

Imlifidasa

en desensibilización previa a trasplante renal

Carlos Fernández Moriano* y Pablo Caballero Portero**

*Editor científico y coordinador de Panorama Actual del Medicamento. Email: cfmoriano@redfarma.org.

**Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos

▼IDEFIRIX® (*Hansa Biopharma*)

Resumen

La imlifidasa es una cisteína proteasa derivada de la enzima degradante de inmunoglobulina G (IgG) de *Streptococcus pyogenes*, que exhibe una notable capacidad para escindir de manera específica las cadenas pesadas de todas las subclases de IgG humanas –sin afectar al resto de inmunoglobulinas–, eliminando sus funciones efectoras dependientes de Fc, tales como la citotoxicidad dependiente del complemento y la celular dependiente de anticuerpos. Ese efecto permite la reducción del nivel de anticuerpos específicos contra donante y ha conducido a que el medicamento, designado como huérfano, haya recibido la *autorización condicional* en el tratamiento por vía intravenosa de desensibilización de pacientes adultos sometidos a un trasplante de riñón hipersensibilizados con prueba cruzada positiva frente a un donante fallecido disponible.

La *autorización condicional* de imlifidasa en esta indicación se ha sustentado en los resultados de cuatro ensayos clínicos de fase 2 no controlados, descriptivos (sin análisis estadístico) abiertos y de un solo grupo. Si se recurre al análisis agregado de los cuatro estudios, por su mayor representatividad, se dispone de datos de eficacia de un total de 46 pacientes que recibieron el fármaco. Los resultados revelan que 39 de los 46 sujetos transplantados (85%) tenían una prueba cruzada positiva antes del tratamiento con imlifidasa. De los 25 pacientes de que se tienen datos posteriores a la administración, todos salvo uno (96%) consiguieron negativizar esa prueba en las 24 h posteriores a recibir el fármaco. Tras 2 h desde la infusión del fármaco, se constata una probabilidad de que una prueba cruzada se vuelva negativa en el 96% de los pacientes, ascendiendo hasta ≥ 99,5% al cabo de 6 h. A los 6 meses, los 46 pacientes estaban vivos y el 91% tenía un injerto renal funcionante; de los 3 casos de pérdida del órgano, no se cree que ninguno se relacione directamente con la administración del fármaco ni con su falta de eficacia.

Fernández Moriano C., Caballero Portero P. Imlifidasa (idefixix®) en desensibilización previa a trasplante renal. Panorama Actual Med. 2023; 47(468): 1103-1109

También se tienen datos a 3 años (n= 20) de un estudio observacional y prospectivo que reflejan una alta tasa de mantenimiento del injerto renal funcionante (85%, habiéndose descrito 3 pérdidas del órgano no relacionadas con el tratamiento) y solo un paciente tenía una tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1,73m² (reducción grave de la función renal).

El perfil de seguridad de imlifidasa está relacionado con el propio mecanismo de hipogammaglobulinemia. Se reporta una tasa notable (35%) de eventos adversos relacionados con el tratamiento, graves en 1 de cada 5 pacientes. Por su frecuencia y gravedad sobresalen como reacciones adversas las infecciones (17%), sobre todo infecciones urinarias, neumonía y septicemia, pero no se puede cuantificar la magnitud de la contribución de imlifidasa a la aparición de estos eventos, pues aparecen en grado similar en transplantados renales sin desensibilización.

Aunque las incertidumbres en torno a la evidencia disponible (pequeña muestra y corto seguimiento) hacen necesario un estudio poscomercialización que evalúe más ampliamente la eficacia y seguridad del fármaco, imlifidasa incorpora un mecanismo de acción novedoso y aporta un notable beneficio clínico al permitir el trasplante renal en pacientes altamente sensibilizados con anticuerpos específicos contra un donante cadáver. Las alternativas disponibles –usadas fuera de ficha técnica– no permiten una desensibilización rápida, por lo que sin la desensibilización mediada por imlifidasa estos pacientes tendrían una muy baja probabilidad de trasplante y verían muy prolongado su tiempo en lista de espera de donante vivo compatible, con el impacto en calidad de vida y supervivencia que esto supone.

Aspectos fisiopatológicos

El estadio 5 –final– de la **enfermedad renal crónica** (en adelante, ERC) es el más grave y se define por una tasa de filtrado glomerular inferior a 15 ml/min./1,73 m². En los pacientes que se encuentran en esa situación crítica el **trasplante renal** es el mejor tratamiento para aumentar la supervivencia (hasta 10-15 años) y la calidad de vida, asociándose con una menor incidencia y severidad de complicaciones en comparación con la diálisis (por ejemplo, anemia, alteraciones óseas, cardiacas, etc.).

En 2022 solo en España se realizaron un total de 3402 trasplantes de riñón, el órgano sólido más transplantado. Se estima que en toda la Unión Europea, entre 40 y 45 000 personas se encuentran de alta en la lista de espera de trasplante renal, describiéndose una importante incidencia de mortalidad en ese tiempo de espera hasta el trasplante (en 2015 se registraron casi 1700 fallecimientos en ese contexto).

Pese a los avances terapéuticos de las últimas décadas, la principal barrera para alcanzar el éxito –funcionalidad y supervivencia a largo plazo– del injerto continúa siendo la respuesta inmunitaria del receptor frente al órgano transplantado. En ese éxito influye decisivamente la sensibilización previa del paciente, pues en el tiempo hasta el trasplante puede desarrollar un amplio espectro de anticuerpos reactivos frente a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de donantes, que se conocen también como **anticuerpos específicos contra donante** (DSA, por sus siglas en inglés), los cuales se producen como consecuencia de la exposición previa a antígenos extraños, por causa de trasfusiones, trasplantes previos, embarazo o fenómenos de sensibilización cruzada durante el curso de una infección o tras un proceso inflamatorio.

Se ha descrito que más de un tercio de las personas a la espera de un trasplante renal tienen distintos grados de hipersensibilización frente a los

tejidos de donantes potenciales, esto es, presentarán resultado positivo en una prueba cruzada pretrasplante (*crossmatch*) frente al donante si éste presenta al menos uno de los antígenos frente a los que el paciente se ha sensibilizado, lo cual constituye una contraindicación para el trasplante por el riesgo de rechazo secundario al daño vascular (ocurre tan pronto como se inicia la reperfusión del injerto), de pérdida del injerto y de vuelta a la diálisis. Es común en la práctica clínica determinar el grado de incompatibilidad HLA en los pacientes sensibilizados antes de realizar el trasplante, lo cual puede hacerse midiendo la tasa de anticuerpos frente a un panel comercial *in vitro* o la tasa frente a una base de donantes locales o nacionales ante los cuales el paciente no es compatible. Hasta un 15% del total de pacientes en lista de espera de trasplante renal (en España, el 20%) se consideran altamente sensibilizados o hiperinmunizados, condición definida por la presencia de al menos un 80% de **anticuerpos reactivos frente a un panel** (cPRA, por sus siglas en inglés); de ellos, un 6% tiene una tasa del 80-98% y un 8% supera incluso esa tasa del 98% de cPRA.

Si bien tienen prioridad en la mayoría de las listas de espera de trasplante, los pacientes hipersensibilizados suelen presentar una prueba cruzada positiva con la mayoría de donantes, lo que provoca que se mantengan en lista de espera durante un tiempo prolongado y se afecte notablemente su calidad y esperanza de vida. Más aún, si su cPRA está entre el 90-95%, suelen formar 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. No obstante, muchos se retiran de esos programas por comorbilidades o porque fallecen mientras están en diálisis.

Según se ha sugerido, a diferencia de los pacientes sin sensibilización o con

bajo grado de sensibilización, en la mayoría de los casos de hipersensibilización la probabilidad de encontrar un donante compatible es muy baja y no es posible hallarlo (ni vivo ni fallecido), de modo que se recurre a otras opciones, siendo la más común la de optar por un donante de riñón fallecido HLA incompatible y aplicar un **tratamiento de desensibilización** antes del trasplante.

Dicha terapia desensibilizante busca eliminar los DSA y representa una necesidad médica no cubierta que difiere notablemente entre países: se aborda mediante plasmaféresis, recambio plasmático, agentes deplecionantes de linfocitos B, inhibidores del complemento (por ejemplo, eculizumab) o inmunoglobulinas intravenosas (IgIV). Se trata siempre de un uso off label, fuera de indicación autorizada en ficha técnica para las distintas alternativas farmacológicas, que además suele requerir varias administraciones durante meses o semanas antes del trasplante: por ello se emplea casi exclusivamente para los casos de donantes vivos, ya que el trasplante cuando el órgano procede de un donante fallecido debe realizarse en cuestión de horas desde su fallecimiento.

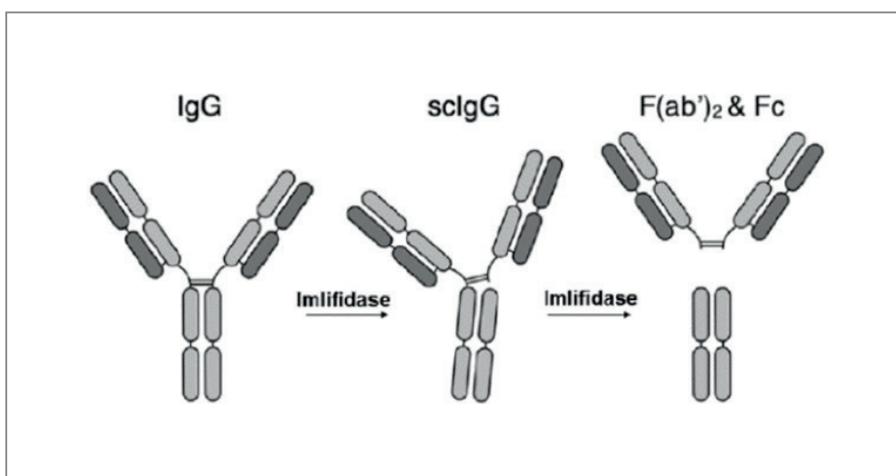
En general, se acepta que el trasplante HLA incompatible permite una supervivencia mayor respecto a los pacientes que permanecen en lista de espera para un trasplante HLA compatible (a los 8 años están vivos el 77% y el 63%, respectivamente), pero la reducción del título de anticuerpos con las estrategias de desensibilización no se consigue en todos los pacientes (fracasa en casi 1 de cada 3). Así, el acceso de pacientes hipersensibilizados a un trasplante de riñón procedente de donante cadáver a través de técnicas de desensibilización solo es posible mediante técnicas que alcancen la rápida desensibilización y permitan negativizar las pruebas cruzadas pretrasplante. En esa laguna terapéutica es donde viene a posicionarse el nuevo fármaco.

Acción y mecanismo

La imlifidasa es una cisteína proteasa derivada de la enzima degradante de inmunoglobulina G (IgG) de *Streptococcus pyogenes*, que exhibe una notable capacidad para escindir las cadenas pesadas de todas las subclases de IgG humanas (no así de otro tipo de inmunoglobulinas), eliminando sus funciones efectoras dependientes de Fc, tales como la citotoxicidad dependiente del complemento y la celular dependiente de anticuerpos. Ese efecto permite la reducción del nivel de anticuerpos específicos contra donante y ha conducido a que el medicamento, designado como huérfano, haya recibido la autorización condicional en el tratamiento por vía intravenosa de desensibilización de pacientes adultos sometidos a un trasplante de riñón hipersensibilizados con prueba cruzada positiva frente a un donante fallecido disponible.

La imlifidasa escinde específicamente las IgG humanas en la zona inmediatamente posterior a la región bisagra a través de un proceso de dos pasos (**Figura 1**): primero escinde una de las cadenas pesadas e introduce un cambio conformacional que genera un estado intermedio de escisión de la molécula de IgG (scIgG) y, en segundo lugar, la cadena pesada restante también se escinde conduciendo a la liberación de un dímero formado por un fragmento F(ab')² y

Figura 1. Ilustración de la actividad catalítica de imlifidasa sobre las IgG. Tomada de (EMA, 2020).



un fragmento Fc. Así, imlifidasa neutraliza las actividades de IgG mediadas por Fc, incluido el reclutamiento de leucocitos, la fagocitosis mediada por Fc, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos y la activación del complemento.

En estudios clínicos se ha visto que el fármaco es capaz de escindir todas las subclases de IgG soluble presentes en nuestro organismo (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) pocas horas después de una administración intravenosa única: no se ha visto un aumento temprano en la IgG plasmática por reflujo de IgG no escindida del compartimento extravascular, lo que indica que imlifidasa degrada tanto las IgG plasmáticas como las localizadas a nivel extravascular.

Esto incluiría la inactivación de otros medicamentos basados en IgG que se coadministren a la vez, tales como basiliximab, rituximab, alemtuzumab, adalimumab, denosumab, belatacept, etanercept o globulina antitimocítica de conejo. Se espera que la recuperación de los niveles de IgG endógena empiece tras 1-2 semanas desde la infusión de imlifidasa, continuando durante las semanas siguientes (EPAR, 2020).

Aspectos moleculares

La imlifidasa es una cisteína proteasa recombinante y una endopeptidasa IgG derivada de la molécula IdeS de la bacteria *Streptococcus pyogenes*, que se expresa de forma monomérica en *Escherichia coli*. Se trata de una proteína con un peso molecular de 35 KDa que no presenta puentes disulfuro y no está sujeta a modificaciones postraduccionales, como la glicosili-

ación. Su actividad proteolítica y la especificidad de sustrato dependen tanto de las interacciones físicas con el dominio Fc de IgG como del reconocimiento de una secuencia diana ubicada en el extremo C-terminal de la región bisagra de IgG, donde imlifidasa produce su reacción de escisión después del residuo Gly236.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de imlifidasa en su indicación y pauta¹ aprobadas han sido evaluadas fundamentalmente en cuatro ensayos clínicos de fase 2, de un solo grupo, diseño abierto y 6 meses de duración (**estudios 02, 03, 04 y 06**). Todos ellos, aunque con particularidades, investigaron la capacidad del nuevo fármaco para reducir la IgG específica del donante y conseguir una prueba cruzada pretrasplante negativa, permitiendo que los candidatos hipersensibilizados sean aptos para el trasplante de riñón.

De manera concreta, el estudio 06 (Jordan *et al.*, 2021), considerado como principal, evaluó la eficacia y seguridad de imlifidasa en la eliminación de DSA y la conversión de prueba cruzada positiva a negativa en 18 pacientes hipersensibilizados. Por su parte, el estudio 04 (Uhlén *et al.*, 2022), de soporte, evaluó la administración de la imlifidasa en 17 pacientes hipersensibilizados por HLA. El estudio 02 (n= 1) y el estudio 03 (n= 2) se llevaron a cabo en Suecia, donde actualmente no existen programas de desensibilización; no fueron diseñados específicamente para seleccionar a pacientes con pocas probabilidades de recibir un riñón compatible², pero hasta 3 de los 11 pacientes trasplantados en estos estudios se consideraron en esta categoría debido a niveles muy altos de cPRA.

Si se recurre al análisis agregado de los cuatro estudios, por su mayor representatividad, se dispone de datos de eficacia de un total de 46 pacientes que recibieron el fármaco y fueron sometidos a un trasplante (7 de donante vivo y 39 de donante fallecido). Todos ellos presentaban enfermedad renal en estadio terminal, motivo por el cual llevaban en diálisis una media de 5 años

y estaban incluidos en lista de espera de trasplante de riñón; tenían edades comprendidas entre 20 y 73 años (28% menores de 35 años, 37% entre 35 y 49 años y 31% entre 50 y 64 años) y un 46% eran mujeres. La práctica totalidad (89%) de los pacientes estaban hipersensibilizados y el 72% de ellos presentaba un cPRA $\geq 95\%$; se consideró –por valores de cPRA, presencia de DSA (valor máximo de intensidad de fluorescencia media ≥ 3000) y antecedentes fallidos de trasplante– que, en hasta 38 pacientes (83%), la probabilidad de haber sido trasplantados³ era muy baja antes del tratamiento con imlifidasa. Todos los pacientes debían haberse sometido sin éxito a un tratamiento desensibilizante previo o la probabilidad de que una desensibilización fuera efectiva se consideraba muy baja.

Los resultados agregados revelan que 39 de los 46 sujetos trasplantados (85%) tenían una prueba cruzada positiva antes del tratamiento con imlifidasa. De los 25 pacientes de que se tienen datos posteriores a la administración, todos salvo uno⁴ (96%) consiguieron negativizar esa prueba en las 24 h posteriores a recibir el fármaco. De modo interesante, el modelo farmacocinético-farmacodinámico mostró que, tras 2 h desde la infusión del fármaco, se constata una probabilidad de que una prueba cruzada se vuelva negativa en el 96% de los pacientes, ascendiendo hasta $\geq 99,5\%$ al cabo de 6 h. Cabe destacar que 38 de los 43 pacientes (88%) que tenían un valor de DSA elevado (*intensidad de fluorescencia media > 2000*) antes del tratamiento con imlifidasa no mostraron ese nivel tan alto tras 2 h desde la administración, si bien en los otros 5 la señal fluorescente detectada se debía

a un producto intermedio de la degradación de IgG por imlifidasa, y también tuvieron prueba cruzada negativa antes del trasplante (AEMPS, 2023).

En términos de supervivencia, los 46 pacientes estaban vivos a los 6 meses desde la administración del fármaco, con una supervivencia del injerto renal del 93% (en 43 sujetos), pese a que un tercio de ellos (n= 15) sufrió algún evento de rechazo mediado por anticuerpos (RMA)⁵. Cabe destacar que en todos los estudios los pacientes transplantados recibieron tratamiento inmunosupresor, incluidos corticosteroides, inhibidores de calcineurina, micofenolato de mofetilo, rituximab, alemtuzumab, inmunoglobulinas intravenosas o globulina antitimocítica equina. En los tres casos de pérdida del injerto se debe puntualizar lo siguiente: uno no fue mediado por IgG y no se consideró falta de eficacia del tratamiento (sino debido al alto riesgo esperado de fracaso del injerto); los otros dos fueron diagnosticados de retraso en la función del injerto, no pudieron abandonar la diálisis y recibieron tratamiento contra el RMA, pero en ambos casos presentaban comorbilidades importantes que empeoraban notablemente el pronóstico, tales como hipotensión crónica con hipoperfusión intraoperatoria o contraindicación de uso de rituximab.

Por otra parte, en todos los pacientes se evaluó la funcionalidad renal en base a la tasa de filtrado glomerular estimada –según valores séricos de creatinina–, teniéndose datos al final de los 6 meses de estudio para 42 pacientes con un riñón funcionante: 38 (83% de todos los pacientes transplantados) presentaban valores de $\geq 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ (se correspondería con el estadio 3 de

1 Imlifidasa se administra por vía intravenosa en dosis única de 0,25 mg/kg en las 24 h pretrasplante, pudiéndose administrar una segunda dosis en ese periodo tras la primera infusión si fuera necesario.

2 En el estudio 02 el trasplante no formaba parte del protocolo de investigación.

3 Se empleó el valor de la mediana de cPRA para estimar la probabilidad de que se les ofreciera un trasplante de riñón de un donante compatible. Se concluyó que 17 (45%) pacientes tenían 0,000%, 21 (55%) pacientes tenían $< 0,030\%$ y hasta 33 (87%) pacientes tenían $< 0,075\%$ donantes compatibles según bases de datos europeas.

4 Ese paciente restante tenía una prueba cruzada positiva en el límite tras recibir imlifidasa, pero, aun así, fue trasplantado.

5 Se incluyen entre los episodios de RMA los RMA activo/crónico, RMA subclínico y el rechazo hiperagudo mediado por IgM. En 11 de los 15 pacientes con RMA se apreció clínica compatible y el RMA se confirmó mediante biopsia, mientras que en 3 pacientes (7%), el RMA no presentaba clínica acompañante (rechazo subclínico) sino que se detectó en las biopsias realizadas por protocolo.

la ERC) y, de estos, 15 (36%) tenían una tasa de filtrado de $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ (estadio 2 o insuficiencia leve). Se confirma así que el trasplante permitió en líneas generales restablecer la función renal al intervalo previsto.

No se pudieron obtener conclusiones sólidas por subgrupos de pacientes según edad, sexo o estado del donante, pues el número de pacientes en cada subpoblación era muy pequeño.

Un estudio (**estudio 14**) observacional y prospectivo aún en marcha, de seguimiento de los pacientes tratados con imlifidasa y transplantados en los ensayos anteriormente citados, ha aportado datos de eficacia del fármaco a más largo plazo. Se dispone de datos relativos a 29 pacientes que mantenían el injerto tras los ensayos primarios y aceptaron su inclusión en este nuevo estudio; en concreto, hay datos de visitas de seguimiento⁶ tras 1, 2, 3 y 5 años desde la administración del fármaco para el 17%, 37%, 46% y 3% de ellos, respectivamente. Hay que destacar que durante el seguimiento se produjeron tres muertes (a 7, 10 y 12 meses desde la administración de imlifidasa), pero ninguna de ellas se consideró relacionada con el tratamiento por considerarse que el fármaco se había aclaramado del organismo hacia tiempo. Centrando el foco sobre los datos a 3 años (n= 20), un porcentaje muy alto de los pacientes (85%) tenía un injerto funcionante (variable primaria), habiéndose descrito

tres pérdidas del órgano no relacionadas con el tratamiento (dos de ellas por incumplimiento de la pauta inmunosupresora de mantenimiento, y una tercera consecuencia del retraso prolongado en la función del injerto), y solo uno de los pacientes tenía una tasa de filtrado glomerular inferior a $30 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ (Kjellman et al., 2021).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la población evaluada asciende a 54 pacientes con ERC que han recibido al menos una dosis de imlifidasa (dosis máxima de 0,5 mg/kg) en todos los ensayos durante su desarrollo clínico (edad media de 44 años, 50% mujeres), 46 de los cuales fueron transplantados. Aunque todos los pacientes presentaron eventos adversos durante su seguimiento (en el 70%, al menos uno fue grave), en todos los esquemas de dosis el patrón de eventos adversos fue similar al de los pacientes transplantados de riñón que no reciben imlifidasa. Solo un tercio de los pacientes (35%) tuvo algún evento adverso considerado relacionado con el fármaco, que fue grave en el 20% de los pacientes.

Se predefinieron como eventos adversos de especial interés las infecciones, las reacciones relacionadas con la infusión, la enfermedad del suero (no se observó ningún caso en los pacientes tratados en esta indicación, pero sí durante el estudio de imlifidasa como abordaje de la púrpura trombótica trombocitopénica) y las mialgias. En esa línea, las reaccio-

nes adversas notificadas con una mayor frecuencia fueron las infecciones (16,7%), tanto bacterianas como víricas, incluidas neumonía (5,6%), infección urinaria (5,6%) y septicemia (3,7%); también destacaron (frecuencia del 4% cada una) las reacciones relacionadas con la perfusión y el dolor en el sitio de inyección (en general, autolimitadas), elevaciones de transaminasas, mialgia, cefalea y rubefacción. Entre las graves, predominan las infecciones (9 casos relacionados con el tratamiento⁷) y, en particular, los casos de neumonía (5,6%) y de septicemia (3,7%). Hay que tener presente que la reducción de los niveles de IgG por imlifidasa previsiblemente provocará una disminución transitoria de la protección vacunal previa del paciente frente a algunas infecciones.

Cabe destacar que todos los pacientes recibieron durante los estudios profilaxis con corticosteroides y antihistamínicos para las reacciones infusionales. De los 5 pacientes que discontinuaron los estudios, solo un caso (2%) se debió a eventos adversos, en particular por reacciones asociadas con la administración de imlifidasa. Finalmente, pese a una información muy limitada, no parece que la aparición de anticuerpos anti-fármaco tenga relación con fenómenos de autoinmunidad ni que afecten a la eficacia del tratamiento.

Aspectos innovadores

La imlifidasa es una cisteína proteasa recombinante derivada de la enzima degradante de IgG de *Streptococcus pyogenes*. Muestra una notable capaci-

dad para escindir las cadenas pesadas de todas las subclases de IgG humanas y, así, elimina sus funciones efectoras dependientes de Fc, tales como el reclu-

tamiento de leucocitos, la fagocitosis, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos y la activación del complemento.

⁶ Debido a que el estudio 14 se inició tiempo después de que finalizaron 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.

⁷ 5 de las 9 infecciones graves empezaron en los 30 días posteriores al tratamiento con imlifidasa, y hasta 8 de ellas tuvieron una duración inferior a 30 días.

Esa capacidad para reducir rápida y sustancialmente la carga de IgG en el organismo permite la disminución del nivel sérico de *anticuerpos específicos contra donante* (DSA, por sus siglas en inglés) hasta un nivel en el que el trasplante es posible sin dañar el injerto, lo cual ha sido la base para que el medicamento, designado como huérfano, haya sido aprobado para el tratamiento de desensibilización de pacientes adultos sometidos a un trasplante de riñón hipersensibilizados con prueba cruzada positiva frente a un donante fallecido disponible. Por ahora, su uso 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.

La autorización condicional de imlifidasa en esa indicación concreta se ha sustentado en los resultados de cuatro ensayos clínicos de fase 2 no controlados, descriptivos (sin análisis estadístico) abiertos y de un solo grupo. Por su diseño y duración (6 meses de seguimiento), aportan una evidencia de calidad limitada, pero que puede considerarse aceptable en el contexto de una enfermedad infrecuente, grave y sin tratamiento activo alternativo.

En conjunto, incluyeron pacientes adultos (media de edad próxima a los 45 años) con enfermedad renal crónica en estadio terminal, dependientes de diálisis y en lista de espera de trasplante renal, hipersensibilizados por presentar en una amplia mayoría un nivel muy alto de *anticuerpos reactivos frente a un panel* (cPRA), con prueba cruzada pretrasplante positiva. Un total de 46 pacientes fueron finalmente trasplantados con éxito en estos estudios; para 25 de ellos se consideró que había una probabilidad extremadamente baja de trasplante (subgrupo más representativo de la población diana). Todos los pacientes recibieron una pauta de tratamiento inmunosupresor después del trasplante.

Los resultados agrupados ponen de manifiesto que, entre los 25 pacientes que tienen disponibles pruebas cruzadas

antes y después de la administración, una dosis intravenosa única de imlifidasa se asocia con una tasa de negativización de las pruebas cruzadas del 96% en las 24 h posteriores, lo que se relaciona con el éxito del trasplante; el único paciente que no negativizó tenía una prueba pre-trasplante en el límite de la positividad y pudo ser trasplantado con éxito. A los 6 meses, los 46 pacientes estaban vivos y el 91% tenía un injerto renal funcionante; de los 3 casos de pérdida del órgano, no se cree que ninguno se relacione directamente con la administración del fármaco ni con su falta de eficacia. Pese a que se verificó un evento de rechazo mediado por anticuerpos en aproximadamente un tercio de los pacientes transplantados ($n=15$), hasta el 83% mantenía una tasa de filtrado glomerular estimada igual o superior a $30 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ al final de los estudios, dato indicativo de una disfunción renal moderada –pero no grave– que puede considerarse positivo en estos pacientes y parece estar en línea con lo descrito para receptores de injerto renal no hipersensibilizados con anterioridad al trasplante (Keong et al., 2016), aunque esa comparación indirecta tiene escasa robustez estadística.

También se dispone de los resultados de un estudio adicional a largo plazo, observacional y prospectivo, en el que se están siguiendo un total de 29 pacientes de los incluidos en los estudios primarios. Se tienen datos a 3 años ($n=20$) que reflejan una alta tasa de mantenimiento del injerto renal funcionante (85%, habiéndose descrito 3 pérdidas del órgano no relacionadas con el tratamiento) y solo un paciente tenía una tasa de filtrado glomerular menor a $30 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (reducción grave de la función renal). Si bien estos datos son esperanzadores, se requieren datos adicionales a más largo plazo en estudios postautorización ya acordados con el laboratorio titular, pues la supervivencia media de un injerto renal de donante fallecido puede oscilar entre 10 y 15 años.

En términos de seguridad, el perfil toxicológico de imlifidasa deriva del propio mecanismo de hipogammaglobulinemia: parece aceptable en el contexto terapéutico planteado y manejable clínicamente

(por ejemplo, con premedicación antihistamínica y antiinflamatoria). Se reporta una tasa notable (35%) de eventos adversos relacionados con el tratamiento, graves en 1 de cada 5 pacientes. Por su frecuencia y gravedad sobresalen como reacciones adversas las infecciones (17%), sobre todo infecciones urinarias, neumonía y septicemia; estos dos últimos tipos fueron los que predominaron entre las infecciones graves, pero no se puede cuantificar la magnitud de la contribución de imlifidasa a la aparición de estos eventos, pues aparecen en grado similar en transplantados renales sin desensibilización. Se notificó una tasa baja (> 4%) de reacciones relacionadas con la perfusión (típicas con medicamentos biológicos), de dolor en el sitio de inyección y de mialgia. Se reportaron tres muertes en pacientes hipersensibilizados entre 7 y 12 meses tras el uso del fármaco, pero ninguna se relacionó ni con el tratamiento ni con el fallo del injerto.

Para contextualizar los resultados comentados, es preciso recordar que el Plan Nacional de Acceso al Trasplante Renal para pacientes hiperinmunizados en España facilita el trasplante renal en pacientes hiperinmunizados que llevan en lista de espera una media de 6 años, y ha permitido que hasta el 28% de los pacientes con cPRA $\geq 98\%$ accedan a un trasplante. Sin embargo, el restante 72% de pacientes en lista de espera representa una necesidad médica no cubierta que puede ser satisfecha con imlifidasa, por su capacidad de convertir las pruebas cruzadas positivas a negativas para un determinado donante cadáver, permitiendo el trasplante del injerto a un paciente altamente sensibilizado (AEMPS, 2023). En todo caso, el uso del nuevo fármaco no sustituye a los programas de priorización para candidatos a trasplante renal ni al tratamiento inmunosupresor estándar que deben recibir después del trasplante renal.

En definitiva, con un mecanismo de acción novedoso y efecto rápido (se estima una probabilidad de negativizar una prueba cruzada positiva de $\geq 99,5\%$ al cabo de 6 h desde la infusión), imlifidasa aporta un notable beneficio clínico al permitir el trasplante renal en pacientes

altamente sensibilizados con anticuerpos específicos contra un donante cadáver. Sin la desensibilización mediada por el fármaco, estos pacientes tendrían una muy baja probabilidad de trasplante y verían muy prolongado su tiempo en lista de espera de donante vivo compatible, con el impacto en calidad de vida y supervivencia que esto supone. Se debe subrayar que no existen otros medicamentos autorizados en esta indicación, y las opciones

farmacológicas de desensibilización actualmente empleadas (deplecionantes de linfocitos B, inhibidores del complemento o Ig intravenosas) –usadas fuera de ficha técnica– 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.

Sea como fuere, las incertidumbres en torno a la evidencia disponible (pequeña muestra y corto seguimiento) hacen necesario un estudio poscomercialización que evalúe más ampliamente la eficacia del fármaco. Aunque no se esperan otros eventos adversos distintos a los mencionados, pues el fármaco no tiene otras dianas diferentes a las IgG, el perfil de seguridad a largo plazo también debe completarse cuando se disponga de datos adicionales.

Valoración Imlifidasa

▼IDEFIRIX® (Hansa Biopharma)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AA41. INMUNOSUPRESORES. INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS.

Indicaciones autorizadas: : tratamiento de desensibilización de pacientes adultos sometidos a un trasplante de riñón hipersensibilizados con prueba cruzada positiva frente a un donante fallecido disponible. Su uso 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.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Idefirix® (imlifidasa). 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201471001/FT_1201471001.html.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de imlifidasa (Idefirix®) en el tratamiento de desensibilización previo a un trasplante renal en pacientes adultos. PT 123-2023/V1/05042023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-123-Idefirix-imlifidasa.pdf>.

European Medicines Agency (EMA). Idefirix®. European Public

Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/372587/2020 Rev 1.

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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. DOI: 10.1097/TP.0000000000003496.

Keong FM, Afshar YA, Pastan SO, Chowdhury R, Binongo JN, Patzer RE.

Decreasing Estimated Glomerular Filtration Rate Is Associated With Increased Risk of Hospitalization After Kidney Transplantation. Kidney Int Rep. 2016; 1(4): 269-78. DOI: 10.1016/j.kir.2016.08.008.

Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, Lonze BE, Montgomery RA, Runström A et al.

Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. Am J Transplant. 2021; 21(12): 3907-18. DOI: 10.1111/ajt.16754.

Uhlen F, Szpirer W, Kronbichler A, Bruchfeld A, Soveri I, Rostaing L et al.

Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies in vivo in Severe Kidney Disease: An Open-Label Phase 2a Study. J Am Soc Nephrol. 2022; 33(4): 829-38. DOI: 10.1681/ASN.2021111460.