



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 30 MARS 2022

imlifidase

IDEFIRIX 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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 devant 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale et ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé, la désimmunisation HLA visent à épurer le plasma d'un maximum d'anticorps anti-HLA afin de rendre la greffe possible.

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 vis à vis duquel le crossmatch est « acceptable ». Cela reste néanmoins très peu pratiqué du fait d'une efficacité modérée et transitoire.

Place du médicament

La spécialité IDEFIRIX (imlifidase) est un traitement de première intention dans la stratégie de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale. Conformément à l'indication de l'AMM, son usage est réservé aux patients ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé et 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 l'absence de données comparatives chez les patients éligibles à ces techniques expérimentales de désimmunisation, bien que de faible prévalence dans le cas de donneur décédé, la place de l'imlifidase par rapport à ces techniques devra se faire au regard du profil du patient et des données d'efficacité et de tolérance disponibles.

| | |
|--|---|
| Motif de l'examen | Inscription |
| Indication concernée | 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 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. |
| SMR | IMPORTANT |
| ASMR | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données d'efficacité sur la négativation du crossmatch en pré-greffe (n=17/19) et sur la survie du greffon (n=16/18) dans une étude de phase II ouverte (étude 06) d'une durée de 6 mois chez des patients hyperimmunisés en échec d'une désimmunisation ou non éligibles à une désimmunisation en raison du titre d'anticorps anti-HLA, – du besoin médical à disposer de spécialités efficaces et bien tolérées, et allégeant le parcours de soins et de vie du patient, dans un contexte où les protocoles de désimmunisation sont rarement proposés dans le cas de donneur décédé, du fait d'une efficacité modérée et transitoire, de leur lourdeur en termes d'organisation et du risque infectieux prolongé qu'ils entraînent, – des modalités d'administration de l'implifidase (une à deux injections sur un intervalle de 24h maximum) permettant une négativation rapide du crossmatch, <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance de l'implifidase dans la population de l'AMM et sur le maintien de la survie de la greffe à long terme au-delà de 6 mois, au regard des données cliniques issues d'études non comparatives d'une durée de 6 mois, de faibles effectifs (46 patients au total), ayant inclus une population de patients plus large que celle ciblée par l'AMM, avec des données de suivi intermédiaires à 3 ans pour un nombre limité de patients, – la prolongation de la durée d'ischémie froide en cas de donneur décédé, en raison du délai requis pour réaliser le crossmatch après l'administration d'implifidase, qui augmente le risque de retard de fonction du greffon par nécrose tubulaire aiguë, conduisant à une moindre survie du greffon. <p>La Commission considère que IDEFIRIX (implifidase), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique 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, et 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.</p> |
| ISP | IDEFIRIX (implifidase) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>La spécialité IDEFIRIX (implifidase) est un traitement de première intention dans la stratégie de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale. Conformément à l'indication de l'AMM, son usage est réservé aux patients ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé et 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.</p> <p>En l'absence de données comparatives chez les patients éligibles à ces techniques expérimentales de désimmunisation, bien que de faible prévalence dans le cas de donneur décédé, la place de l'implifidase par rapport à ces techniques devra se faire au regard du profil du patient et des données d'efficacité et de tolérance disponibles.</p> |
| Population cible | La population cible est évaluée au maximum à 2040 patients. |

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité IDEFIRIX (imlifidase) 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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. »

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 devraient être disponibles en décembre 2025.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir uniquement chez les « patients non éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation actuellement utilisées, soit :

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

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer cette demande d'inscription dans l'entièreté de l'AMM.

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 Dependand Cytotoxicity* », CDC) et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (« *Antibody Dependand 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), permettant ainsi la désimmunisation et la transplantation, 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. Une dose suffit pour une conversion du crossmatch chez la majorité des patients mais, 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 seul patient en 2019.

A noter qu'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM dans l'indication de la demande d'inscription déposée par le laboratoire a été évaluée par la Commission.

02 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. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être prescrit et supervisé par des médecins spécialistes expérimentés dans la gestion des traitements immunosuppresseurs et dans la prise en charge des patients immunisés en attente d'une transplantation rénale.

L'imlifidase est réservée exclusivement à un usage hospitalier.

Posologie

La dose est fonction du poids du patient (kg). La dose recommandée est de 0,25 mg/kg, administrée en une seule fois, de préférence dans les 24 heures précédant la transplantation. Une dose suffit pour une conversion du crossmatch chez la majorité des patients mais, au besoin, une seconde dose peut être administrée dans les 24 heures suivant la première.

Après traitement par l'imlifidase et avant la transplantation, la conversion du crossmatch, de positif à négatif, doit être confirmée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Une prémédication par des corticostéroïdes et des antihistaminiques doit être administrée conformément aux pratiques habituelles des centres de transplantation afin de réduire le risque de réactions à la perfusion.

Étant donné que les infections des voies respiratoires sont les infections les plus fréquentes chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie, une antibioprophylaxie per os ciblant les agents pathogènes des voies respiratoires doit être ajoutée à la prise en charge standard pendant 4 semaines (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les patients traités par l'imlifidase doivent également recevoir un traitement d'induction de déplétion des lymphocytes T, avec ou sans traitement de déplétion des lymphocytes B (voir rubrique 5.1 du RCP), c'est-à-dire que l'imlifidase ne dispense pas du traitement immunosuppresseur standard.

Populations particulières

Patients âgés

Les données sur l'utilisation chez les patients de plus de 65 ans sont limitées, mais rien n'indique qu'un ajustement de la dose est nécessaire chez ces patients.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de l'imlifidase chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'imlifidase chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse stricte après reconstitution et dilution.

La solution pour perfusion totalement diluée doit être administrée en totalité en 15 minutes en utilisant un perfuseur avec filtre en ligne stérile apyrogène à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 µm). Après administration, il est recommandé de rincer la ligne intraveineuse avec une solution injectable afin d'assurer l'administration de la dose complète. Ne conserver aucune fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue d'une réutilisation.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

04 BESOIN MEDICAL

► Transplantation rénale^{1,2,3,4,5} :

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

En 2020, 2 595 greffes rénales ont été réalisées en France et environ 8 619 patients étaient en liste d'attente active au 1^{er} janvier 2020 selon l'Agence de la biomédecine.

Le taux de survie du greffon rénal à 10 ans tous facteurs confondus (origine du donneur, âge du donneur et du receveur, statut immunitaire du receveur, etc.) est d'environ 59,8 %, plus élevé lorsque l'organe greffé est issu d'un donneur vivant par rapport à un organe issu d'un donneur décédé.

Attribution des greffons : score REIN

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

- 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
- L'ancienneté de l'inscription sur la liste nationale d'attente
- La durée de dialyse
- L'indicateur de facilité d'accès à la greffe
- 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 entre les lieux de prélèvement et de greffe

¹ 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

² 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

³ 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_d_e_la_biomedecine.pdf

⁴ Agence de la biomédecine : <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-dorganes-donnees-generales-et-methodes>

⁵ Guide du score REIN – Agence de la Biomédecine – 08/12/2020

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).

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 TR. 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, la réalisation d'un crossmatch en lymphocytotoxicité ou en cytométrie de flux est réalisé. Son principe est de vérifier l'absence de DSA dans le sérum du receveur (sérums récents 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 en lymphocytotoxicité sur lymphocyte T, 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 l'accès du patient à la greffe 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. Parmi ces patients hyperimmunisés, certains sont très fortement immunisés, et malgré les priorités et les programmes qui leur sont spécifiquement destinés pour augmenter leurs chances de recevoir des offres compatibles, ils peuvent rester sur les listes en attente sans jamais être greffés.

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.

► **Prise en charge actuelle des patients hyperimmunisés : protocoles de désimmunisation en transplantation rénale afin de rendre les patients immunisés admissibles à une transplantation**

Les protocoles de désimmunisation HLA visent à améliorer 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 limiter les risques de rejet hyperaigu.

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 vis à vis duquel le crossmatch est « acceptable ». Cela reste néanmoins très peu pratiqué du fait d'une efficacité modérée et transitoire.

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.

Actuellement, la désimmunisation repose sur des protocoles faisant appel à la plasmaphérèse et/ou à des médicaments utilisés hors AMM, protocoles non standardisés qui nécessitent plusieurs semaines de traitement et exposent à certains effets indésirables.

Par conséquent, dans la 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 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 besoin médical est actuellement :

- **partiellement couvert pour les patients éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation actuellement utilisées, mais qui ne concernent que de rares cas,**
- **non couvert pour les patients non éligibles à ces techniques.**

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments de désensibilisation efficaces, bien tolérés et permettant une amélioration du parcours de soins et de vie de ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les 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. Cette indication correspond au traitement des patients éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation actuellement utilisées (sous-population 1) et des patients non éligibles à ces techniques (sous-population 2).

05.1 Médicaments

A ce jour, il n'existe pas d'autre médicament ayant une AMM dans le traitement de désensibilisation chez les patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale.

5.1.1 Patients éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation

Le rituximab, le bortézomib, l'eculizumab, les immunoglobulines IV (Ig I.V.) sont utilisés hors AMM dans les protocoles de désimmunisation et recommandés selon avis d'experts pour une faible proportion de patients hyperimmunisés lorsque le greffon doit provenir d'un donneur décédé ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de IDEFIRIX (imlifidase).

5.1.2 Patients non éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation

Sans objet.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

5.2.1 Patients éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation

Les séances d'aphérèse (plasmaphérèse ou l'immunoabsorption) sont utilisées dans les protocoles de désimmunisation et recommandées (selon avis d'experts) ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de IDEFIRIX (imlifidase).

5.2.2 Patients non éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de IDEFIRIX (imlifidase) sont le rituximab, le bortézomib, l'eculizumab, les immunoglobulines IV (Ig I.V.) ainsi que les séances d'aphérèse (plasmaphérèse ou l'immunoabsorption) uniquement pour les patients éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation actuellement utilisées.

Il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents de IDEFIRIX (imlifidase) pour les patients non éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité IDEFIRIX (imlifidase) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|------------------------|---|
| | Oui / Non / En cours | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | En cours | - |
| Allemagne | Oui | Population de l'AMM |
| Pays-Bas | Oui | Population de l'AMM |
| Suède | Oui | Population de l'AMM |
| Finlande | Oui selon les hôpitaux | Population de l'AMM |
| Norvège | En cours | - |
| Espagne | En cours | - |
| Italie | En cours | - |
| Belgique | En cours | - |

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de IDEFIRIX (imlifidase) repose essentiellement sur :

- **Une étude clinique pivotale de phase II (15-HmedldeS-06) ouverte, non randomisée**, multicentrique ayant inclus **19 patients hyperimmunisés**, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de l'imlifidase pour obtenir une conversion des résultats du crossmatch (CXM) de positif à négatif en pré-greffe, permettant ainsi la transplantation.
- **Une étude de phase I/II (14-HmedldeS-04)** dite de support, ouverte, monocentrique ayant inclus **17 patients hyperimmunisés**, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'imlifidase pour éliminer les anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur (DSA) associés à un CXM positif chez les patients.
- **Une étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans (17-HmedldeS-14)**, portant sur **l'ensemble des 46 patients greffés** après un traitement par l'imlifidase dans le cadre des études HmedldeS-02, 03, 04 et 06. Seuls les résultats intermédiaires à 3 ans de suivi sont disponibles. A noter 3 analyses complémentaires en sous-groupes ont également été fournies.

Le laboratoire a également fourni les rapports d'étude de deux études de recherche de dose (13-HmedldeS-02 et 13-HmedldeS-03) dont les résultats ne seront pas détaillés du fait de leur objectif et du faible de nombre de patients inclus, ainsi que le rapport d'étude d'une étude rétrospective (17-HmedldeS-13) visant à recueillir des données complémentaires sur les patients des études 02 et 03 qui ne sera pas détaillée.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude 15-HmedIdeS-06

| | |
|---|--|
| Référence | Etude de phase II évaluant l'efficacité de l'implifidase pour désimmuniser, avant une transplantation rénale, les patients ayant un crossmatch (CXM) positif envers un greffon. Publication : Jordan SC <i>et al</i> Transplantation : August 2021 – Volume 105 – Issue 8 – p 1808-1817 ²⁸ ; Lonze BE <i>et al</i> Ann Surg 2018 ; 268 :488-496 |
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02790437 |
| Objectif principal de l'étude | Démontrer l'efficacité et la sécurité de l'implifidase dans l'élimination des DSA et la conversion d'un crossmatch positif en crossmatch négatif chez des patients hyperimmunisés en pré-greffe , permettant ainsi la transplantation. |
| Type de l'étude | Etude de phase II, multicentrique, non randomisée et non stratifiée, réalisée en ouvert. |
| Date et durée de l'étude | Dates de recrutement : 30 septembre 2016 – 3 juillet 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : non spécifiée Date du rapport clinique de l'étude : 29 novembre 2018 Etude conduite dans 5 centres dans 3 pays ⁶ (dont 1 centre en France ayant inclus 3 patients) |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes âgés de 18 à 70 ans - Patients sur liste d'attente pour une greffe de rein ; en échec d'une désimmunisation ou non éligibles à une désimmunisation en raison du titre de DSA. - Patients ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur vivant ou décédé (en lymphocytotoxicité ou en cytométrie en flux). - Critères d'inclusion supplémentaires pour les patients en Suède : <ol style="list-style-type: none"> a. Remplir les critères du programme STAMP (<i>Scandinavian Transplant Acceptable Mismatch program</i>) : <ul style="list-style-type: none"> - Être sur liste d'attente de transplantation depuis >1 an - Présence d'anticorps HLA avec cPRA ≥80% en phase cellulaire (lymphocytotoxicité) ou en phase solide - Statut HLA confirmé par deux échantillons consécutifs sur une période de plus de 3 mois - Réactivité prouvée contre les antigènes HLA de classe I et/ou II - Dernier échantillon testé prélevé moins de 3 mois avant l'acceptation b. Dans le cas de patients avec un donneur vivant, les conditions du programme STEP (<i>Scandinavian Transplant Kidney Exchange Program</i>) devaient être remplies : <ul style="list-style-type: none"> - Receveur avec des DSA - Crossmatch positif entre le donneur et le receveur - Critères d'inclusion supplémentaires pour les patients en France : présence de DSA et MFI ≥3000 - Patients avec donneur vivant ou décédé (les greffons issus de donneurs décédés n'étaient pas autorisés en France) avec un crossmatch positif. |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de traitement par l'implifidase - Antécédent de traitement par IVIg à doses élevées (2 g/kg) dans les 28 jours précédant le traitement par l'implifidase - Femmes enceintes ou allaitantes - Absence de contraception efficace - Infections : HIV, hépatites B ou C, tuberculose, CMV, EBV - Paramètres biologiques anormaux (avis de l'investigateur) |

⁶ Etats-Unis, France et Suède.

| | |
|---|---|
| | <p>- Pathologies nécessitant un traitement et une surveillance particulière (par ex. insuffisance cardiaque, pathologie coronarienne ou pulmonaire), antécédents d'événements thrombotiques majeurs, pathologie vasculaire périphérique.</p> |
| Schéma de l'étude | <p><i>IdeS : imlifidase, Tx : transplantation, IVIg : immunoglobuline polyvalente, Anti-CD20 : rituximab</i></p> <p>Après la perfusion d'imlifidase, les patients devaient être greffés dès que possible après l'obtention d'un CXM négatif (sauf pour le centre de Cedars-Sinai, où pour des raisons techniques, la décision de greffer était prise en fonction des titres de DSA).</p> |
| Traitements étudiés | <p>L'imlifidase était administrée en perfusion IV pendant au moins 15 minutes à la dose de 0,25 mg/kg. Une dose supplémentaire pouvait être administrée dans les deux jours suivant la première perfusion si le crossmatch n'était pas négatif.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prémédication : Avant chaque perfusion d'imlifidase, les patients recevaient des glucocorticoïdes (méthylprednisolone, 250 mg IV) et des antihistaminiques (loratadine 10 mg per os ou l'équivalent). - Prophylaxie anti-infectieuse : Tous les patients recevaient des antibiotiques ou des sulfonamides en prophylaxie au moment de la perfusion d'imlifidase et jusqu'à ce que les IgG sériques soient revenues à la normale. - IVIg et rituximab : Après la perfusion d'imlifidase, et respectivement à J7 et J9, les patients recevaient une immunoglobuline polyvalente (IVIg solution à 10 %, 2g/kg), et du rituximab (anti-CD20). Si l'investigateur le jugeait nécessaire, la dose d'IVIg pouvait être administrée en deux fois à J6 et J8. -Thérapie d'induction : Une thérapie d'induction pouvait être instaurée si indiquée. Les centres pouvaient utiliser des immunoglobulines de cheval anti-thymocytes humains (ATGAM) ou l'alemtuzumab. - Immunosuppresseurs : Des immunosuppresseurs pouvaient être utilisés selon la pratique des centres. |
| Critère de jugement principal | Taux de patients ayant une conversion du CXM, de positif à négatif, 24 heures après la perfusion d'imlifidase |
| Critères de jugement secondaires | <p>Critères non hiérarchisés, exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Titres de DSA - Délai pour négativer le CDC CXM (non applicable en France) - Délai pour négativer le FACS CXM - Tolérance : effets indésirables, paramètres biologiques, signes vitaux, ECG) - Fonction rénale - Propriétés pharmacocinétiques jusqu'à J14 - Propriétés pharmacodynamiques jusqu'à J180 - Immunogénicité (anticorps anti imlifidase) |
| Taille de l'échantillon | Absence de calcul de la taille de l'échantillon. En raison du critère de jugement principal de l'étude, un effectif de 15 à 20 patients a été considéré comme suffisant pour atteindre les objectifs de l'étude. |
| Méthode d'analyse des résultats | L'analyse principale a été réalisée sur la population per protocol. |

| | |
|--|---|
| | <p>Le principal critère d'efficacité était la négativation du CXM dans les 24 heures suivant l'administration de l'implifidase.</p> <p>Les résultats des tests CXM ont été présentés sous forme de tableaux : avant et après l'administration de l'implifidase et à chaque temps d'évaluation.</p> <p>La réponse globale (séroconversion du CXM) pour chaque patient a été présentée sous forme de tableaux, de même que les résultats des critères secondaires.</p> <p>Population d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance : ensemble des patients qui ont reçu de l'implifidase quelle que soit la dose. - Population FAS : ensemble des patients de la population de tolérance qui ont des données d'efficacité après l'administration de l'implifidase. La population FAS est la population d'analyse de l'efficacité. - Population per protocole : ensemble des patients de la population de tolérance qui ont au moins une donnée d'efficacité. Les patients avec une ou plus déviations majeures sont exclus. Les analyses de PK et de PD sont effectuées sur la population per protocole. |
| Principaux amendements au protocole | <p>Le protocole a été amendé 9 fois pendant l'étude.</p> <p>Amendement 4.3 (10 janvier 2017) concernant la France uniquement : la possibilité de greffer des organes de donneurs décédés a été retirée pour la France qui n'a pu commencer à inclure des patients que lorsque le Comité de surveillance a autorisé la greffe d'organes issus de donneurs vivants.</p> |

Résultats :

► Effectifs

Au total, 19 patients ont été inclus dans l'étude.

Trois patients (15,8%) ont arrêté précocement l'étude (en raison d'un événement indésirable de réaction allergique liée à la perfusion n=1, décision du patient n=1 et autre raison n=1).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Une majorité d'hommes a été inclus (n=13 ; 68%) ; l'âge médian a été de 40 ans (min-max : 20 ; 64) et l'IMC médian était de 24,3 kg/m².

Caractéristiques des anticorps à l'inclusion :

Tous les patients avaient au moins un test crossmatch positif à l'inclusion en pré-dose envers le donneur disponible (cf Tableau 1 par type de test : cytométrie de flux (*FACS : Fluorescence-activated cell sorting*) ou lymphocytotoxicité dépendante du complément (*CDC : complement dependent cytotoxicity*) en présence de lymphocytes B ou T ou *virtual crossmatch* (vXM)).

Tableau 1. Résultats des crossmatches pré-dose par type de test, population FAS

| Réponse | FACS-B N=19 n (%) | FACS-T N=19 n (%) | CDC-B N=19 n (%) | CDC-T N=19 n (%) | vXM N=19 n (%) |
|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| Positive | 18 (94,7%) | 7 (36,8%) | 8 (42,1%) | 2 (10,5%) | 5 (26,3%) |
| Négative | 0 | 12 (63,2%) | 2 (10,5%) | 11 (57,9%) | 0 |
| Non déterminée | 1 (5,3%) | 0 | 9 (47,4%) | 6 (31,6%) | 14 (73,7%) |

La plupart des patients étaient très immunisés, avec une cPRA⁷ (*calculated Panel reactive antibodies*) > 80 %. Au seuil de 2000 MFI, 16 patients avaient un cPRA > 80 %, 13 patients un cPRA > 95 % et 11 patients un cPRA de 100 %.

A l'inclusion, tous les patients avaient des anticorps HLA positifs (définis comme des anticorps SAB-HLA > 3 000 MFI).

Le MFI médian était encore >3 000 pour 10 patients après une dilution x10, et encore > 3 000 pour 3 patients après une dilution x100.

Après une dilution x100, des valeurs maximales > 3 000 MFI ont été observées pour 14 des patients et pour 9 de ces patients, les valeurs maximales étaient >17 000 MFI.

Informations du donneur :

Parmi les 18 patients transplantés, 13 ont reçu un rein d'un donneur décédé (dont le temps d'ischémie froide était de 9 à 46 heures) et 5 patients ont reçu un rein d'un donneur vivant.

Pour deux patients, le groupe sanguin du receveur n'était pas identique au groupe sanguin du donneur ; cependant, toutes les greffes étaient ABO compatibles.

► **Antécédents médicaux**

Pathologies rénales :

Parmi les 19 patients inclus, 17 patients (89,5%) avaient eu une ou plusieurs transplantations rénales (2 patients 3 transplantations, 6 patients 2 transplantations et 9 patients 1 transplantation).

La durée de la dialyse après ces transplantations variait de 244 à 6906 jours. Deux patients sur les 17 ayant déjà été greffés n'étaient pas sous dialyse depuis la dernière transplantation. Les 2 patients qui n'avaient jamais été greffés étaient sous dialyse depuis 274 et 8172 jours.

Antécédents de désimmunisation

Au total, 5 patients (26,3%) ont eu au moins une tentative de désimmunisation réalisée entre 2 et 52 mois avant l'inclusion : IVIg et rituximab (3 patients), IVIg et tocilizumab (1 patient) et tocilizumab seul (1 patient).

Des valeurs historiques de cPRA maximale étaient disponibles pour 16 patients : celles-ci étaient > 80 % pour tous les patients, et 7 patients avaient une valeur historique maximale de 100 %.

► **Traitements concomitants**

Prémédication :

Sur les 19 patients, 15 (78,9 %) ont reçu 250 mg de méthylprednisolone IV, 18 (94,7 %) ont reçu 10 mg de loratadine et 1 patient a reçu 5 mg IV dexchlorphéniramine IV comme prémédication selon le protocole.

IVIg and rituximab

Après le traitement par imlifidase, 17 patients (89,5 %) ont reçu des IgIV et 12 patients (63,2 %) ont reçu du rituximab selon le protocole. Un patient n'a pas reçu de rituximab en raison d'un rejet aigu humoral, et un patient n'a reçu ni IVIg ni rituximab en raison d'un EI grave.

Médicaments anti-rejet

La moitié des patients transplantés (45 épisodes pour 9 patients) ont été traités pour un rejet de greffe à une ou plusieurs reprises entre le 4^e et le 142^e jour après la transplantation.

Les traitements les plus fréquemment utilisés étaient les immunoglobulines (12 événements pour 4 patients), les immunosuppresseurs sélectifs (11 événements chez 3 patients), le PLEX (9 événements chez 6 patients) et les glucocorticoïdes (5 événements chez 5 patients).

► **Traitement administré**

Tous les patients inclus (n=19) ont reçu l'imlifidase :

- 15 patients ont reçu une dose de 0,25 mg/kg,
- 3 patients ont reçu 2 doses de 0,25 mg/kg, à 12 à 13 heures d'intervalle,

⁷ Le cPRA est une mesure utilisée dans les études cliniques internationales. Le cPRA est remplacé par le TGI en France depuis 2009. Le TGI tient compte du groupe sanguin ce qui n'est pas le cas du cPRA. Des valeurs de cPRA élevées indiquent des valeurs de TGI également élevées.

- et un patient a reçu une dose de 0,058 mg/kg, soit moins de 25 % de la dose prévue en raison d'une réaction liée à la perfusion qui a entraîné le retrait de l'étude.

► Critère de jugement principal : taux de négativation du CXM dans les 24 heures suivant l'administration

Au sein de la population FAS (n = 19), **17 patients (89,5%) ont été convertis d'un CXM positif à un CXM négatif.**

Concernant les 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 limite et interprété comme non significatif sur le plan clinique. Il a été décidé de transplanter ce patient.
- un patient a reçu moins de 25 % de la dose prévue en raison d'une réaction à la perfusion ayant entraîné son retrait de l'étude).

Au total, 18 patients ont ainsi pu être transplantés.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Evolution des DSA (*Donor specific antibodies*) :

Sur les 18 patients pour lesquels des données HLA étaient disponibles et qui ont été transplantés, 17 patients avaient au moins 1 DSA >3000 MFI avant l'implifidase.

Après l'administration de l'implifidase, les titres de DSA ont rapidement diminué et étaient < 3000 MFI : 2 heures après l'administration pour 11 patients, 6 heures après pour 4 patients, 48 heures après pour un patient, 96 heures après pour un patient et 90 jours après pour un patient.

Ils ont recommencé à augmenter entre le 3^e et le 14^e jour après l'administration de l'implifidase.

A la fin de l'étude (soit à J180, ou J120 et J64 pour 2 patients sans données à J180), ils étaient <3000 MFI pour 11 des 18 patients transplantés (61%) ; >3000 MFI mais inférieurs à leur titre avant l'administration de l'implifidase pour 6 patients ; enfin un patient a eu un titre de DSA supérieur au niveau pré-dose à partir de J21 et jusqu'à la fin de l'étude.

Délai de négativation du CXM

Le délai de négativation du CXM n'a pas pu être évalué du fait de nombreuses données manquantes.

Fonction rénale à 6 mois post-dose

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

- **2 des 18 patients greffés (11,1%) avaient perdu leur greffon (non fonctionnel)**, l'un à J128 et l'autre à J77, et sont retournés en dialyse. A noter qu'un total de 10 patients avaient présenté au moins 1 épisode de rejet à 6 mois.
- **16 des 19 patients inclus dans l'étude (84,2%) avaient un rein fonctionnel et n'étaient plus sous dialyse.**

Parmi les 16 patients ayant un greffon fonctionnel à 6 mois :

- Concernant la créatininémie : 4 avaient des taux dans la fourchette normale, 9 un taux <200 µmol/l généralement considéré comme acceptable chez les patients ayant subi une transplantation rénale et 2 avaient une créatininémie >200 µmol/l. La valeur était manquante pour un patient.
- Concernant le DFG : 4 patients avaient un DFG >60 ml/min/1,73 m², 11 patients un DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73 m², et 1 patient un DFG <30 ml/min/1,73 m². La protéinurie était négative pour 4 patients et positive pour 9 patients au 6^e mois.

Pour 12 patients, le greffon a commencé à produire de l'urine (>1000 ml/24 heures) 24 heures (11 patients) ou 48 heures (un patient) après la transplantation. **Un retard de reprise de fonction du greffon a été observé chez 8 des 18 patients greffés.** Parmi eux, 7 patients ont été en dialyse pendant une période comprise entre 8 et 29 jours.

7.1.2 Etude 14-HmedIdeS-04

L'efficacité et la tolérance de l'implifidase administrée 4 à 6 heures avant la transplantation rénale chez des patients hyperimmunisés et en attente d'une transplantation rénale **de donneur vivant ou décédé** ont été évaluées dans une étude dite « de support » de phase I/II (Etude 14-HmedIdeS-04), **monocentrique (Etats-Unis), ouverte, non comparative** (dates de recrutement : 16 juin 2015 – 3 juin 2017).

► Méthode

Critères de sélection

Les critères d'inclusion comprenaient notamment :

- patients âgés de 18 à 70 ans **ayant subi des tentatives de désimmunisation**,
- insuffisance rénale au stade terminal et sur liste d'attente de transplantation (UNOS),
- sans contre-indication connue à l'implifidase ou aux traitements concomitants (IVIg, rituximab, plasmaphérese),
- **une cPRA > 50% sur 3 prélèvements consécutifs, patient hyperimmunisé et candidat à une transplantation après désimmunisation.**
- Au moment de la transplantation : **avoir des DSA ou un cross-match positif envers un donneur HLA incompatible.**
- les patients devaient être vaccinés avant la transplantation contre *S. pneumoniae* et *N. meningitidis*.

Les critères de non-inclusion comportaient l'administration d'IVIg 7 jours avant l'administration prévue de l'implifidase (4 semaines dans l'amendement Ame 16803), les **greffes d'organes issues de donneurs à critères élargis ou de donneurs vivants**, et les patients vaccinés de moins de 2 mois avec des vaccins à base de vaccins vivants atténués et les patients ayant une pathologie cardiaque ou thrombotique.

Traitements reçus

En plus du protocole immunosuppresseur standard post-transplantation, l'implifidase était administrée en perfusion IV pendant au moins 15 minutes à la dose de 0,24 mg/kg, 4 à 6 heures avant la transplantation.

Des prémédications à base de méthylprednisolone, de paracétamol et de diphenhydramine ont été administrées aux patients à titre préventif pour minimiser le risque de réactions liées à la perfusion. Les sujets ont reçu des antibiotiques prophylactiques le jour de l'administration de l'implifidase et ont reçu de l'alemtuzumab à J4. Quelle que soit la sérologie CMV, les patients recevaient du ganciclovir pendant l'hospitalisation et du valganciclovir après leur sortie. Une prophylaxie antifongique était instaurée pendant 1 mois.

En plus du protocole immunosuppresseur standard post-transplantation, l'implifidase était administrée en perfusion IV pendant au moins 15 minutes à la dose de 0,24 mg/kg, 4 à 6 heures avant la transplantation. Les patients recevaient des antibiotiques en prophylaxie (ciprofloxacine) ainsi qu'une prophylaxie anti-virale pendant 6 mois selon le statut CMV. Une prophylaxie antifongique était administrée pendant 1 mois et une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* pendant 12 mois.

Une forte dose d'IVIg (2g/2kg) a été administrée à J14 et J21 ou à J7 et J14 après la transplantation. La durée totale du suivi a été de 6 mois.

Critères de jugement

Plusieurs critères de jugement principaux ont été définis :

- Le nombre et les titres des DSA avant et après la transplantation.
- L'incidence du rejet aigu.
- La fonction rénale (créatininémie, DFG, protéinurie).
- La tolérance (EI, biologie, signes vitaux, ECG).

Les critères de jugement secondaires incluaient l'évaluation des biopsies rénales conformes au protocole à la fin de l'étude et le marquage C4d.

A noter que les analyses de crossmatch post-dose n'étaient pas effectuées pour vérifier sa négativation après l'administration d'implifidase. Ainsi, tous les patients inclus dans l'étude (n=17) ont été transplantés.

► Résultats

Sur les 27 patients sélectionnés, 17 patients ont été inclus et traités avec une dose unique de 0,24 mg/kg d'implifidase. Le protocole initial comportait pendant le screening un dosage des anticorps anti-implifidase (ADA) en IgE et IgG. Ce dosage étant complexe, pour 10 patients les résultats n'ont pas été disponibles dans un intervalle de temps compatible avec l'inclusion et la transplantation. Dans les versions ultérieures du protocole et les études suivantes, le dosage des ADA a été supprimé.

Sur ces 17 patients, 15 (88,2%) ont terminé l'étude et ont eu une évaluation à 6 mois. Un patient est sorti prématurément de l'étude et un patient a été perdu de vue.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS, n = 17) :

A l'inclusion, l'âge médian des patients a été de 41 ans (min : 20 ; max : 63). Il s'agissait de 9 femmes (53%) et 8 hommes (47%), avec un IMC médian de 24,3 kg/m².

Parmi les antécédents médicaux notables, 11 patients avaient déjà reçu une transplantation rénale, dont deux avaient reçu deux transplantations rénales.

Caractéristiques des anticorps à l'inclusion :

Les patients avaient entre 1 et 12 anticorps anti HLA (DSA) en pré-dose, et 15 des 17 patients (88%) avaient entre 1 et 5 DSA > 2000 MFI.

Sur les 17 patients inclus, 14 patients (82%) avaient un crossmatch positif en pré-dose : 6 avaient un cross-match positif à la fois sur les lymphocytes B et T et 8 patients avaient un cross-match positif sur les lymphocytes B seulement (test FCXM).

Au seuil de 2000 MFI, tous les patients avaient un cPRA > 80 % à l'inclusion. Au seuil de 3000 MFI, seul un patient avait un cPRA < 80 %.

→ Co-critères de jugement principaux

- Evolution des MFI des DSA

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

Trente jours après le traitement et la transplantation, les valeurs MFI des DSA avaient augmenté chez tous les patients.

A 3 mois, les MFI étaient disponibles pour 14 patients. Pour 7 des 14 patients, les DSA étaient restées < 2000 MFI sur cette période.

A la fin de l'étude, soit 6 mois post-traitement et post-transplantation, les MFI étaient disponibles pour 11 patients. Pour 7 des 11 patients, les DSA étaient restées < 2000 MFI sur cette période.

- Rejets d'allogreffe

Un patient (n=1/17 ; 5,9 %) a connu un rejet hyperaigu humoral avec perte de greffon, considéré comme étant médié par des IgM et/ou des IgA. Aucune IgG intacte n'a été détectée au moment du rejet.

Ainsi, 16 des 17 patients greffés (94,1%) avaient un greffon rénal fonctionnel à 6 mois.

- Fonction rénale

La créatinine sérique moyenne a diminué au cours de la période d'étude, passant de plus de 900 mmol/L avant la transplantation à moins de 200 mmol/L 3 semaines après la transplantation, bien qu'avec une grande variation (54-532 mmol/L). Le DFGe moyen était ainsi de 49 mL/min/1,73 m² après 3 semaines, avec une grande variation interindividuelle (10-157 mg/mL/1,73 m²).

A la fin de l'étude de 6 mois, parmi les 16 patients ayant un greffon rénal fonctionnel :

- 9 patients (56%) avaient un DFGe >60 mL/min/1,73 m²,

- 6 patients (38%) un DFGe entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²,
- et 1 seul (6%) un DFGe < 30 mL/min/1,73 m².

Ainsi, 15 des 17 patients transplantés (88,2%) avaient un greffon rénal fonctionnel avec un DFGe > 30 ml/min/1,73 m² à 6 mois.

- Reprise de la fonction rénale

Parmi les 17 patients transplantés, 11 (65%) ont connu un retard de fonction du greffon de durée variable avec dialyse concomitante. Cependant, tous les greffons (à l'exception d'un seul ayant connu un rejet hyperaigu humoral) ont connu une reprise de fonction rénale à 6 mois.

- AMR (Antibody mediated rejections)

Un patient (6%) a connu une AMR/CMR aiguë/active avec des reins fonctionnels lors de la biopsie protocolaire effectuée 5 mois après la transplantation.

→ Critères de jugement secondaires

- Biopsies

Tous les patients sauf un avaient un rein fonctionnel à la fin de l'étude.

Un patient (6 %) a présenté un AMR aigu/actif confirmé par biopsie, 1 patient (6 %) a été diagnostiqué comme ayant un AMR chronique, et un patient a montré des signes d'AMR infraclinique d'après l'analyse de la biopsie, la fonction rénale et la présence de DSA.

- Marquage C4d

D'après les biopsies, aucun patient n'a présenté de marquage de C4d.

7.1.3 Etude observationnelle de suivi 17-HmedIdeS-14

7.1.3.1 Méthode

Un total de **46 patients préalablement transplantés après l'administration d'implifidase dans le cadre des études 17-HmedIdeS-02, 03, 04 ou 06** ont été inclus de façon prospective dans une **étude observationnelle de suivi à long terme sur 5 ans (17-HmedIdeS-14)**.

Cette étude a été conduite dans 6 centres, dont 1 en France (Necker).

Seuls les résultats intermédiaires à 3 ans de suivi sont disponibles à la date de *cut-off* du 05/02/2021.

Cette étude de suivi a inclus à la fois les patients avec un crossmatch positif et ceux avec un crossmatch négatif avant traitement par implifidase.

Le critère de jugement principal était la survie du greffon, évaluée comme le temps depuis la transplantation jusqu'à la perte du greffon. Celle-ci était évaluée à 1, 2, 3, et 5 ans après la première administration d'implifidase. La perte du greffon était définie comme étant le recours à la dialyse pour au moins 6 semaines, la re transplantation, ou la résection du greffon.

Les critères de jugement secondaires comprenaient les résultats cliniques à long terme avec notamment la survie globale du patient, la fonction rénale et le nombre d'épisodes de rejet (selon la classification Banff 2017).

► **Caractéristiques des patients transplantés (n=46)**

Au total, 46 patients âgés de 20 à 73 ans ont été transplantés après administration d'implifidase au cours des études 17-HmedIdeS-02, 03, 04 ou 06, sept depuis un donneur vivant et 39 depuis un donneur décédé). Tous avaient une insuffisance rénale terminale (IRT) et étaient dialysés (médiane : 4,9 ans), 21 femmes (46 %) et 25 hommes (54 %).

Parmi eux, tous les patients étaient immunisés, 41 (89 %) étaient hyperimmunisés (cPRA \geq 80 %), dont 33 (72 %) avaient un cPRA \geq 95 %. Parmi eux, près de 70% avaient au moins un antécédent de transplantation.

Trente-huit des 46 patients transplantés ont été considérés par l'investigateur comme étant très peu susceptibles d'avoir été transplantés sans traitement à l'implifidase (HUT : « *highly unlikely to be transplanted* »), sur la base du cPRA, de la présence de DSA et de crossmatch, et des antécédents de transplantations échouées.

83% des patients transplantés (n=38/46) avaient eu au moins une valeur MFI pré-dose pour les DSA \geq 3000, considéré comme une contre-indication à la transplantation avec ce donneur spécifique dans la plupart des centres de transplantation.

La médiane du cPRA, qui compare le profil d'anticorps HLA inacceptable d'un patient à celui de >12 000 donneurs américains, était de 99,53 % (valeur seuil de 2 000 MFI) parmi les 38 patients HUT, 22 patients ayant un cPRA > 99,00 % et 10 patients ayant un cPRA \geq 99,95 %.

Conversion du crossmatch

Au total, parmi les 46 patients traités par implifidase puis transplantés :

- 39 (85%) avaient un crossmatch positif avant le traitement,
- et 7 (15%) avaient un crossmatch négatif avant traitement (**situation hors AMM**), 4 issus de l'étude 03 et 3 de l'étude 04.

A noter que dans l'étude 04 (n=14 patients), la conversion de crossmatch (CXM) n'était post-dose n'ont pas été évaluées. **Ainsi, sur les 46 patients transplantés, les données du crossmatch post-dose n'étaient disponibles que pour 25 patients.**

Sur les 25 patients présentant à la fois un crossmatch positif pré-dose et des données post-dose, 24 patients (96%) ont été convertis d'un CXM positif à un CXM négatif. Le patient restant présentait un crossmatch à la limite du positif mais a néanmoins été transplanté.

Concernant l'élimination des DSA, un DSA > 2 000 MFI pré-dose a été rapporté pour 43/46 (93%) patients transplantés. Pour 38 de ces 43 sujets (88 %), le DSA était < 2 000 MFI 24 heures après l'administration.

Survie du greffon et survie globale à 6 mois

Les 46 patients étaient tous en vie à 6 mois de la greffe, avec un taux de survie du greffon rénal de 93 % (au cours des études sources, 3 patients ont perdu leur greffon provenant de 3 donneurs décédés).

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 à 6 mois (et 36% ayant un DFGe \geq 60 ml/min/1,73 m²).

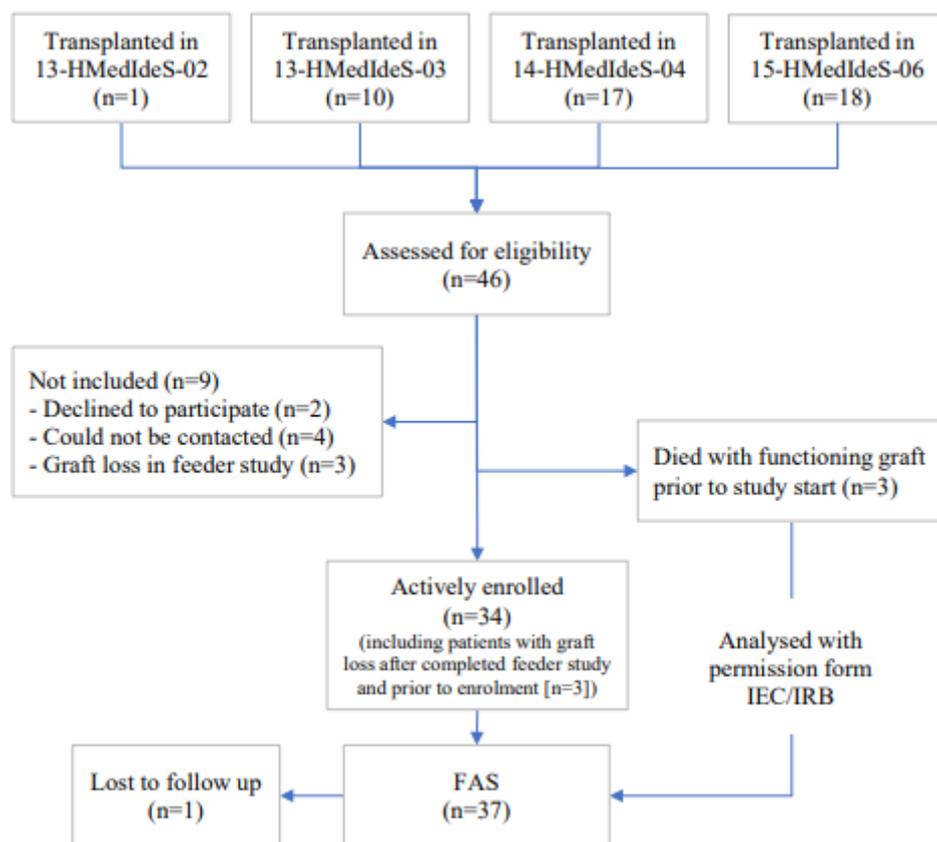
► Patients inclus dans l'étude

Au total 46 patients ont été traités et transplantés dans les études 17-HmedIdeS-02, 03, 04 et 06 :

- **37 patients (80,4%) ont été inclus dans cette étude de suivi**, constituant la population FAS de l'étude (cf. Figure 1),
- 9 patients n'ont pas été inclus, dont 3 qui avaient perdu leur greffon au cours de l'étude antérieure (1 au cours de l'étude 17-HmedIdeS-06 et 2 au cours de l'étude 17-HmedIdeS-04), 4 patients qu'il n'a pas été possible de contacter et 2 qui avaient un rein fonctionnel mais ont refusé de participer à l'étude.

A noter que la population d'analyse FAS incluait 3 patients avec une greffon fonctionnel qui sont décédés postérieurement à la fin de l'étude dont ils étaient issus mais avant l'inclusion dans cette étude observationnelle. (cf. Figure 1)

Figure 1. Flow chart des patients - étude 14 (analyse intermédiaire à la date de *cut-off* du 05/02/2021)



A la date de l'analyse intermédiaire :

- la majorité des patients (n=27, soit 73% des patients inclus dans l'étude et 58,7% des patients transplantés) avait été suivie jusqu'à 3 ans,
- et une minorité jusqu'à 5 ans (n=7, soit 18,9% des patients inclus dans l'étude et 15,2% des patients transplantés).

7.1.3.2 Résultats à 3 ans dans la population FAS (n = 37)

Parmi les 37 patients inclus, à la date de l'analyse intermédiaire :

- la majorité (n=25/37, 68 %) était encore dans l'étude,
- 6 patients (16,2%) avaient terminé l'étude,
- 6 patients (16,2%) étaient sortis prématurément de l'étude de suivi :
 - o 3 patients (8,1%) en raison de la perte du greffe entre 2 et 3 ans post-greffe.
 - o 3 patients (8,1%) décédés entre la fin des études sources et l'inclusion dans l'étude de suivi (entre 6 mois et 1 an post-greffe). Ces 3 patients avaient un greffe fonctionnel au moment de leur décès.

► Critère de jugement principal : survie du greffon

Entre l'inclusion dans l'étude 14 et le gel de la base des données du 5 février 2021, 3 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 (cf. Tableau 2).

A la date de *cut-off*, la survie du greffon (censurée pour les décès) à 3 ans était donc de 90% dans la population évaluée à 3 ans de suivi (n=28/31 patients).

Tableau 2. Survie du greffon (décès censurés) par période de suivi, étude sources + étude de suivi, population FAS, N = 37¹

| | 6 mois N=46 ² | 6 mois-1 an N=36 | 1-2 ans N=33 | 2-3 ans N=31 | 3-5 ans N=7 |
|------------|-----------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Oui | 43 (93) | 36 (100) | 33 (100) | 28 (90) | 7 (100) |
| Non | 3 (7) | 0 | 0 | 3 (10) | 0 |

¹ au sein de la population FAS (37 patients), un patient a été perdu de vue et ne contribue pas à l'évaluation

² ensemble des patients potentiellement éligibles à l'étude 14

► Critères de jugement secondaires exploratoires

- Survie globale

Trois décès sont survenus au cours de l'étude de suivi, entre le 6^{ème} mois et un an après la transplantation. Ces 3 patients avaient un greffon fonctionnel au moment de leur décès. Aucun décès n'était d'origine rénale (un arrêt circulatoire, une bactériémie à *Pseudomonas* et un cas sans raison connue).

- Fonction rénale

A la fin des études sources (à 6 mois), 29 patients sur les 33 (88%) avec un rein fonctionnel et pour lesquels une évaluation du DFG étaient disponibles, avaient un DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m². Parmi eux, 18 patients (55%) avaient un DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m², 11 (33%) un DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² et 4 patients (12 %) avaient un DFG < 30 ml/min/1,73 m².

- Episodes de rejet

Trois des 30 patients (10%) ayant eu des visites pendant cette étude de suivi ont signalé des épisodes de rejet du greffon. Les 3 épisodes sont survenus environ 9, 18 et 24 mois après la transplantation et des biopsies ont été prélevées au moment de leur survenue.

Sur la base des critères de Banff, seul l'épisode de rejet survenu à 9 mois a été considéré comme un rejet humoral (*AMR : antibody-mediated rejection*).

Au cours de l'étude, 1 seul patient a reçu des médicaments pour traiter le rejet du greffon (une dose d'IVIg suivie d'une dose de tocilizumab) environ 24 mois après la transplantation.

- Rebond des DSA

Le rebond des DSA était défini comme toute réapparition d'un DSA $\geq 2\ 000$ MFI à tout moment de l'étude, c'est-à-dire de 6 mois à 5 ans après le traitement par imlifidase.

A 6 mois de l'administration d'imlifidase, parmi les 28 patients ayant eu une analyse de DSA, 17 (61%) avaient au moins un DSA $\geq 2\ 000$ MFI. A 3 ans, parmi les 22 patients analysés, la majorité (n=17/22, 77%) présentait des DSA $< 2\ 000$ MFI.

Le rebond ou la disparition des DSA $\geq 2\ 000$ MFI pendant l'étude a été analysé chez les patients avec des données pré-imlifidase et/ou des données à 6 mois à la fin des études sources. Six des 17 patients (35 %) ayant un DSA $\geq 2\ 000$ MFI à 6 mois ont montré une réduction de tous les DSA $< 2\ 000$ MFI à 3 ans.

Tableau 3. Critères de jugement secondaires (population FAS, N = 37¹)

| Survie globale | | | | | |
|---|-----------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | 6 mois N=46 ² | 6 mois-1 an N=36 | 1-2 ans N=33 | 2-3 ans N=31 | 3-5 ans N=7 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Oui | 46 (100) | 33 (91) | 33 (100) | 31 (100) | 7 (100) |
| Non | 0 | 3 (9) | 0 | 0 | 0 |
| Fonction rénale (DFG, ml/min/1,73 m²) | | | | | |
| | 6 mois | 1 an | 2 ans | 3 ans | 5 ans |

| | n=33 | n=26 | n=27 | n=27 | n=7 |
|--|----------------|-------------|---------------|---------------|--------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| <30 | 4 (12) | 1 (4) | 1 (4) | 3 (11) | 1 (14) |
| 30-59 | 18 (55) | 16 (61) | 17 (63) | 14 (52) | 4 (57) |
| 60-90 | 11 (33) | 9 (35) | 9 (33) | 10 (37) | 2 (29) |
| Occurrence de tout DSA ≥ 2 000 MFI par an | | | | | |
| | 6 mois n=28 | 1 an n=6 | 2 ans n=13 | 3 ans n=22 | 5 ans n=6 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| < 2 000 | 11 (39) | 4 (67) | 7 (54) | 17 (77) | 3 (50) |
| ≥ 2 000 | 17 (61) | 2 (33) | 6 (46) | 5 (23) | 3 (50) |

¹ au sein de la population FAS (37 patients), un patient a été perdu de vue et ne contribue pas à l'évaluation

² ensemble des patients potentiellement éligibles à l'étude 14

n = nombre de patients avec des données

7.1.3.3 Analyses complémentaires à 3 ans

7.1.3.3.1 Analyse dans le sous-groupe de patients de l'étude source 06, avec un greffon issu d'un donneur décédé et un CXM positif avant traitement (n=13)

Une analyse post-hoc, non prévue au protocole, a été réalisée dans 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 (**population correspondant à l'AMM**), au gel de la base des données du 5 février 2021.

Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 4. Caractéristiques cliniques et démographiques des patients CMX+/ DD issus de l'étude 06 à l'inclusion.

| | CMX+/ DD (n=13) |
|---|--------------------|
| Age (ans), moyenne (ET) | 42,1 (10,9) |
| Femmes, n (%) | 4 (31) |
| Durée de la dialyse avant transplantation (années) ; moyenne (ET) | 6,7 (5,4) |
| cPRA (%) | 99,95 |
| DSA avant traitement (MFI) | 13009 |
| DSA avant transplantation | 1518 |
| Retard dans la fonction du greffon (DGF) ; n (%) | 6 (46) |
| Durée DGF (jours), médiane | 25 |

Dans ce sous-groupe de patients, la **survie du greffon à 3 ans était de 85%** (selon l'analyse de Kaplan-Meier). A l'exception des 2 greffons non fonctionnels et perdus avant le 6^{ème} 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 %** (selon l'analyse de Kaplan-Meier). Pour 3 patients, la donnée a été censurée à la dernière visite connue.

Concernant la fonction rénale, le DFG était stable entre l'année 1 (56 ml/min/1,73 m²) et l'année 2 (59,3 ml/min/1,73 m²) et a présenté une légère diminution au cours de l'année 3 (51,8 ml/min/1,73 m²).

7.1.3.3.2 Analyse dans le sous-groupe de patients avec un CXM positif avant transplantation (n=39)

Le laboratoire a fourni la publication de Kjellman *et al* 2021⁸, rapportant les résultats à 3 ans de l'étude de suivi uniquement dans la **sous-population des 39 patients ayant un crossmatch positif (CXM+)** avant transplantation. Ainsi, les 7 patients qui avaient eu un crossmatch négatif avant traitement ont été exclus de cette analyse (situation hors AMM).

Ces 39 patients ont été analysés en trois sous-groupes :

- 15 patients avec AMR (CXM+/AMR+⁹)
- 24 patients sans AMR (CXM+/AMR-)
- 13 patients définis comme étant hyperimmunisés et peu susceptibles de recevoir une greffe dans le cadre du système américain (US-KAS) avec une cPRA $\geq 99,9\%$ et ayant un crossmatch positif avec un greffon de donneur décédé (>99,9%/XM+/DD)

► Ensemble des patients avec un CXM + avant traitement (N = 39)

Caractéristiques cliniques et démographiques

Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 5. Caractéristiques des patients CXM+ à l'inclusion.

| | CXM+/AMR+ (n=15) | CXM+/AMR- (n=24) | Total CXM+ (n=39) |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|
| Age (ans), moyenne (ET) | 44,5 (14,3) | 42,3 (12,3) | 43,2 (13,0) |
| Femmes, n (%) | 6 (40) | 12 (50) | 18 (46) |
| Durée de la dialyse avant transplantation (années) ; moyenne (ET) | 7,4 (6,1) | 5,9 (5,4) | 6,4 (5,6) |
| Donneur décédé, n (%) | 13 (87) | 19 (79) | 32 (82) |
| cPRA (%) au seuil de 3000 MFI | 99,80 | 99,53 | 99,62 |
| DSA avant traitement (MFI) | 13009 | 5727 | 7791 |
| DSA avant transplantation | 1584 | 576 | 774 |
| Retard dans la fonction du greffon (DGF) ; n (%) | 7 (47) | 10 (42) | 17 (44) |
| Durée médiane DGF (jours) | 24 | 9 | 10 |

Survie globale des patients et survie du greffon (décès censurés)

Tous les patients étaient en vie à la fin des études sources (6 mois). Trois décès sont survenus entre 6 mois et 1 an et aucun décès n'est survenu entre 1 et 3 ans, d'où une **survie globale des patients CXM+ à 3 ans de 90%**. La survie des patients à 3 ans était de **85% dans le groupe des patients AMR+ et de 94% dans le groupe AMR-**. Un décès a été attribué à la grippe, un autre à un arrêt cardiaque tandis que la troisième cause de décès était inconnue.

La survie du greffon à 3 ans était de 84% chez les patients CXM+ :

- 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)
- deux pertes de greffons 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.

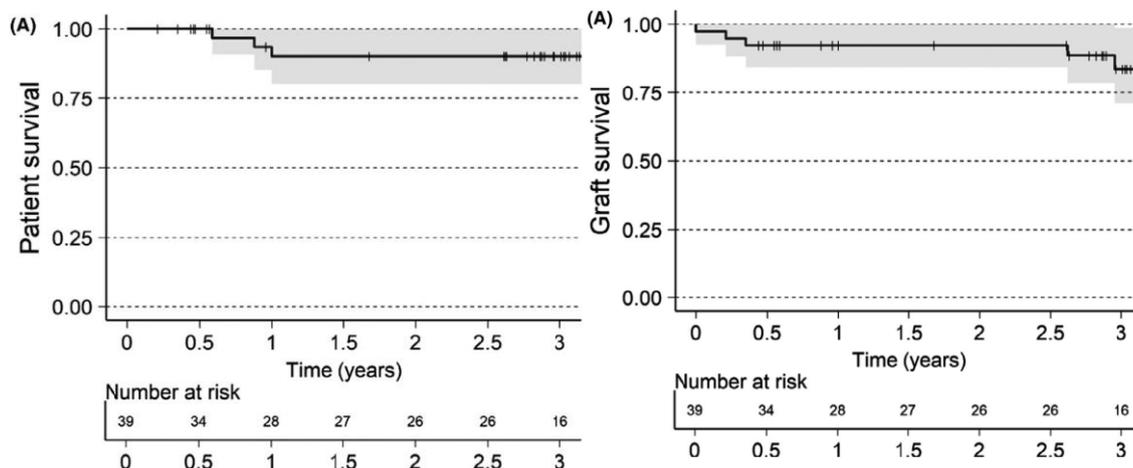
Quatre pertes de greffons sont survenues chez les patients AMR- avec une survie du greffon à 3 ans de 77% tandis qu'elle était de 93% chez les patients AMR+.

Les courbes de survie sont présentées ci-après.

⁸ Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, et al. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2021;21:3907–3918. <https://doi.org/10.1111/ajt.16754>

⁹ AMR : rejet aigu humoral médié par les anticorps.

Figure 2. Survie globale et survie du greffon à 3 ans dans l'étude 14 dans le sous-groupe de patient avec un CXM positif avant traitement (n=39) (analyse intermédiaire *cut-off* du 05/02/2021).



Fonction rénale

Parmi les 21 patients ayant un greffon fonctionnel et dont l'estimation du DFGe était disponible à 3 ans, le DFGe moyen était de 55 ml/min/1,73 m² et 14 % (n= 3) avaient un DFGe < 30 ml/min/1,73 m². Le DFGe a augmenté progressivement au cours du temps, tant pour les patients AMR+ que AMR- avec une différence de 12 ml/min/m² dans le DFGe du groupe AMR+ par rapport au groupe AMR- (49 vs 61 ml/min/m²).

DSA

Le MFI médian pour les titres de DSA avant traitement était de 7791 MFI et était plus élevé pour les patients AMR+ : 13 009 versus 5 727. La réduction entre les valeurs avant traitement et avant transplantation après traitement à l'implifidase était similaire dans les deux groupes. Après le traitement à l'implifidase, le MFI est resté faible pendant environ 1 semaine puis a connu un rebond à environ 80% des titres avant traitement, le pic étant atteint 14 jours après traitement puis les titres de DSA ont progressivement diminué au cours du temps.

Rejets aigus (AMR)

Le taux d'AMR était de 28 % au cours du premier mois (n= 11). Quatre AMR supplémentaires sont survenues entre 2 et 6 mois après la transplantation, soit un taux d'AMR de 38% à 6 mois.

Tous ces AMR ont été traités.

Chez les patients ayant présenté un rejet humoral, le MFI du DSA dominant était significativement plus élevé en comparaison aux patients n'ayant pas présenté de rejet humoral.

► Sous-groupe de patients avec CXM+, ayant reçu un greffon de donneur décédé et hyperimmunisés avec un cPRA ≥ 99,9 % (N=13)

Le laboratoire a fourni la publication de Kjellman *et al* 2021¹⁰, rapportant les résultats à 3 ans de l'étude de suivi analysant le sous-groupe de 13 patients hyperimmunisés, peu susceptibles de recevoir une greffe avec une cPRA ≥ 99,9 % et ayant un CXM+ avec un greffon de donneur décédé. Ces patients avaient une durée moyenne de dialyse plus longue (9,3 ans) et des titres de DSA avant traitement plus élevés par rapport à la population globale (n=39) (cf. Tableau 6.).

A noter que ces patients étaient issus des différentes études sources.

¹⁰ Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, et al. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2021;21:3907–3918. <https://doi.org/10.1111/ajt.16754>

Tableau 6. Caractéristiques des patients CMX+/ DD/ cPRA ≥ 99,9 % issus de l'étude 14.

| | CMX+/ DD/ cPRA ≥ 99,9 % (n=13) |
|---|--------------------------------|
| Age (ans), moyenne (ET) | 45,3 (12,6) |
| Femmes, n (%) | 5 (38) |
| Durée de la dialyse avant transplantation (années) ; moyenne (ET) | 9,3 (7,2) |
| Donneur décédé, n (%) | 13 (100) |
| cPRA (%) au seuil de 3000 MFI | 99,99 |
| DSA avant traitement (MFI) | 16292 |
| DSA avant transplantation | 1292 |
| Retard dans la fonction du greffon (DGF) ; n (%) | 6 (46) |
| Durée DGF (jours), médiane | 12 (9,23) |

Dans ce sous-groupe de patients, la **survie du greffon à 3 ans était de 92%**, similaire à celle de la population CXM+. Il a été observé une augmentation du DFGe au cours du temps, avec un **DFGe moyen de 60 ml/min/1,73 m² à 3 ans**.

Un taux élevé d'AMR a été rapporté dans cette population : 38% (n=5/13) lors des 14 premiers jours avec 2 AMR supplémentaires survenues 5 et 6 mois après la transplantation. Ces AMR ont été traités sans qu'aucune perte de greffon ne soit attribuée aux AMR.

On note un rebond des DSA à environ 80% des titres avant traitement. Le pic de DSA à 16 000 MFI a également diminué avec le temps et 3 ans après transplantation, l'intensité était <50% des valeurs avant traitement.

Parmi ces patients, aucun n'a perdu son greffon au cours de l'étude de suivi.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude de suivi 17-HMedIdeS-14 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EQ-5D-5L (général) et KDQoL (*Kidney Disease Quality of Life*, spécifique aux patients dialysés).

Du fait que seuls 16 patients sur 37 ont effectué plus d'une visite à la date de l'analyse intermédiaire, Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude 15-HmedIdeS-06

Tous les patients exposés ont présenté au moins 1 événement indésirable (n=19/19), avec un total de 237 EI (événements apparaissant jusqu'à 30 jours après le traitement) signalés.

Les EI les plus fréquents étaient : la constipation (13 événements chez 10 patients), l'anémie (10 événements chez 10 patients), l'hypomagnésémie (11 événements chez 9 patients), le retard de reprise de fonction du greffon (8 événements chez 8 patients), le rejet de la greffe (8 événements chez 7 patients) et l'hyperkaliémie (8 événements chez 7 patients). La majorité des EI rapportés (132 EI chez 19 patients) étaient d'intensité modérée, 53 EI (chez 15 patients) étaient légers et 50 EI (chez 15 patients) étaient sévères.

Au cours de l'étude, 41 EIG ont été rapportés chez 15 patients. Seuls 2 EIG ont été considérés comme étant possiblement ou probablement liés à l'imlifidase : un rejet du greffon (rejet aigu cellulaire et humoral survenant 2 jours après l'administration du médicament) et une réaction

allergique liée à la perfusion (survenant 5 minutes après la perfusion du médicament). Ces deux événements ont été résolus à la fin de l'étude.

Aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude, tandis qu'un EI grave (réaction allergique liée à la perfusion) a entraîné la sortie de l'étude du patient.

Evénements d'intérêt

Retard de reprise de fonction du greffon

Huit épisodes de retard de reprise de la fonction rénale ont été rapportés en tant qu'EI. Trois événements étaient de gravité modérée (2 n'ont pas été classés). Deux patients présentant un retard de fonction ont perdu leur greffon et étaient sous dialyse à la fin de l'étude. Pour les 6 autres patients, la durée du retard de la fonction du greffon variait de 1 à 40 jours, et 5 de ces patients ont été mis sous dialyse pendant 8 à 29 jours.

Rejets

Au total pendant l'ensemble de la période de l'étude (jusqu'à J180), 12 cas de rejet de greffe ont été rapportés chez 9 patients, dont 8 événements (7 graves et 1 non grave) chez 7 patients entre J0 et J30 post-traitement. Dix cas chez 9 patients ont été rapportés comme des EIG. Ces événements ont commencé entre J3 et J167. Deux cas n'étaient pas résolus à la fin de l'étude.

A noter qu'un cas de défaillance du greffon a été rapporté comme EIG chez un patient mais n'a pas été comptabilisé en tant qu'EI « rejet de greffe ».

7.3.1.2 Etude 14-HmedldeS-04

Au total 128 EI ont été rapportés (17 patients, 100%). Les EI les plus fréquents, rapportés par plus de 3 patients, ont été l'hyperkaliémie (8 patients pour 8 cas), la constipation (5 patients pour 6 cas) et les nausées (4 patients pour 7 cas).

Aucun EI n'a été considéré comme lié au traitement. Les classes de systèmes et d'organes les plus fréquentes ont été les troubles gastro-intestinaux, les troubles généraux et les conditions d'administration, les troubles du métabolisme et de la nutrition.

Des EI graves sont survenus chez 7 patients (41%) avec 9 événements, dont 2 rejets de greffe et 3 dans la classe de systèmes d'organes "Infections et infestations".

A noter que 7 patients ont connu 12 EIG post- traitement¹¹, dont 5 rejets de greffe et 2 dans la classe de système d'organes "Infections et infestations". Tous les cas d'infection, à l'exception d'un seul, sont survenus après que les patients ont eu reçu des Ig IV. L'infection la plus fréquente était l'infection des voies urinaires (5 des 12 infections).

Il n'y a eu aucun cas de pneumonie.

Aucun décès ou retrait dû à des effets indésirables n'est survenu au cours de l'étude.

7.3.1.3 Etude de suivi

Aucun événement indésirable n'a été signalé dans l'étude.

Trois patients ont perdu leur greffon après la fin de leur étude source respective mais avant d'être inclus dans l'étude 14.

Trois décès sont survenus après la fin des études sources. Aucun de ces patients ne participait activement à l'étude 14, mais ils ont été inclus dans l'étude après autorisation du IEC/IRB. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié à l'implifidase.

¹¹ Période pendant laquelle il est considéré que l'implifidase n'est plus détectable dans l'organisme.

Trois autres décès sont survenus au cours de l'étude dont aucun n'était lié à l'imlifidase ou à un dysfonctionnement rénal.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de IDEFIRIX (imlifidase) (version 1.0, 16 juin 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|---|
| Risques importants identifiés | - Infection grave ou sérieuse - Réactions liées à la perfusion |
| Risques importants potentiels | -Aucun |
| Informations manquantes | -Aucun |

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les 2 premiers PBREER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) disponibles depuis l'obtention de l'AMM et couvrant la période du 25 août 2020 au 25 août 2021.

Au 25 février 2021, l'exposition à IDEFIRIX (imlifidase) a été estimée à 125 sujets (dont 35 volontaires sains) dans le cadre d'essais cliniques, tandis que 10 patients ont reçu de l'imlifidase dans le cadre d'un programme d'utilisation nominative. Trois patients ont été exposés sous sa forme commercialement disponible au cours de la période.

Durant cette période, 150 événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés au cours des essais cliniques ; aucun n'est survenu au cours des programmes d'utilisation nominative.

Aucune mesure importante liée à la sécurité n'a été prise au cours de la période.

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire est tenu de réaliser trois études, dont une étude observationnelle à long terme (17-HMedIdeS-14) et deux études d'efficacité post-autorisation (PAES).

7.3.4 Données issues du RCP

Les données du RCP concernent les événements/effets indésirables rapportés pour les patients exposés à l'imlifidase au cours du développement clinique :

« Résumé du profil de sécurité

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 %) (dont pneumonie (5,6 %), infection urinaire (5,6 %) et sepsis (3,7 %)), 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 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés dans les études cliniques (N = 54).

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

| Classification MedDRA par classe d'organe | Effet indésirable | |
|---|------------------------------------|---|
| | Très fréquents | Fréquents |
| Infections et infestations | Infections bactériennes et virales | Infection abdominale Infection à adénovirus Infection au site du cathéter Infection Grippe Infection à parvovirus Pneumonie Infection de plaie postopératoire Sepsis Infections des voies respiratoires supérieures Infections des voies urinaires Infections de la plaie |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Anémie |
| Affections du système immunitaire | | Rejet de greffe |
| Affections du système nerveux | | Sensation vertigineuse posturale Céphalée |
| Affections oculaires | | Hémorragie sclérale Troubles visuels |
| Affections cardiaques | | Tachycardie sinusale |
| Affections vasculaires | | Bouffées vasomotrices Hypertension Hypotension |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Dyspnée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Rash |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | Myalgie |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Sensation de chaleur Douleur au site de perfusion |
| Investigations | | Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST) |
| Lésions, intoxications et complications d'interventions | | Réactions liées à la perfusion |

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans les études cliniques, 16,7% des patients ont présenté une infection. Neuf infections étaient graves et ont été jugées comme étant liées à l'implifidase dans les études cliniques, dont cinq ont débuté dans les 30 jours suivant le traitement par l'implifidase. Huit des neuf infections graves jugées comme étant liées à l'implifidase 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 (voir rubrique 4.4).

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion, incluant dyspnées et bouffées vasomotrices, ont été rapportées chez 5,6% des patients, dont une a entraîné l'interruption de la perfusion d'implifidase et la non-transplantation chez le patient. À l'exception d'un cas de rash léger, toutes les réactions à la

perfusion ont commencé le jour de la perfusion d'implifidase et se sont résolues dans les 90 minutes (voir rubrique 4.4 du RCP).

Myalgies

Des myalgies ont été rapportées chez 2 patients (3,7 %) dans les études cliniques. L'un des patients a présenté des myalgies sévères, sans mise en évidence d'atteinte musculaire. »

07.4 Données d'utilisation

IDEFIRIX (implifidase) a fait l'objet d'une ATU nominative qui a inclus un seul patient en 2019.

07.5 Résumé & discussion

IDEFIRIX (implifidase), est un médicament orphelin 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, dont l'utilisation 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.

La demande d'inscription repose essentiellement sur les données issues de 3 études cliniques non comparatives ayant inclus des patients hyperimmunisés sur liste d'attente pour une greffe rénale :

- une étude clinique de phase II (étude 06) multicentrique, ayant inclus 19 patients en échec d'une désimmunisation ou non éligibles à une désimmunisation en raison du titre de DSA, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de l'implifidase sur 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 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,
- et les résultats intermédiaires à 3 ans d'une étude observationnelle de suivi (étude 14), ayant inclus les patients préalablement transplantés après l'administration d'implifidase dans le cadre des études cliniques initiales.

Des analyses complémentaires de l'étude de suivi ont également été fournies :

- deux analyses ayant fait l'objet d'une publication (Kjellman *et al* 2021¹⁰), portant sur la sous-population de patients avec CXM+ avant traitement,
- une analyse post-hoc dans la population correspondant à l'indication de l'AMM : patients avec CXM+ avant traitement ayant reçu un greffon de donneur décédé (rapport non disponible).

► Efficacité (dont qualité de vie)

- 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 titre 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.

Pour l'ensemble des patients, 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, correspondant à l'AMM, 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 DFGe > 30 ml/min/1,73 m², dont 4 patients un DFGe > 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 des 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 chez 7 patients entre J0 et J30 post-traitement.

- **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 crossmatch 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, 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 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 crossmatch 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 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) avec deux nouvelles pertes de greffon 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) en plus des 3 survenues pendant les études sources,
- 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 issue 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 conformément au libellé d'AMM. Chez ces 13 patients, la survie du greffon à 3 ans était de 85% (analyse de Kaplan-Meier). A l'exception des 2 greffons non fonctionnels et perdus avant le 6^{ème} 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.

- 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.

► **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).

Discussion

La portée des résultats est à analyser au vu des éléments de discussion et réserves suivants :

- Les données permettant de documenter l'efficacité et la tolérance de l'implifidase, notamment sur la survie des greffons et la fonction rénale, sont à ce jour très limitées. On ne dispose en effet que d'études non comparatives d'une durée de 6 mois sur de faibles effectifs (46 patients au total), avec un suivi à 3 ans pour un nombre limité de patients. De plus, ces études ont inclus une population plus large que celle ciblée par l'AMM (selon l'étude donneurs décédés ou vivant, crossmatch positif ou négatif avant et après traitement), ce qui limite l'interprétabilité des résultats. Ainsi, bien que ces premiers résultats soient considérés comme encourageants, des données supplémentaires doivent être fournies pour confirmer les résultats notamment à plus long terme dans le cadre de l'AMM conditionnelle.
- S'agissant plus particulièrement des données disponibles après 6 mois issues de l'étude 14, celles-ci doivent aussi être interprétées avec une grande prudence. En effet, comme le mentionne les auteurs de la publication de l'étude, les études initiales n'avaient pas été conçues pour permettre un suivi robuste au-delà de leur terme à 6 mois. Cette étude de suivi n'a été introduite et consentie qu'après l'achèvement des études initiales de phase 2. De ce fait, une partie des patients ont refusé ou n'ont pas pu y participer.
- Dans l'étude 06, seuls 2 des 19 patients inclus avaient un crossmatch T positif en cytotoxicité. Or, le type de test de détection des anticorps peut avoir une influence sur la survenue de rejets humoraux puisque la greffe chez des patients ayant un crossmatch positif en cytotoxicité sur lymphocytes T est particulièrement à risque d'échec.
- Compte tenu de son mécanisme d'action, l'utilisation d'IDEFIRIX (implifidase) devrait nécessiter d'adapter les traitements d'induction par rapport aux pratiques habituelles des centres de transplantation.

La Commission souligne qu'une des limitations de ce traitement est la prolongation de la durée d'ischémie froide en cas de donneur décédé en raison du délai requis pour réaliser le crossmatch après l'administration d'implifidase. En effet, les lésions d'ischémie-reperfusion sont connues pour représenter un facteur de risque de rejet humoral et de moindre survie du greffon. Dans l'étude 06, il a été observé un pourcentage élevé de patients ayant connu une reprise retardée de fonction du greffon et d'épisodes de rejet humoral ; les données actuellement disponibles ne permettent pas rassurer sur ce point de tolérance ni de quantifier l'effet de cette prolongation.

De plus, l'influence des anticorps anti-implifidase en cas de deuxième utilisation (ou plus) dans le cadre d'une nouvelle transplantation n'est actuellement pas connue. D'après le RCP, l'influence potentielle de ces derniers sur l'efficacité d'une deuxième dose administrée dans les 24 heures suivant la première devrait néanmoins être négligeable, leur production en réponse à la première dose n'ayant pas encore commencé.

Enfin, on peut regretter l'absence de description histologique précise des rejets observés et l'absence de biopsie protocolaire dans l'étude de suivi.

A noter que des données supplémentaires sont attendues dans le cadre de l'AMM conditionnelle et notamment :

- Les résultats finaux de l'étude observationnelle de suivi à long terme (étude 17-HMedIdeS-14).
- Une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) pour évaluer la survie du greffon à 1 an, la fonction rénale et la tolérance (y compris les infections sévères et graves) (étude 20-HMedIdeS-19) et son étude de suivi prévue à 5 ans (étude 20-HMedIdeS-20).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, et bien que ces données soient à ce jour limitées, il est attendu un impact supplémentaire de IDEFIRIX (implifidase) sur la morbi-mortalité. Un impact supplémentaire est également attendu sur le parcours de soins et/ou de vie du patient du fait de ces modalités d'administration (une à deux injections sur un intervalle de 24h maximum, avec une conversion rapide du crossmatch positif à négatif permettant une greffe) par rapport aux protocoles de désimmunisation existants pour une faible proportion de patients qui y seraient éligibles, ou par rapport à l'absence d'alternative pour la majorité, conduisant à poursuivre la dialyse rénale.

L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est néanmoins à ce jour pas démontré faute de donnée. Pour rappel, des données confirmatoires sont attendues dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

En conséquence, IDEFIRIX (imlifidase) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 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 :

- La mise en place de deux études d'efficacité post-autorisation (PAES) :
 - o étude PAES 20-HMedIdeS-20 (24 novembre 2020 : synopsis soumis à l'EMA)
 - o étude PAES 20-HMedIdeS-19 (16 décembre 2020 : protocole soumis à l'EMA).
- Les résultats définitifs de l'étude observationnelle 17-HMedIdeS-14.

| 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'imlifidase 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'imlifidase. | Décembre 2025 |
| Suivi long terme de 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 |

7.6.2 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'imlifidase 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 imlifidase 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'imlifidase chez les patients atteints du syndrome de Guillain-Barré | Q3 2023 |

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

► **Prise en charge actuelle des patients hyperimmunisés : protocoles de désimmunisation en transplantation rénale afin de rendre les patients sensibilisés admissibles à une transplantation**

Les protocoles de désimmunisation HLA visent à améliorer 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 limiter les risques de rejet hyperaigu.

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 vis à vis duquel le crossmatch est « acceptable ». Cela reste néanmoins très peu pratiqué du fait d'une efficacité modérée et transitoire.

Place de IDEFIRIX (imlifidase) dans la stratégie thérapeutique :

La spécialité IDEFIRIX (imlifidase) est un traitement de première intention dans la stratégie de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale. Conformément à l'indication de l'AMM, son usage est réservé aux patients ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé, et 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 l'absence de données comparatives chez les patients éligibles à ces techniques expérimentales de désimmunisation, bien que de faible prévalence dans le cas de donneur décédé, la place de l'imlifidase par rapport à ces techniques devra se faire au regard du profil du patient et des données d'efficacité et de tolérance disponibles.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La situation clinique concernée est grave, engage le pronostic vital et dégrade la qualité de vie du patient. Les patients en attente d'une transplantation rénale et hyperimmunisés peuvent rester toute leur vie dépendants de la dialyse faute de donneur compatible, les exposant à un risque plus élevé que la population générale de morbi-mortalité et à une altération importante de leur qualité de vie.
- ▶ La spécialité IDEFIRIX (imlifidase) est un médicament à visée préventive du rejet du greffon rénal.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'imlifidase est important.
- ▶ Il n'existe actuellement aucune alternative thérapeutique validée dans le traitement des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé (cf. rubrique 05). Néanmoins, chez certains patients éligibles, des protocoles non standardisés de désimmunisation faisant appel à la plasmaphérese et/ou à des médicaments utilisés hors AMM peuvent être mis en place.
- ▶ IDEFIRIX (imlifidase) est un traitement de première intention dans la stratégie de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale. En l'absence de données comparatives chez les patients éligibles à ces techniques expérimentales de désimmunisation, bien que de faible prévalence dans le cas de donneur décédé, la place de l'imlifidase par rapport à ces techniques devra se faire au regard du profil du patient et des données d'efficacité et de tolérance disponibles.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert pour les patients éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation actuellement utilisées et du besoin médical non couvert pour les patients non éligibles à ces techniques,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité, bien que les données disponibles soient à ce jour très limitées,
 - malgré l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie,
- de l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie du patient du fait de ces modalités d'administration (une à deux injections sur un intervalle de 24h maximum, avec une conversion rapide du crossmatch positif à négatif permettant une greffe) par rapport aux protocoles de désimmunisation existants pour une faible proportion de patients qui y seraient éligibles, ou par rapport à l'absence d'alternative pour la majorité, conduisant à poursuivre la dialyse rénale,

IDEFIRIX (imlifidase) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IDEFIRIX (imlifidase) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité sur la négativation du crossmatch en pré-greffe (n=17/19) et sur la survie du greffon (n=16/18) dans une étude de phase II ouverte (étude 06) d'une durée de 6

- mois chez des patients hyperimmunisés en échec d'une désimmunisation ou non éligibles à une désimmunisation en raison du titre d'anticorps anti-HLA,
- du besoin médical à disposer de spécialités efficaces et bien tolérées, et allégeant le parcours de soins et de vie du patient, dans un contexte où les protocoles de désimmunisation sont rarement proposés dans le cas de donneur décédé, du fait d'une efficacité modérée et transitoire, de leur lourdeur en termes d'organisation et du risque infectieux prolongé qu'ils entraînent,
 - des modalités d'administration de l'implifidase (une à deux injections sur un intervalle de 24h maximum) permettant une négativation rapide du crossmatch,

Et malgré :

- les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance de l'implifidase dans la population de l'AMM et sur le maintien de la survie de la greffe à long terme au-delà de 6 mois, au regard des données cliniques issues d'études non comparatives d'une durée de 6 mois, de faibles effectifs (46 patients au total), ayant inclus une population de patients plus large que celle ciblée par l'AMM, avec des données de suivi intermédiaires à 3 ans pour un nombre limité de patients,
- la prolongation de la durée d'ischémie froide en cas de donneur décédé, en raison du délai requis pour réaliser le crossmatch après l'administration d'implifidase, qui augmente le risque de retard de fonction du greffon par nécrose tubulaire aiguë, conduisant à une moindre survie du greffon.

La Commission considère que IDEFIRIX (implifidase) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique 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 et 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.

09.3 Population cible

La population cible de IDEFIRIX (implifidase) correspond aux patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé et 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.

Un patient en attente de greffe est considéré comme hyperimmunisé dès lors 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 greffon¹².

Au 1^{er} janvier 2020, il y avait 2040 patients hyperimmunisés sur liste active¹³.

Aucune étude épidémiologique française permettant d'estimer avec fiabilité la proportion de patients, parmi ceux hyperimmunisés, ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition (et d'attribution) des greffons en vigueur n'a été retrouvée.

Compte tenu de ces éléments, la population cible de IDEFIRIX (implifidase) est estimée au maximum à 2040 patients.

A noter que la Commission recommande le remboursement dans la population de l'AMM qui inclut les patients en échec ou inéligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation, plus large que celle revendiquée par le laboratoire. Cependant, elle estime

¹² C Antoine. Histocompatibilité et modalités d'accès à la greffe d'organe. <https://www.edimark.fr/courrier-transplantation/histocompatibilite-modalites-acces-a-greffe-organe> (2018).

¹³ Agence de la biomédecine. Rapport annuel greffe de rein 2021. (2021).

que la différence de prévalence serait faible entre les deux populations au regard du faible nombre de patients éligibles à ces techniques expérimentales de désimmunisation.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

| | |
|--|--|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 18/11/2021 Date d'examen : 16/02/2022 Date d'adoption : 09/03/2022 Date d'audition du laboratoire : 30/03/2022 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Non |
| Expertise externe | Oui |
| Présentations concernées | <u>IDEFIRIX 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 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 |
| Listes concernées | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM conditionnelle | 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 / statut particulier | 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) |
| Code ATC | L Antinéoplasiques et agents immunomodulants L04 Agents Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA41 Imlifidase |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire