

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 123-2023/V1/05042023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de imlifidasa (Idefirix®) en el tratamiento de desensibilización previo a un trasplante renal en pacientes adultos

Fecha de publicación: 05/04/2023

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 5 está definida por un filtrado glomerular $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ y constituye la fase terminal de la enfermedad renal. Para estos pacientes, el trasplante renal supone la mejor opción terapéutica. El trasplante aumenta la supervivencia media unos 10-15 años frente a los pacientes que permanecen en diálisis, mejora la calidad de vida, y se acompaña de menores complicaciones (p. ej. anemia, alteraciones óseas o cardíacas secundarias a la diálisis) (1).

A pesar de los avances en trasplante renal, la principal barrera para que se efectúe el trasplante de forma satisfactoria sigue siendo la respuesta inmunitaria frente al órgano trasplantado (2).

Los pacientes en lista de espera de trasplante pueden desarrollar un amplio espectro de anticuerpos reactivos contra antígenos HLA (antígenos leucocitarios humanos) de donantes potenciales, denominados anticuerpos específicos contra el donante (DSA por sus siglas en inglés) debido a la exposición previa a antígenos extraños, por ejemplo, por transfusiones, trasplantes previos, embarazo o, por fenómenos de sensibilización cruzada durante el curso de una infección o tras procesos inflamatorios. Estos pacientes hipersensibilizados o hiperinmunizados presentarán una prueba cruzada pretrasplante (crossmatch, XM) positiva frente al donante si éste presenta al menos uno de los antígenos frente a los que el paciente se ha sensibilizado, lo que se considera una contraindicación para el trasplante por el riesgo de rechazo secundario al daño vascular por DSA, con la consiguiente posibilidad de pérdida del injerto y retorno a la diálisis (3).

En los pacientes sensibilizados en lista de espera, se determina el grado de incompatibilidad HLA. Esta puede cuantificarse como la tasa de anticuerpos frente a un panel comercial in vitro (panel reactivo antibodies, PRA) o bien como la tasa frente a una base de donantes locales o nacionales ante los cuales el paciente no es compatible (PRA calculado, cPRA).

Los pacientes con PRA o cPRA elevado ($\geq 80\%$) se consideran hipersensibilizados, tienen prioridad en la mayoría de las listas de espera de trasplante y, cuando su PRA o cPRA supera el 90-95%, normalmente forman parte de programas especiales de trasplante que tratan de maximizar las posibilidades de encontrar un donante vivo compatible, mediante programas de donación cruzada

regional, nacional o internacional. Los pacientes hipersensibilizados suelen presentar una prueba cruzada positiva con la mayoría de donantes por lo que, muchos de estos pacientes, permanecen en lista de espera durante un tiempo prolongado, con el impacto que esto supone en la calidad y esperanza de vida (2). En España se estima que los pacientes hiperinmunizados suponen un 20% del total de pacientes en lista de espera (3).

Otra estrategia para conseguir un trasplante exitoso en estos pacientes es recurrir a un donante HLA incompatible (HLAi) y aplicar un tratamiento de desensibilización antes del trasplante. El tratamiento busca eliminar los DSA, mediante plasmaféresis, recambio plasmático, agentes deplecionantes de linfocitos B, inhibidores del complemento, e inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), todos ellos utilizados fuera de indicación autorizada en ficha técnica. Los pacientes sometidos a trasplante HLAi tienen una supervivencia mayor que aquellos que permanecen en lista de espera para un trasplante HLA compatible, (76,5% frente al 62,9% de supervivencia a los 8 años respectivamente) (4). Sin embargo, la reducción del título de anticuerpos no siempre se consigue y hasta en un 30% de los casos no es posible. Además, esta estrategia solo se puede plantear en los pacientes que cuentan con un donante vivo, pues el tratamiento de desensibilización lleva semanas, marco temporal no aplicable en el caso de donante cadáver (2).

El acceso de los pacientes hipersensibilizados a un donante cadáver mediante desensibilización, solo es posible mediante agentes que alcancen la desensibilización y XM negativo rápidamente. Imlifidasa ha recibido aprobación condicional en esta indicación, no habiendo otros tratamientos aprobados en nuestro medio.

IMLIFIDASA (IDEFIRIX®) (7)

Idefirix® está indicado para la desensibilización de pacientes en espera de trasplante renal hipersensibilizados con prueba cruzada pretrasplante positiva frente a un donante cadáver disponible.

El uso de imlifidasa debe reservarse para pacientes con poca probabilidad de recibir un trasplante de acuerdo con el sistema disponible de asignación de riñones, incluidos los programas de priorización para pacientes hipersensibilizados.

Sólo médicos con experiencia previa en tratamientos inmunosupresores, tratamiento de pacientes con trasplantes, y pacientes de trasplante renal altamente sensibilizados puede prescribir este medicamento.

Este medicamento es exclusivamente de uso hospitalario.

El medicamento presenta aprobación condicional de comercialización. Además, está designado como medicamento huérfano.

La dosis recomendada de imlifidasa es de 0,25 mg/kg, administrada en dosis única y diluida en perfusión intravenosa de 15 minutos preferiblemente dentro de las 24 horas previas al trasplante. Una única dosis es adecuada para la conversión de la prueba cruzada pretrasplante en la mayoría de los pacientes, pero, si es necesario, se puede administrar una segunda dosis dentro de las 24 horas posteriores a la primera dosis. Los medicamentos basados en inmunoglobulina G (IgG) pueden inactivarse si se administran con imlifidasa; entre estos medicamentos se encuentran, basiliximab, rituximab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept, globulina antitimocítica de conejo e IgIV. La IgIV puede contener anticuerpos neutralizantes contra la imlifidasa que pueden inactivarla si se administra IgIV antes de imlifidasa.

Después del tratamiento con imlifidasa, se debe confirmar la conversión de la prueba cruzada pretrasplante de positivo a negativo antes de realizar el trasplante.

Se debe administrar premedicación con corticosteroides y antihistamínicos para reducir el riesgo de reacciones a la infusión de acuerdo con la práctica habitual del centro de trasplante. Dado que este fármaco tiene como evento adverso la hipogammaglobulinemia que se relaciona con infecciones sobre todo del tracto respiratorio, se deben añadir al tratamiento estándar antibióticos profilácticos orales que cubran los patógenos más frecuentes durante 4 semanas. Los pacientes tratados con imlifidasa deben, además, recibir los agentes deplecionantes de células T de inducción previstos en la práctica habitual, con o sin agentes deplecionantes de células B, es decir, la imlifidasa no elimina la necesidad de tratamiento inmunosupresor estándar.

Farmacología (7)

La imlifidasa es una cisteína proteasa recombinante y endoproteasa de la IgG, derivada de la enzima degradadora de IgG de *Streptococcus pyogenes* que escinde las cadenas pesadas de todas las subclases de IgG humanas, pero no de otras inmunoglobulinas. La escisión de IgG neutraliza las funciones efectoras dependientes de fracción constante (Fc), incluyendo el reclutamiento de leucocitos, la fagocitosis mediada por Fc, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos y la activación del complemento. Al escindir toda la IgG, la imlifidasa reduce el nivel de DSA, lo que permite el trasplante.

Eficacia (5)

La aprobación de Idefirix en su indicación en la desensibilización de pacientes en lista de espera de trasplante renal se basa principalmente en cuatro ensayos clínicos fase II (Estudio 02, Estudio 03, Estudio 04 y Estudio 06) (Tabla 1). En este informe se presentan los datos de los Estudios 06 (estudio principal) y 04 individualmente y, posteriormente, los datos agregados de los cuatro estudios. Adicionalmente, se presentan los datos del estudio observacional de seguimiento a largo plazo, Estudio 14.

Estudio principal (Estudio 06, 15-HMedIdeS-06) (5) (6)

Diseño del estudio.

Es un ensayo clínico fase II, abierto, multicéntrico, multinacional, de un único grupo de tratamiento, de 6 meses de duración. Su objetivo principal era evaluar la eficacia de imlifidasa para conseguir una prueba cruzada pretrasplante negativa. Como objetivos secundarios destacan la determinación de los niveles de DSA en varios momentos antes y después del tratamiento, y la monitorización de la función renal hasta 180 días después del tratamiento.

Los sujetos del estudio eran adultos de entre 18 y 70 años en lista de espera de trasplante renal, que previamente se habían sometido a tratamiento de desensibilización sin éxito, o bien aquellos en los que una desensibilización efectiva se estimaba altamente improbable. Los pacientes debían tener una prueba cruzada positiva para un donante vivo o cadáver.

Como principales criterios de exclusión se consideraron: haber recibido una dosis previa de imlifidasa, haber recibido IgIV a altas dosis (≥ 2 g/kg) en los 28 días previos al tratamiento con imlifidasa, historia de eventos trombóticos graves o hipercoagulabilidad probada y donante vivo con un test positivo a InmunoCAP IgE anti-imlifidasa.

Todos los pacientes eran asignados a un único brazo de tratamiento, en el que recibían una infusión intravenosa de 0,25mg/kg de imlifidasa durante 15 min el día 0. Si con esa única dosis no se alcanzaba la negativización de la prueba cruzada, se podía administrar hasta una dosis adicional de 0,25mg/kg en los dos días posteriores a la primera administración. Se administraba premedicación con glucocorticoides y antihistamínicos. Adicionalmente al tratamiento con imlifidasa, se administraba IgIV 2g/kg el día 7, y 1g de rituximab el día 9. Se permitía el uso de tratamiento inmunosupresor de inducción. Adicionalmente todos los pacientes recibieron profilaxis antiinfecciosa para hipogammaglobulinemia de acuerdo con el protocolo del centro de trasplante en el que fueran atendidos.

La variable principal de eficacia era la capacidad de imlifidasa de conseguir una prueba cruzada pretrasplante negativa en las 24h siguientes a la administración. La

prueba cruzada pretrasplante podía ser una de las 7 pruebas habitualmente empleadas (FACS T, FACS B, CDC T amplificado, CDC B amplificado, CDC T no amplificado, CDC B no amplificado y prueba cruzada o *crossmatch* virtual).

Entre las variables secundarias de eficacia destacan los niveles de DSA predosis y hasta 180 días después del trasplante y la función renal medida mediante la TFG estimada (TFGe) calculada mediante la fórmula abreviada *modification of diet in renal disease (MDRD)* hasta 180 días post-trasplante.

Resultados: Se incluyeron 19 pacientes, todos recibieron imlifidasa. Quince de ellos recibieron una única dosis de 0,25mg/kg, tres recibieron 2 dosis de 0,25mg/kg y un paciente recibió <25% de la dosis planeada (aproximadamente 0,058mg/kg) debido a que se interrumpió la administración por aparición de una reacción relacionada con la infusión.

Dieciséis de los pacientes incluidos completaron el estudio, y tres de ellos lo abandonaron antes de la visita final. El motivo fue en un caso por eventos adversos (EA), en otro por revocación de consentimiento y en el tercero, la razón de abandono se reportó como "otros motivos". La edad media de los pacientes era de 39,1 años (mediana 40, rango: 20 - 64 años), el 32% eran mujeres, el índice de masa corporal (IMC) medio era de 24,6 kg/m², el 63% era de raza blanca, y el 89% de los pacientes había recibido al menos un trasplante renal previo.

Respecto a los resultados de la variable primaria de eficacia, para cada paciente, se consideró que se alcanzaba el resultado primario de eficacia si al menos una de las pruebas *crossmatch* predosis era positiva y el último test en las 24 siguientes a la administración de imlifidasa era negativo. Todos los pacientes tuvieron al menos una prueba *crossmatch* positiva antes de la dosis de imlifidasa (Tabla 2). De los 19 pacientes tratados, 17 (89,5%) negativizaron el test positivo, y 2 (10,5%) no convirtieron el *crossmatch*. Uno de los pacientes que no negativizaron fue el paciente que recibió menos del 25% de la dosis planeada debido a la interrupción de la administración por aparición de una reacción relacionada con la infusión. El otro paciente alcanzó una prueba pretrasplante positiva en el límite de la significación clínica tras el tratamiento con imlifidasa y fue trasplantado.

Todos los pacientes presentaban anticuerpos HLA positivos (definidos como anticuerpos SAB [*single antigen bead*]-HLA con MFI [*mean fluorescence intensity*] > 3.000) al inicio del estudio. La mayoría de los pacientes estaban hipersensibilizados (definido como un cPRA superior al 80%). En la Tabla 3 se exponen en detalle los test HLA predosis.

Tras el tratamiento con imlifidasa, los DSA disminuyeron rápidamente. Once pacientes presentaron a las 2h de la dosis un valor MFI <3.000. Los siete pacientes restantes alcanzaron el nivel de MFI <3.000 en diferentes momentos:

cuatro de ellos a las 6 horas de la dosis, uno a las 48h, otro a las 96h y otro a los 90 días de recibir la dosis.

De los 19 pacientes del estudio, 18 fueron trasplantados. De éstos, 13 recibieron el riñón de donante cadáver, 2 de donante vivo familiar y 3 de donante vivo sin relación familiar. Todos los pacientes presentaban compatibilidad ABO con su donante. La mitad de los pacientes trasplantados recibieron tratamiento para rechazo de injerto en algún grado en una o más ocasiones entre el día 4 y el 142 tras el trasplante. Los tratamientos más frecuentemente empleados fueron las inmunoglobulinas, los inmunosupresores selectivos, plasmaféresis y glucocorticoides.

En cuanto a los resultados de la función renal, a los 180 días de seguimiento, la TFGe media era de 48,8 ml/min/1,73 m² (DE 21,33), con una mediana de 47,28 ml/min/1,73 m² (rango 10,5-92). La TFGe fue ≥ 60 ml/min/1,73 m² en 4 pacientes, entre 30-59 ml/min/1,73 m² en 11 pacientes, en dos pacientes fue < 30 ml/min/1,73 m² y no hubo datos disponibles a los 180 días de un paciente.

Estudio de soporte (Estudio 04, 14-HMedIdeS-04)

Diseño del estudio: es un ensayo clínico exploratorio fase I/II unicéntrico, no controlado, abierto, de un único brazo de tratamiento. Su objetivo principal era evaluar la eficacia de imlifidasa en la eliminación de DSA y negativización de prueba pretrasplante por citometría de flujo (CFXM) en pacientes hipersensibilizados. Como objetivo secundario destaca el seguimiento hasta los 6 meses posteriores de la función del injerto.

Los sujetos del estudio eran adultos de entre 18 y 70 años, en lista de espera de trasplante renal, con cPRA >50% en tres muestras consecutivas, sometidos previamente a desensibilización, y debían tener DSA o prueba pretrasplante positiva frente a un donante no HLA idéntico en el momento del trasplante.

Como principales criterios de exclusión se consideraron haber recibido IgIV en los 7 días previos a la administración de imlifidasa (en una enmienda del protocolo se modificó a las 4 semanas previas), ser candidatos a riñones de donantes de criterios extendidos o donantes vivos, haber recibido o tener programados múltiples trasplantes, historia previa de infarto de miocardio el año previo al estudio, e historia de episodios trombóticos clínicamente significativos.

Todos los pacientes eran asignados a un único brazo de tratamiento, en el que recibían una infusión intravenosa de 0,24mg/kg de imlifidasa de 4 a 6 h antes del trasplante. Se administró en todos los pacientes el tratamiento inmunosupresor previsto por protocolo asistencial. El tratamiento de inducción con alemtuzumab se administró 4 días después del trasplante, así como dosis altas de corticosteroides los días 1-4. Además, se administró IgIV a altas dosis tras el trasplante. Adicionalmente se administró ciprofloxacino profilácticamente, así como tratamiento profiláctico contra CMV durante 6 meses,

independientemente del estado serológico. Además, se administró profilaxis antifúngica durante 1 mes y profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis jirovecii* durante 12 meses.

Las variables principales de eficacia fueron los niveles de DSA antes y después del trasplante y la incidencia de rechazo de injerto. Como variables secundarias destacan la incidencia de eventos RMA al final del estudio, confirmados mediante biopsia y la función del injerto a los 6 meses.

Resultados.

Se incluyeron 17 pacientes. La edad media fue de 41,3 años (mediana 41; rango: 20 -63), el 53% eran mujeres, el IMC medio era de 24,4 kg/m² y el 83% eran de raza blanca. El 65% tenía antecedentes de al menos un trasplante previo. Tres de los pacientes incluidos no habían sido desensibilizados previamente al estudio con IgIV, ni rituximab, sin embargo, se estimó como una desviación menor y que no afectaba a la interpretación de los resultados. Todos los participantes recibieron imlifidasa a dosis de 0,24mg/kg. Por una enmienda en el protocolo se modificó el momento de administración de IgIV a altas dosis. En consecuencia, a los primeros 14 pacientes, se les administró en los días 14-21 postrasplante y a los tres restantes, en los días 7-14 postrasplante. Quince de los 17 pacientes tuvieron como mínimo un valor basal de DSA con MFI > 2.000 (Tabla 4).

Dos de los sujetos del estudio (#403 y #409) no presentaban ningún DSA con valor MFI >2.000, aunque el sujeto n°403 presentó dos determinaciones con MFI de 1.888 y 1.711. Estos dos pacientes, aunque además presentaron CFXM negativa tanto para células T como para células B, estaban hipersensibilizados, con cPRA de 87,9% (#403) y 99,6% (#409) con valor MFI de >2.000 (Tabla 5). Todos los pacientes presentaron cPRA >80% con valor MFI 2.000, y considerando un valor MFI >3.000, solo un participante presentó un cPRA <80% (79%).

Respecto a los resultados de las variables principales de eficacia, en la Tabla 6 se detalla la evolución de los DSA antes y después de la administración de imlifidasa. Seis horas después de la administración de imlifidasa, todos los DSA de todos los sujetos excepto uno (#401) mostraron valores de MFI <2.000. Este paciente tenía seis DSA que variaban en el nivel de MFI de 317 a 21.971 (con una mediana 11.835) antes del tratamiento.

En cuanto a la incidencia de rechazo de injerto, un paciente (#413) (1/17; 5,9%) presentó rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos (IgM) con pérdida de injerto. Se realizaron biopsias de los injertos por protocolo al final del estudio a todos los pacientes. Se observaron signos de rechazo mediado por anticuerpos en un paciente. En otro paciente la biopsia mostró hallazgos compatibles con rechazo mediado por anticuerpos y presencia de DSA, pero sin signos clínicos del mismo, por lo que se definió como rechazo mediado por anticuerpos subclínico. En otros dos pacientes,

se hallaron signos de rechazo mediado por anticuerpos en ausencia de DSA.

La función renal del injerto se monitorizó a lo largo de seis meses. A los 90 días estaban disponibles los datos de TFGe de 16 pacientes, con una media de 65,9mL/min/1,73 m² (DE 42,1), y mediana de 54,6 mL/min/1,73 m² (rango: 15,4-204). A los 180 días, con datos disponibles de 12 pacientes, la TFGe media era de 75,1 mL/min/1,73 m² (DE 46,7) con una mediana de 67,2 mL/min/1,73 m² (rango: 29,2-204).

Análisis de los datos agregados de los estudios 02, 03, 04 y 06

En total, 54 pacientes fueron reclutados y tratados con imlifidasa entre los cuatro estudios. El análisis agrupado incluyó 46 pacientes:

- 45 pacientes trasplantados después del tratamiento con imlifidasa de los Estudios 03, 04 y 06, en los que el trasplante formaba parte del protocolo del estudio. Se excluye un sujeto del Estudio 06, al no haber sido trasplantado debido a un EA durante la infusión de imlifidasa.
- Un sujeto del Estudio 02, en el que el trasplante no formaba parte del protocolo, se trasplantó después del tratamiento con imlifidasa y, por lo tanto, se incluye en el análisis agrupado. Sin embargo, un segundo sujeto del Estudio 02 que también fue trasplantado, se excluye del análisis agrupado ya que la infusión de imlifidasa se interrumpió debido a una reacción a la infusión.

De los 46 pacientes trasplantados, se consideró que en 38 pacientes (83%) la probabilidad de haber sido trasplantados sin haber recibido tratamiento con imlifidasa era muy baja basándose en el cPRA, la presencia de DSA, las pruebas cruzadas y los antecedentes de trasplantes fallidos. Los pacientes estaban en la lista de espera de trasplante de riñón y previamente se habían sometido a tratamiento desensibilizante sin éxito, o la desensibilización efectiva se consideraba altamente improbable. Los estudios 02 y 03 no se diseñaron específicamente para seleccionar a pacientes con pocas probabilidades de recibir un riñón compatible. Sin embargo, 3 de los 11 pacientes trasplantados en estos estudios, se consideraron en esta categoría debido a niveles muy altos de PRA. En la Tabla 7 se resumen las características basales de los pacientes trasplantados incluidos en el análisis agregado de datos.

Resultados.

De los 46 pacientes trasplantados, 38 (83%) tenían antes del tratamiento con imlifidasa unos DSA con valor máximo de MFI \geq 3.000, lo que se considera contraindicación para el trasplante con ese donante específico en la mayoría de los centros de trasplante.

Como se ha comentado previamente, en 38 de los 46 pacientes se consideró que la probabilidad de ser trasplantados sin el tratamiento con imlifidasa era muy

baja. En estos pacientes, la mediana de cPRA fue del 99,53% (valor de corte de MFI 2.000), con 22 pacientes con un cPRA > 99,00% y 10 pacientes con cPRA ≥99,95% (es decir, 100,0%). Se empleó el valor de la mediana de cPRA para simular la probabilidad de que a cada uno de estos 38 pacientes se le ofreciera un trasplante de riñón de un donante compatible, y se concluyó que 17 (45%) pacientes tenían 0,000%, 21 (55%) pacientes <0,030% y 33 (87%) pacientes <0,075% donantes compatibles en la base de datos de Eurotransplant.

Respecto a las pruebas cruzadas pretrasplante, 39 de 46 (85%) sujetos trasplantados presentaban un crossmatch positivo antes del tratamiento con imlifidasa. De 25 de los sujetos, se tenían datos de las pruebas cruzadas pretrasplante antes y después de la dosis de imlifidasa. De ellos, 24 (96%) negativizaron el crossmatch tras el tratamiento con imlifidasa. El sujeto restante tenía un crossmatch positivo en el límite, pero, aun así, fue trasplantado. En la Tabla 8 se muestra un resumen de las pruebas cruzadas pretrasplante antes y después del tratamiento con imlifidasa.

En cuanto a la eliminación de DSA, 43 de 46 (93%) pacientes trasplantados presentaban un DSA con valor MFI >2.000 antes del tratamiento con imlifidasa. Treinta y ocho de esos 43 pacientes (88%) no tenían DSA con valor MFI >2.000 a las 24h del tratamiento con imlifidasa (Tabla 9). Según el titular de autorización de comercialización (TAC), la señal MFI detectada en los 5 sujetos restantes se debía a la presencia de sclg (*single-cleaved IgG molecule*, producto intermedio de la acción de imlifidasa). Las pruebas cruzadas pretrasplante para estos sujetos fueron negativas y los 5 pudieron ser trasplantados con éxito.

En lo referente a la supervivencia del paciente y del injerto, a los seis meses desde la administración del tratamiento, todos los sujetos estaban vivos y 43 de los 46 (93%) injertos seguían viables.

Tres pacientes perdieron sus injertos; uno en el Estudio 04 (# 413) y dos en el Estudio 06 (# 101 y # 102). A continuación, se aportan resúmenes de los tres casos (5). El rechazo hiperagudo del sujeto #413 no fue IgG mediado y por lo tanto no se consideró consecuencia de una falta de eficacia del tratamiento con imlifidasa. En este paciente, el KDPI (índice del perfil del donante del riñón por sus siglas en inglés, *Kidney donor profile index*) asignado al órgano era del 73%, lo que indicaba un mayor riesgo esperado de fracaso del injerto, ya que el 73% de todos los riñones del año anterior tenían una supervivencia esperada mayor que el de este paciente. Los dos sujetos del Estudio 06 fueron diagnosticados de retraso en la función del injerto. Ninguno de ellos pudo ser retirado de la diálisis durante el estudio. Ambos recibieron tratamiento contra el rechazo mediado por anticuerpos desde el día 9 y el 28, respectivamente. En estos dos pacientes, el KDPI fue de 5 y 34%. A pesar de que los episodios de rechazo probablemente contribuyeron a la pérdida del injerto, en ambos casos existían comorbilidades (por ejemplo, imposibilidad de administrar rituximab e hipertensión crónica con hipoperfusión

intraoperatoria) que afectaron de forma muy importante el pronóstico esperado del injerto.

Respecto al rechazo mediado por anticuerpos, 15 de 46 (33%) pacientes trasplantados tuvieron al menos un episodio de RMA, incluyendo RMA activo/crónico, RMA subclínico y el rechazo hiperagudo mediado por IgM descrito anteriormente. En 11 de estos 15 pacientes se observó clínica compatible y el RMA se confirmó mediante biopsia (clasificados como RMA activo o crónico), mientras que en 3 pacientes (6,5%), el rechazo se detectó en las biopsias realizadas por protocolo, aunque los pacientes no presentaban clínica acompañante (rechazo subclínico) (ver Tabla 10).

Se utilizó la TFGe calculada a partir de la creatinina sérica, para determinar la función renal en todos los pacientes trasplantados. De los 42 pacientes con un riñón funcional y datos de TFGe disponibles al final del estudio, 38 (90%, el 83% de todos los pacientes trasplantados) presentaban una TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² y, de estos pacientes, 15 (36%) tenían una TFGe ≥ 60 mL/min/1,73m². El análisis por subgrupos, según edad, sexo y estado del donante, no permitió obtener conclusiones sólidas debido a que el número de pacientes en cada subpoblación era muy pequeño.

Estudio 14 (17-HMedIdeS-14) (5)

Diseño del estudio.

Es un estudio observacional prospectivo, en marcha, de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con imlifidasa y trasplantados en los estudios 02, 03, 04 y 06. El objetivo primario del estudio era evaluar la supervivencia del injerto, y los objetivos secundarios incluían la evaluación a largo plazo de la supervivencia del paciente y de la función renal, evaluándose los eventos de RMA agudos de acuerdo con la clasificación de Banff como variable secundaria. El estudio tiene 4 visitas de seguimiento: al año, a los dos años, a los tres años, y a los 5 años tras la administración de imlifidasa.

Resultados.

A fecha de corte de datos de septiembre de 2019, veintinueve de los 46 pacientes trasplantados en los estudios 02, 03, 04, y 06 habían sido incluidos en el Estudio 14. Once pacientes que cumplían criterios para ser incluidos en el Estudio 14 (tratados con imlifidasa y trasplantados en los Estudios 02, 03, 04 y 06) no fueron incluidos, seis de ellos no otorgaron su consentimiento y cinco no pudieron ser contactados. De dos de estos pacientes se tienen algunos datos, uno de ellos tenía un injerto funcional 2 años tras el trasplante, y de otro sujeto se sabe que tenía un injerto funcional 1 año tras el trasplante. Además, se han aportado algunos datos disponibles de otros 6 pacientes de los Estudios 02, 03, 04 y 06 que no fueron incluidos en el Estudio 14. Se trata de tres pacientes que perdieron el injerto durante el transcurso del estudio primario y tres que fallecieron después de que finalizara el estudio primario, pero antes de que empezara

el Estudio 14. Hay que destacar que debido a que el Estudio 14 se abrió tiempo después de que finalizaran los Estudios 02, 03 y 04, faltan datos de algunos sujetos en las visitas a 1, 2 y 3 años de seguimiento. Además, algunos pacientes del Estudio 06 no han alcanzado todavía el seguimiento a 2 y 3 años. Del 17%, 37%, 46% y 3% de los 35 pacientes evaluados se disponía de resultados de seguimiento tras 1, 2, 3 y 5 años, respectivamente.

Durante el seguimiento se reportaron tres muertes a los 7, 10 y 12 meses de recibir una única dosis de imlifidasa, y que no se consideraron relacionadas con el tratamiento.

A los tres años de seguimiento, se tenían datos de 20 de los 46 pacientes trasplantados. Diecisiete de ellos presentaban un injerto funcionante. Se informó de tres pérdidas de injertos que no se consideraron relacionadas con el tratamiento con imlifidasa. Los tres eventos ocurrieron entre dos y tres años tras el trasplante (≥ 31 meses tras el trasplante). Dos de ellos se produjeron a causa de la reducción o incumplimiento del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y el tercero fue consecuencia del retraso prolongado en la función del injerto.

Los datos de función renal expresados en TFGe son escasos. Al año de seguimiento, 1 de 19 pacientes tenía un TFGe < 30 ml/min/1,73m², a los tres años de seguimiento, 1 de 16 pacientes.

Análisis de subgrupos.

El TAC realizó análisis adicionales *post-hoc* a petición de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) en el subgrupo de pacientes hipersensibilizados y en los que se estimaba que la probabilidad de ser trasplantados sin el tratamiento con imlifidasa era altamente improbable (HUT, por sus siglas en inglés *highly unlikely to be transplanted*), al ser considerados como los más representativos de la población diana. Esta subpoblación fue identificada según los siguientes criterios:

- cPRA $\geq 95\%$, basado en un punto medio corte de MFI de 3.000 o un pico histórico de PRA $\geq 95\%$.
- Trasplante de donante cadáver.
- Pruebas cruzadas positivas (determinadas por citometría de flujo o por CDC) contra el injerto disponible inmediatamente antes del tratamiento con imlifidasa.

Este subgrupo HUT comprendía 25 (54%) de los 46 pacientes trasplantados, tenían una mediana de cPRA de 99,9%, e incluía 2 pacientes del Estudio 03, 12 del Estudio 04 y 11 del Estudio 06. De los 21 pacientes restantes, 5 de ellos cumplían criterios de cPRA y pruebas cruzadas, pero recibieron trasplante de donante vivo y se incluyeron en el subgrupo 'no-HUT'. Se llevaron a cabo análisis de supervivencia global, supervivencia del injerto, función renal y RMA en estos dos subgrupos (pacientes HUT y no-HUT).

En total, se reportaron 6 pérdidas de injerto (tomando datos de ambos subgrupos, estuvieran o no incluidos en el Estudio 14). Tres de estas pérdidas se produjeron en el periodo entre 0 y 6 meses tras el trasplante, una en el subgrupo HUT y dos en el subgrupo no-HUT. Las otras tres pérdidas ocurrieron en el periodo entre 2 y 3 años tras el trasplante, dos en pacientes HUT y una en no-HUT.

Se registraron tres muertes, todas en el periodo entre 7 y 12 meses tras el trasplante, ninguna de ellas reportadas en relación a disfunción de injerto. Las tres muertes se produjeron en el subgrupo HUT. Las causas de estas (insuficiencia respiratoria, causa desconocida y bacteriemia por *Pseudomonas*) no se consideraron relacionadas con el tratamiento con imlifidasa.

Los datos de función renal según el periodo de seguimiento se encuentran recogidos en la Tabla 11.

Los episodios de RMA se reportaron en base a los criterios de Banff de 2017: 1) se debía tomar una biopsia en el momento del rechazo, 2) la anatomía patológica debía confirmar el RMA, 3) presencia de niveles detectables de DSA y / o evidencia de cambios morfológicos mediados por anticuerpos en el trasplante de riñón en el momento de la biopsia. La incidencia de RMA fue mayor en el subgrupo HUT con 7 (28%) episodios de RMA acompañado de signos clínicos versus 4(19%) en el grupo no-HUT. Además, 3 pacientes (12%) en el subgrupo HUT mostraron signos de RMA en la biopsia de los 6 meses, aunque sin ningún signo clínico, por lo que se clasificó como RMA subclínico.

Seguridad (5)

La evaluación del perfil de seguridad de imlifidasa en esta indicación se basa principalmente en datos de 4 estudios clínicos completados en pacientes con ERC (Estudio 02, Estudio 03, Estudio 04 y Estudio 06). La fecha de corte de datos es 1 de diciembre de 2018. Además, de 46 sujetos trasplantados de los cuatro estudios, 35 se incluyeron en un estudio de seguimiento a largo plazo (Estudio 14) y, a fecha de 30 de septiembre de 2019, 35 sujetos habían sido seguidos durante al menos 1 año, 20 sujetos durante 3 años y un sujeto durante 3-5 años.

La población incluida en los análisis de seguridad (SAS, Safety Analysis Set por sus siglas en inglés) la formaban 54 pacientes con ERC, que recibieron al menos una dosis de imlifidasa (27 hombres y 27 mujeres). La edad media fue de 43,8 años (rango: 20 a 73 años). En general, los datos demográficos observados en la población del SAS son representativos de la población diana. 46 de estos 54 pacientes fueron trasplantados

Cinco pacientes (5/54; 9%) discontinuaron los estudios. Las razones fueron, retirada de consentimiento (n=2), eventos adversos (n=1), pérdida de seguimiento (n=1) y otras causas no especificadas (n=1).

Las dosis que se administraron de imlifidasa fueron: en 46 pacientes (85%), una única dosis (41 pacientes: 0,25 mg/kg, 5 pacientes: 0,50 mg/kg) y 8 (15%) pacientes recibieron 2 dosis (3 pacientes: 2 dosis de 0,12 mg/kg y 5 pacientes: 2 dosis de 0,25 mg/kg). La dosis total máxima (administrada en una o dos dosis) fue de 0,50 mg/kg (n = 10).

Todos los pacientes (54/54, 100%) del SAS presentaron al menos un EA. 19 (35%) de ellos tuvieron al menos 1 EA que se sospechaba estaba relacionado con la imlifidasa.

En 38 de los 54 pacientes (70%) se notificaron un total de 112 eventos adversos graves (SAEs, por sus siglas en inglés: *serious adverse events*). El 20% de los pacientes presentó 12 SAEs relacionados con el tratamiento. La mayoría de los casos fueron infecciones (9/12), pero también se dieron reacciones relacionadas con la infusión, mialgias y rechazo del injerto. En general, los eventos adversos graves más frecuentemente reportados (independientemente de que se consideraran o no relacionados con el tratamiento) fueron los episodios de rechazo del injerto (19 pacientes; 35%), infecciones del tracto urinario (5 pacientes; 9%), y elevación de la creatinina sérica (5 pacientes; 9%).

Se produjeron tres muertes en pacientes tratados con imlifidasa. Las muertes ocurrieron a los 7, 10,5 y 12 meses después del tratamiento. Se estima que, en el momento de la muerte, el fármaco se había aclarado del organismo hacía tiempo, por lo que las muertes no se consideraron relacionadas con el tratamiento. Ningún EA tuvo desenlace mortal.

No se observaron diferencias en la naturaleza de los EA al comparar a los pacientes que recibieron una dosis total de imlifidasa de 0,25 mg/kg con los que recibieron 0,50 mg/kg. Sin embargo, debido a que solo 10 pacientes recibieron la dosis más alta, estos datos deben interpretarse con cautela. En todos los esquemas de dosis, el patrón de EA fue similar al de los pacientes trasplantados de riñón que no reciben imlifidasa.

Se predefinieron como eventos adversos de especial interés (AESI) las infecciones intensas o graves (clasificables como SAES), las reacciones relacionadas con la infusión, la enfermedad del suero y las mialgias.

Infecciones intensas o graves: nueve de los 54 pacientes (17%) tratados con imlifidasa presentaron al menos una infección intensa o grave: 7 de 46 (15%) pacientes trasplantados y 2 de 8 (25%) pacientes no trasplantados. Estas infecciones incluyeron neumonía (3 pacientes) y sepsis (2 pacientes). Estas infecciones fueron más frecuentes en los pacientes tratados con una dosis total de 0,50 mg/kg. En general, el patrón de infecciones observado en los pacientes trasplantados tras el tratamiento con imlifidasa es consistente con el patrón de infecciones conocido en pacientes trasplantados no tratados con imlifidasa.

Reacciones relacionadas con la infusión: todos los pacientes del SAS recibieron profilaxis para las reacciones infusionales. Cuatro de ellos (4/54; 7%), presentaron reacción con la infusión de imlifidasa. Todos los eventos ocurrieron en pacientes que habían recibido una dosis total de 0,25mg/kg. No se observó que las reacciones infusionales fueran dosis dependientes. Una de las reacciones relacionadas con la infusión fue grave y llevó a la interrupción y discontinuación del tratamiento y del estudio. Las reacciones infusionales son comunes después del tratamiento con medicamentos biológicos, a pesar del tratamiento con antihistamínicos y/o corticosteroides. En la ficha técnica se han incluido recomendaciones sobre cuándo interrumpir la perfusión y cuándo podría reiniciarse la misma después de una reacción relacionada con la infusión. La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión después de la premedicación y la infusión de imlifidasa fue baja en comparación con las de otros medicamentos biológicos.

Enfermedad del suero: no se observó ningún caso de enfermedad del suero en los pacientes tratados con imlifidasa en esta indicación. Sin embargo, durante el desarrollo clínico de imlifidasa para el tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica (TTP), se dieron dos casos de enfermedad del suero, por lo que actualmente la TTP está incluida como contraindicación en la Ficha Técnica.

Mialgias: son un efecto secundario conocido relacionado con la infusión intravenosa de medicamentos biológicos. Uno (2%) de los 54 pacientes de la población SAS presentó mialgia que se indicó como intensa o grave dos días después de la segunda dosis de 0,25 mg/kg de imlifidasa. El evento se consideró relacionado con imlifidasa.

En general, los principales problemas de seguridad, incluidos en el plan de gestión de riesgos de la EMA (RMP, *risk management plan*) son las infecciones y las reacciones relacionadas con la infusión.

Los EA relacionados con los fenómenos de rechazo, especialmente los fenómenos de rechazo mediado por anticuerpos, en general no se consideraron como consecuencia del tratamiento con imlifidasa, sino que se relacionaron con el repunte esperado de DSA después del tratamiento con imlifidasa

Se observaron alteraciones del perfil hepático, habituales en los pacientes con enfermedad renal terminal que reciben un trasplante renal, sobre todo en relación al tratamiento inmunosupresor concomitante. Dado que los estudios no eran controlados, sin embargo, no se puede descartar que las alteraciones del perfil hepático observadas no tuvieran relación con el tratamiento con imlifidasa, por lo que se han incluido en la lista de reacciones adversas en la Ficha Técnica.

En cuanto al desarrollo de anticuerpos contra el medicamento (ADA, por sus siglas en inglés), no parece que su aparición tenga relación con ninguno de los dos

esquemas de dosis en particular. Además, se ha considerado que estos ADA no resultan perniciosos o que se relacionen con fenómenos de autoinmunidad, ni se espera que pudieran tener impacto sobre una segunda dosis de imlifidasa en el contexto de un segundo trasplante. Sin embargo, la información en lo relativo a este aspecto es muy limitada y no se han recogido recomendaciones al respecto.

Debido a la reducción de los niveles de IgG derivada del tratamiento con imlifidasa, se espera una disminución transitoria de la protección vacunal previa del paciente tratado con imlifidasa. En los estudios se comprobó como en los sujetos tratados con imlifidasa, los niveles de IgG antigénico específica empezaban a recuperarse dos o tres días tras el tratamiento, alcanzándose un 60-80% del nivel previo en las 4 semanas, restaurándose progresivamente de forma paulatina en las semanas siguientes con recuperación completa. Se ha añadido una advertencia relativa a la pérdida de protección vacunal transitoria en la Ficha Técnica del medicamento.

Valoración del beneficio clínico

Imlifidasa aporta beneficio clínico, al permitir el trasplante renal en pacientes altamente sensibilizados con anticuerpos específicos contra un donante cadáver y que presentan muy baja probabilidad de trasplante sin el tratamiento con imlifidasa. Sin este tratamiento, estos pacientes verían muy prolongado su tiempo en lista de espera de donante compatible, con el impacto en calidad de vida y supervivencia que esto supone. No existen otros medicamentos autorizados en esta indicación, y las técnicas de desensibilización actuales no permiten una desensibilización rápida a tiempo para que un paciente reciba un injerto procedente de donante cadáver, al requerir la administración de dosis repetidas por un periodo de semanas a meses hasta alcanzar el efecto terapéutico esperado.

En España, el Plan Nacional de Acceso al Trasplante Renal para pacientes hiperinmunizados (PATHI) facilita el trasplante renal en pacientes hiperinmunizados que llevan en lista de espera una media de 6 años. Con este programa PATHI se han podido trasplantar el 28% de los pacientes con cPRA \geq 98% (8). No obstante, para el 72% de los pacientes restantes incluidos en el programa pendientes de trasplante existe una necesidad médica no cubierta, y se considera que imlifidasa puede satisfacer esta necesidad al convertir las pruebas cruzadas positivas a negativas para un determinado donante cadáver y permitir el trasplante del injerto a un paciente altamente sensibilizado.

DISCUSIÓN

La aprobación condicional de imlifidasa en la desensibilización de pacientes en espera de trasplante renal hipersensibilizados con prueba cruzada pretrasplante

positiva frente a un donante cadáver disponible, se basa en los resultados de cuatro ensayos fase II (Estudios 02, 03, 04, y 06). Los cuatro estudios eran pequeños, descriptivos, abiertos y no controlados, lo que, en el contexto de una enfermedad infrecuente, severa y sin un tratamiento alternativo para usar como comparador, puede considerarse aceptable.

Los criterios de inclusión para todos los estudios incluyeron edad \geq 18 años, ERC estadio 5 y que el sujeto debería estar activo en la lista de espera de trasplante renal; sin embargo, los criterios de exclusión diferían en algunos aspectos entre los distintos estudios. Por ejemplo, el estudio 03 tenía criterios de exclusión más exhaustivos, aunque la mayoría son considerados contraindicaciones al trasplante renal *per se*.

El trasplante renal formaba parte del protocolo en los Estudios 03, 04 y 06, pero no en el 02, donde, aunque no estuviera previsto por protocolo, éste no se impedía. En los Estudios 04 y 06, los pacientes debían haber sido sometidos a tratamiento desensibilizante previo, sin éxito.

La variable de eficacia principal de los estudios 04 y 06 era la capacidad de imlifidasa de reducir el nivel de anticuerpos anti-HLA y de negativizar una prueba cruzada pre-trasplante positiva en las 24h siguientes a su administración para que el paciente fuese elegible para trasplante renal. Se consideraba que se alcanzaba este objetivo si la última prueba pre-trasplante determinada en las siguientes 24h al tratamiento con imlifidasa era negativa, habiendo sido positiva antes del tratamiento. La variable co-primaria del estudio 04 y las secundarias del 06 tenían como objetivo determinar la supervivencia del injerto y su función medida mediante la TFGe hasta 6 meses post trasplante. Las variables del estudio 03 eran similares a las de los estudios 04 y 06. Respecto al beneficio del paciente, las variables más importantes a largo plazo son la supervivencia del paciente, la supervivencia del injerto, la calidad de vida del paciente y el mantenimiento de la función del injerto. En general, se considera que el éxito a largo plazo de un trasplante renal depende de la terapia inmunosupresora subsiguiente y de la calidad del donante, de manera que la conversión de la prueba cruzada y el trasplante *per se* es beneficioso si el órgano se mantiene funcionando.

Se realizaron múltiples modificaciones en los protocolos de los estudios mientras permanecieron abiertos y las enmiendas fueron distintas para cada país participante. En general los estudios en los que se apoya la autorización condicional de imlifidasa contienen debilidades no menores en cuanto a diseño, metodología y procedimientos.

En relación a la terapia inmunosupresora de inducción permitida en los estudios, se indica que en los centros incluidos se usó alemtuzumab. Este fármaco no se utiliza en los centros en los que se realiza trasplante renal en España.

No se realizó cálculo formal del tamaño de la muestra en ninguno de los estudios, siendo el tamaño total (n=56) muy

reducido, siendo necesario un estudio en el que se evalúe la eficacia y seguridad postcomercialización por parte del TAC.

No se llevó a cabo ninguna prueba estadística en ninguno de los estudios, que son descriptivos, siendo aceptable para la condición estudiada. Tampoco se imputan los datos que se pierden, aunque parece que los datos de la TFG_e faltantes se imputaron por el método de *last observation carried forward* (LOCF), lo que no fue considerado adecuado por el CHMP.

Respecto a los resultados del estudio principal (Estudio 06): de los 19 pacientes, 17 (89,5%) negativizaron la prueba pretrasplante. Dos pacientes (10,5%) no alcanzaron la negativización del crossmatch. En un caso se alcanzó una prueba pretrasplante positiva en el límite de la significación clínica, y el paciente pudo ser trasplantado con éxito. En el otro caso, ese paciente solo recibió un 25% de la dosis prevista de imlifidasa debido a la interrupción de la administración por una reacción infusional. Uno de los objetivos secundarios de eficacia relevantes era la modificación de los niveles de DSA con el tratamiento. Basalmente, ninguno de los participantes tenía ningún DSA con un valor MFI menor a 2.000, mientras que, 24h tras el tratamiento, 14 de 18 pacientes (78%) alcanzaron dicho valor de MFI. Los 17 pacientes que negativizaron el crossmatch y el paciente que alcanzó valores en el límite, fueron trasplantados y 16 de ellos tenían un injerto funcionante al final del estudio. En estos pacientes la TFG_e fue ≥ 60 ml/min/1,73m² en 4 pacientes, de entre 30-59ml/min/1,73m² en 11 pacientes, y en 1 paciente fue menor a 30ml/min/1,73m².

Se agruparon los datos de los pacientes trasplantados en los Estudios 02, 03 ,04 y 06 para los análisis que se exponen a continuación. Esta agrupación de datos se consideró aceptable a pesar de las diferencias existentes en el diseño y conducción entre los estudios, que llevaron a la inclusión de pacientes con diversos grados de sensibilización.

Negativización de la prueba cruzada pretrasplante: 39 de 46 pacientes trasplantados (85%) presentaban un crossmatch positivo antes del tratamiento. En el Estudio 04, el crossmatch tras el tratamiento con imlifidasa no era una variable del estudio por lo que estos pacientes no tenían test post dosis. De los 25 pacientes en los que están disponibles las pruebas cruzadas pretrasplante antes y después del tratamiento, 24 negativizaron la prueba (96%) tras el tratamiento con imlifidasa. El paciente que no negativizó el crossmatch, alcanzó una prueba pretrasplante positiva en el límite de la significación clínica, y pudo ser trasplantado con éxito.

Posibilidad de ser trasplantados: todos los pacientes para los que hubo disponible un donante y que recibieron la/las dosis planeada/s de imlifidasa fueron trasplantados con éxito. Esto incluye a los 25 pacientes que fueron clasificados como HUT, que es el subgrupo más representativo de la población diana.

Supervivencia del paciente y del injerto: a seis meses de seguimiento, todos los pacientes estaban vivos, y 43/46 (93%) presentaban un injerto funcionante. Tres pacientes perdieron el injerto, un sujeto del Estudio 04 y dos del Estudio 06. El paciente del Estudio 04 presentó un rechazo hiperagudo mediado por IgM y por lo tanto no se consideró relacionado con falta de eficacia de imlifidasa. Los dos sujetos del Estudio 06 presentaban comorbilidades cuyas complicaciones se estimó que eran causas más probables de la pérdida del injerto que los episodios de RMA que presentaron, aunque estos pudieran haber contribuido en parte. En el estudio 14, aunque con un periodo de seguimiento a largo plazo muy limitado, no se reportaron pérdidas de injerto adicionales.

Función renal: 42/46 (91%) sujetos tenían un riñón funcionante al final del estudio. 38 de estos 42 sujetos (90%), es decir, el 83% de los sujetos trasplantados, presentaban una TFG_e ≥ 30 ml/min/1,73m² al final del estudio. A modo de comparación, el TAC proporcionó datos de Keong et al 2016 (7), analizando los resultados de 15.778 receptores de trasplantes de riñón no hipersensibilizados entre los años 2004 y 2006 en la base de datos estadounidense UNOS. El 43% de los sujetos analizados había recibido un riñón de un donante vivo. El 95% de los 15.778 pacientes trasplantados tenía una TFG_e ≥ 30 mL / min / 1,73 m² a los 6 meses del trasplante. Teniendo en cuenta que la población de estudio tratada con imlifidasa tenía un mayor grado de sensibilización y recibió una mayor proporción de órganos de donantes fallecidos, la función renal comparada con la población no hipersensibilizada trasplantada de UNOS es similar. La interpretación de estos datos sin embargo ha de hacerse con precaución, al tratarse de una comparación indirecta, no ajustada y teniendo en cuenta que los datos de UNOS son de sujetos trasplantados 2004-2006, y es concebible que la supervivencia general del injerto haya mejorado durante la última década.

Rechazo mediado por anticuerpos (RMA): 15 de 46 (33%) pacientes trasplantados tuvieron al menos un episodio de RMA, incluyendo al paciente que presentó un rechazo hiperagudo mediado por IgM que se ha descrito anteriormente. En 11/46 pacientes (24%) el RMA se confirmó mediante biopsia y clínica compatible (clasificados como rechazo activo/crónico), mientras que en 3/46 pacientes (6.5%) el rechazo se detectó en las biopsias por protocolo, pero no presentaban clínica acompañante (rechazo subclínico). Llama la atención que los RMA fueron mucho más frecuentes en los pacientes de la Unión Europea que en los pacientes de EEUU (40% vs 16% respectivamente), aunque debido al escaso número de pacientes, no se pueden extraer conclusiones en estos subgrupos. Los análisis por subgrupos, según edad, sexo y estado del donante no permitieron obtener conclusiones sólidas debido a que el número de pacientes en cada subpoblación era muy pequeño.

Resultados a largo plazo: 29 de 46 pacientes trasplantados fueron incluidos en el estudio en marcha de seguimiento

(Estudio 14). Adicionalmente se tenían datos de 3 pacientes trasplantados con pérdida del injerto en el estudio de origen y 3 que fallecieron después de que finalizara el estudio de origen, pero antes de que comenzara el Estudio 14. De los 46 pacientes trasplantados y elegibles para entrar en el Estudio 14, once no fueron incluidos. De dos de ellos se tiene alguna información escasa. En este estudio se hicieron análisis en el subgrupo de pacientes categorizados como HUT (que representa a la población diana), aportando los datos de eficacia para los subgrupos HUT vs no-HUT. Además de utilizar los datos de los pacientes del Estudio 14, se incluyeron los datos de dos pacientes adicionales de los que se tenía información. Uno de estos dos pacientes, clasificado como HUT estaba vivo y con un injerto funcionante dos años tras el tratamiento. Del otro paciente (no-HUT), se sabe que un año tras imlifidasa estaba vivo y con injerto funcionante. En cuanto a las pérdidas de injerto en estos subgrupos, tres pacientes perdieron el injerto en los estudios de origen (1 HUT y 2 no-HUT). Otros tres pacientes perdieron el injerto más de 31 meses tras el trasplante, pero antes de entrar en el Estudio 14, dos de ellos en el subgrupo HUT y otro del subgrupo no-HUT. Las causas de estas tres pérdidas de injerto fueron en dos casos secundarias a disminución o falta de cumplimiento del tratamiento inmunosupresor y en otro caso fue el resultado del retraso en la función del injerto. Se reportaron tres muertes, todas en la población HUT, todas tuvieron lugar entre 7 y 12 meses después del trasplante. Ninguna de esas tres muertes se relacionó con fallo del injerto, ni con el tratamiento con imlifidasa. Respecto a la función renal, la mayoría de los pacientes presentaban buena función renal durante el seguimiento. En general, los episodios de RMA fueron el doble de frecuentes en la población HUT que en la no-HUT. A pesar de que esto no se tradujo en diferencias en la función renal, ni en la supervivencia del injerto, por haber sido correctamente tratados, es bien conocido que los episodios de RMA se asocian a pérdida de supervivencia del injerto a largo plazo. Por lo que hacen falta más datos del estudio en marcha y de los estudios que se van a llevar a cabo como condición a la autorización para aclarar las incertidumbres a este respecto.

A los tres años de seguimiento se tenían datos de 20 pacientes. Diecisiete de ellos (85%) seguían vivos y con un injerto funcionante. Como referencia para la interpretación de estos datos, se aportaron datos del estudio llevado a cabo por Shaffer et al (7). En este estudio se siguió durante tres años a 29 pacientes sensibilizados con prueba pretrasplante positiva y DSA que recibieron trasplante de donante vivo tras tratamiento desensibilizante. En esta población la supervivencia del injerto era del 95% a tres años. A pesar de que los resultados en supervivencia y función del injerto son esperanzadores, se necesitan datos a largo plazo adicionales de los estudios post-autorización, que ya se han acordado con la EMA por parte del TAC.

Existen algunas incertidumbres adicionales respecto a la eficacia de imlifidasa en algunas subpoblaciones. Los pacientes con enfermedad renal terminal y prueba cruzada pretrasplante (determinado por CDC) de células T positiva

son los pacientes con el nivel más alto de sensibilización y los que mayor riesgo de RMA presentan y en general, peor pronóstico del trasplante. Solo tres pacientes con crossmatch CDC de células T fueron incluidos en los estudios, los tres pudieron ser trasplantados y, aunque dos de ellos presentaron un episodio de RMA a los dos años de seguimiento, ninguno de ellos perdió el injerto durante el seguimiento a tres años. La experiencia es, por lo tanto, muy escasa en estos pacientes, a pesar de ello, por el mecanismo de acción de imlifidasa, se podría considerar que no sería menos efectiva en estos pacientes. Por ello, no se recomienda excluir a estos pacientes del tratamiento con imlifidasa, si bien, se han incluido una serie de advertencias al respecto de la escasa experiencia en estos pacientes en la Ficha Técnica. Los datos adicionales en esta subpoblación se recopilarán después de la comercialización, ya que las pruebas CDCXM basadas en células T contra el donante deben realizarse siempre que sea posible en el estudio de eficacia post-autorización planificado de 1 año. Por otro lado, se ha visto que los anticuerpos contra imlifidasa son muy frecuentes en estos pacientes, lo cual parece tener escaso efecto en la eficacia de imlifidasa, dada su administración en una única dosis o dos dosis administradas en corto plazo. Sin embargo, actualmente se desconoce el efecto que estos pudieran tener en caso de necesidad de un segundo trasplante que requiriera tratamiento desensibilizante con imlifidasa.

Respecto a la seguridad, dado su mecanismo de acción que lleva a una marcada hipogammaglobulinemia, se espera que la imlifidasa aumente el riesgo de infecciones, y de hecho el 17% de los 54 pacientes del SAS presentaron al menos un EA relacionado con las infecciones intensas o graves. Los pacientes sometidos a trasplante renal, y por lo tanto a inmunosupresión, ya presentan un riesgo incrementado de sufrir infecciones, y de hecho, en todos los esquemas de dosis, el patrón de EA fue similar al de los pacientes trasplantados de riñón que no reciben imlifidasa, por lo que la magnitud de la contribución de imlifidasa a la aparición de estos eventos no es cuantificable, dada la naturaleza no controlada de los estudios. En la Ficha Técnica se recogen las advertencias respecto al riesgo de infección, contraindicación en caso de infección grave activa y recomendaciones de profilaxis.

Se definieron como AESI las infecciones intensas o graves, las reacciones relacionadas con la infusión, las mialgias y los rechazos del injerto.

Tres de los 54 pacientes evaluados en la población de seguridad presentaron reacciones relacionadas con la infusión, una de las cuales fue grave, llevando a la suspensión de la administración. Se recomienda la premedicación con corticosteroides y antihistamínicos.

Uno de los sujetos presentó mialgias severas dos días tras la administración de la segunda dosis de 0,25mg/kg de imlifidasa, que no se resolvió durante el estudio.

Se han incluido advertencias sobre la posibilidad de rechazo mediado por anticuerpos como consecuencia de un

repunte de DSA, especialmente en pacientes con niveles altos de DSA antes del tratamiento. La mayoría de los pacientes en los estudios presentaron repunte de los DSA entre 7 y 21 días tras el tratamiento con imlifidasa, y el rechazo mediado por anticuerpos se dio en el 30% de los pacientes, que fue manejado con éxito con el tratamiento habitual.

La naturaleza de los EA no parece diferir dependiendo de la dosis administrada. En términos de seguridad, la experiencia con imlifidasa es limitada, aunque se considera aceptable dada la rareza y gravedad de la situación clínica y de la imposibilidad de realización de un trasplante en los pacientes con ERC terminal hipersensibilizados. El hecho de que los estudios sean no controlados, con una población heterogénea y pequeño tamaño muestral, limita la interpretación de los datos. Sin embargo, dado que imlifidasa no tiene otras dianas distintas a IgG, de las que se pudieran esperar otros EA, y dado que la posología recomendada es de dosis única (o en dos dosis), se considera que los EA son manejables y no parece probable que aparezcan problemas a largo plazo. Sin embargo, se requieren datos adicionales de seguridad como parte de los estudios post-autorización, para completar estos datos.

En el momento de elaboración de este informe, no se localizaron informes de evaluación de tecnologías sanitarias publicados de los principales organismos evaluadores.

CONCLUSIÓN

El desarrollo clínico de imlifidasa en pacientes altamente sensibilizados con anticuerpos específicos contra el donante y prueba cruzada pre-trasplante positiva frente al órgano del donante cadáver se basa fundamentalmente en cuatro ensayos fase I/II en los que, en total, se incluyeron 25 pacientes con una probabilidad muy baja de conseguir un trasplante compatible, los cuales son los más representativos de la población diana. Sin embargo, dichos estudios, que apoyan la aprobación condicional, presentan algunas debilidades en cuanto a su diseño, metodología y procedimientos.

Imlifidasa a la dosis de 0,25mg/kg, administrada una o dos veces, ha demostrado eficacia en la eliminación de todos los anticuerpos IgG, logrando la negativización de la prueba cruzada pretrasplante y, por lo tanto, permitiendo el trasplante renal en pacientes altamente sensibilizados con enfermedad renal en fase terminal en lista de espera de trasplante y que presentan anticuerpos específicos contra un donante cadáver.

En los resultados agregados de los 4 ensayos, y con un seguimiento de 6 meses, no se observa ninguna muerte. El 33% de los 46 pacientes trasplantados presenta un episodio de rechazo mediado por anticuerpos, el 83% de los pacientes trasplantados tienen una TFG_e ≥ 30 mL/min/1,73 m² y el 93% de los injertos son funcionantes.

En el estudio a largo plazo, aún en desarrollo (que incluye pacientes de los cuatro ensayos clínicos iniciales), tras un periodo de seguimiento superior a 6 meses e inferior a 3 años, de los 35 pacientes incluidos, el 91% de los pacientes trasplantados permanece vivo y el 83% presenta injertos funcionantes.

Imlifidasa es el único medicamento autorizado en esta indicación, por lo que satisface una necesidad médica no cubierta, al lograr una rápida desensibilización que permita el trasplante renal en pacientes altamente sensibilizados con anticuerpos específicos contra el donante y una prueba pretrasplante positiva frente al donante cadáver potencial.

La experiencia disponible en pacientes con prueba cruzada positiva con CDC de linfocitos T confirmada antes del tratamiento con imlifidasa es muy limitada, aunque se recomienda no excluir a estos pacientes del tratamiento con imlifidasa.

El perfil de seguridad se considera aceptable, considerando que los eventos observados son manejables y que el medicamento se administra en una única ocasión. Las infecciones y las reacciones relacionadas con la infusión son los principales eventos adversos de interés tras la administración del fármaco. El 17% de los 54 pacientes en los que se evaluó la seguridad de imlifidasa presenta al menos un evento adverso infeccioso que se considera relacionado con el tratamiento, principalmente neumonía y sepsis, y en el 6% de los pacientes se observan reacciones relacionadas con la infusión que se consideran relacionadas con el tratamiento. Esto está basado en datos escasos, por lo que el perfil de seguridad deberá terminar de definirse con los resultados de los estudios previstos post autorización.

El uso de imlifidasa no sustituye a los programas de trasplante prioritario previstos para estos pacientes, ni tampoco al tratamiento inmunosupresor estándar de tratamiento en el trasplante renal.

Los estudios que se van a llevar a cabo postautorización de acuerdo con las autoridades regulatorias de cara a la obtención de la autorización plena, terminarán de aportar datos en eficacia, especialmente a largo plazo que completen la información al respecto.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para Idefrix® (imlifidasa), para el tratamiento de desensibilización de pacientes adultos que van a recibir un trasplante de riñón hipersensibilizados con prueba cruzada positiva frente a un donante fallecido disponible. El uso de Idefrix debe reservarse para pacientes con poca probabilidad de recibir un trasplante de acuerdo con el sistema disponible de asignación de riñones, incluidos los programas de priorización para

pacientes hipersensibilizados. Idefirix se incluye en la financiación en esta indicación, restringida a los siguientes grupos poblacionales:

-Pacientes con cPRA mayor o igual a 99% y 2 años de permanencia en programa prioritario nacional de pacientes HI (PATHI o Programa de HI de Andalucía).

-Pacientes con cPRA mayor o igual a 98% y 4 años de permanencia en programa prioritario nacional de pacientes HI (PATHI o Programa de HI de Andalucía).

-Pacientes sin posibilidad de iniciar diálisis o de continuar con técnicas de diálisis en un breve plazo de tiempo (ausencia de acceso vascular para hemodiálisis, contraindicación para diálisis peritoneal).

La determinación de anticuerpos anti-HLA se realizará mediante test de antígeno aislado en plataforma Luminex®, tal como se exige en los dos programas nacionales de priorización. Igualmente, la aplicación informática para realizar el cPRA será la empleada en los programas españoles oficiales de HI (PATHI y Programa de HI de Andalucía).

ABREVIATURAS LISTADAS POR ORDEN ALFABÉTICO

ADA: anticuerpos contra el fármaco; **AESI:** eventos adversos de especial interés; **CDCXM o CDC:** test de crossmatch basado en citotoxicidad por complemento específica para células T (CDC-T) o para células B (CDC-B); **CFXM:** prueba cruzada pretrasplante determinada por citometría de flujo; **cPRA:** panel reactivo de anticuerpos calculado, por sus siglas en inglés *calculated panel reactive antibodies*; **DE:** desviación estándar; **DSA:** por sus siglas en inglés, anticuerpos específicos contra el donante; **EA:** evento adverso; **EMA:** Agencia Europea del Medicamento; **ERC:** enfermedad renal crónica; **FACS:** test de crossmatch por clasificación de células activadas por fluorescencia (por sus siglas en inglés *Fluorescence-Activated Cell Sorting*) específica para células T (FACS-T) o para células B (FACS-B); **HLA:** por sus siglas en inglés, antígenos leucocitarios humanos; **HLAi:** HLA incompatible; **HUT:** *highly unlikely to be transplanted*, pacientes hipersensibilizados y en los que se estima que la posibilidad de ser trasplantados sin el tratamiento con imlifidasa es altamente improbable; **IgG:** inmunoglobulina G; **IMC:** índice de masa corporal; **IgIV:** inmunoglobulinas intravenosas; **KDPI:** índice del perfil del donante del riñón por sus siglas en inglés, *Kidney donor profile index*; **MFI:** intensidad de fluorescencia media; **PATHI:** Plan Nacional de Acceso al Trasplante Renal para pacientes hiperinmunizados; **PRA:** panel reactivo de anticuerpos; **RMA:** rechazo mediado por anticuerpos; **SAB:** micróesfera de antígeno único, por sus siglas en inglés, *single antigen bead*; **SAES:** evento adverso grave, por sus siglas en inglés *serious adverse event*; **SAS:** población de análisis de seguridad, por sus siglas en inglés, *Safety Analysis Set*; **scIg:** IgG escindida simple, producto intermedio de la acción de imlifidasa; **TAC:** titular de

autorización de comercialización; **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada; **TTP** púrpura trombótica trombocitopénica; **XM:** *crossmatch*, prueba cruzada pretrasplante;

REFERENCIAS

1. European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation (CD-P-TO). EQDM. 7th edition. (2018) Guide for the quality and safety of organs for transplantation.
2. Molina J., Navas A, Agüera ML, Rodríguez Benot A. Avances en inmunología del trasplante renal. NefroPlus. 2018; 10(2), 11–9.
3. Valentin MO, Ruiz JC, Vega R, Martín C, Matesanz R; working group PATHI. Implementation of a National Priority Allocation System for Hypersensitized Patients in Spain, Based on Virtual Crossmatch: Initial Results. Transplant Proc. 2016;48(9):2871-5.
4. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. N Engl J Med. 2016; 374:940-50.
5. Agencia Europea de Medicamentos. Informe de evaluación público europeo (EPAR) de Idefirix. Procedimiento EMEA/H/C/004849/0000. [Citado el 16 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, Lonze BE, et al. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). Transplantation. 2021;105 (8):1808-17.
7. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica de Idefirix (imlifidasa) [Citado en mayo: 2021] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_es.pdf
8. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante renal. España 2019. [citado 26 de julio de 2021]. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad_de_Donaci%C3%B3n_y_Trasplante_Renal_2019.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Laura Javaloyes Garachana. Médico especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Raras (no oncológicas) y Terapias Avanzadas. Subnodo de Enfermedades Raras no Oncológicas.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Urología, la Societat Catalana de Trasplantament, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Diálisis y Trasplante, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Nefrología y su Grupo de Trabajo de Trasplante (SENTRA), la Sociedad Española de Trasplante, la Alianza General de Pacientes, la Federación Nacional de Asociaciones ALCER, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Resumen de los estudios clínicos

	Estudio 02 13-HMedIdeS-02 NCT02224820 EudraCT2013-005417-13	Estudio 03 13-HMedIdeS-03 NCT02475551 EudraCT 2014-000712-34	Estudio 04 14-HMedIdeS-04 NCT02426684	Estudio 06 15-HMedIdeS-06 NCT02790437 EudraCT 2016-002064-13	Estudio 14 17-HMedIdeS-14 NCT03611621
Objetivos	Selección de dosis, PK, PD y seguridad	Eficacia, PK, PD y seguridad	Eficacia y seguridad	Eficacia, PK, PD y seguridad	Eficacia y seguridad a largo plazo
Tipo de estudio	Ensayo Clínico Fase II	Ensayo Clínico Fase II	Ensayo Clínico Fase I/II	Ensayo Clínico Fase II	Observacional prospectivo
Diseño	Abierto, no controlado y no aleatorizado, de escalada de dosis		Abierto, no controlado, no aleatorizado		Seguimiento a 5 años
Tratamiento (pacientes incluidos con cada dosis)	Infusión intravenosa única o repetida una vez 2×0,12 mg/kg (n=3) 1×0,25 mg/kg (n=3) 2×0,25 mg/kg (n=2)	Infusión intravenosa única 0,25 mg/kg (n=5) 0,50 mg/kg (n=5)	Infusión intravenosa única 0,24 mg/kg (n=17)	Infusión intravenosa única o repetida una vez 1×0,25 mg/kg (n=16) 2×0,25 mg/kg (n=3)	pacientes ya tratados con imlifidasa en los estudios 02, 03, 04 y 06
Pacientes incluidos	8	10	17	19	29 incluidos + 6 pacientes de los que se aportan datos
Población	Pacientes ≥18 años con diagnóstico de ERC en estadio 5 y sensibilizados a HLA		Pacientes altamente sensibilizados con ERC estadio 5, y activos en lista de espera de trasplante renal	Pacientes en lista de espera de trasplante renal que hayan sufrido previamente una desensibilización sin éxito, o en quienes la desensibilización efectiva es muy poco probable	Pacientes que han participado en los estudios de trasplante renal con imlifidasa, 13-HMedIdeS-02, 13-HMedIdeS-03, 14-HMedIdeS-04 y 15-HMedIdeS-06
Estado del estudio/del informe	Completado / Completo	Completado / Completo	Completado / Completo	Completado / Completo	Activo, reclutamiento finalizado

PK: Farmacocinética; PD: farmacodinámica

Tabla 2. Resumen de los resultados de las pruebas cruzadas pre dosis por tipo de test en el estudio 06, 15-HMedIdeS-06

	Positivo n (%)	Negativo n (%)	No determinado N (%)
FACS-B N=19	18 (94,7%)	0	1 (5,3%)
FACS-T N=19	7 (36,8%)	12 (63,2%)	0
CDC-B N=19	8 (42,1%)	2 (10,5%)	9 (47,4%)
CDC-T N=19	2 (10,5%)	11 (57,9%)	6 (31,6%)
Virtual N=19	5 (26,3%)	0	14 (73,7%)

FACS: test de crossmatch por clasificación de células activadas por fluorescencia específica para células T (FACS-T) o para células B (FACS-B). CDC: test de crossmatch basado en citotoxicidad por complemento específica para células T (CDC-T) o para células B (CDC-B)

Tabla 3. cPRA para diferentes puntos de corte de MFI en el estudio 06, 15-HMedIdeS-06

cPRA (%)	Nivel MFI			
	500 n (%)	1.000 n (%)	2.000 n (%)	3.000 n (%)
< 80%	2 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)
80-95%	0	0	3 (16,7)	3 (16,7)
95-98%	0	1 (5,6)	0	1 (5,6)
98%	1 (5,6)	3 (16,7)	1 (5,6)	0
99%	2 (11,1)	1 (5,6)	1 (5,6)	5 (27,8)
100%	13 (72,2)	11 (61,1)	11 (61,1)	7 (38,9)

N=18 (uno de los participantes no contaba con estudio HLA para el cPRA)

Tabla 4. Número de DSA y DSA con un valor de MFI > 2000 identificados en Estudio 04 14-HMedIdeS-04.

Sujeto nº	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417
DSA totales	6	11	10	9	7	7	9	12	1	9	7	4	5	9	7	9	8
DSA con MFI > 2000	4	2	0	3	2	1	1	2	0	1	1	2	1	5	2	3	3

DSA: anticuerpos específicos contra el donante MFI: mean fluorescence intensity

Tabla 5. Número de pacientes con prueba CFXM de células B y T positiva y / o negativa antes de la infusión de imlifidasa en Estudio 04 14-HMedIdeS-04.

	CFXM de células T positiva n (%)	CFXM de células T negativa n (%)
CFXM de células B positiva	6 (35)	8 (47)
CFXM de células B negativa	0 (0)	3 (18)

N=17; CFXM: prueba cruzada pretrasplante determinada por citometría de flujo

Tabla 6. Evolución del valor MFI de los DSA antes y después de la administración de imlifidasa en Study 04 14-HMedIdeS-04

Sujeto nº	Predosis	6h postdosis	24h postdosis
	Mediana (rango)		
401 N=6	11835 (317;21971)	2847 (59;6693)	1800 (40;4900)
402 N=11	488 (73;9003)	23 (1;553)	15 (10;287)
403 N=10	507 (76;1888)	24 (14;96)	15 (11;52)
404 N=9	1566 (171;4119)	306 (52;478)	51 (24;100)
405 N=7	655 (129;4881)	62 (38;657)	39 (24;244)
406 N=7	847 (183;3309)	92 (43;281)	44 (21;88)
407 N=9	412 (144;7133)	64 (31;617)	63 (24;284)
408 N=12	300 (118;2691)	67 (37;224)	36 (22;89)
409 N=1	426	245	706
410 N=9	612 (245;7975)	52 (25;322)	38 (18;165)
411 N=11	1350 (729;4098)	561 (424;810)	398 (291;654)
412 N=4	1746 (695;9118)	424 (370;517)	401 (363;460)
413 N=5	836 (317;7791)	53 (37;194)	46 (29;162)
414 N=9	2882 (167;16292)	256 (37;1105)	92 (27;264)
415 N=7	449 (190;5928)	53 (38;130)	53 (41;157)
416 N=9	971 (424;3113)	-	110 (44;1251)
417 N=8	1514 (275;9471)	236 (64;1088)	158 (51;793)

N=número de DSA

Tabla 7. Características basales de los pacientes trasplantados en los Estudios 02, 03, 04 y 06.

Características	Estudio 02 N=1	Estudio 03 N=10	Estudio 04 N=17	Estudio 06 N=18	Todos N=46
Edad (años)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<35	0 (0)	2 (20)	6 (35)	5 (28)	13 (28)
35 - 49	0 (0)	1 (10)	5 (30)	11 (61)	17 (37)
50 - 64	1 (100)	5 (50)	6 (35)	2 (11)	14 (31)
>64	0 (0)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	2 (4)
Sexo	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Masculino	1 (100)	3 (30)	8 (47)	13 (72)	25 (54)
Femenino	0 (0)	7 (70)	9 (53)	5 (28)	21 (46)
Trasplantes previos (n)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0	0 (0)	6 (60)	6 (35)	2 (11)	14 (31)
1	1 (100)	4 (40)	9 (53)	9 (50)	22 (48)
2	0 (0)	0 (0)	2 (12)	5 (28)	8 (17)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11)	2 (4)
Años en diálisis					
Mediana	2,5	2,1	5,4	5,3	4,9
cPRA (%) (punto de corte MFI: >2.000)					
Mediana	42	71,8	98,6	99,6	98,4
Donante vivo	0	2	0	5	7
Donante cadáver	1	8	17	13	39
Intentos previos de desensibilización	0	0	14	5	19

El Estudio 02 y el Estudio 03 se llevaron a cabo en Suecia, donde actualmente no existen programas de desensibilización
cPRA: Anti-HLA analizado por lectura central por Hansa Biopharma AB, Lund. SWE. Calculado usando la calculadora cPRA alojada por OPTN (sistema informático UNetSM) (corte > 2.000 MFI)

Tabla 8. Resumen de conversión de pruebas cruzadas en pacientes trasplantados tratados con imlifidasa por estudio

Estudio	N	XM positivo predosis, n (%)	XM positivo postdosis, n(%)
Estudio 02	N=1	1 (100%)	0 (0%)
Estudio 03	N=10	6 (60%)	0 (0%) ^a
Estudio 04	N=17	14 (82%)	No determinado
Estudio 06	N=18	18 (100%)	1 (6%) ^b
Pacientes HUT	N=38	35 (92%)	1 (3%) ^b

^a A tres sujetos no se les realizó crossmatch post-dosis (estudio 03).

^b Crossmatch por CF en el límite con crossmatch virtual negativo, por lo que se consideró clínicamente no significativos.
HUT: pacientes en los que la probabilidad de ser trasplantados sin el tratamiento con imlifidasa se consideraba altamente improbable.
XM: crossmatch, prueba cruzada pretrasplante

Tabla 9. Pacientes trasplantados con DSA con valores de MFI <2.000 después del tratamiento con imlifidasa

	Estudio 03 0,25 mg/kg N=4	Estudio 03 0,50 mg/kg N=4	Estudio 04 0,24 mg/kg N=17	Estudio 06 0,25 mg/kg N=18
	n (%)			
Pre-dosis	1 (25)	0 (0)	2 (12)	0 (0)
1 h	4 (100)	3 (75)	ND	8 (44)
2 h	4 (100)	3 (75)	14 (82)	ND
6 h	4 (100)	4 (100)	15 (88)	11 (61)
24 h	4 (100)	4 (100)	16 (94)	14 (78)

ND: no determinado.

Tabla 10. Pacientes con rechazo mediado por anticuerpos

	Estudio 02 (N=1)	Estudio 03 (N=10)	Estudio 04 (N=17)	Estudio 06 (N=18)
	n (%)			
RMA activo/crónico	0	3 (30)	2 (12)	6 (33)
RMA subclínico	0	0	1 (6)	2 (11)
RMA hiperagudo	0	0	1 (6)	0

Tabla 11: Función renal determinada mediante la TFGe en distintos cortes de tiempo en los subgrupos HUT y no-HUT

	6 meses		1 año		2 años		3 años		5 años	
	HUT N=17 n (%)	No HUT N=15 n (%)	HUT N=12 n (%)	No HUT N=7 n (%)	HUT N=12 n (%)	No HUT N=8 n (%)	HUT N=6 n (%)	No HUT N=10 n (%)	HUT N=0 n (%)	No HUT N=1 n (%)
< 30	2 (12)	2 (13)	1 (8)	0	1 (8)	0	1 (17)	0	--	0
30-60	7 (41)	10 (67)	4 (33)	6 (86)	5 (42)	7 (88)	2 (33)	6 (60)	--	1
60-90	8 (47)	3 (20)	7 (59)	1 (14)	6 (50)	1 (12)	3 (50)	4 (40)	--	0

TFGe = tasa de filtración glomerular estimada, HUT = pacientes hipersensibilizados y en los que se estima que la posibilidad de ser trasplantados sin el tratamiento con imlifidasa es altamente improbable, es decir, la población diana.

Nota aclaratoria: La tabla incluye pacientes trasplantados con un riñón funcional, es decir, se excluyen los pacientes con pérdida del injerto o en diálisis. Algunos pacientes tienen datos para puntos de tiempo posteriores, pero no anteriores, ya que el estudio se inició después del final de los estudios primarios. Sin embargo, dado que los datos sobre la función renal se pueden recuperar de algunos de los registros médicos del paciente, el número total de observaciones (N) a 1 y 2 años es mayor que el número de visitas reales.