffons, la survie globale et la fonction rénale au-delà de 6 mois.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et de modalité d'administration
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, IDEFIRIX (implifidase) est susceptible d'être innovant dans l'indication visée par la demande en précisant que la non éligibilité aux stratégies de désimmunisation actuelles correspond aux situations suivantes :

- **Quand les tentatives de désimmunisation expérimentales ont échoué, ou**
- **Quand le contexte clinique et immunologique ne permet pas d'anticiper une efficacité de ces tentatives de désimmunisation, ou**
- **Quand l'extrême lourdeur des stratégies actuelles les rend incompatibles avec l'organisation du centre de transplantation.**

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure il n'existe aucun traitement indiqué pour la désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où l'hyperimmunisation chez les patients adultes en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles est une maladie grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

- ➔ IDEFIRIX (imlifidase) est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée et en précisant que la non éligibilité aux stratégies de désimmunisation actuelles correspond aux situations suivantes :
 - *Quand les tentatives de désimmunisation expérimentales ont échoué, ou*
 - *Quand le contexte clinique et immunologique ne permet pas d'anticiper une efficacité de ces tentatives de désimmunisation, ou*
 - *Quand l'extrême lourdeur des stratégies actuelles les rend incompatibles avec l'organisation du centre de transplantation*
- ➔ Il représente en effet une nouvelle modalité de prise en charge rendant possible la transplantation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles. Par ailleurs, au regard des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance (en particulier sur la survie du greffon) dans la population de l'AMM et à long terme, le médicament dispose d'un plan de développement adapté (données supplémentaires attendues visant à confirmer ces résultats notamment à plus long terme dans le cadre de l'AMM conditionnelle).



La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de IDEFIRIX (imlifidase) dans l'indication du « traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles c'est-à-dire quand :

- *les tentatives de désimmunisation expérimentales ont échoué, ou*
- *le contexte clinique et immunologique ne permet pas d'anticiper une efficacité de ces tentatives de désimmunisation, ou*
- *l'extrême lourdeur des stratégies actuelles les rend incompatibles avec l'organisation du centre de transplantation.*

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 17/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 16/02/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	IDEFIRIX 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Flacon (verre) - B/1 (CIP : 34009 550 823 5 4) Flacon (verre) – B/2 (CIP : 34009 550 823 6 1)
Demandeur	Laboratoire HANSA BIOPHARMA AB
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25/08/2020 AMM conditionnelle avec obligations de l'EMA : <ul style="list-style-type: none"> – mise en place du suivi à long terme d'une étude d'efficacité post-AMM (PAES), pour étudier la survie du greffon chez les patients ayant eu une transplantation rénale après administration d'IDEFIRIX (imlifidase), dont les résultats sont attendus en décembre 2030. – soumission des résultats d'une étude prospective observationnelle de suivi à long terme visant à évaluer la survie du greffon chez les patients traités par l'imlifidase avant la transplantation rénale dans 4 études de phase II. Les résultats sont attendus en décembre 2023. – mise en place d'une étude post-autorisation, contrôlée, en ouvert, évaluant le taux de survie à un an du greffon chez les patients qui étaient en attente de transplantation rénale, avaient un crossmatch positif envers un greffon de donneur décédé, et ont été transplantés après désimmunisation par l'imlifidase. Les résultats sont attendus en décembre 2025.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament orphelin (désignation le 12/01/2017) ATU nominative (1 patient – date de début : décembre 2018) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	L Antinéoplasiques et agents immunomodulants L04 Agents Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA41 Imlifidase

IDEFIRIX 11 mg., 16 février 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social