

Décision n°2023.0059/DC/SEM du 16 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité IDEFIRIX

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 février 2023.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0086 du 23 février 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire HANSA BIOPHARMA reçue le 22 novembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 décembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 1^{er} février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 23 février 2022 à la spécialité IDEFIRIX 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. 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 16 février 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

implifidase

IDEFIRIX 11 mg,**poudre pour solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 1er février 2023**

- Immunologie – Transplantation rénale
- Secteur : hôpital

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

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement de 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	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Données issues du PUT-RD	4
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
5.2	Existence de traitements appropriés	5
5.3	Mise en œuvre du traitement	6
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	6
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	6
6.	Conclusions de la Commission	7
7.	Recommandation de la Commission	7
8.	Informations administratives et réglementaires	8

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de IDEFIRIX (imlifidase) 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion délivrée le 23 février 2022¹ 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* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament IDEFIRIX (imlifidase) a obtenu une AMM conditionnelle le 25 août 2020 (renouvelée le 16 juillet 2021 et le 15 juillet 2022) dans l'indication suivante : « 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 ». Cette indication est plus large que celle pour laquelle l'accès précoce a été octroyé, car non restreinte aux patients « *non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles* ».

IDEFIRIX (imlifidase) a le statut de médicament orphelin et avait fait l'objet d'une ATU nominative pour un patient en 2019. Il 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.

Dans son avis du 30 mars 2022², la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable à l'inscription de IDEFIRIX (imlifidase) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM, avec un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'accès précoce dans les mêmes conditions.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande de renouvellement 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 de renouvellement 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* ».

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/idefirix_ap45_decision_et_avis_ct.pdf

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19602_IDEFIRIX_PIC_INS_AvisDef_CT19602.pdf

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP.

4. Données issues du PUT-RD

Le laboratoire a fourni le premier rapport périodique portant sur les patients inclus dans le cadre de l'AAP (données du PUT RD - périodicité fixée à 12 mois). Ce rapport couvre la période du 20 avril 2022 (date d'inclusion des patients dans le cadre de l'accès précoce) au 17 octobre 2022.

Au cours de cette période, un total de **6 patients ont été inclus** conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. **A la date de cut-off de ce rapport périodique (17 octobre 2022), aucun patient n'avait été traité par imlifidase :**

- en raison de l'absence de greffon disponible pour 5 patients,
- et un patient a pu être transplanté avec un organe compatible.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les patients étaient des femmes dans 5 cas sur 6. L'âge médian des patients à l'inclusion étaient de 45,7 ans (min : 22,6 – max : 65,5 ans), avec une majorité âgée entre 30 et 65 ans (n=4/6).

Concernant les caractéristiques de la maladie, tous les patients inclus étaient en insuffisance rénale terminale, dialysés, hyperimmunisés, avec 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 taux de greffons incompatibles (TGI) historique médian de ces patients était de 99,0% (min : 98 ; max : 100).

Une prémédication par des corticostéroïdes afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion et une antibioprophylaxie pour prévenir les infections des voies respiratoires, ainsi qu'un traitement d'induction de déplétion des lymphocytes T (immunoglobulines de lapin anti-lymphocytes T humains pour 4 patients et immunoglobuline antithymocytaire de cheval pour 2 patients) ont été administrés aux 6 patients, comme recommandé dans le PUT-RD et le RCP (cf. paragraphe 4.2 Posologie et mode d'administration). Les prémédications les plus souvent administrées ont été la méthylprednisolone (dose médiane de 500 mg/j) pour 5 patients et la dexchlorphéniramine (dose médiane de 5,0 mg/j) pour 5 patients.

Les 6 patients ont été inclus dans 5 centres hospitaliers universitaires (Ile-de-France, Normandie, Nouvelle Aquitaine et Grand Est) par 6 prescripteurs différents spécialisés en néphrologie.

Conditions d'utilisation du médicament

Pour rappel, IDEFIRIX (imlifidase) 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.

La dose médiane prescrite a été de 15,5 mg (min : 11,0 – max : 16,25). Les prescriptions ont été conformes à la dose recommandée de 0,25 mg/ kg. En effet, le poids médian de ces 6 patients était de 61,5 kg (min : 44 – max : 65).

Données d'efficacité du médicament, y compris l'efficacité liée à la qualité de vie

Aucune donnée disponible.

Données de sécurité, en accord avec la réglementation en vigueur en matière de pharmacovigilance

Aucune donnée disponible.

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

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

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 23 février 2022).

La spécialité IDEFIRIX (imlifidase) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 23 février 2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale, dans laquelle la spécialité IDEFIRIX (imlifidase) est indiquée en accès précoce, n'a pas été modifiée.

5.2.2 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**.

Depuis la décision de la HAS en date du 23 février 2022, les comparateurs cliniquement pertinents n'ont pas été modifiés.

➔ Conclusion

Il n'existe toujours pas de comparateur cliniquement pertinent à la spécialité IDEFIRIX (imlifidase), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 23 février 2022, la prise en charge n'a pas été modifiée.

→ Conclusion

Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 23 février 2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

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

5.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

IDEFIRIX (imlifidase) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

5.5.1 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.

5.5.2 Données disponibles

Depuis la décision de la HAS en date du 23 février 2022, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité et de tolérance. Les seules nouvelles données disponibles sont les caractéristiques des patients inclus dans l'accès précoce issues du 1^{er} rapport de synthèse (données décrites dans la section 4 du présent avis).

5.5.3 Plan de développement

Depuis la décision d'octroi d'AP en date du 23 février 2022, aucune nouvelle étude clinique évaluant l'imlifidase dans l'indication faisant l'objet de ce renouvellement d'accès précoce n'a été débutée par le laboratoire.

Des données de confirmation et des données de suivi sont toujours attendues, notamment les résultats définitifs de l'étude observationnelle 17-HMedIdeS-14 et les résultats issus de deux études d'efficacité post-autorisation (PAES) : étude PAES 20-HMedIdeS-20 et étude de suivi à long terme PAES 20-HMedIdeS-19.

5.5.4 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité IDEFIRIX (imlifidase) dans l'indication concernée.

Critères présumant le caractère innovant

- ☑ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de gain statural annuel.
- ☑ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- ☑ Le médicament comble un besoin médical non couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, IDEFIRIX (imlifidase) demeure présumé innovant.

6. 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 toujours pas de traitement approprié dans l'indication.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ IDEFIRIX (imlifidase), dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant 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.*

La Commission donne un **avis favorable** au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de IDEFIRIX (imlifidase) dans l'indication considérée.

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

7. Recommandation de la Commission

La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de **12 mois**.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé de réception de la demande de renouvellement complète : 02/12/2022 Date d'examen et d'adoption : 01/02/2023
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	IDEFIRIX 11 mg - Poudre pour solution à diluer pour perfusion Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 823 5 4) IDEFIRIX 11 mg - Poudre pour solution à diluer pour perfusion Flacon (verre) – Boîte de 2 flacons (CIP : 34009 550 823 6 1)
Exploitant	Laboratoire Hansa Biopharma
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25 août 2020 (renouvelée le 16 juillet 2021 et le 15 juillet 2022) AMM conditionnelle avec obligation de : – mise en place d'une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : résultats 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'implifidase avant la transplantation rénale : résultats 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'implifidase : résultats attendus en décembre 2025.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament orphelin (01/09/2020), ATU nominative (1 patient) 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	L04AA41 - Implifidase

IDEFIRIX 11 mg., 1er février 2023

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