

***Pacientes altamente sensibilizados
esperando un trasplante renal: la
inmunología y la necesidad insatisfecha***

Esther Mancebo Sierra

Especialista en Inmunología

Responsable del laboratorio de Histocompatibilidad

Hospital Universitario 12 de Octubre

Conflicto de interes

He recibido honorarios por impartir ponencias y actividades formativas de las siguientes compañías:

- Astellas Pharma
- Hansa Biopharma

He recibido honorarios por revisión de documentación de las siguientes compañías:

- Hansa Biopharma

Riesgo Inmunológico en Trasplante de órgano sólido

Paciente sin eventos sensibilizantes previos (naive). Riesgo que disminuye con la edad.

Sensibilizado sin anticuerpos anti HLA (posible memoria celular)

Sensibilizado con anticuerpos anti HLA (memoria humoral)

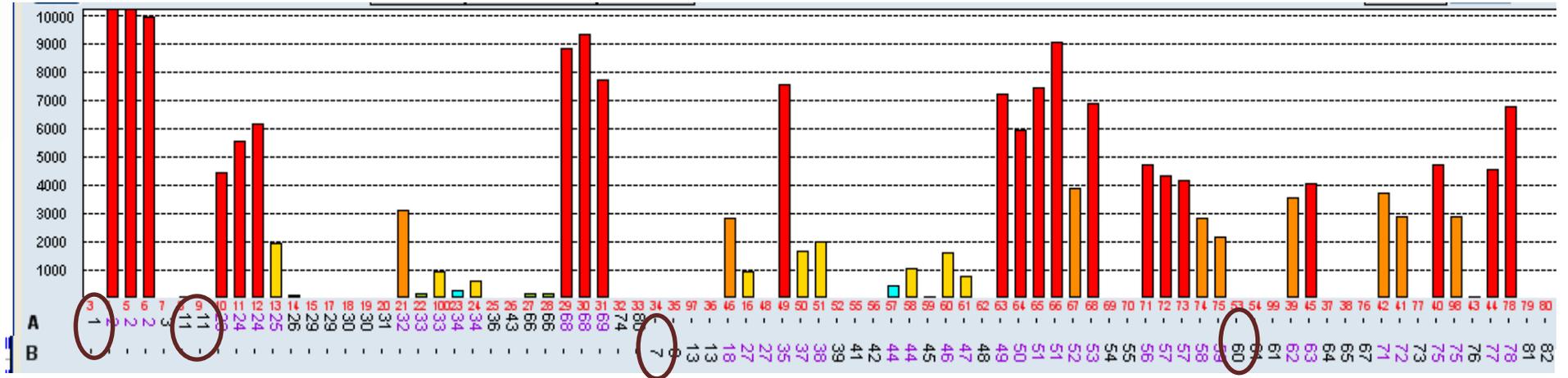
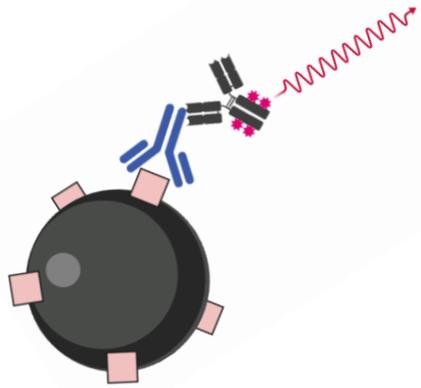
Trasplante sin DSA

Trasplante con DSA



Riesgo

Estudio de anticuerpos anti-HLA específicos



Tipaje HLA del donante: A1 A11

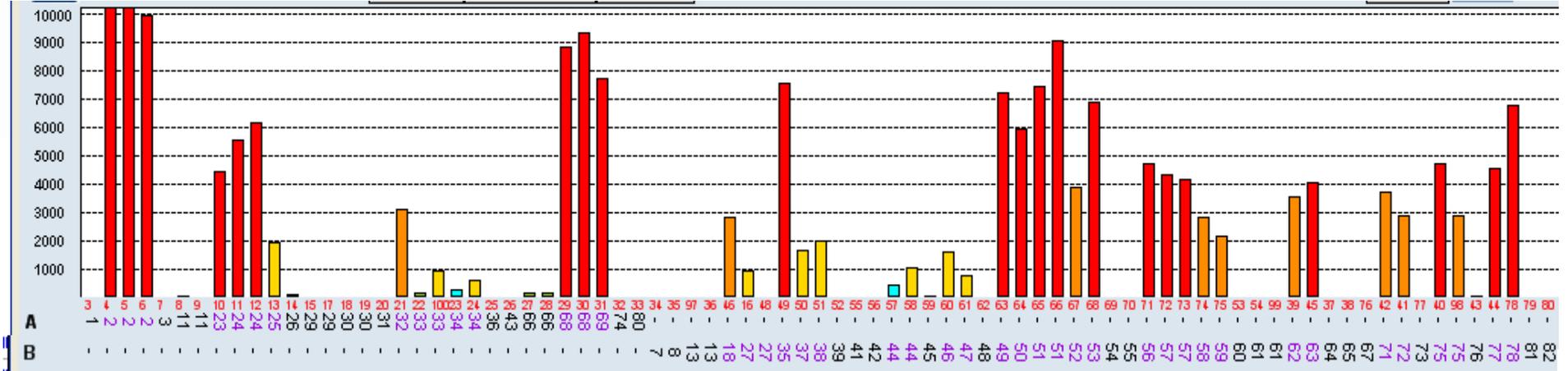
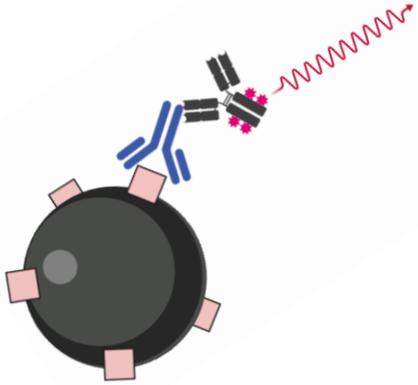
B7

B60

No DSA = Prueba cruzada Virtual Negativa

DSA: Anticuerpos anti HLA donante específicos

Estudio de anticuerpos anti-HLA específicos



PRA virtual: % de donantes con antígenos HLA inaceptables

Unacceptable antigens:

A2, A23, A24, A25, A32, A*33:03, A*34:02, A68, A69, B18, B*27:05, B35, B37, B38, B*44:02, B46, B47, B49, B50, B51, B52, B53, B56, B57, B58, B59, B62, B63, B71, B72, B75, B77, B78

Calculate VPRA



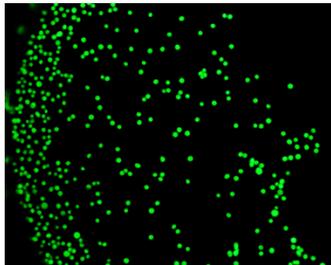
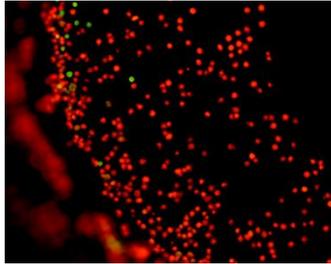
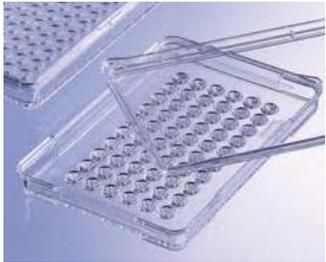
Eurotransplant Reference Laboratory
Virtual PRA Calculator

Frequency of donors within the Eurotransplant area harbouring unacceptable antigens: **93,240% (9324 out of 10000, ETRL HLA database version 4.0)**

PRA, panel reactivo de anticuerpos

ETRL, Eurotransplant Reference Laboratory

Evolución del concepto: “SENSIBILIZADO”



% PRA – CDC

(Anticuerpos reactivos contra el panel de donantes)

Porcentaje de pruebas cruzadas positivas.

Anticuerpos Citotóxicos fijadores de Complemento

15%

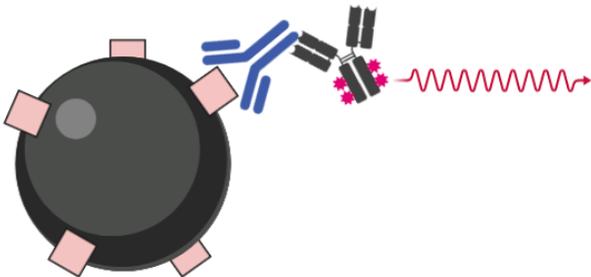
% PRA virtual

(Anticuerpos anti HLA detectados por Luminex)

Porcentaje de donantes con antígenos HLA prohibidos.

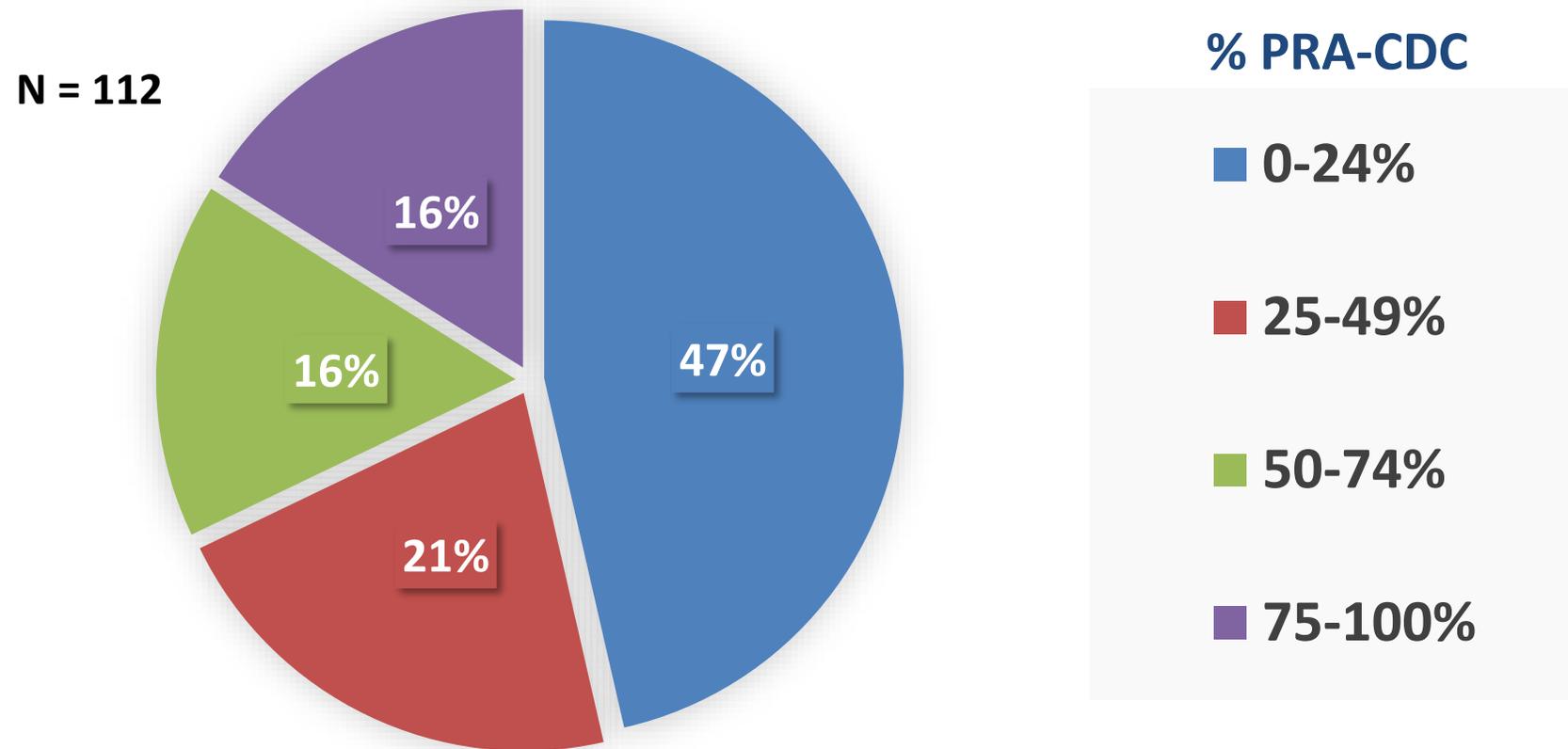
Anticuerpos Citotóxicos y no Citotóxicos

35%



El PRAv ha aumentado el número de sensibilizados y el grado de sensibilización

112 pacientes con PRAv <99% fueron estudiados con un panel de 50 donantes



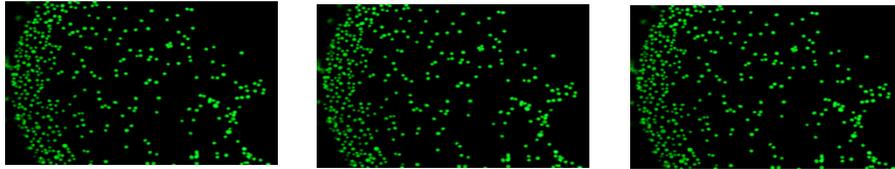
Datos propios. Servicio de Inmunología, Hospital 12 de Octubre
Pacientes del H. La Paz, H. Clínico San Carlos y H. 12 de Octubre

Anticuerpos anti-HLA donante específicos

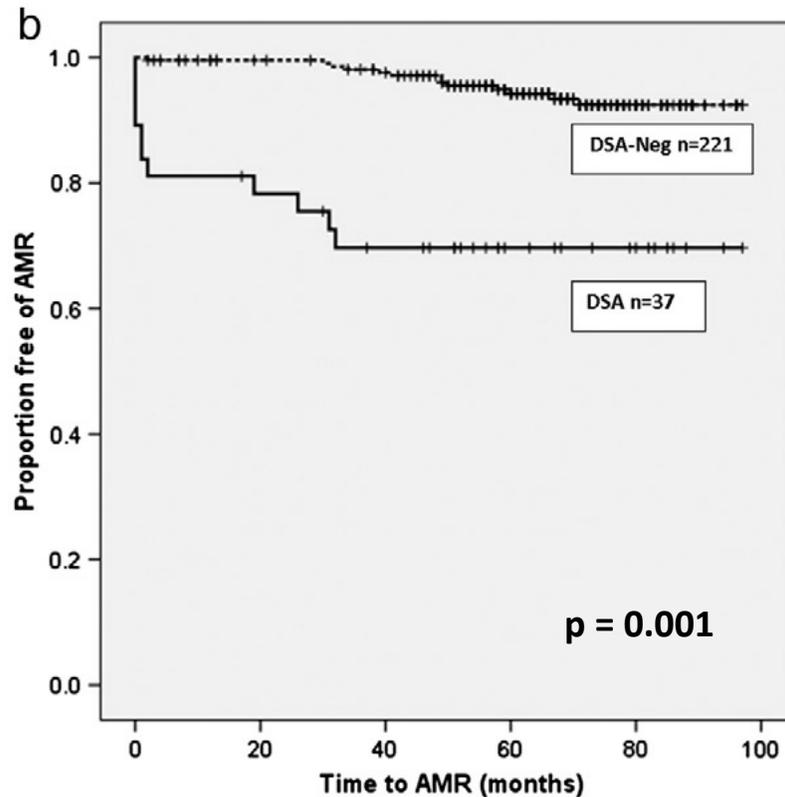
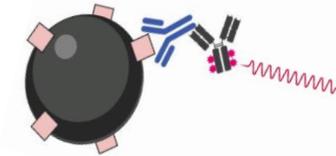
60s

90s

2010



Anticuerpos anti HLA detectados por Luminex



6% AMR, 49 meses

30% AMR, 39 días

EVITAR EL TRASPLANTE CON DSA

Estudio retrospectivo

Trasplante renal

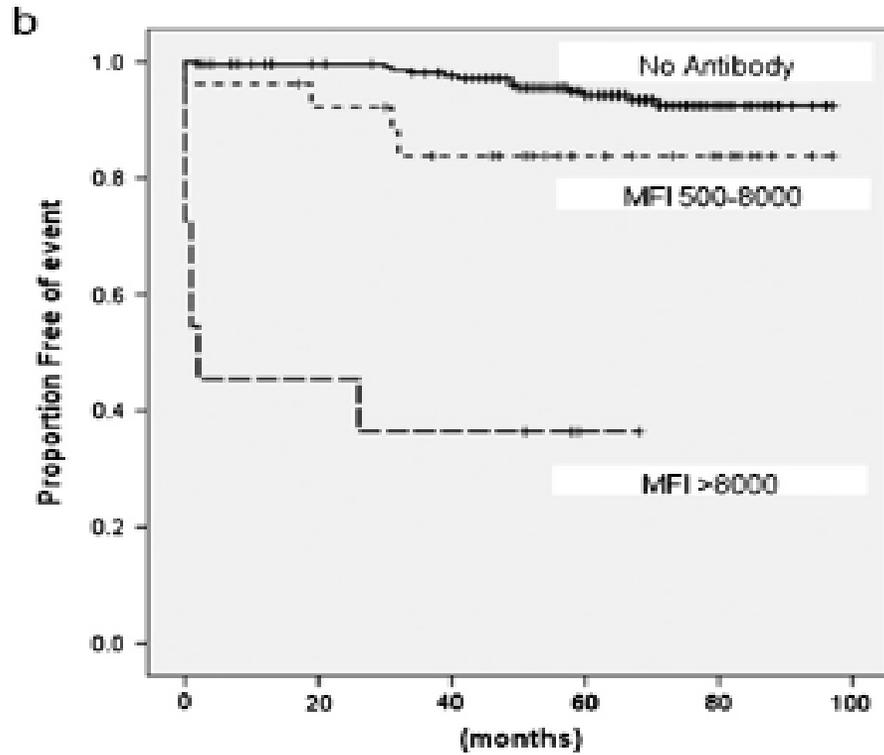
AMR, rechazo mediado por anticuerpos.

Fidler SJ, et al. *Transpl Immunol* 2013; 28(4): 148-153

El trasplante con DSA de alta MFI se asocia a mayores tasas de rechazo y pérdida del injerto

DSA MFI > 8000 (HR 23, P<0.001).

Independientemente predicen el riesgo de AMR temprano



MFI, intensidad media de fluorescencia.
HR, Hazard Ratio

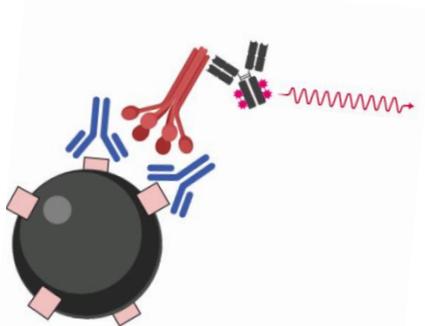
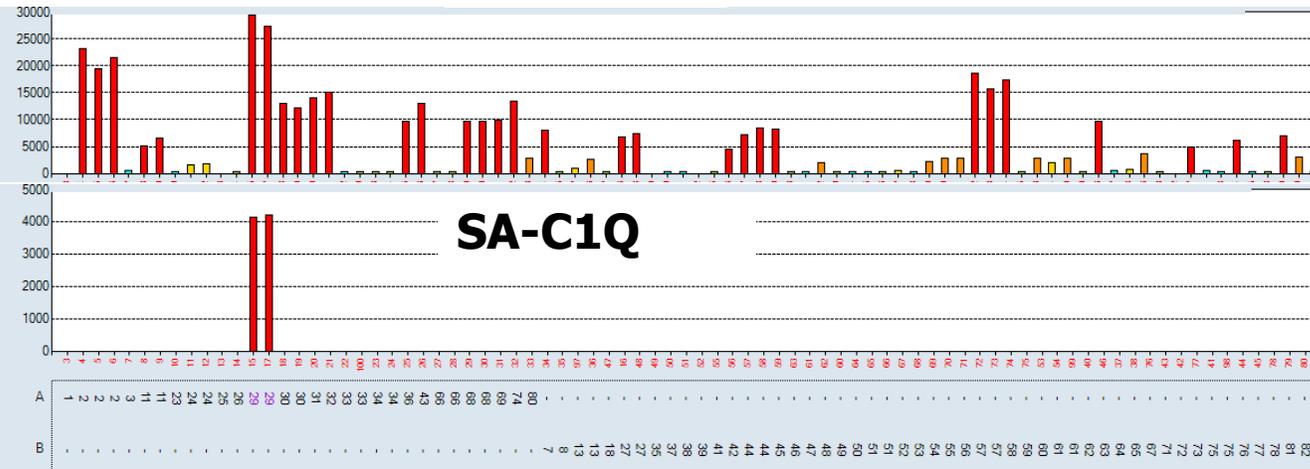
Resultados similares en diferentes estudios



Alta variabilidad en el Cut Off que define los valores de MFI asociados a mayor riesgo

El trasplante con DSA C1Q+ se asocia a mayores tasas de rechazo y pérdida del injerto

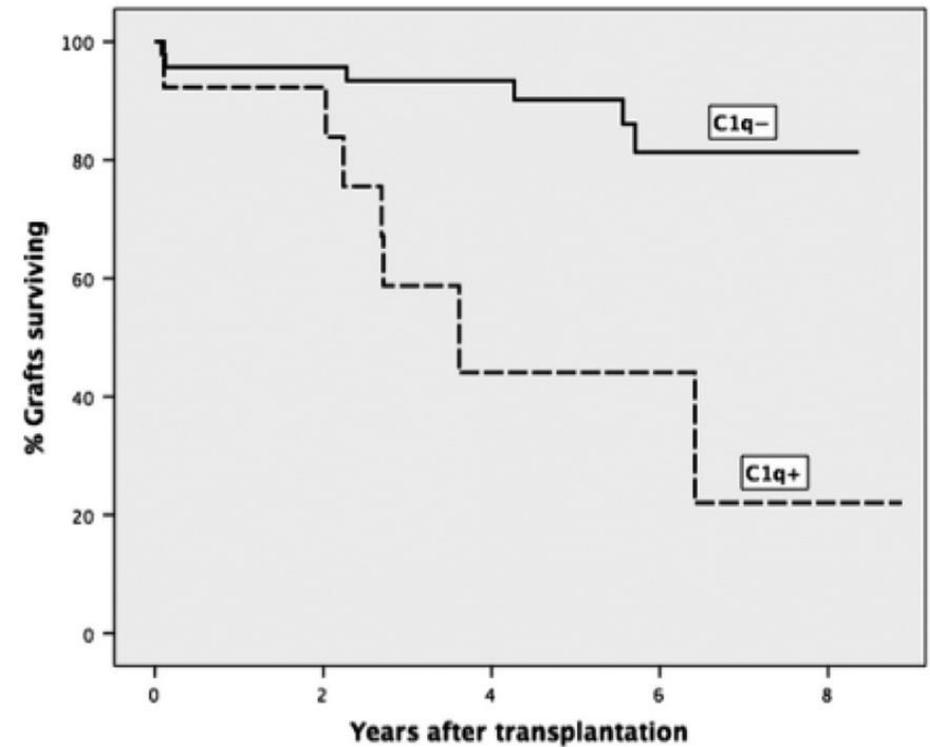
SA-IgG



DSA C1q- vs C1q+ (OR: 16,3; P < 0.001)

AMR= 17% vs 77%

Kidney graft survival by C1q-binding DSA status



C1q- DSA	47	42	34	16	3
C1q+ DSA	13	11	3	2	1

SA-IgG: Estudio de Especificidades con detección de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G.

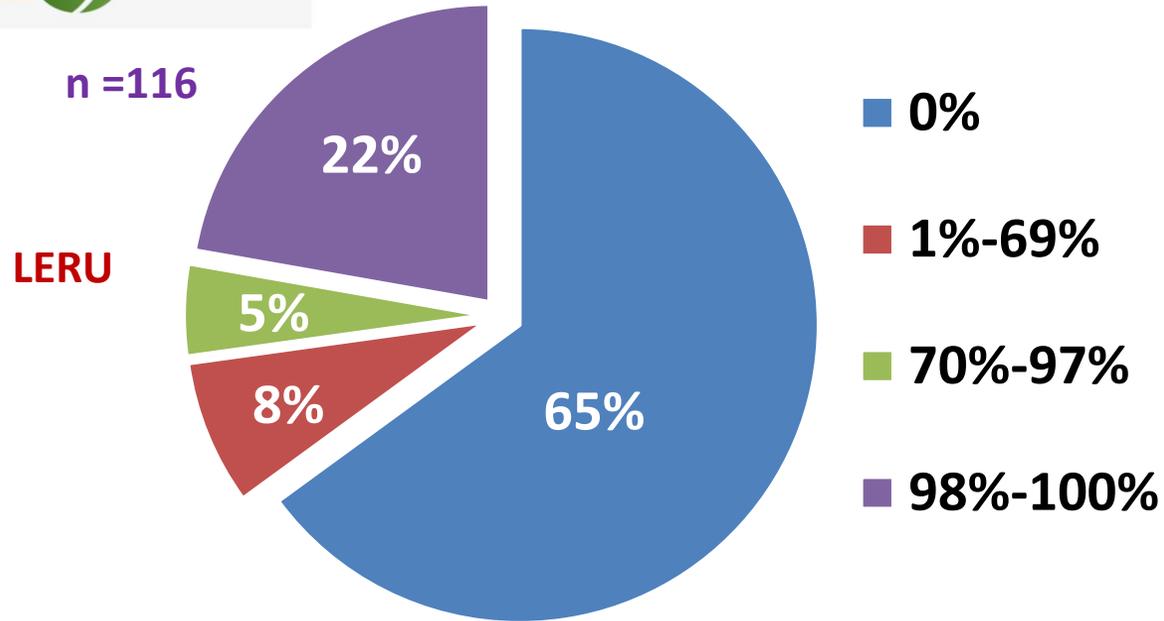
SA-C1Q: Estudio de Especificidades con detección de anticuerpos que unen C1Q.

Malheiro J, et al. *Transplant Int* 2017; 30(4):347-359



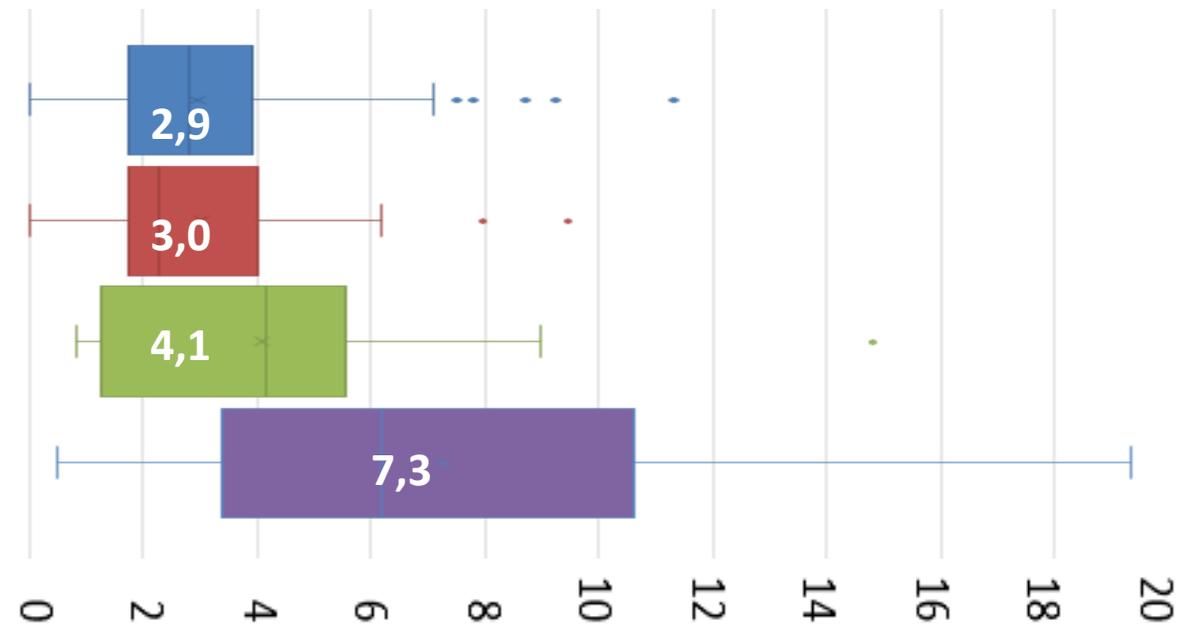
Pacientes que por causa inmunológica presentan especial dificultad de acceso al trasplante

Distribución de pacientes en lista de espera renal en función del % de PRAv



PATHI, Programa de Acceso al Trasplante de Hiperinmunizados ;
LERU, Lista de Espera Renal Única de Madrid
PRAv, PRA virtual o calculado

Tiempo en diálisis (años)

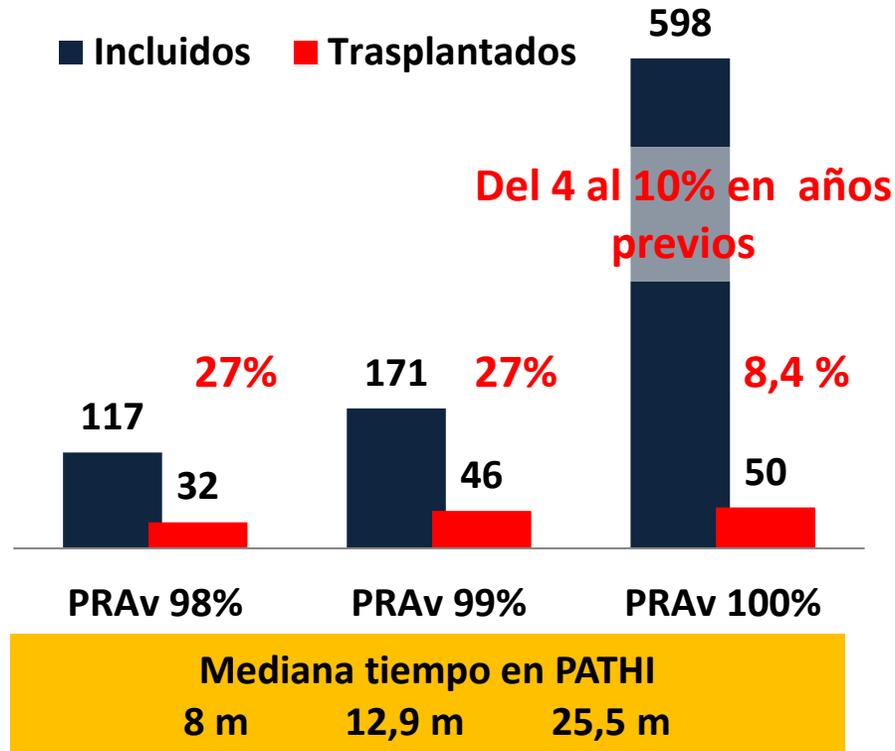


Datos obtenidos de Listas de Espera (Nov 2022)
Hospitales 12 de Octubre, Clínico San Carlos y La Paz (n=527)

PRAv 100%.

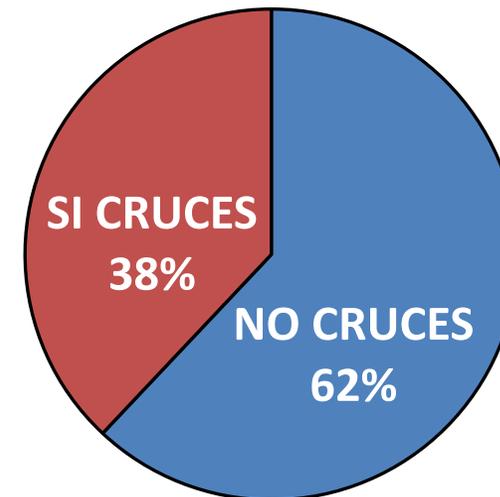
Pocas posibilidades de encontrar donantes en PATHI

Pacientes trasplantados en función del PRAv.¹



Los pacientes con PRAv=100% llevan mucho tiempo incluidos en el programa²:

- Media: 43 meses (3,6 años); Max: 77 meses (6,4 años; inicio del programa)
- El 62% no han conseguido NINGUNA prueba cruzada virtual negativa.



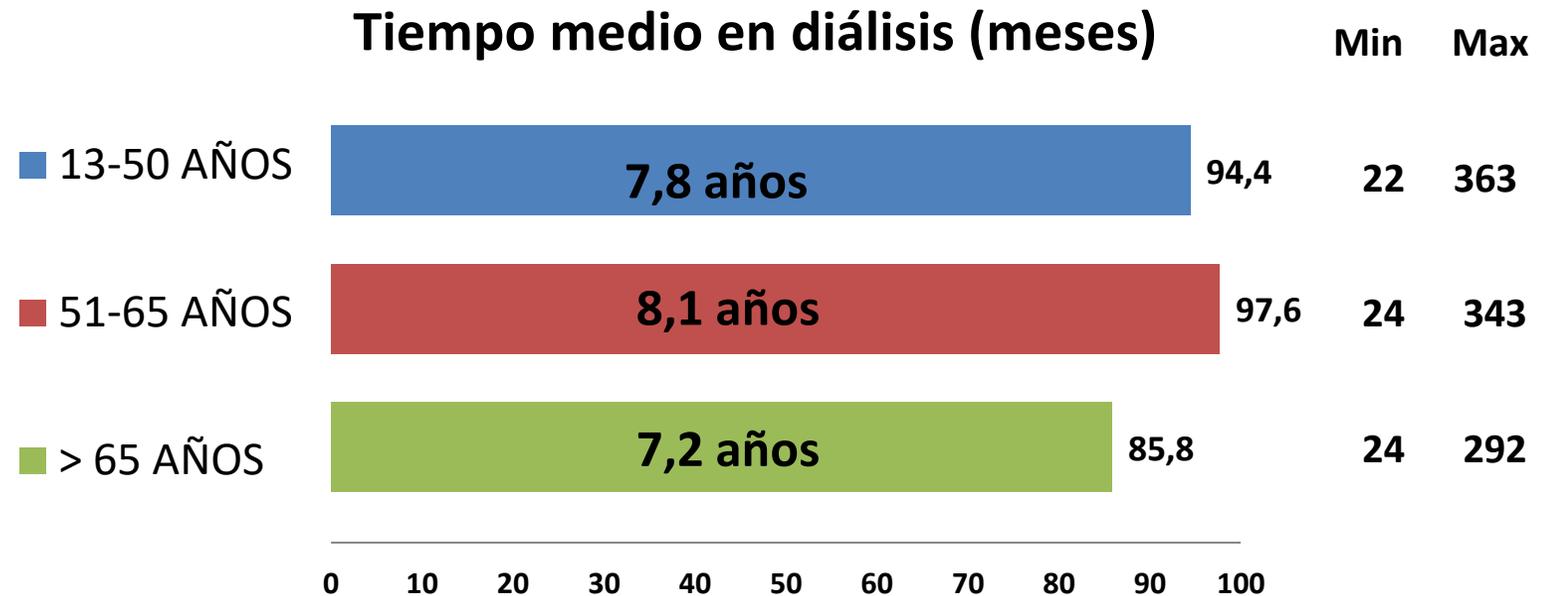
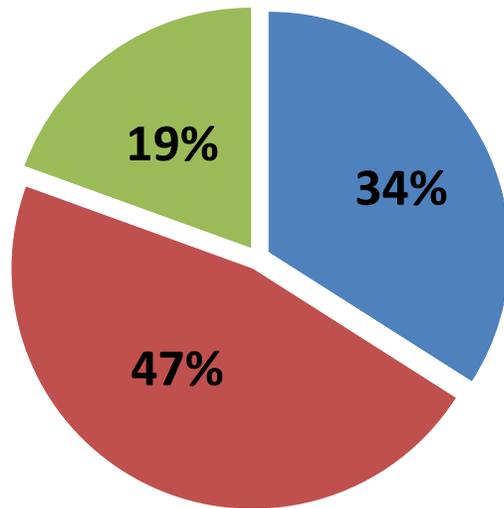
Datos proporcionados por la ONT.

¹Reunión de evaluación de resultados del PATHI 16/11/2020

²Datos proporcionados por la ONT. Noviembre 2021

Pacientes con PRAv 100% incluidos en PATHI

Distribución por edades

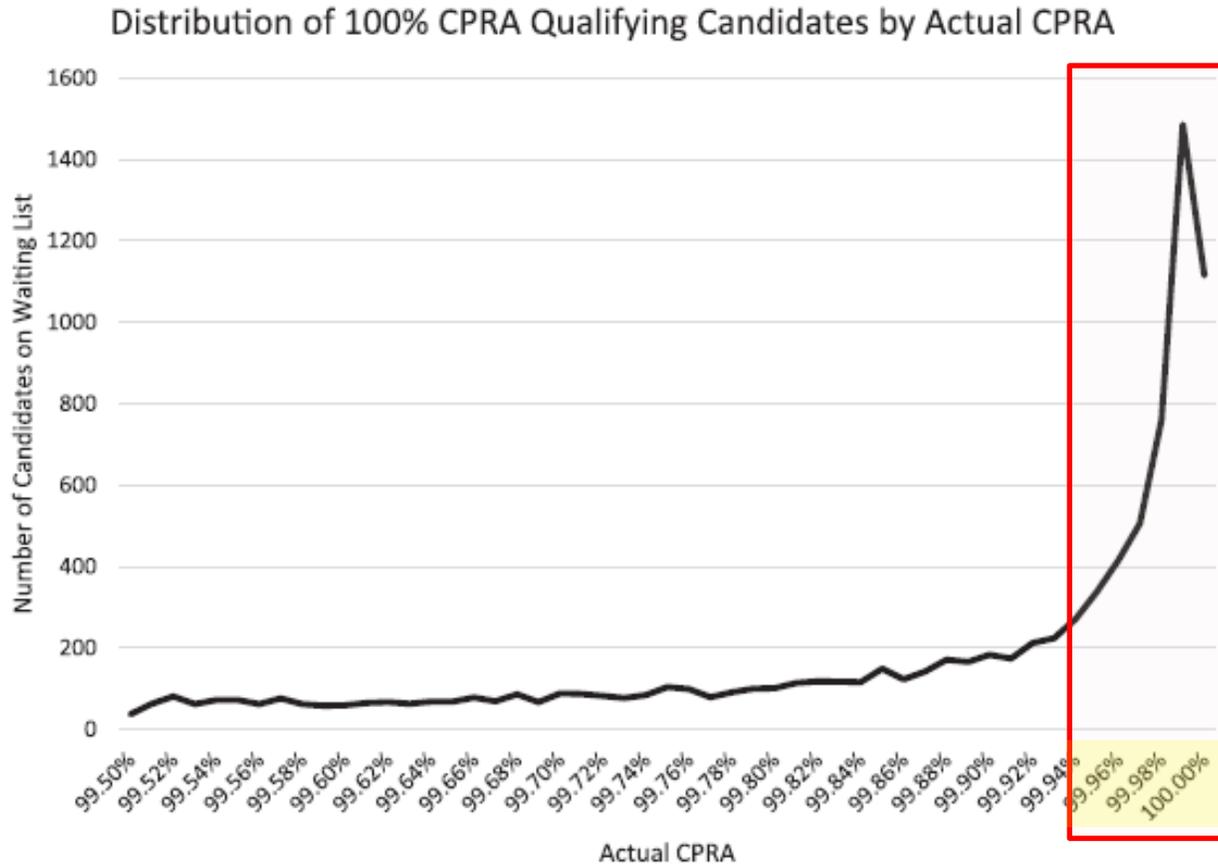


Datos proporcionados por la ONT. Noviembre 2021

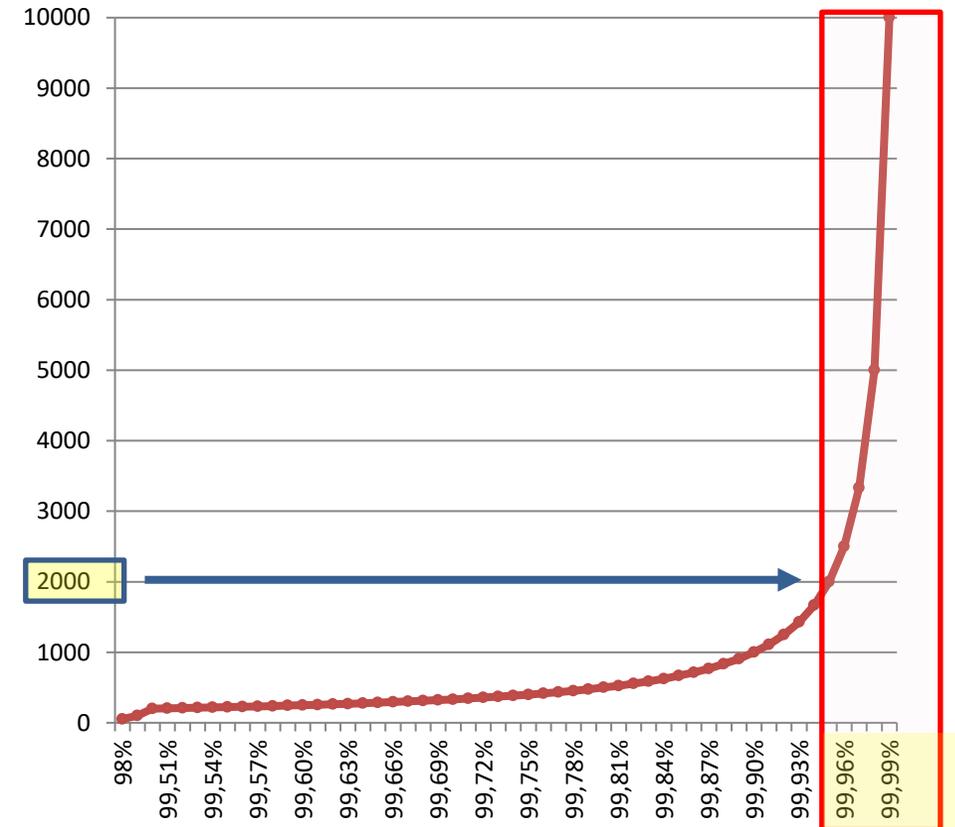
Pacientes que por causa inmunológica presentan especial dificultad de acceso al trasplante

PRAv 98% = 2% de donantes “compatibles”

PRAv 100% (>99,50%) = Pocas posibilidades de encontrar donantes sin DSA



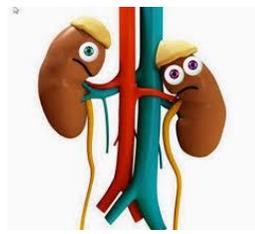
Probabilidad de encontrar un donante compatible



Keith DS. *HLA* 2020; 95(1): 23-29



≈ 800 donantes / año

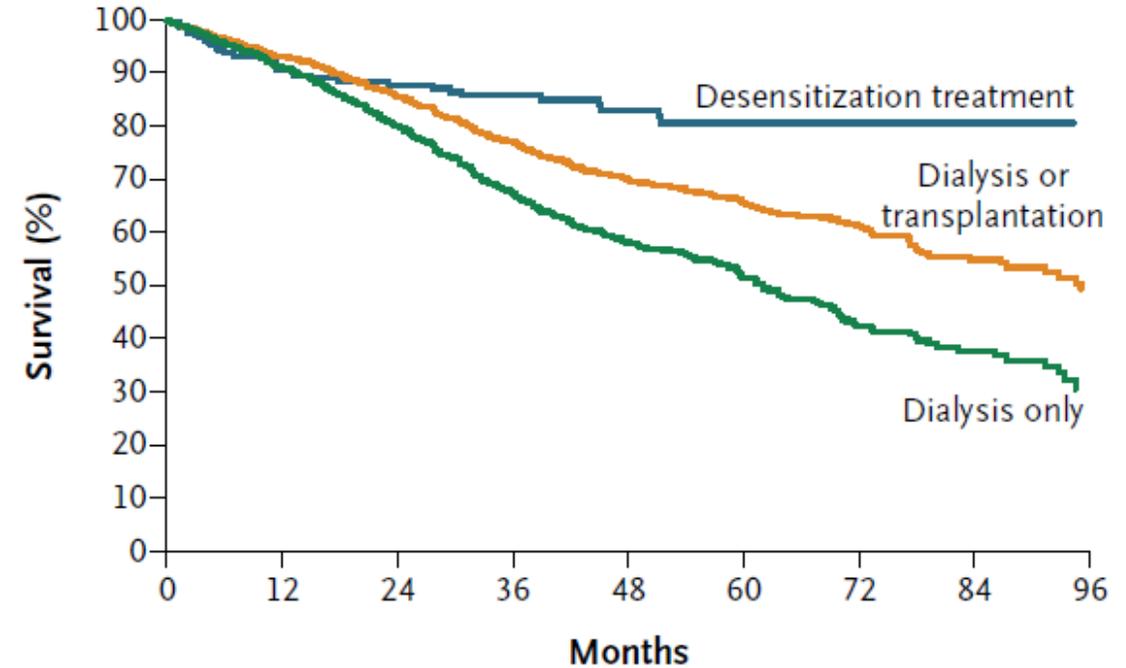


La permanencia indefinida en diálisis afecta a la supervivencia del paciente

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival



No. at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Desensitization treatment	210	170	143	110	75	58	42	28	14
Dual therapy	1027	854	688	497	321	230	157	96	41
Dialysis only	1012	822	626	419	250	159	93	54	17

Lo mas seguro es:

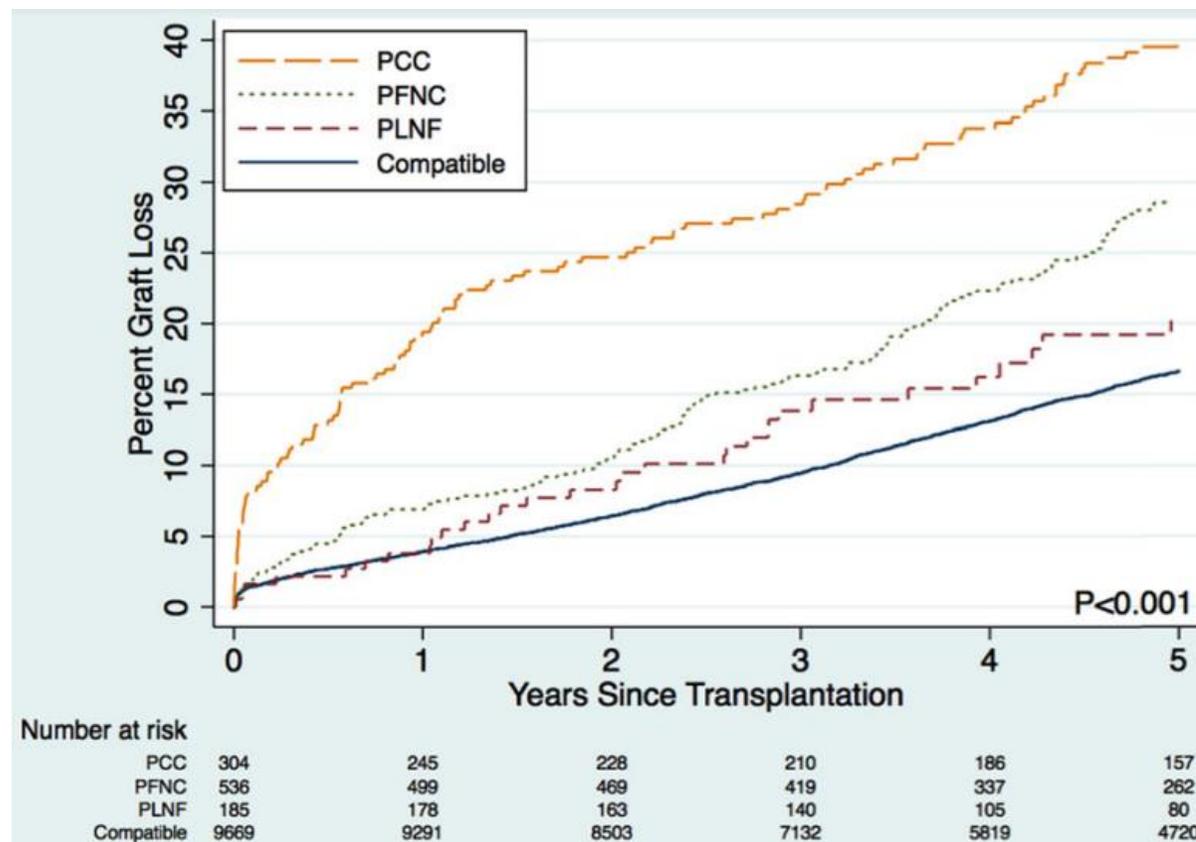
- ✓ trasplantar con buena compatibilidad HLA,
- ✓ trasplantar sin DSA y
- ✓ evitar largos tiempos de diálisis.

Facilitar el acceso al trasplante a los pacientes altamente sensibilizados → trasplantar con DSA.

- Desensibilización
- Evitar DSA altamente deletéreos

¿Cuáles son los DSA más deletéreos?

Riesgo de pérdida del injerto según el tipo de DSA preformado



CDC +ve

Flow +ve CDC -ve

SAB +ve Flow -ve

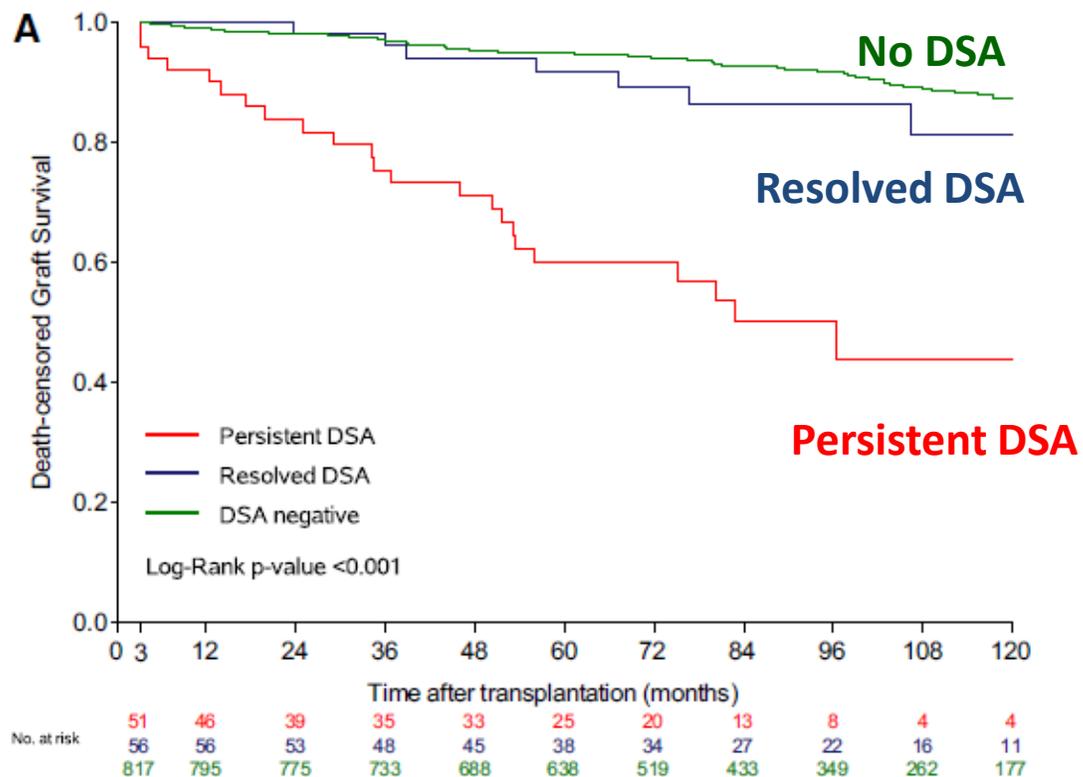
SAB -ve compatible

- Estudio retrospectivo multicéntrico (22 centros)
- Trasplante renal aislado con **Donante Vivo**
- Todos los paciente con DSA **se desensibilizaron**

PCC, prueba de citotoxicidad cruzada positiva; PFNC, prueba de flujo positiva, citotoxicidad negativa; PLNF, Luminex positivo, prueba de flujo cruzada negativa, SAB single antigen bead.

Orandi BJ, et al. *Am J Transplant* 2014 Jul;14(7):1573-80

La presencia de DSA preformados “persistentes” disminuye la supervivencia del injerto



Resolved DSA. No detectados en el post-trasplante (3 meses)

➤ Mayores tasas de AMR temprano vs DSA neg.

Persistent DSA. MFI mantenida o aumentada

➤ AMR repetitivos, afectando a la supervivencia del injerto.

➤ Nº DSA mayor vs pre-DSA resuelto ($p = 0,03$).

➤ Mayor frecuencia de DSA dominante anti HLA-DQ*
(43,1 % vs 12,5 %; $p = 0,0004$)

➤ MFI del DSA dominante más alta*.

➤ 3780 MFI → punto de corte óptimo para la persistencia
(E: 73,2 % y S: 65,3 %).

➤ MFI < 1400 , solo en 3,7% de pacientes con DSA persistente.

* determinantes independientes de la persistencia del preDSA en los análisis de regresión logística multivariable.

Riesgo Inmunológico en Trasplante de órgano sólido

Naive: Sin eventos sensibilizantes

Sensibilizado sin anticuerpos anti HLA (posible memoria celular)

Sensibilizado con anticuerpos anti HLA (memoria humoral)

Trasplante sin DSA

Trasplante con **DSA de bajo riesgo:** Baja MFI; DSA anti

Evitar DSA cuya diana estuvo presente en traspl

Revisión **individualizada**
de la situación clínica e
inmunológica de cada
paciente



Trasplante con **DSA de mayor riesgo** alta MFI,

Evitar DSA de alta MFI frente HLA-DQ y alelos HLA presentes en trasplantes previos



Trasplante con **DSA Fijadores de Complemento:** Ensayo C1q o CDC-XM Pos

MFI, intensidad Media de Fluorescencia; FC-XM: Prueba cruzada por Citometría

CDC-XM: Prueba cruzada por Citotoxicidad dependiente de Complemento

CASO 1: Trasplante renal con DSA de bajo riesgo

Mujer de 38 años. GS A.

2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022

↓

IRC en diálisis
06-2013

Trasplante
09-2013

Día +6. Trombosis
venosa y rotura renal

0 CRUCES en 5 años
(DSA frente a todos los
donantes incluidos en PATHI)

PRAv= 100%



inicio del programa

IRC, insuficiencia renal crónica.

↓

Estudio ampliado

¿Es factible abordar el trasplante con DSA de bajo riesgo?

- PRAv= 100%
- Especificidades C1q+ = DR53, DQ2.5
- PRA-CDC = 0 %

↓

SI

03- 2020, Permitir DSA de bajo riesgo
(MFI <5000 y C1q -) → PRAv = 98%

Trasplante renal con DSA de bajo riesgo



Mujer de 38 años. GS A.

2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022

+5 m Trasplante con donante del PATHI.

DSA: A24, DR14 y DQ5 (< 4000 MFI). Prueba cruzada CDC NEGATIVA

➤ Rituximab.

➤ **Función inmediata del injerto**, ↓ espontáneo de creatinina (Cr) (Día + 2) y diuresis creciente. Al alta → Cr = 1 mg/dl; Diuresis de 1500 cc al día.

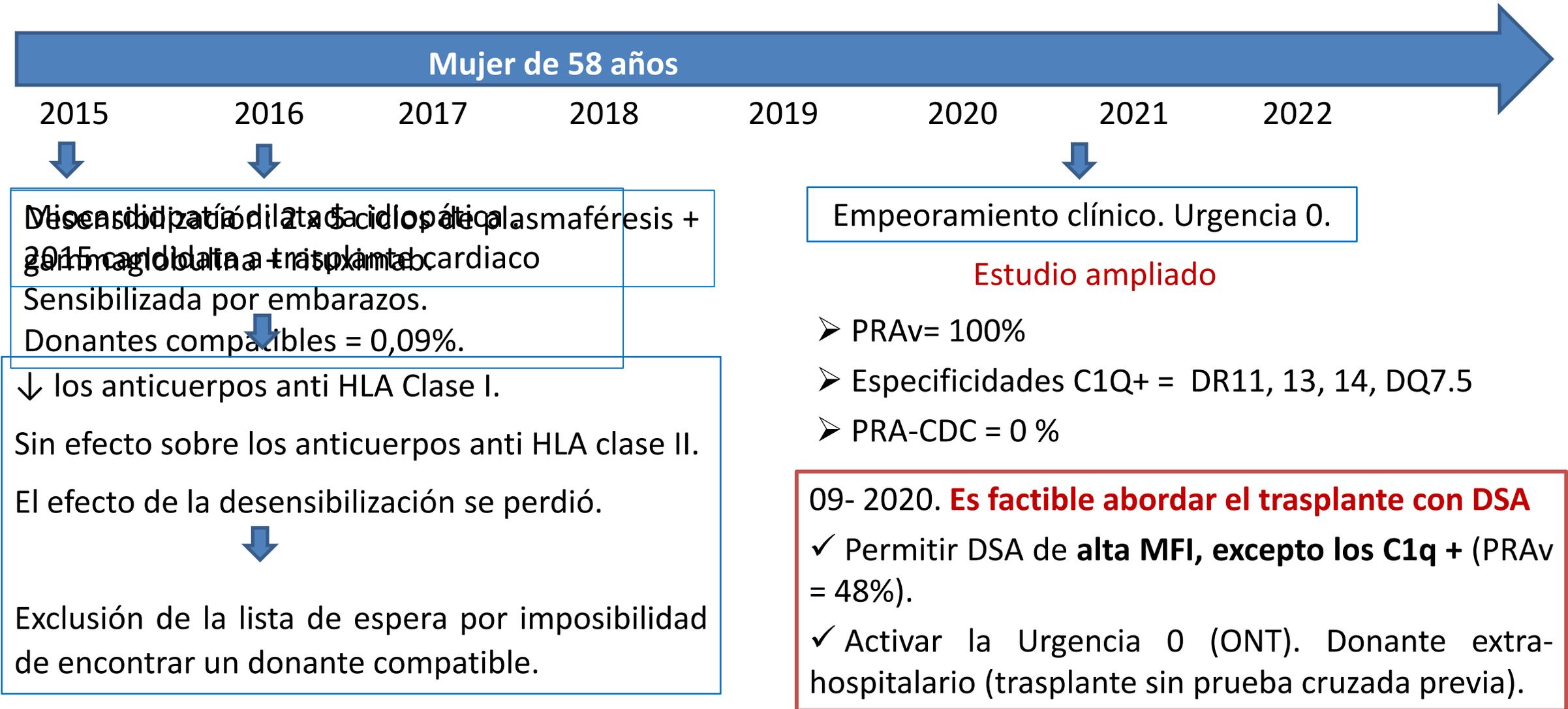
➤ **+3 m Post-Trasplante:** Deterioro de función renal (Cr 1.5mg/dl, sin proteinuria) secundaria a estenosis de arteria renal (angioplastia).

➤ **Biopsia sin signos de rechazo.**

DSA preformados indetectables en sueros Post-Trasplante.

+30 m Post-Trasplante: situación clínica favorable.

CASO 2: Trasplante cardiaco con DSA de riesgo alto

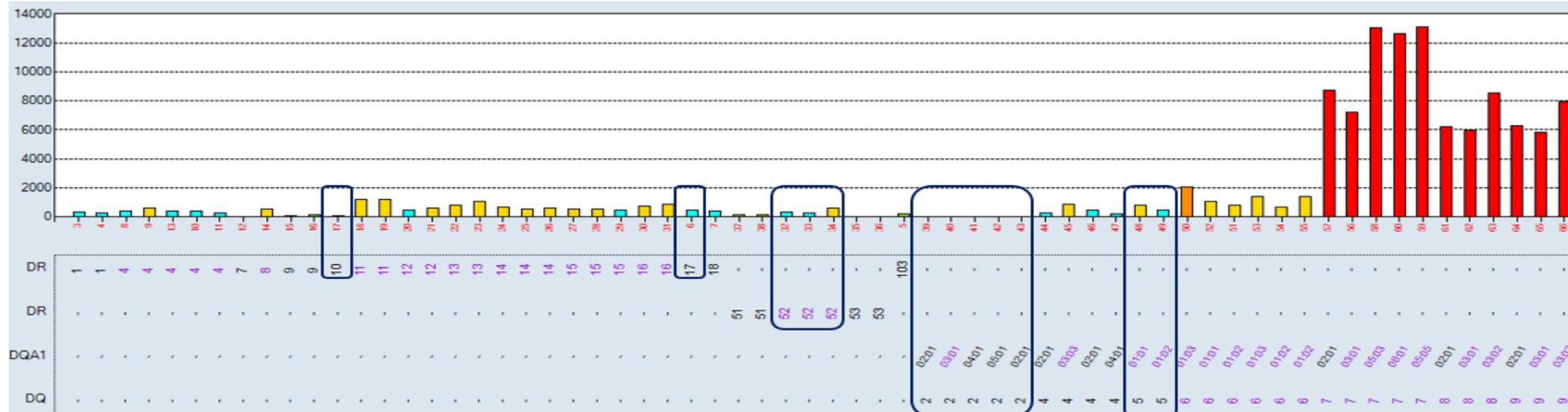


10- 2020: **Trasplante con DSA anti DR10, DR17 y DR52 de alta MFI.** Prueba cruzada –CDC (peri-trasplante): **NEGATIVA.**

A) Pre-trasplante



B) 9 días post-trasplante



Riesgo Inmunológico en Trasplante de órgano sólido

Trasplante sin DSA

Trasplante con DSA

MFI

FC - XM

Fijan C

Riesgo

➤ Paciente

- Tiempo en diálisis
- Posibilidades de Trasplante
- Fragilidad
- Problemas de acceso vascular

➤ Experiencia del grupo

➤ Protocolos de desensibilización



Plasmaféresis + Gammaglobulina + Rituximab

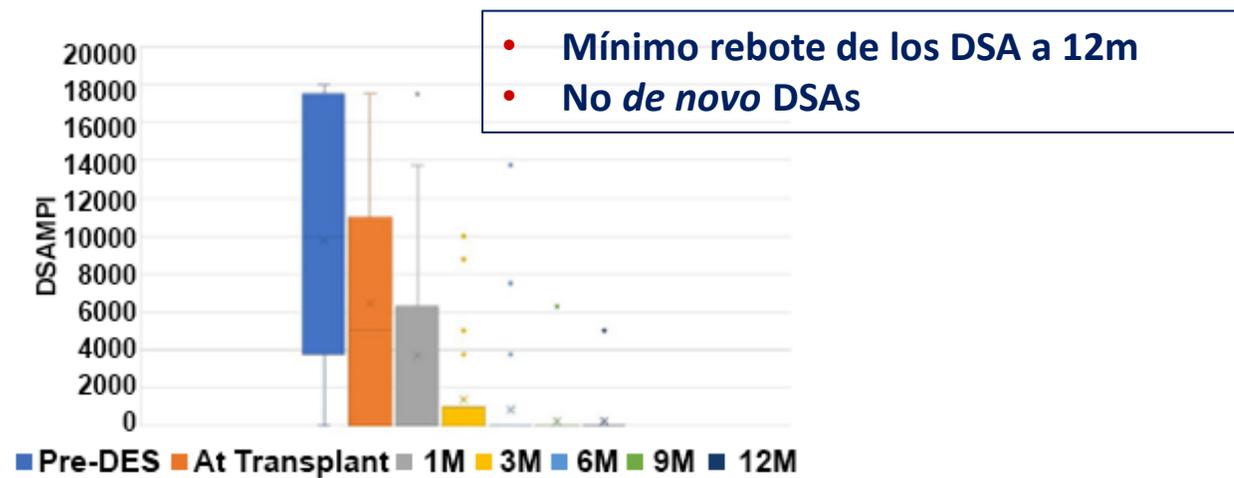
- No tienen efectos profundos en la producción de DSA.
- Sólo en una pequeña minoría de pacientes disminuyen los niveles de anticuerpos a largo plazo.
- En la mayoría los anticuerpos son persistentes. Disminución seguida de repunte – ~~DONANTE-CADAVER~~



Bloqueo de la IL-6: Anticuerpo Anti-IL-6 (Clazakinumab) e IL-6R (Tocilizumab)

Recambio plasmático + IVIG + Anticuerpo anti-IL-6 mensual (hasta el trasplante, se continua post-Trasplante).

- 20 pacientes desensibilizados
- Todos ellos se trasplantan
- ↓ MFI de los anticuerpos anti HLA de clase I y II, incluso los de alta MFI basal

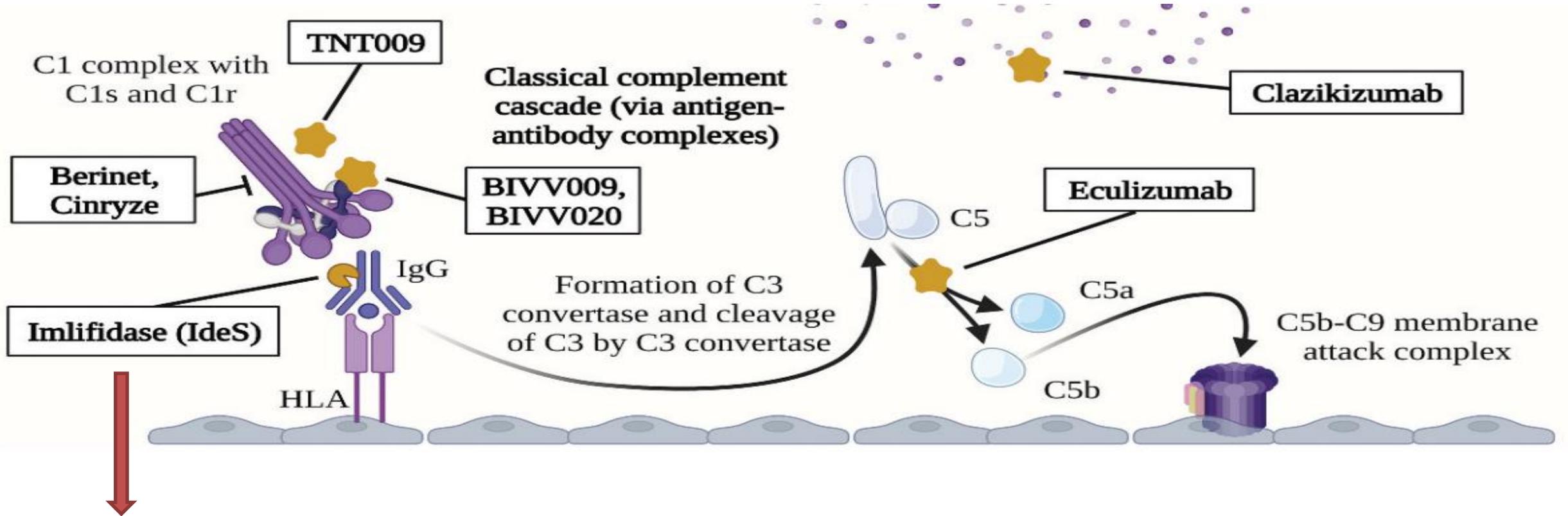


IVIG: Intravenous Immunoglobulin; IL-6: Interleucina 6
IL-6R: Receptor de la Interleucina 6

Vo AA, et al. *Am J Transplant*. 2022;22:1133–1144.



Nuevas opciones terapéuticas

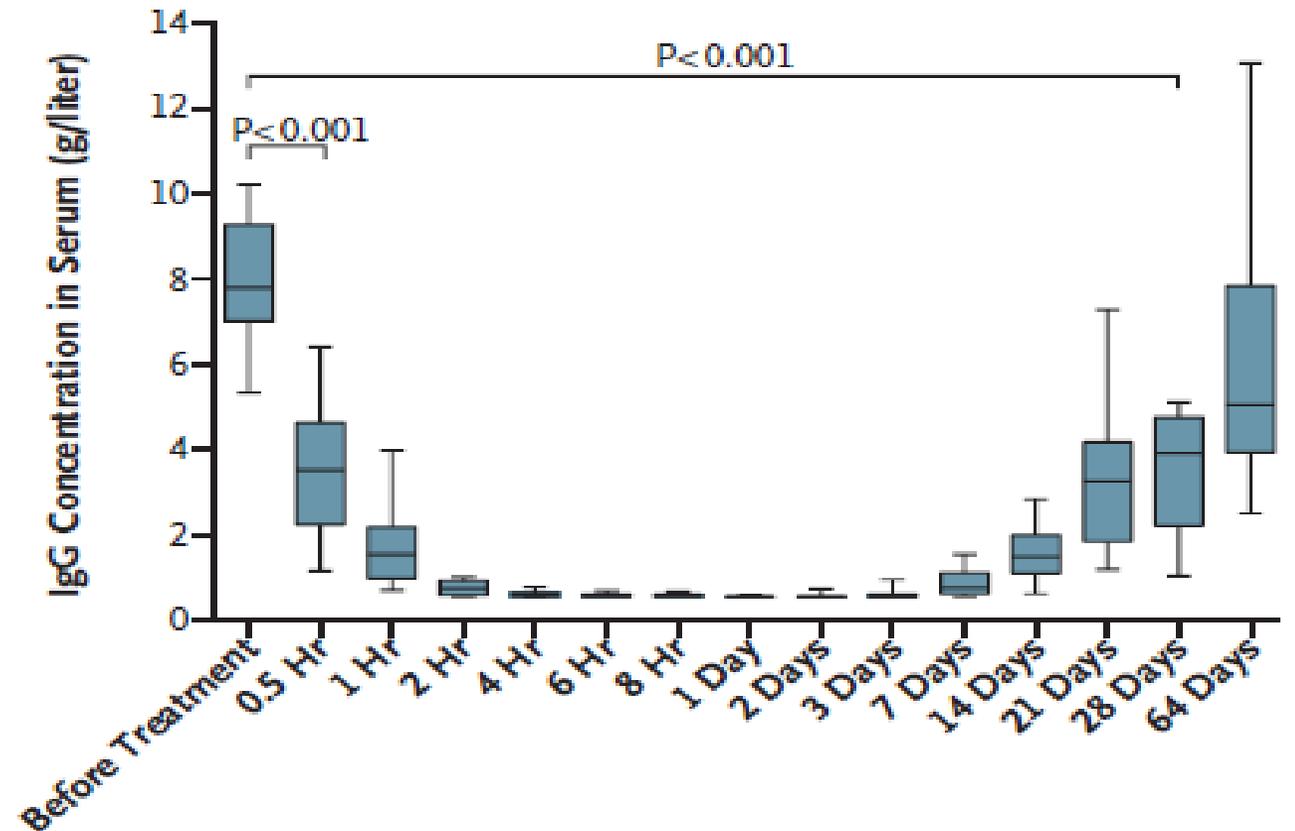
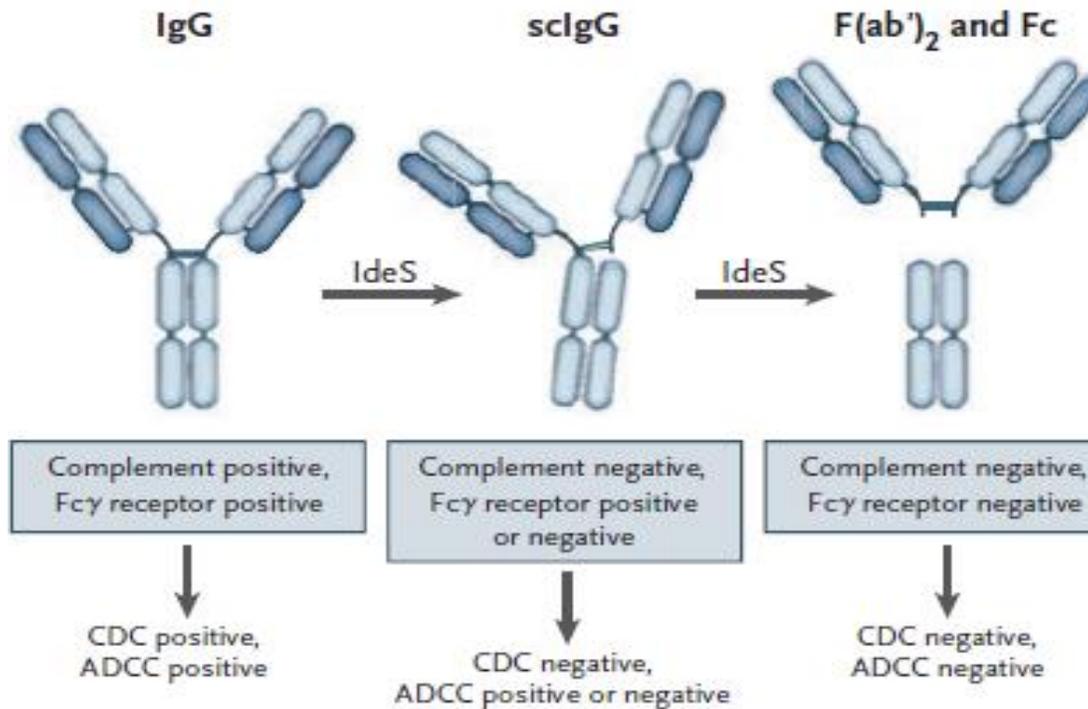


“Pacientes que no podemos trasplantar con donante cadaver con las estrategias de desensibilización disponibles actualmente”



Imlifidasa

Enzima degradadora de IgG derivada de *Streptococcus pyogenes*



Jordan SC, et al. *N Engl J Med* 2017;377:442-53



Imlifidasa: Estado regulatorio

- **Aprobado por la EMA** como tratamiento de desensibilización de pacientes adultos altamente sensibilizados, **pre-trasplante renal**, cuando la prueba cruzada con un donante fallecido resulta positiva.
- Revisado como **Medicamentos Prioritarios** por la EMA, por ofrecer una **ventaja terapéutica** importante sobre los tratamientos existentes o **beneficiar a pacientes sin opciones de tratamiento**.
- Reconocido por la EMA en 2021 como una “**contribución sobresaliente en salud pública**”.
- Actualmente esta en marcha **ensayo clínico** multicéntrico europeo, en el que participamos con un grupo limitado de pacientes con especial dificultad de acceso al trasplante.
- Oportunidad de utilizar el fármaco en un ambiente controlado y aumentar la evidencia, especialmente en la evolución post-trasplante.

EMA, agencia europea del medicamento

Imlifidasa aun no está disponible comercialmente en España



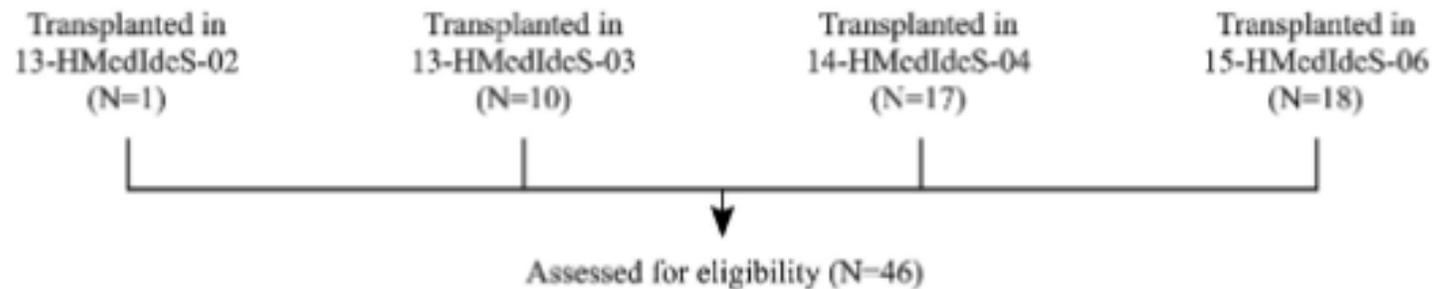
Imlifidasa: Enzima degradadora de IgG derivada de Streptococcus pyogenes

Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients

Christian Kjellman¹ | Angela Q. Maldonado¹ | Kristoffer Sjöholm¹ |
Bonnie E. Lonze² | Robert A. Montgomery² | Anna Runström¹ | Tomas Lorant³ |
Niraj M. Desai⁴ | Christophe Legendre⁵ | Torbjörn Lundgren⁶ | Bengt von Zur Mühlen³ |
Ashley A. Vo⁷ | Håkan Olsson¹ | Stanley C. Jordan⁷

- Evolución a 3 años del trasplante

Enrollment

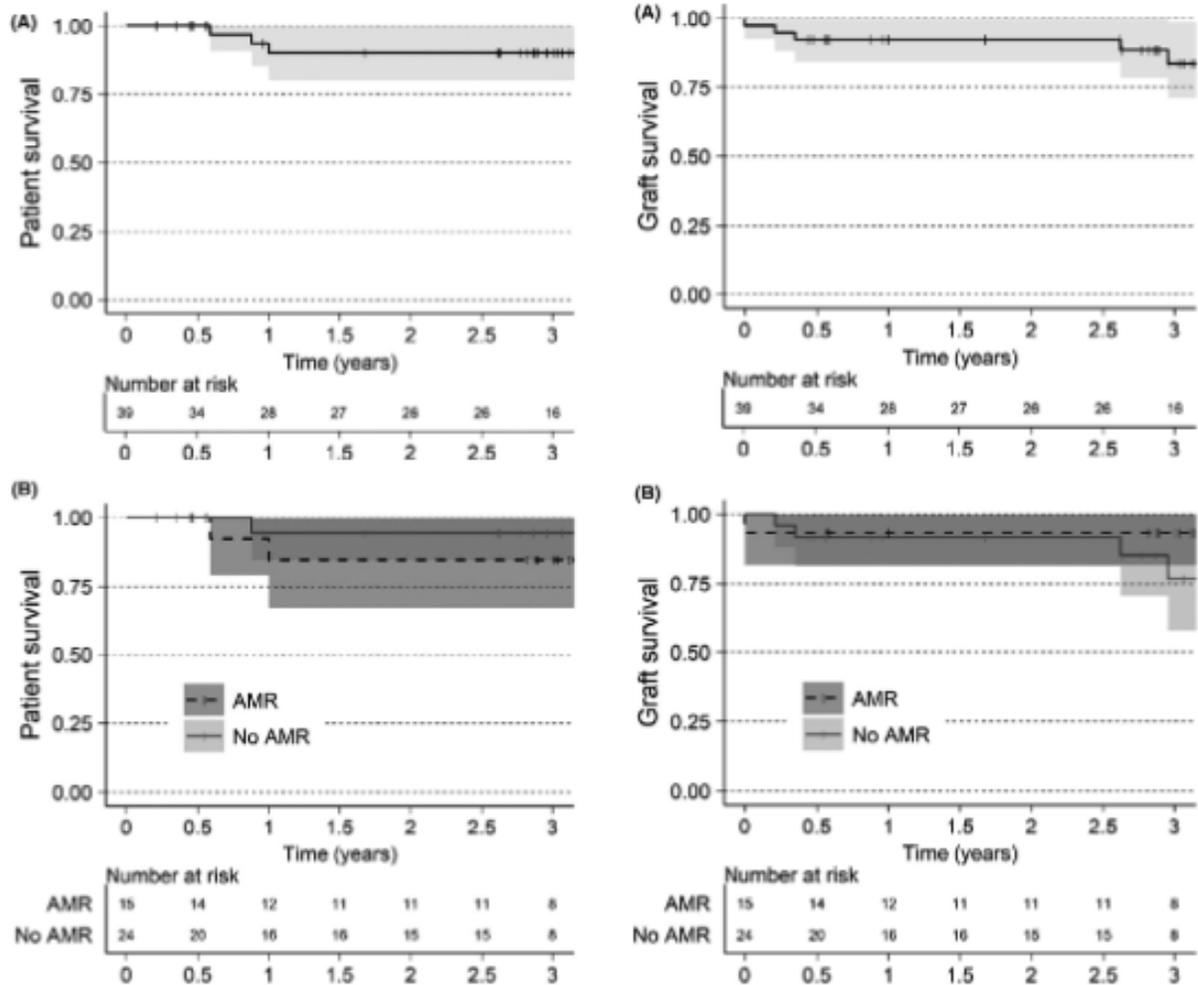


4 estudios fase 2,
abiertos, 1 brazo

- 39 pacientes con pruebas cruzadas positivas (Virtual, FCXM, CDC-XM)



Imlifidasa: Enzima degradadora de IgG derivada de Streptococcus pyogenes



AMR= 38% (mes +1)

AMR+ vs AMR-:

- **DSA AMR+** 13009 (6515-21580) MFI (mayor nº de pacientes con cPRA \geq 99,9%)
- **DSA AMR-** 5727 (2699-9470) MFI (mediana; 1^{er} y 3^{er} percentil)
- Similar supervivencia del injerto y del paciente
- Similar eGFR media.

Resultados similares a trasplante HLA incompatible.

AMR, Antibodie Mediated Rejection; eGFR, tasa de filtrado glomerular

Imlifidasa aun no está disponible comercialmente en España

Kjellman C, et al. *Am J Transplant* 2021 Dec;21(12):3907

CONCLUSIONES

- La sensibilidad de la determinación de anticuerpos por Luminex nos permite trasplantar a pacientes sin DSA con excelentes resultados.
- Limita el acceso al trasplante de pacientes altamente sensibilizados.
- No todos los pacientes altamente sensibilizados son iguales.
 - En algunos podemos trasplantarse con DSA de bajo riesgo
 - Otros necesitan nuevas estrategias de desensibilización.
- Imlifidasa podría ser una solución para estos pacientes, asumiendo que los resultados post-trasplante no serán comparables a los obtenidos en trasplantados sin DSA.

Imlifidasa aun no está disponible comercialmente en España

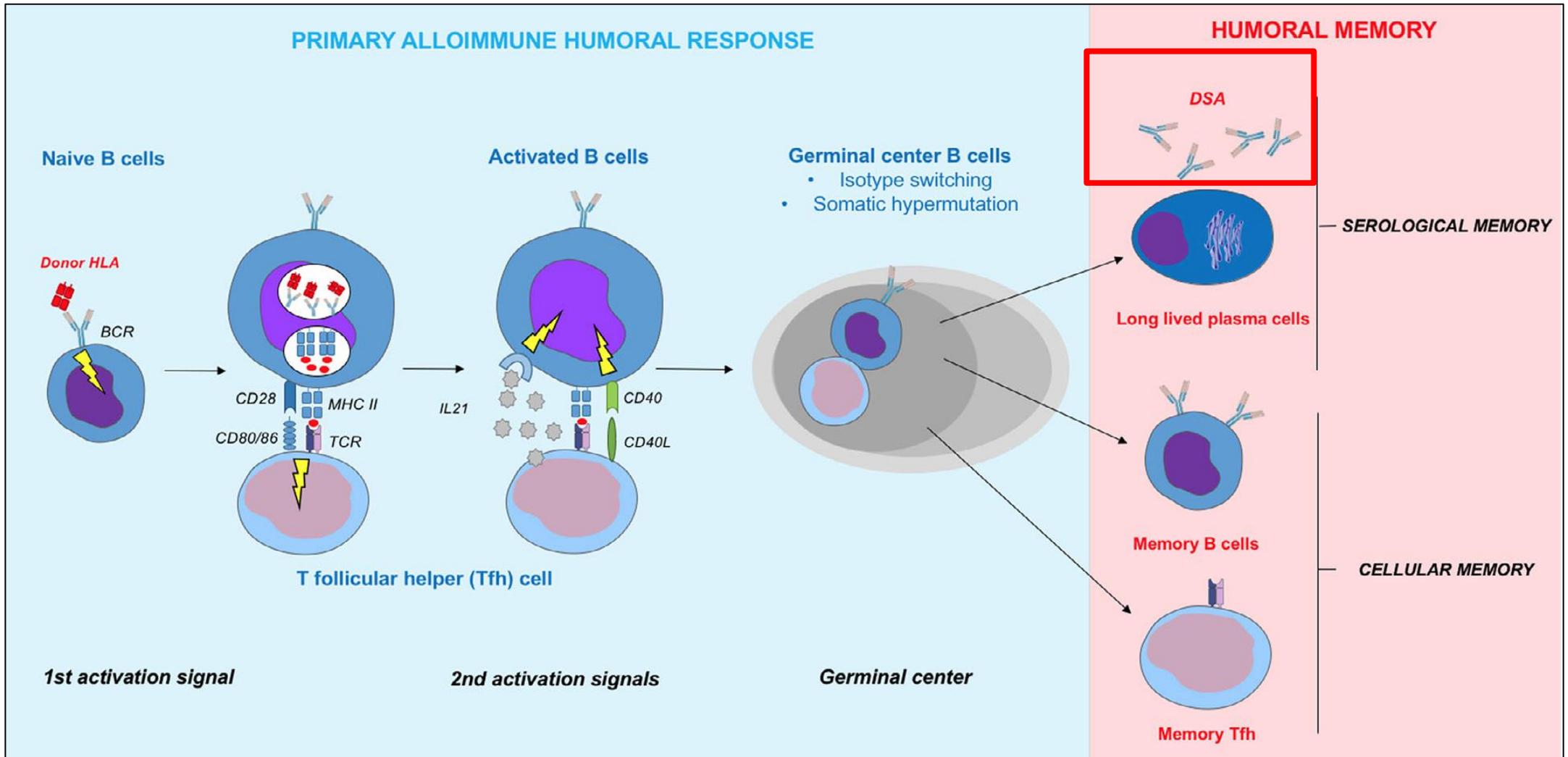
Manejo del trasplante renal HLA incompatible en pacientes altamente sensibilizados

Dr. Francesc Moreso

Servicio Nefrología

Hospital Universitario Vall d'Hebron

Stratifying the humoral risk of candidates to a solid organ transplantation: a proposal of the ENGAGE working group



Immuno-pathophysiology of DSA-mediated damages informs the prediction of antibody-mediated rejection and graft loss

Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)

- number of cells with Fc-gamma receptors (NK, macrophage and gamma delta T cells)
- Fc-gamma receptor affinity (polymorphism)
- Chemokine or anaphylatoxin receptors

Complement-dependent cytotoxicity

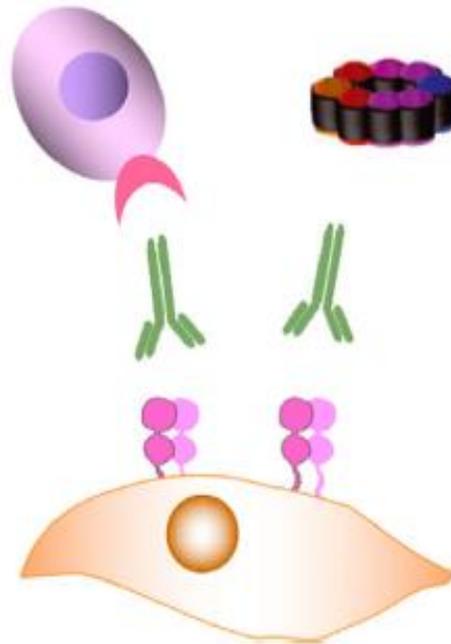
- *Ex vivo* complement activation (CDC crossmatch)
- *Ex vivo* complement-binding ability (C1q- and C3d- assay)
- Complement-fixing IgG subclasses (IgG1/IgG3)
- Potential complement genes variations (C3, CFB)

Graft endothelial cells

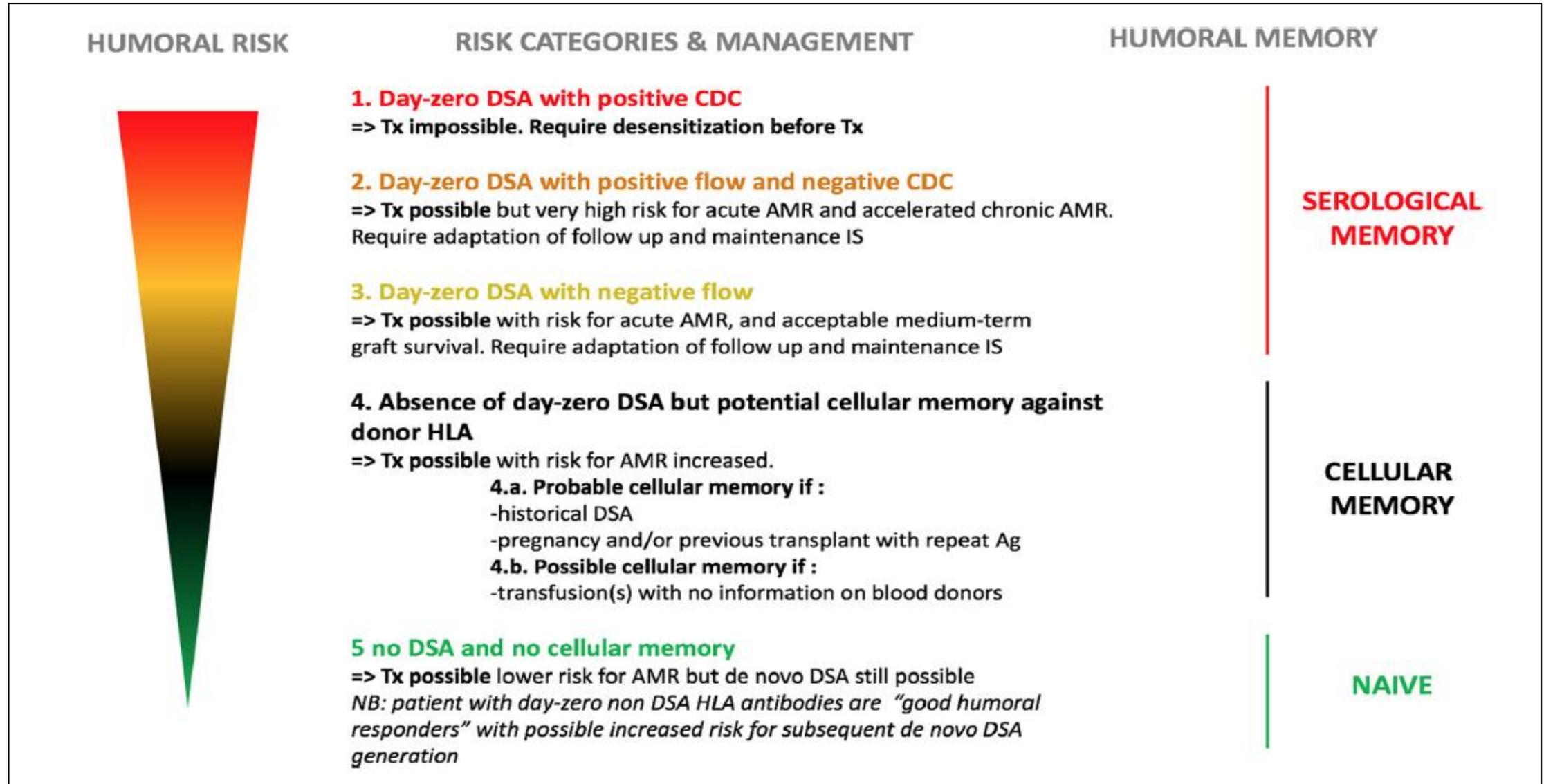
- modulation of antigenic target expression due to their nature and/or ischemia/reperfusion
- Resistance of endothelial cell due to polymorphism in complement regulators (CD46, CFH, CFI) or cytoprotective proteins

Donor-specific antibodies

- Titer
- Ability to bind donor cells (Flow cytometry crossmatch)
- Affinity
- Glycosylation profile (?)



ENGAGE's proposal for categorization of the humoral risk of SOT candidates

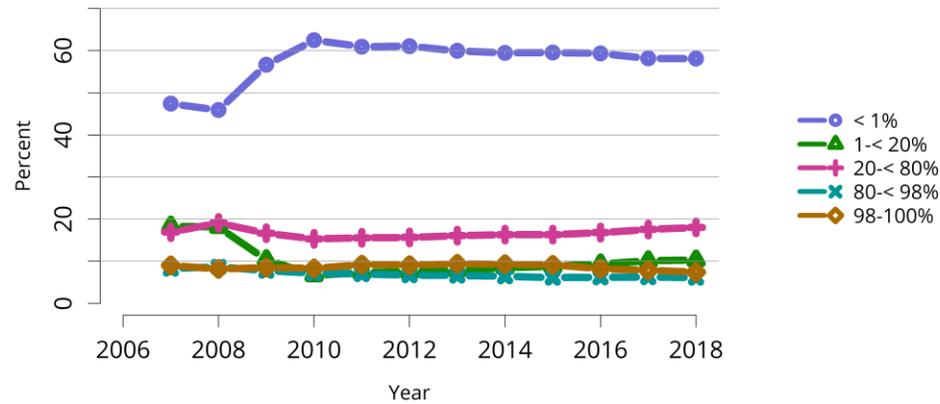


ABMR EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTI-HLA PREFORM

		 ABMR continuum			
		Early acute ABMR (+XM)	Acute ABMR	Active (smoldering) ABMR	Chronic active ABMR
Clinical setting		Clinically apparent: AKI, <1 month post-transplant	Usually clinically apparent: AKI	Subclinical	Subclinical or clinically apparent: Progressive renal insufficiency, proteinuria, hypertension
Histology		ATN, thrombi, mild capillaritis, v lesions	ATN, thrombi, capillaritis, v lesions	Capillaritis only (g, ptc)	Capillaritis and TG, TA, or PTCBMML
C4d		Diffuse +	+	Negative, focal +, occasionally diffuse +	Negative, focal +, occasionally diffuse +
Serum DSA		High	High	Low, mid	Low, mid

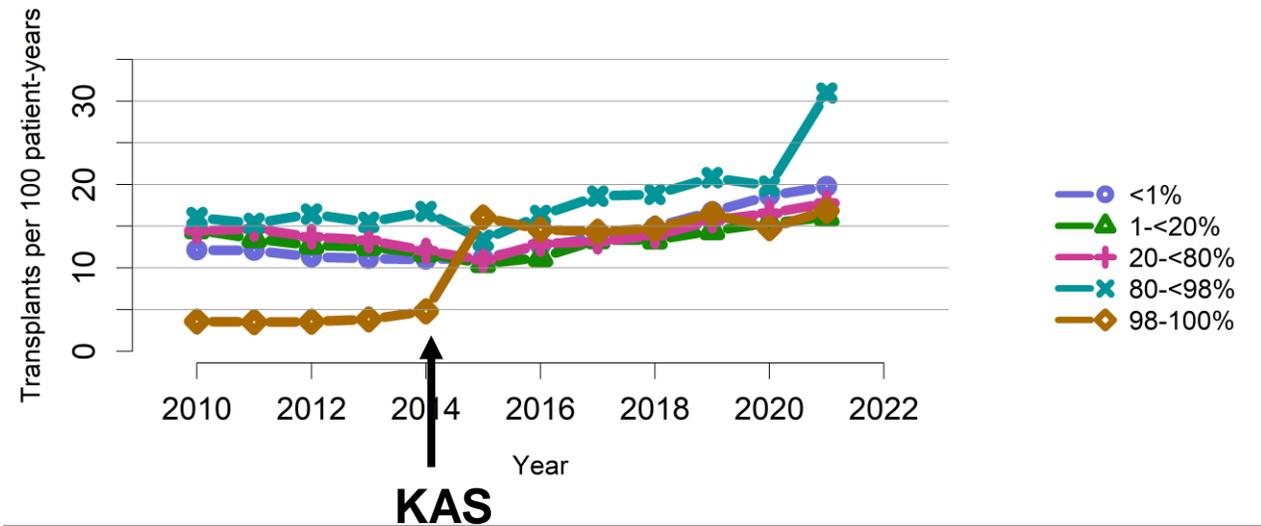
SENSIBILIZACIÓN HLA EN LISTA ESPERA Y PROBABILIDAD DE

Figure KI 9. Distribution of adults waiting for kidney transplant by C/PRA



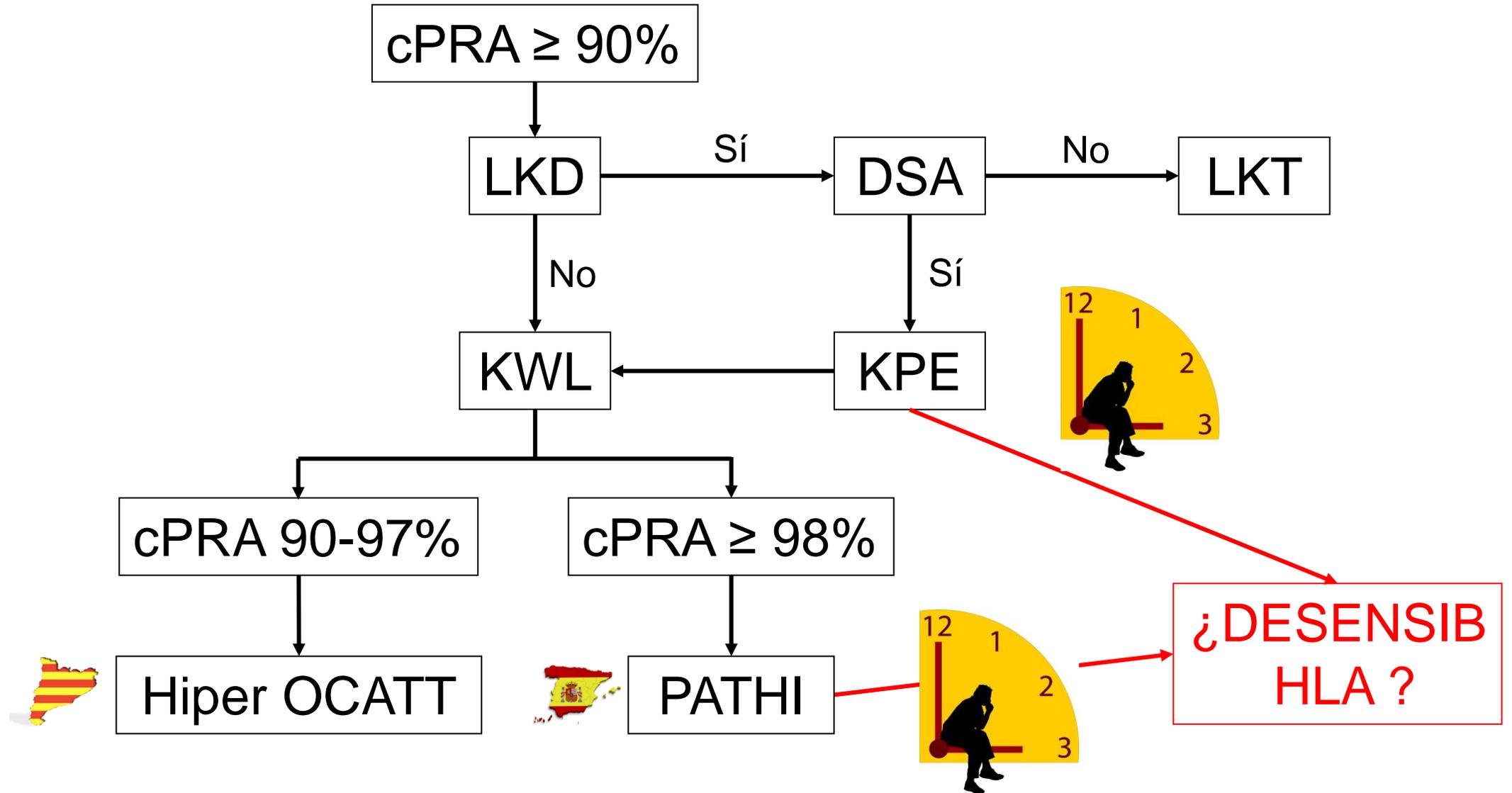
OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report

Figure KI 18: Deceased donor kidney transplant rates among adult waitlist candidates by cPRA

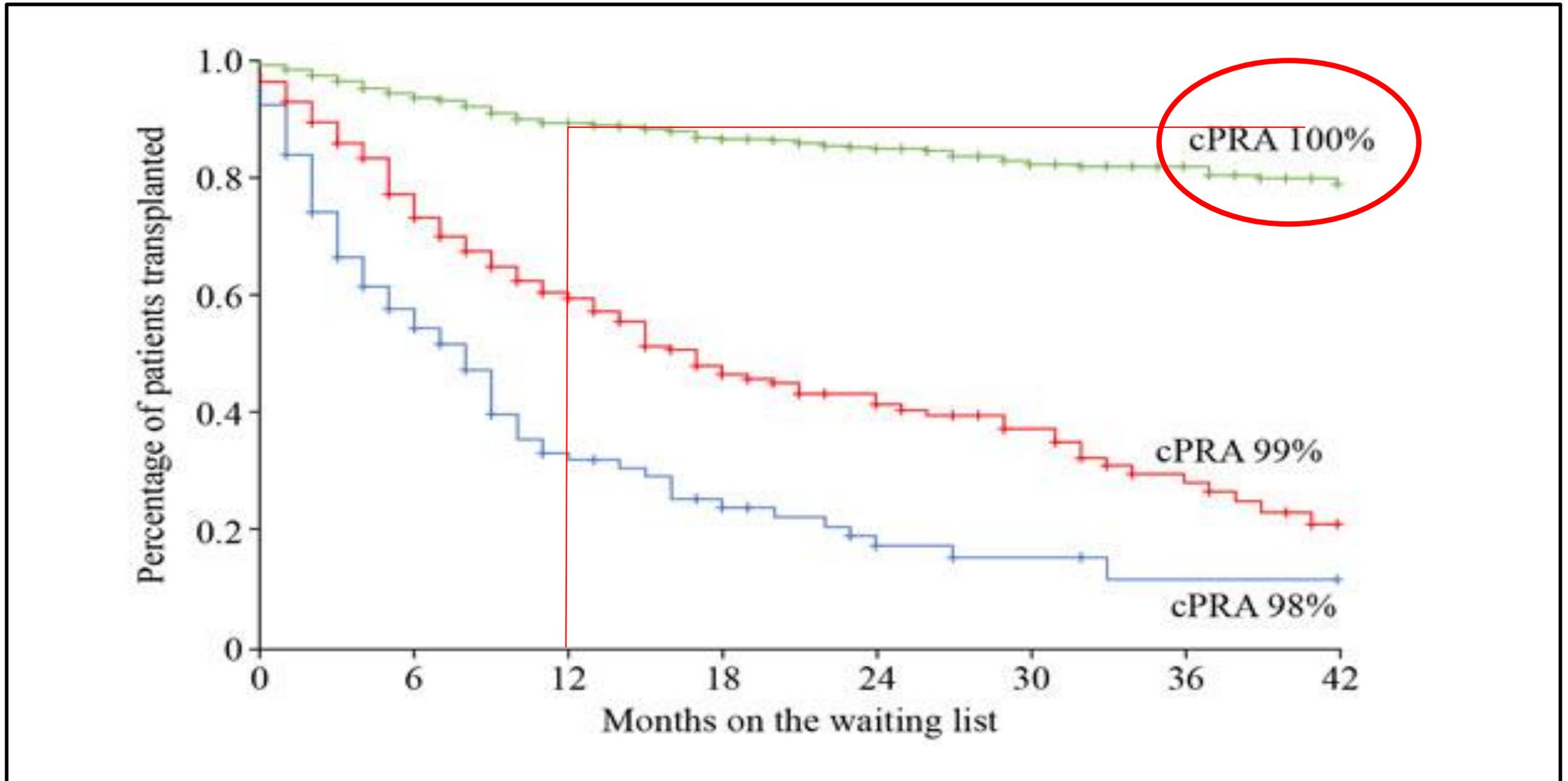


OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report

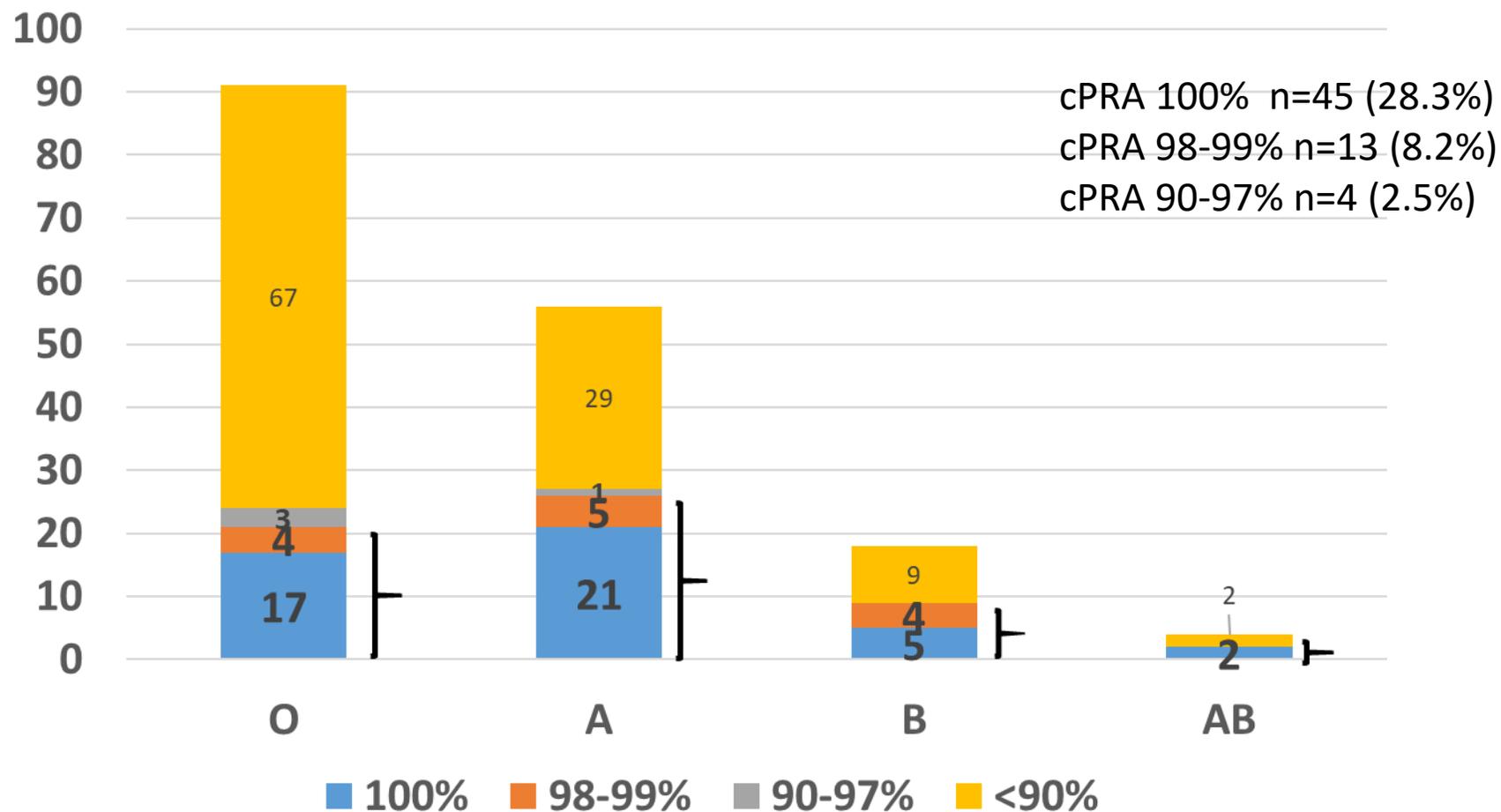
PACIENTE ALTAMENTE SENSIBILIZADO FRENTE HLA



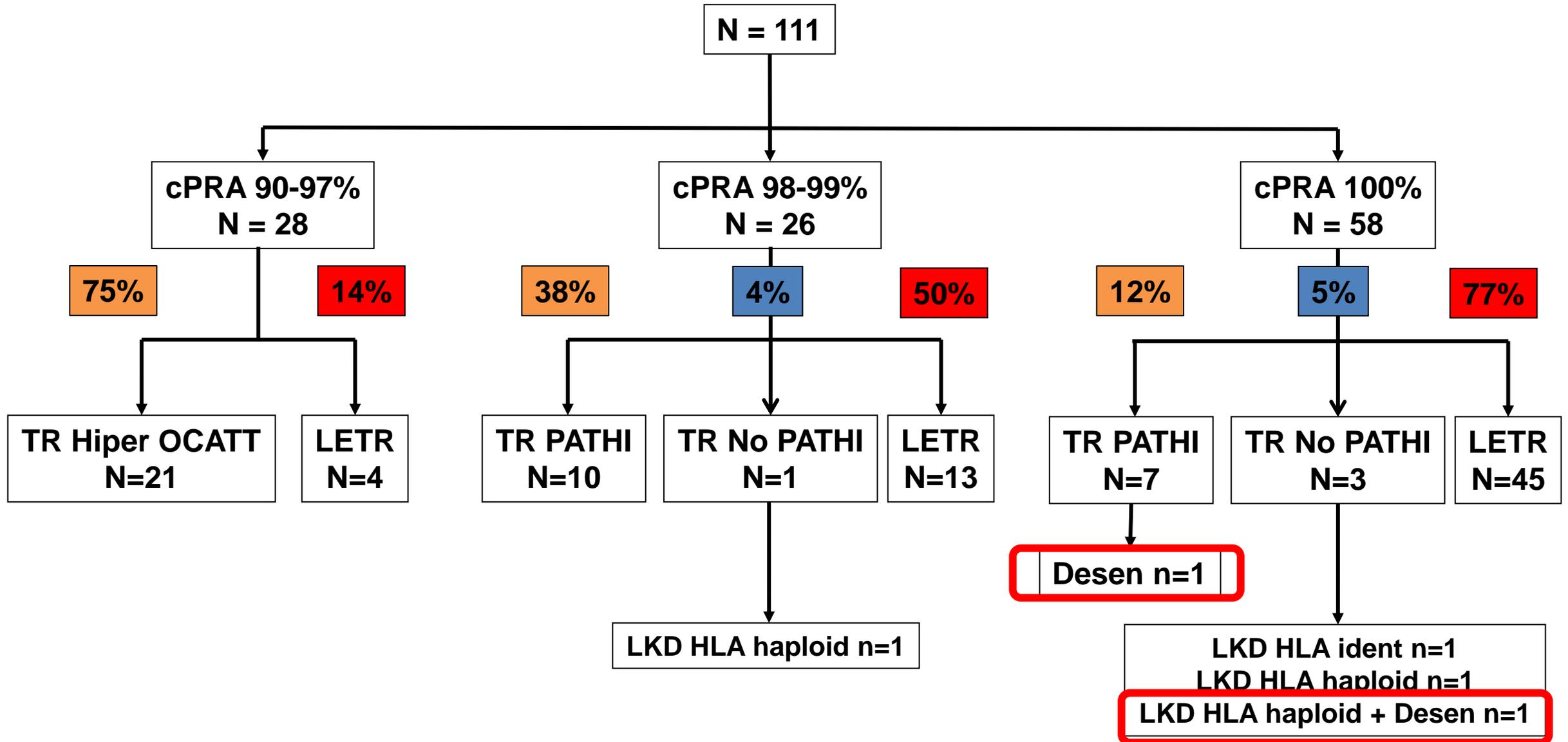
EFICACIA DEL PROGRAMA NACIONAL PRIORIZACIÓN SEGÚN cPRA



PACIENTES LETR H.U.V.H. 31/12/2019



LETR / TR cPRA ≥ 90% H.U.V.H. 2015-2019



DESENSIBILIZACIÓN HLA

Beneficios



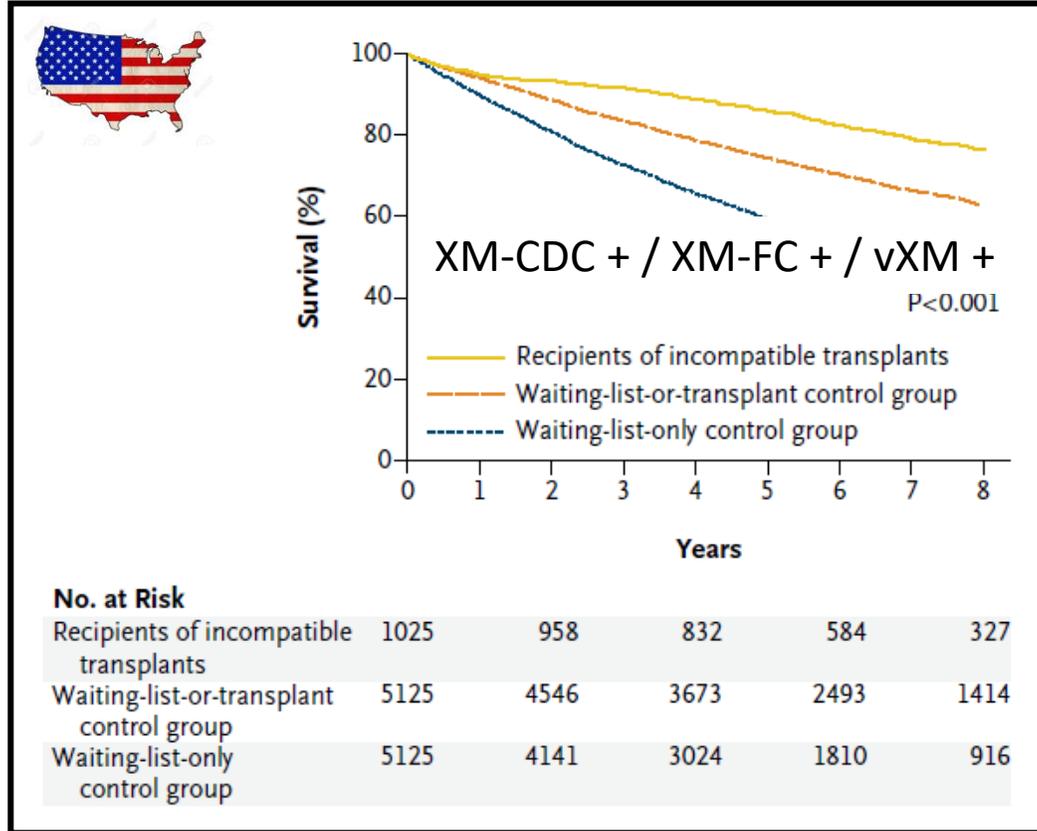
- Acortar el tiempo en lista de espera para TR
- ¿Mejor supervivencia del paciente que esperando un donante HLA compatible?

Riegos

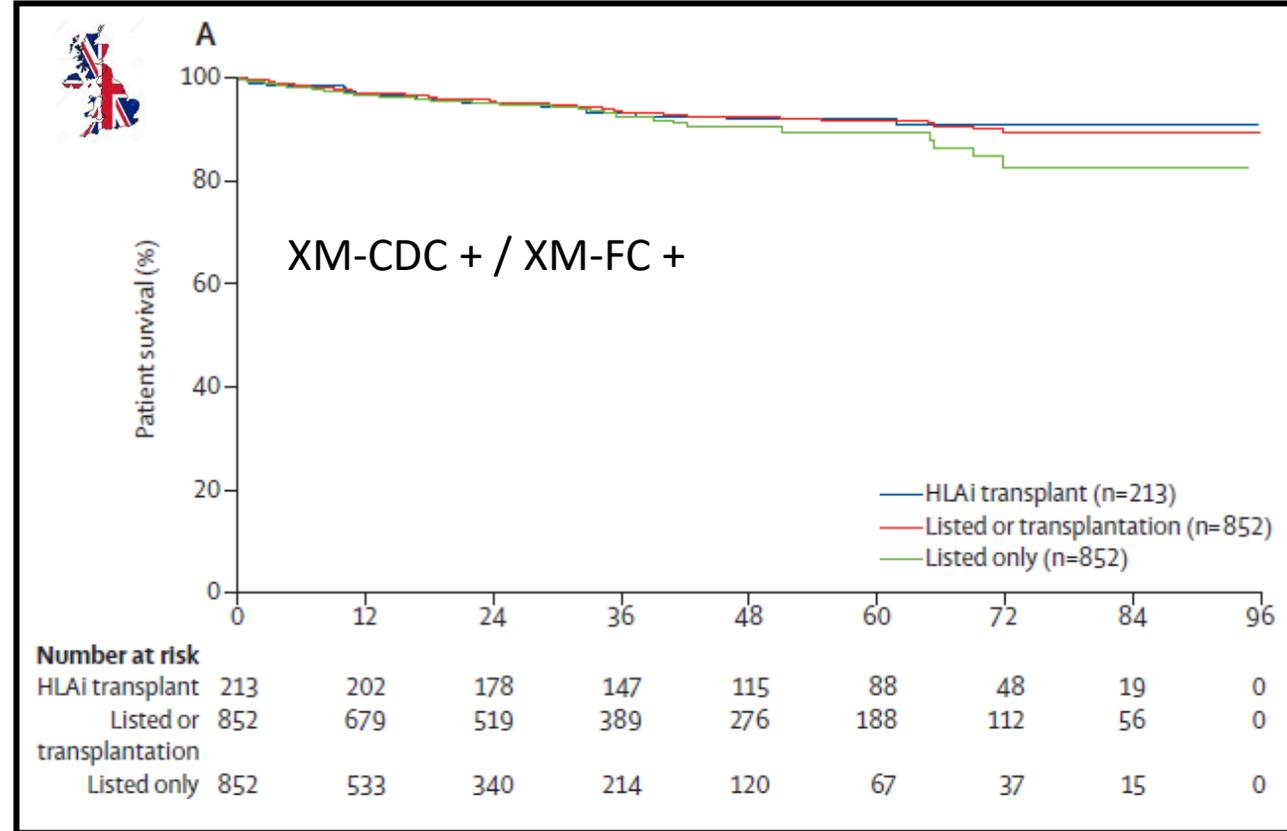


- Sobre inmunosupresión (infección / cáncer)
- ABMR activo
- ABMR crónico activo
- ¿Menor supervivencia del injerto que con un donante HLA compatible?

DESENSIBILIZACIÓN HLA-RESULTADOS GRANDES REGISTROS

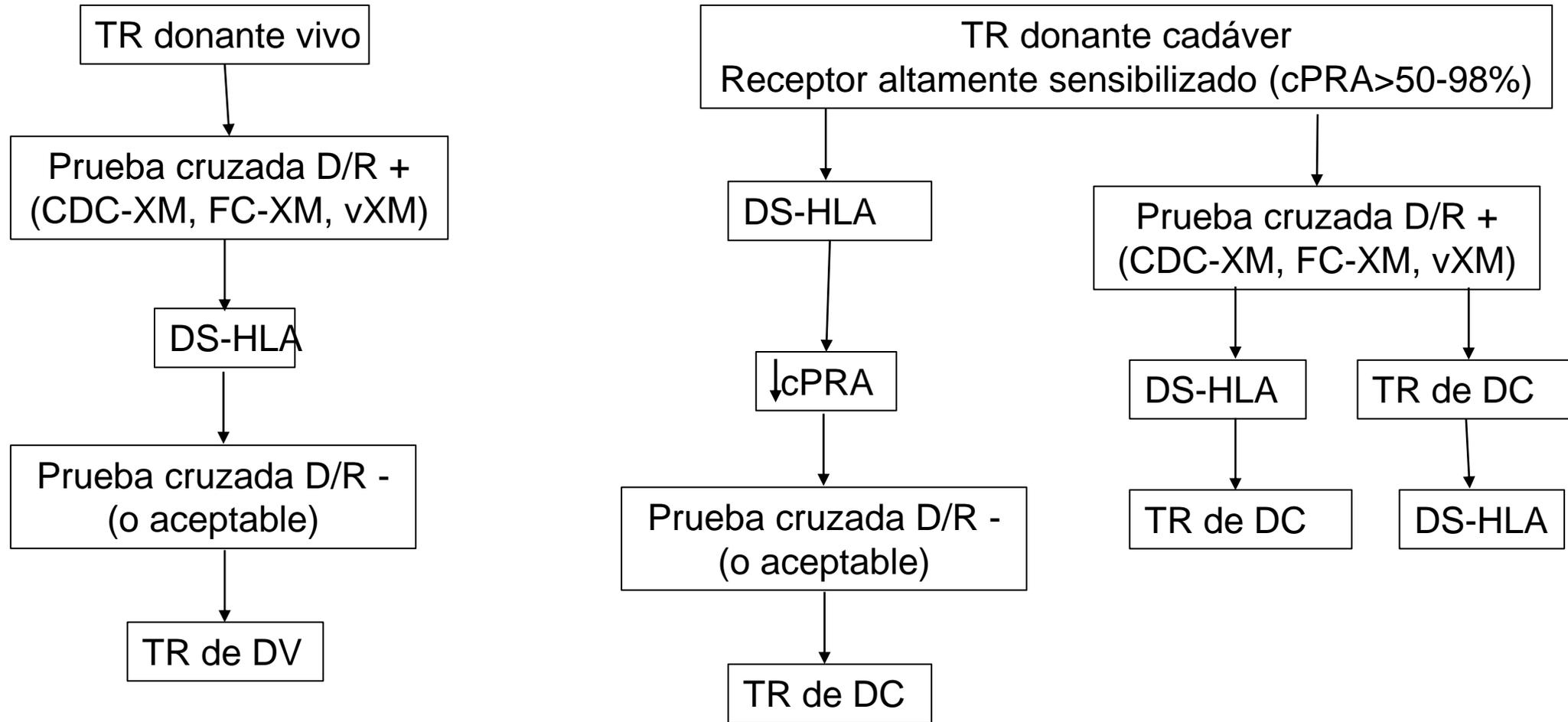


Orandi BJ et al. N Eng J Med 2016



Manook M et al. Lancet 2017

PROTOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA REPORTADOS HASTA LA ACTUALIDAD

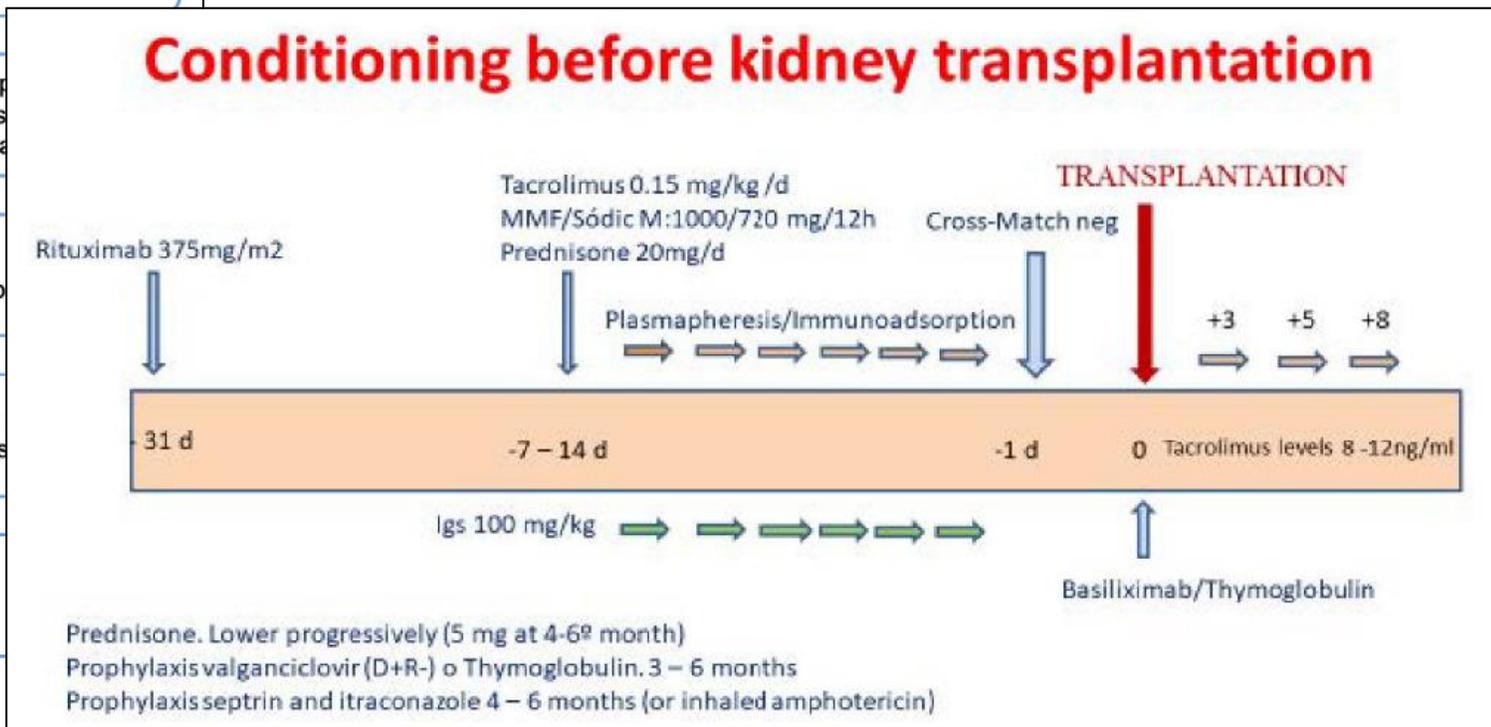
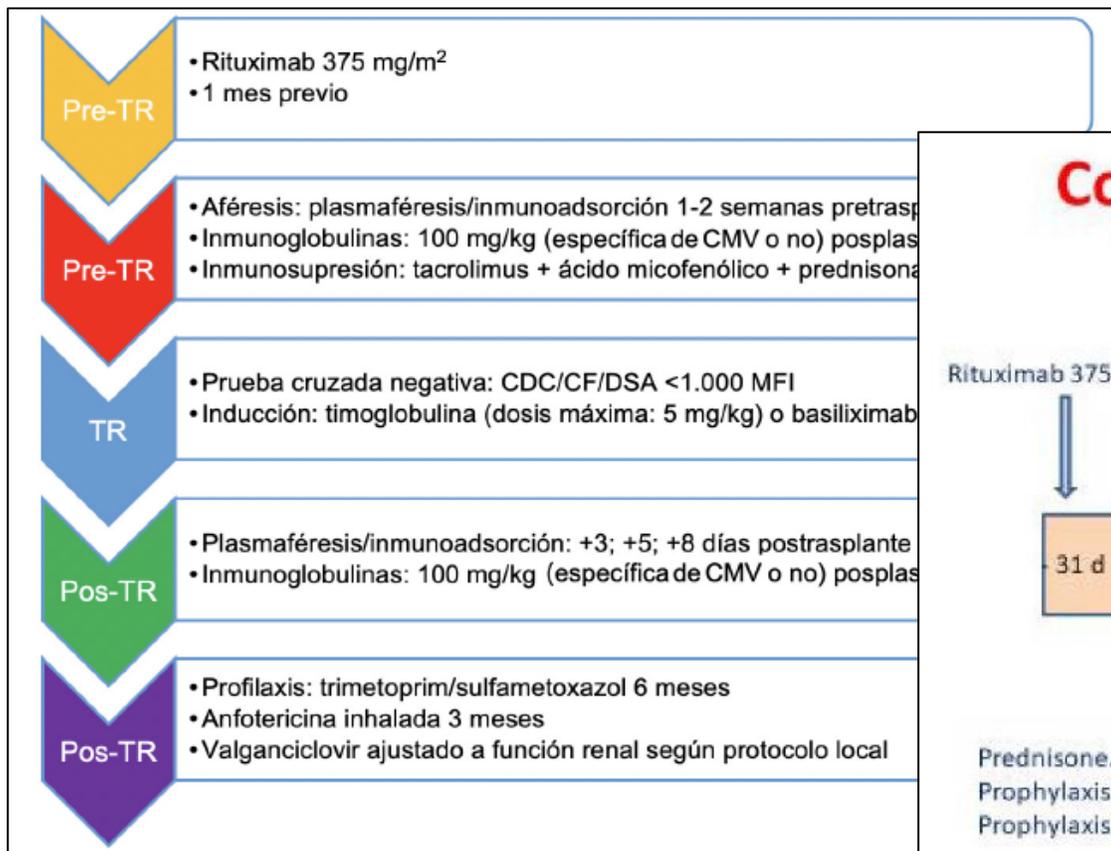


DS PRE-TR DONANTE VIVO

DS PRE-TR DONANTE CADÁVER

DS PERI-TR DONANTE CADÁVER

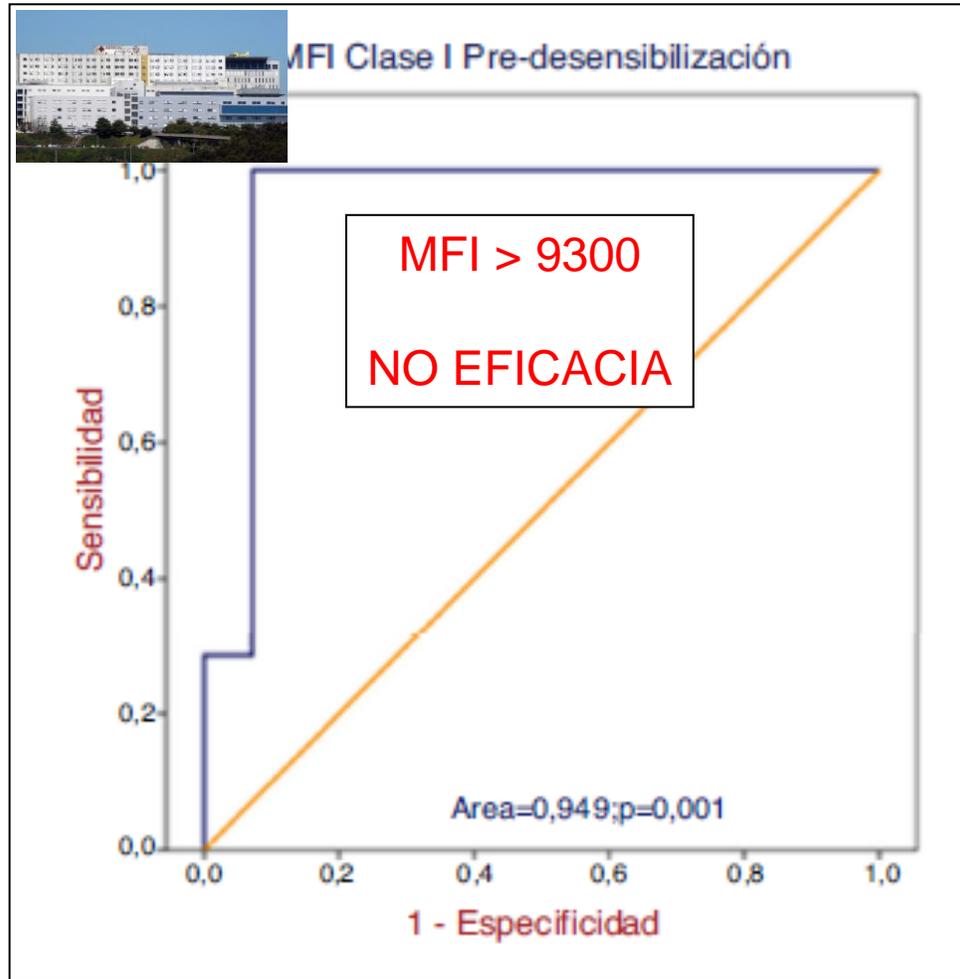
PROTOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA. DONANTE VIVO



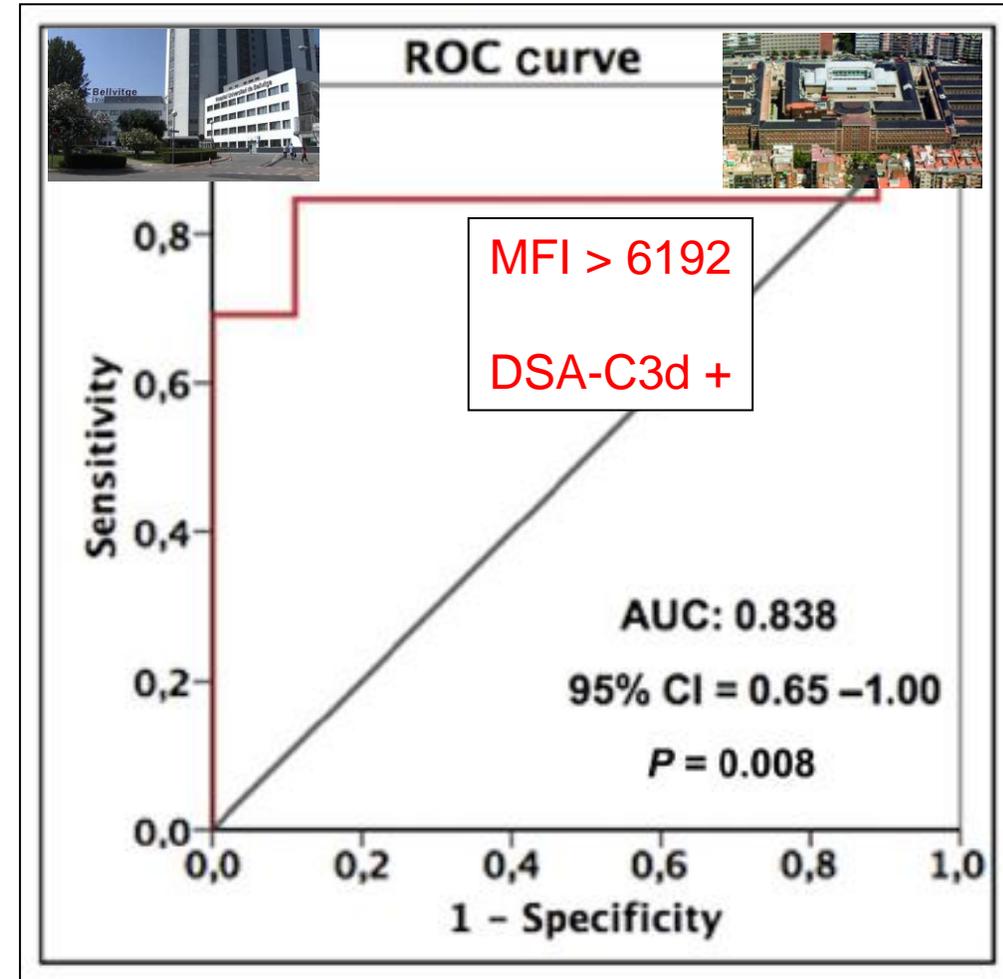
TR donante vivo. Fernandez C et al. Nefrología 2017

Fernández C et al. Life 2022

PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA. DONANTE VIVO

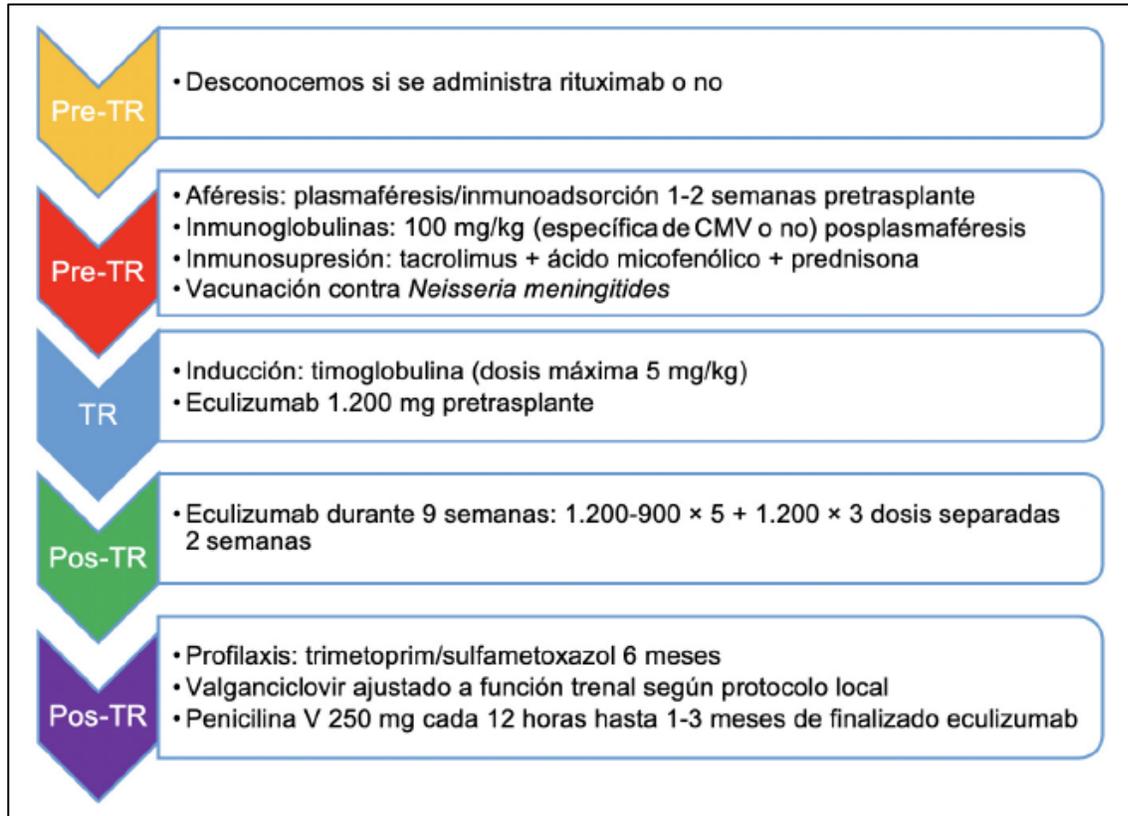


Fernandez C et al. Nefrología 2017



Meneghini M et al. Kidney Int Rep 2018

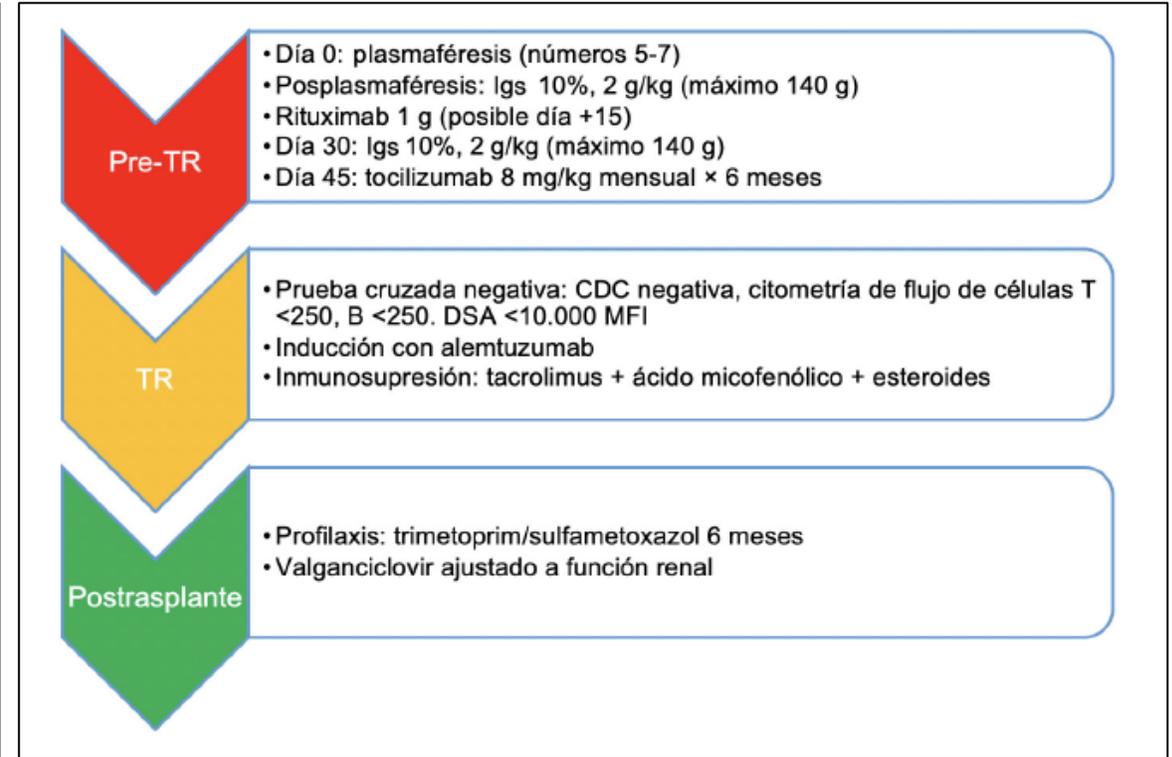
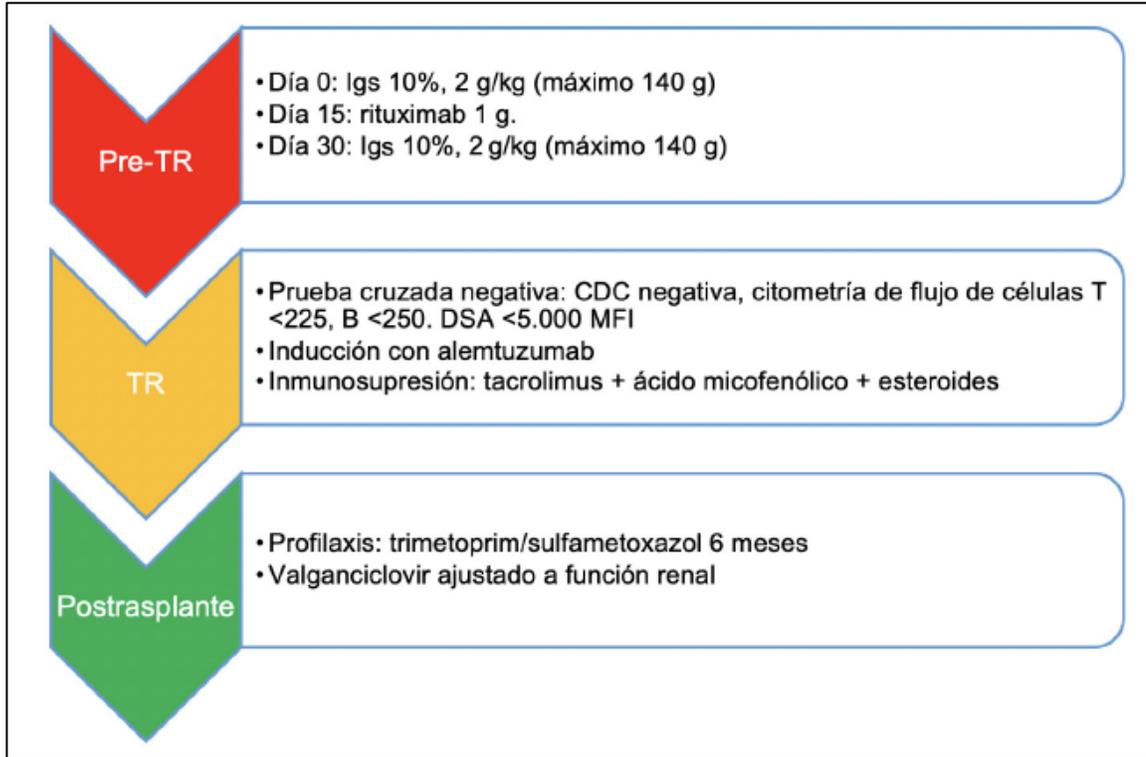
PROTOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA. DONANTE VIVO



TR donante vivo. PF+IGIV+ECU.

Marks WH et al. Am J Transplant 2021

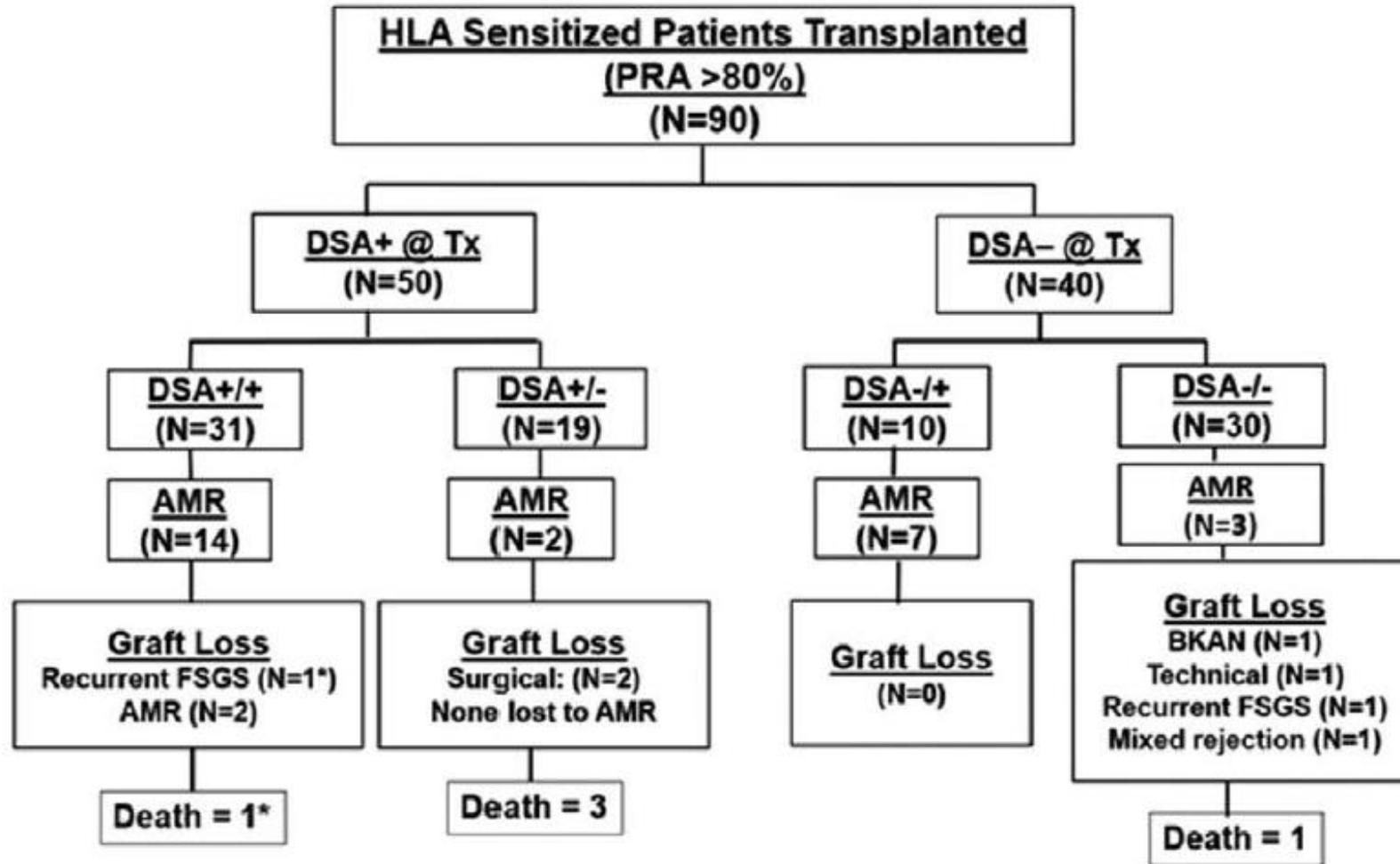
PROTOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA. LE TR



TR donante cadáver. Paciente en LE TR. IGIV+RTX
Vo AA et al. Transplantation 2013

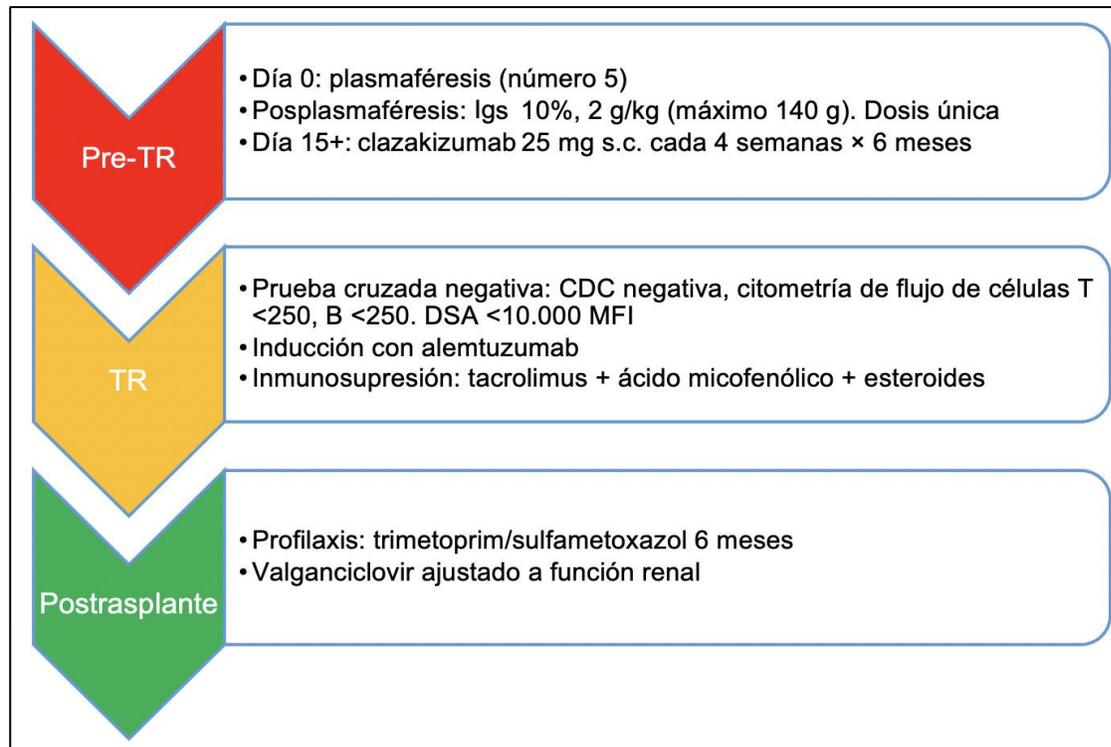
TR donante cadáver. Paciente en LE TR cPRA >80%
PF+IGIV+RTX+TCZ. Vo AA et al. Transplantation 2019

PROTOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA. LE TR

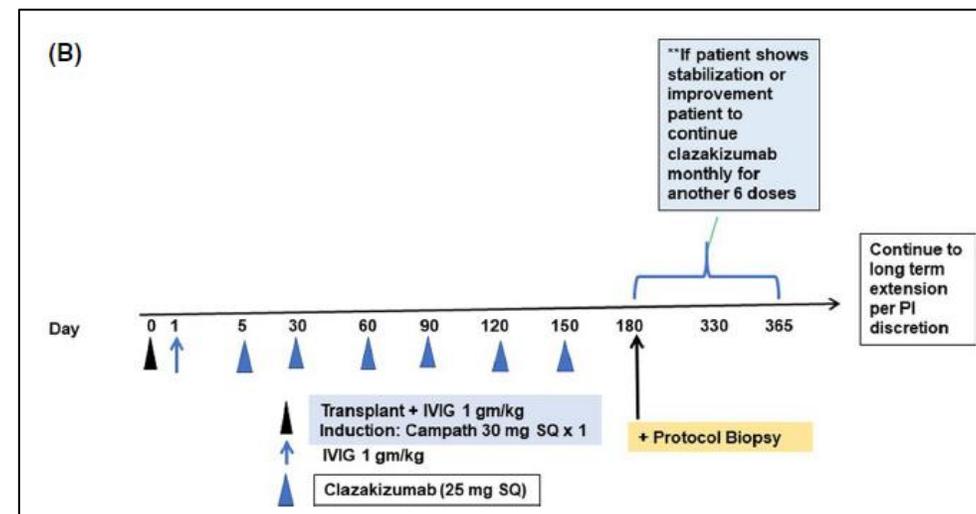
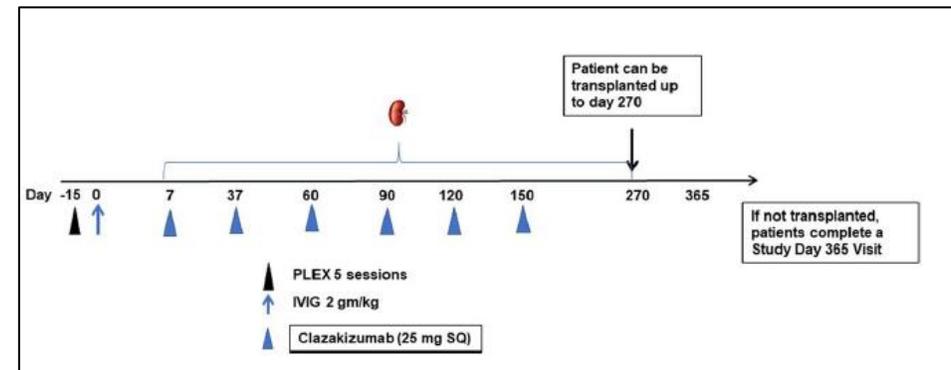


Treatment for AMR include Pulse steroids + IVIG + Rituximab ± Tocilizumab

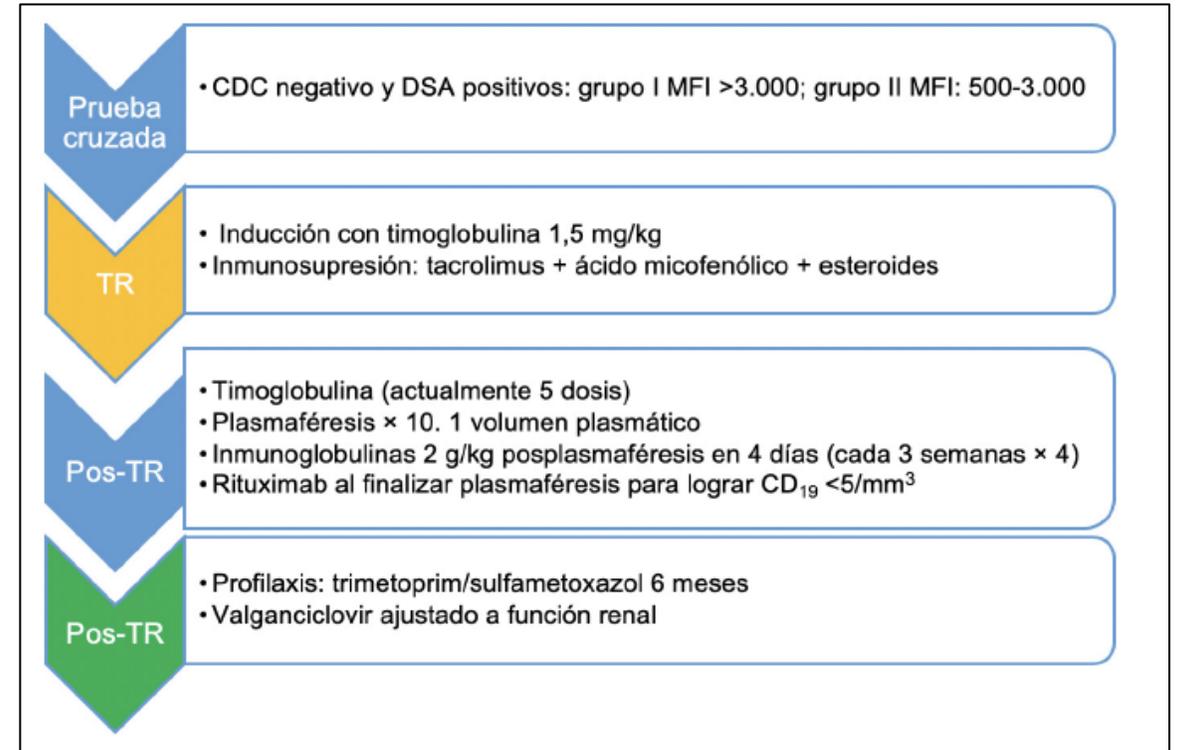
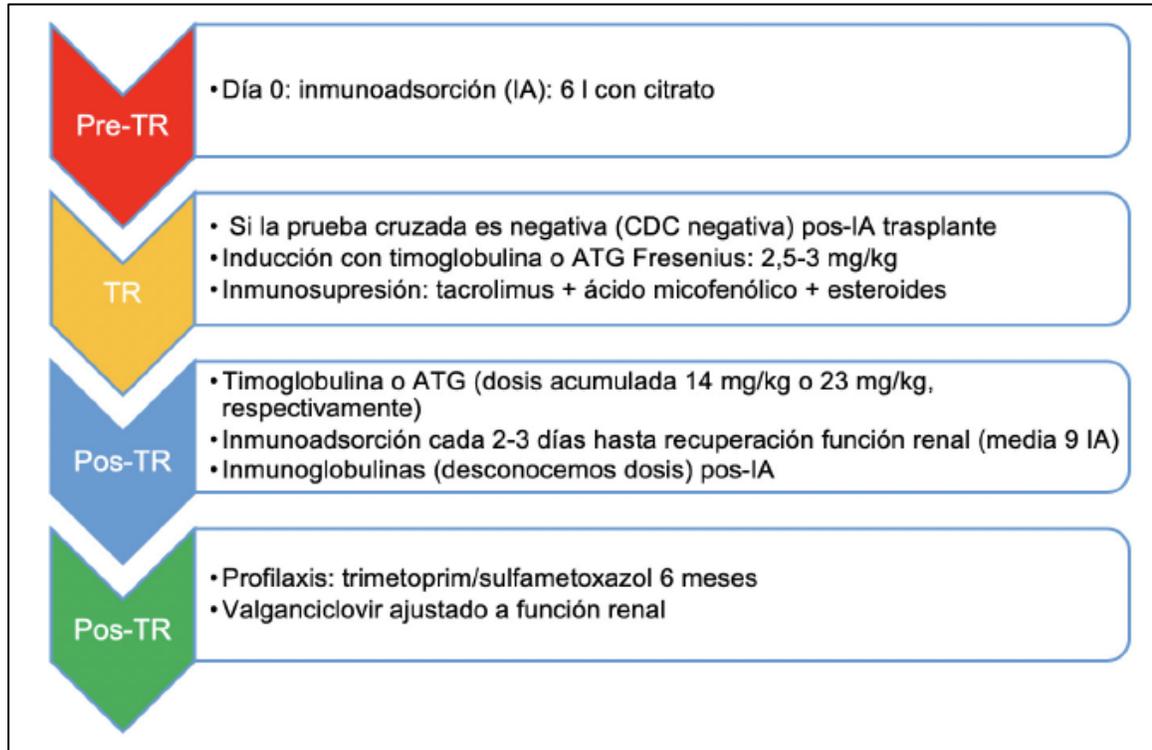
PROCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA. LE TR



TR donante cadáver. Paciente en LE TR cPRA >50% (12 out of 16 > 99%). PF+IGIV+CKZ
 PF+IGIV+CKZ. Vo AA et al. Am J Transplant 2022



PROCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA. PERITRASPLANTE



TR donante cadáver peritrasplante (Viena). IA+IVIG
Schwaiger E al. Nephrol Dial Transplant 2016

TR donante cadáver peritrasplante (Necker).
PF+IVIG+RTX
Amrouche L et al. Transplantation 2017

PROTOCOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA REPORTADOS HASTA LA ACT

Tabla 2. Resultados de protocolos de desensibilización con donante vivo

Autor	Año	Número de pacientes (seguimiento)	RAMA (%)	RAMT (%)	Supervivencia del paciente (%)	Supervivencia renal (%)	Método
Stegall (Mayo Clinic) ¹	2006	61 (12 meses)	29-37-80		93	82	CDC
Magee (Boston) ²	2008	28 (22 meses)	39	42	96	89	CDC/CF
Thielke (Illinois, Chicago) ³	2009	51 (23 meses)	24	10	91	81	CDC
Rogers (Adelaida, Australia) ⁴	2011	10 (12 meses)	0	30	90	90	CDC/CF/ Luminex
Montgomery (Baltimore) ⁵	2011	211 (96 meses)			86		
Morath (IA) (Heidelberg, Alemania) ⁶	2012	10 (19 meses)	30	20	100	90	CDC/ Luminex
Vo (Cedars Sinai, Los Ángeles) ⁷	2013	45 (48 meses)	22	7	100	95	CDC/CF/ Luminex

PROTOCOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA REPORTADOS HASTA LA ACT

Tabla 2. Resultados de protocolos de desensibilización con donante vivo

Autor	Año	Número de pacientes (seguimiento)	RAMA (%)	RAMT (%)	Supervivencia del paciente (%)	Supervivencia renal (%)	Método
Kute (BORT) (India) ⁸	2011	29 (10 meses)	17,2	6,9	100	88	CDC/CF
Riella (Boston) ⁹	2014	39 (60 meses)	61	23	86	84	CDC/CF/ Luminex
De Sousa-Amorin (Hospital Clínic) ¹⁰	2015	24 (37 meses)	75	20		86	CDC/CF/ Luminex
Okada (Japón) ¹¹	2019	15 (48 meses)	60		93,3	86,7	CDC/CF/ Luminex
Winstedl (imlifidasa) ESOT 2019 ¹²	2019	46 (6 meses)	27		100	93,5	CDC/CF/ Luminex
Marks (Eculizumab frente a PP + Igs) ¹³	2019	102 (36 meses)	11,8 frente a 29,4		98 frente a 98	91,8 frente a 78,5	CDC/CF/ Luminex
Fernández (A Coruña) ¹⁴	2017	23 (43 meses)	8,6	8,6	90	86	CDC/CF/ Luminex
Kim (Corea) ¹⁵	2019	17 (37 meses)	47		100	85	CDC/CF/ Luminex

PROTOCOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA REPORTADOS HASTA LA ACT

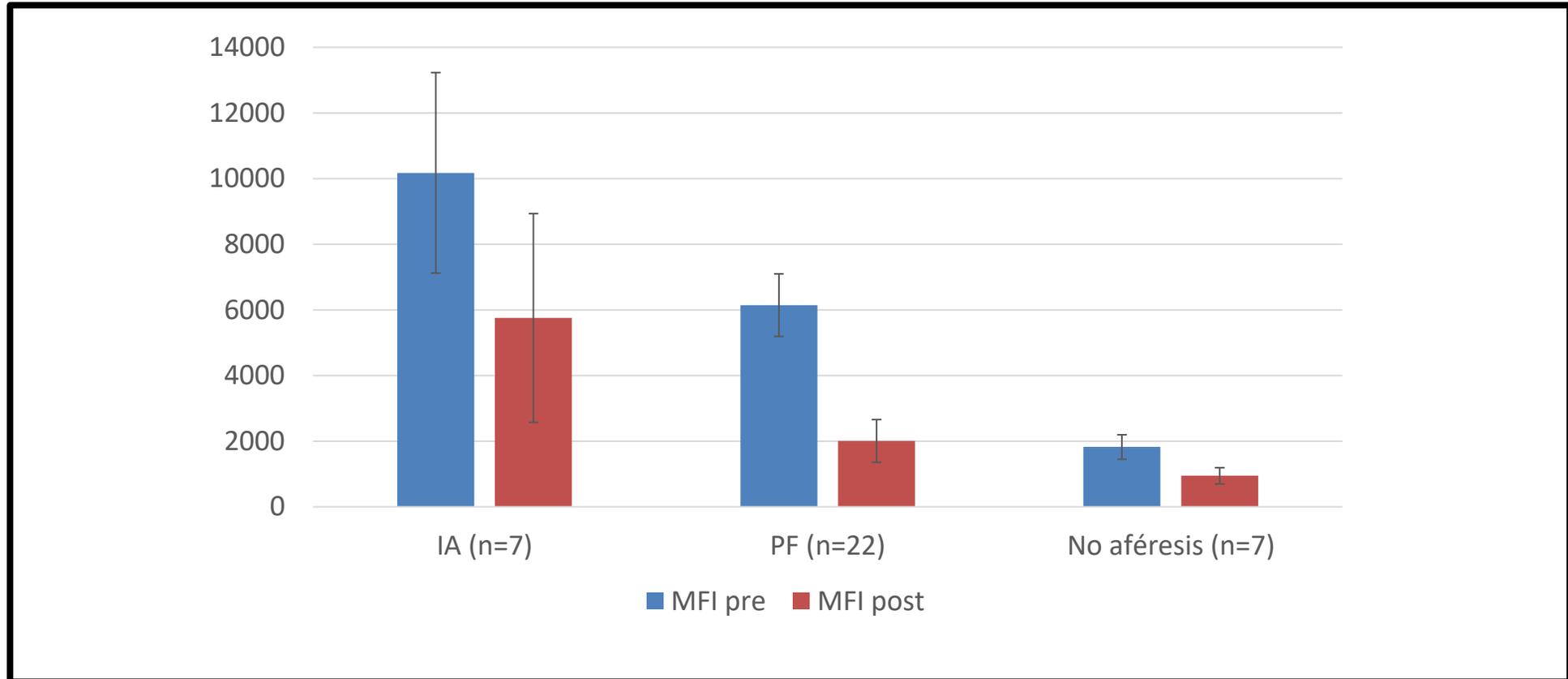
Tabla 1. Resultados de protocolos de desensibilización con donante fallecido

Autor (año)	Número de pacientes (seguimiento)	Desensibilización	Supervivencia del paciente	Supervivencia renal	RAMT	RAMA
Glitz (2019) ¹	80 (36 meses)	Eculizumab	91%	83%	6,2%	15%
Schwaiger (2016) ²	33 (36 meses)	Inmunoadsorción	96%	72%	7%	41%
Jordan (2017) ³	24 (6 meses)	Endopeptidasa	100%	96%		40%
Jong (2016) ⁴	8 (23 meses)	Igs + RTX + BORT	100%	100%	50% <i>borderline</i>	0%
Glitz (2002) ⁵	13 (12 meses)	Igs	92%	77%		8%
Vo (2013) ⁶	101 (48 meses)	RTX + Igs	95%	87%	7%	22%
Amrouche (2017) ⁷	95 (84 meses)	PF + Igs + RTX	85%	86%	11,6%	32,6%

DESENSIBILIZACIÓN HLA HUVH 2010-2021 (IVIG ± PF/IA + RT)

N= 36 (DD n=24, LD n=12)

cPRA=81±10. DSA classe I (n=8), classe II (n=29), classe I+II (n=3)



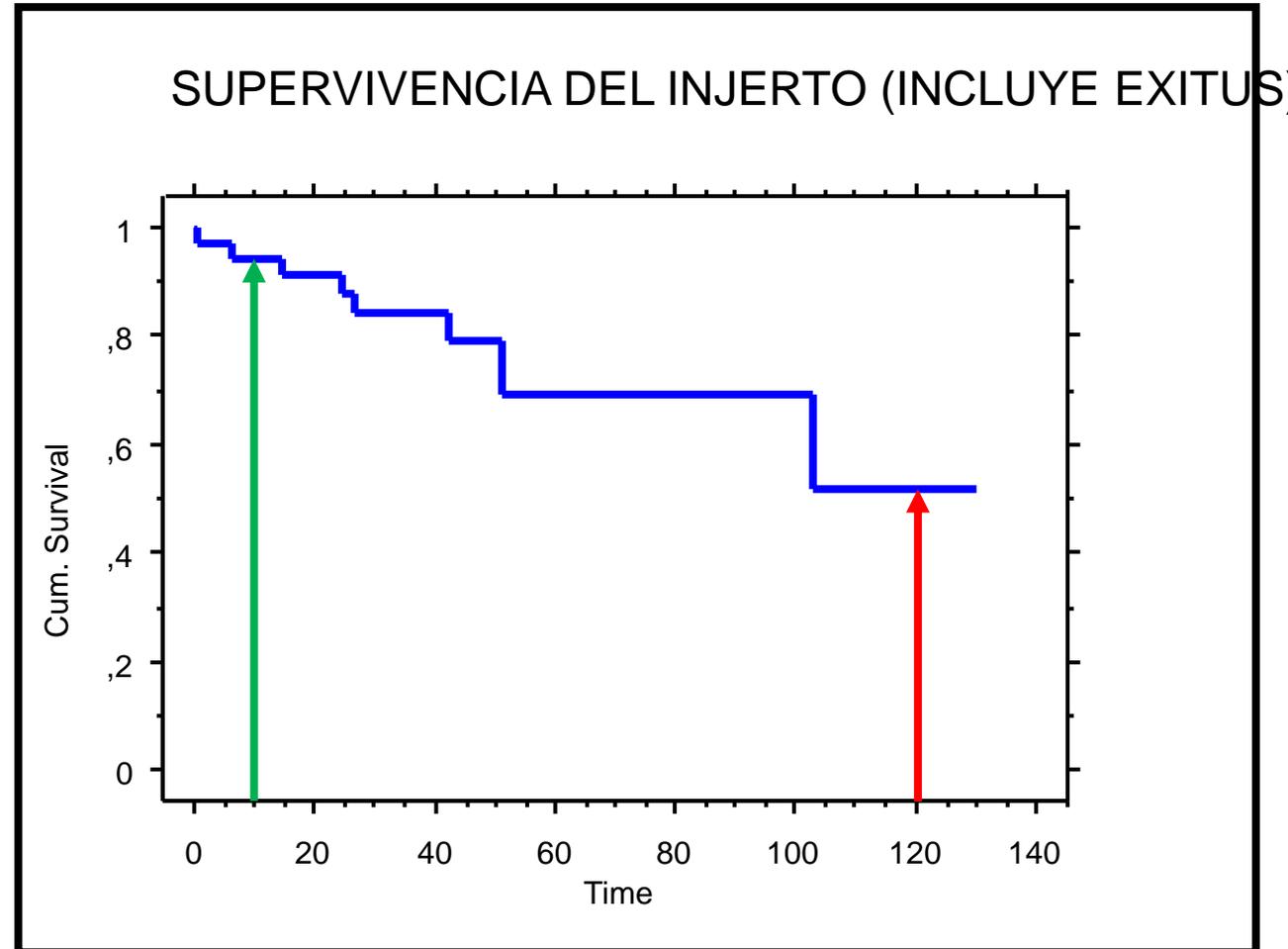
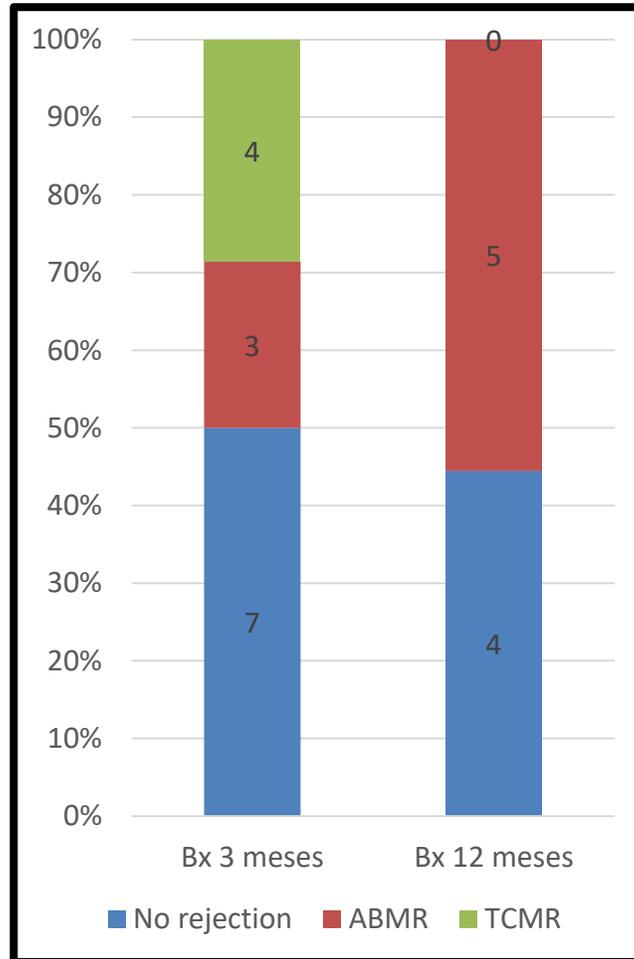
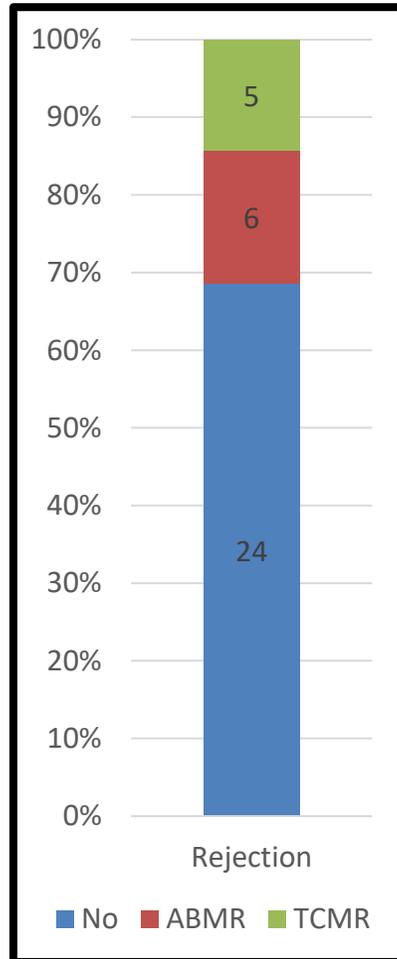
MFI del DSA inmunodominante tras el primer ciclo de tratamiento (p<0.001)

*5±2 IA / 6±1 PF. IGIV 96 ± 32 g. RTX 700 ± 281 mg

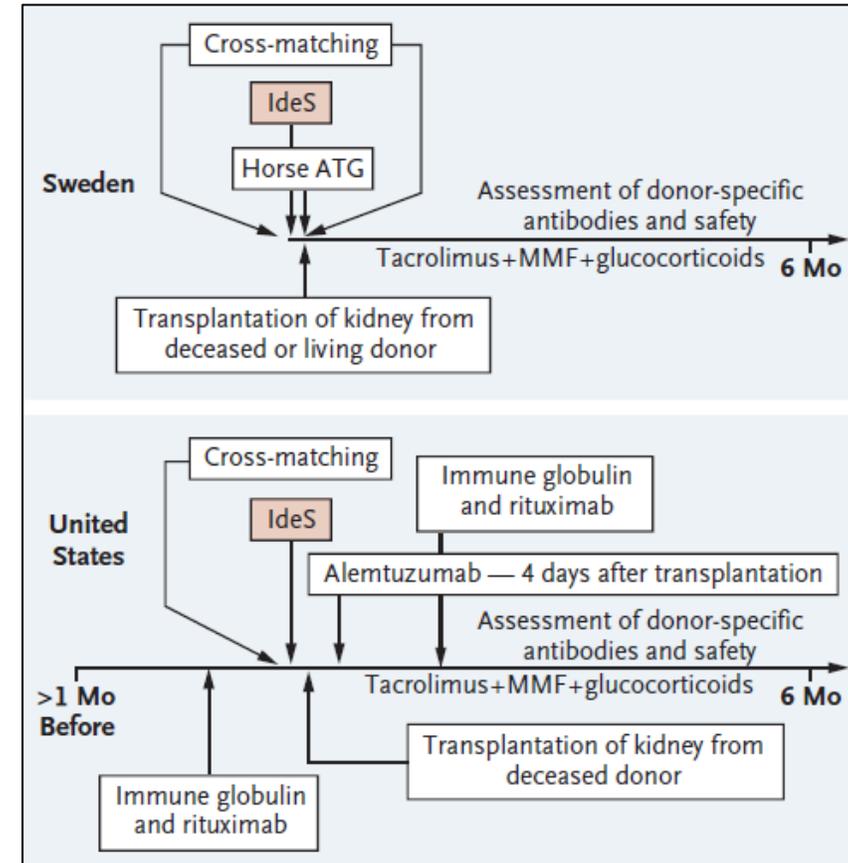
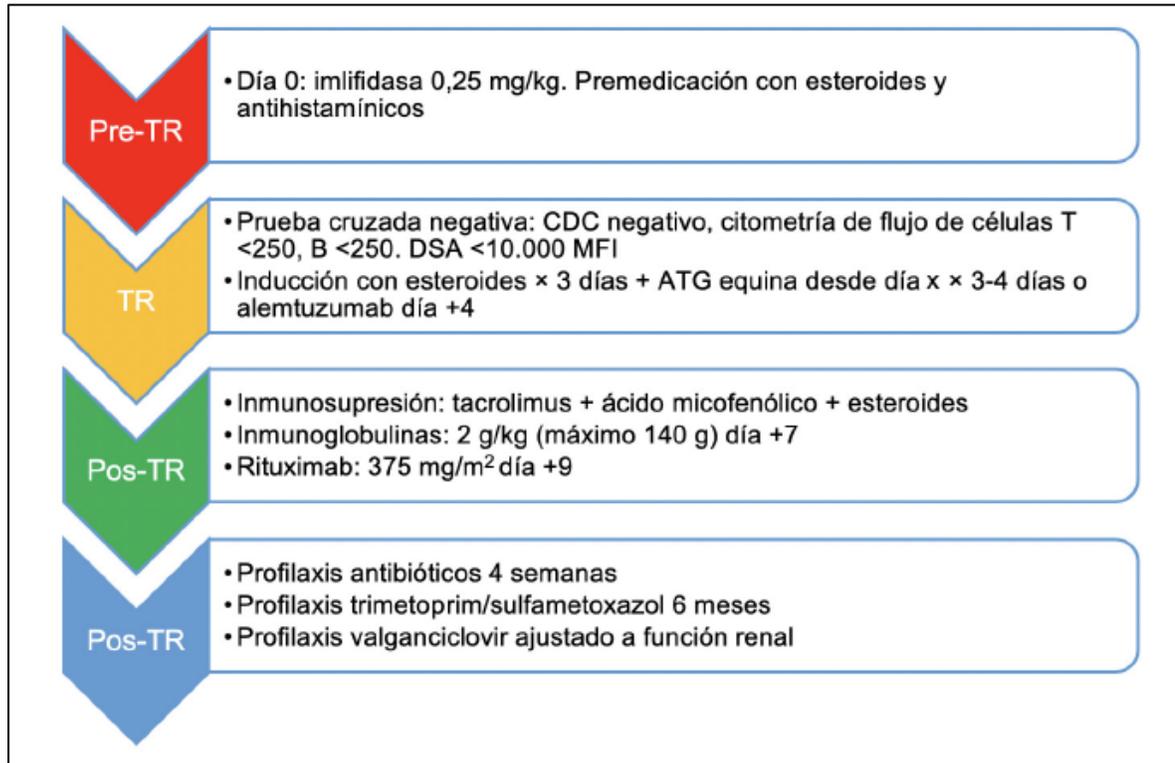
DESENSIBILIZACIÓN HLA HUVH 2010-2021 (IVIG ± PF/IA + RT)

N= 36 (DD n=24, LD n=12)

cPRA=81±10. DSA classe I (n=8), classe II (n=29), classe I+II (n=3)



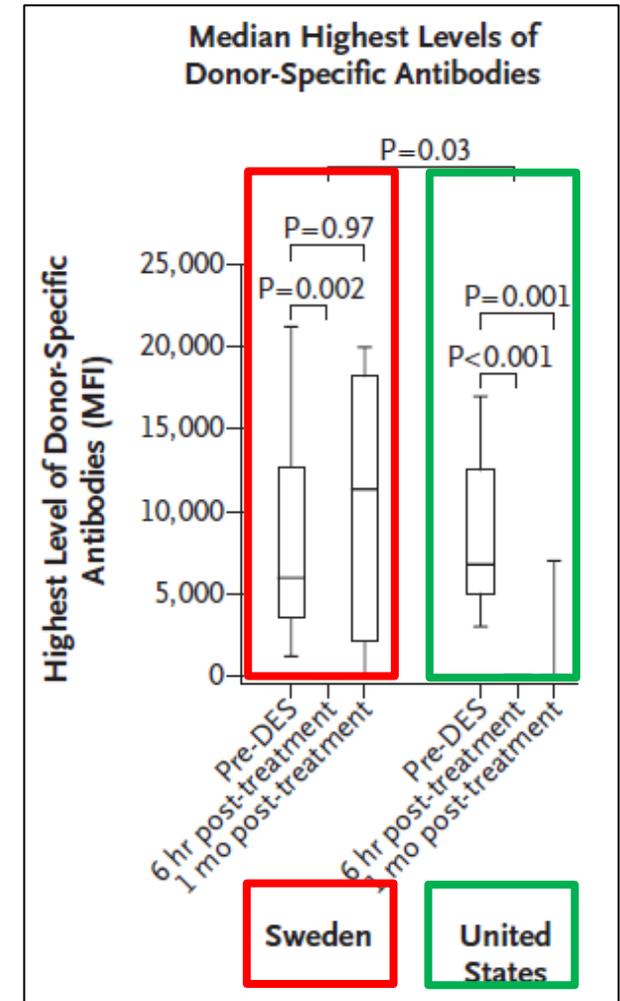
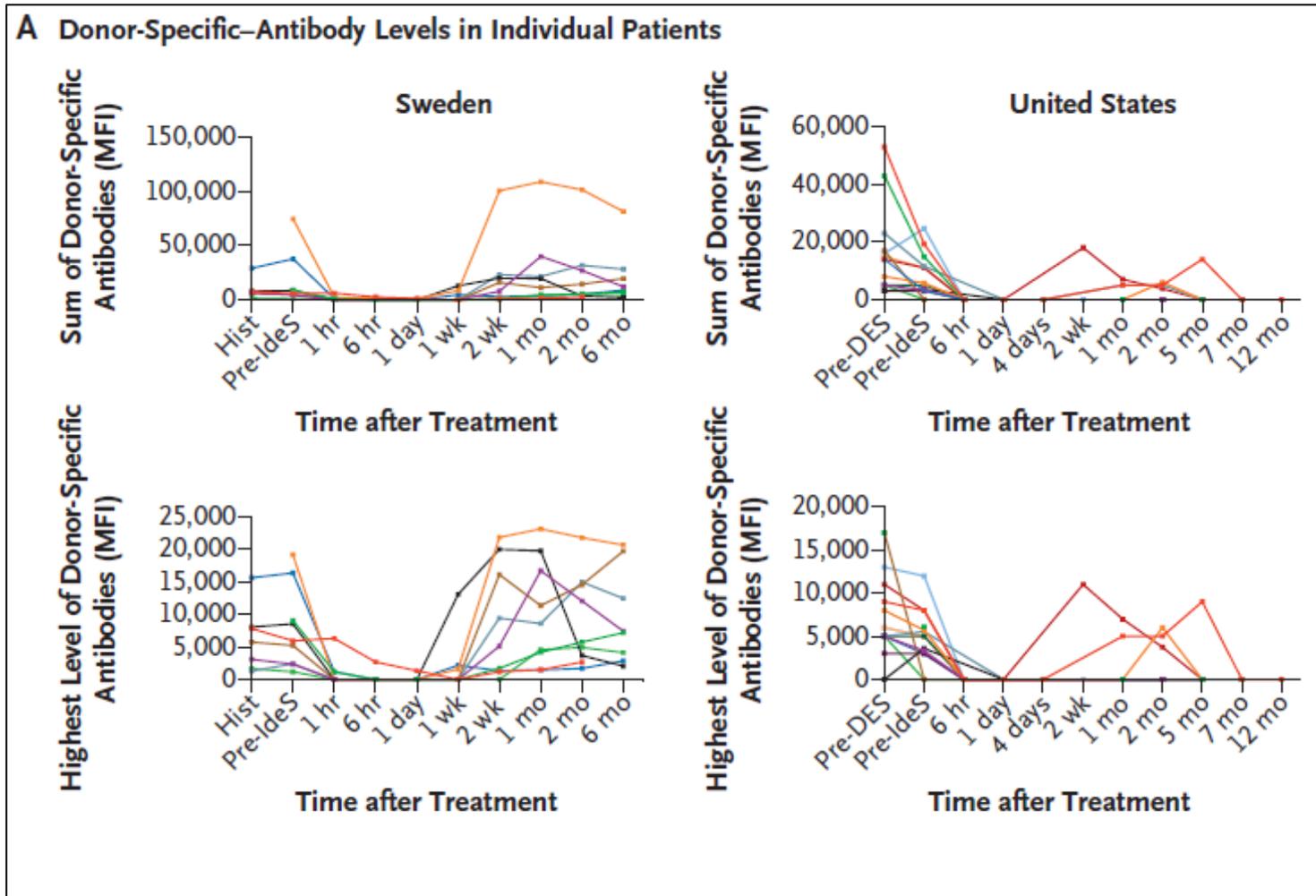
PROTOCOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA REPORTADOS HASTA LA ACT



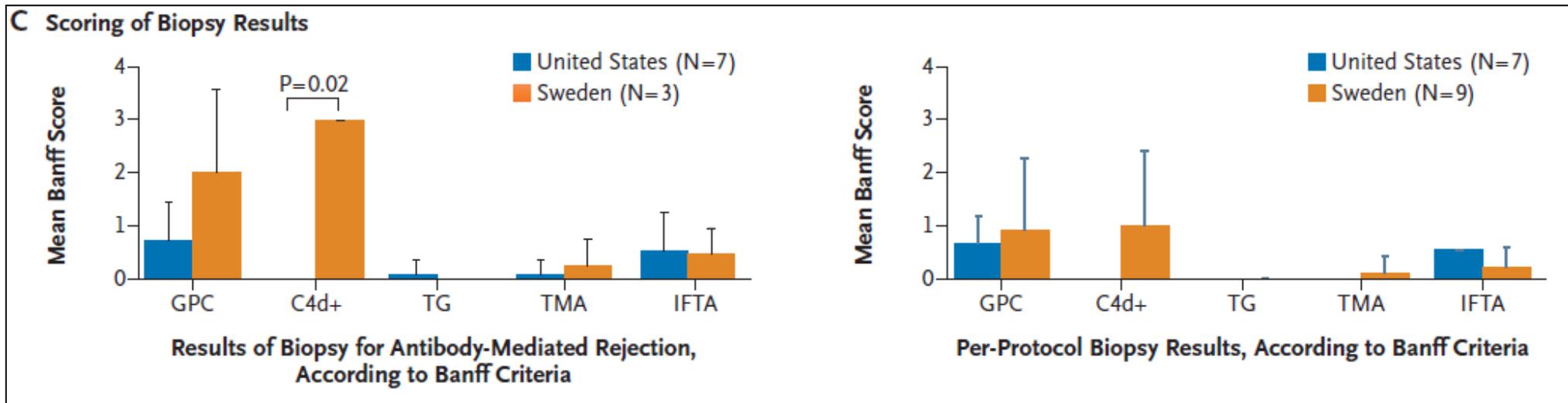
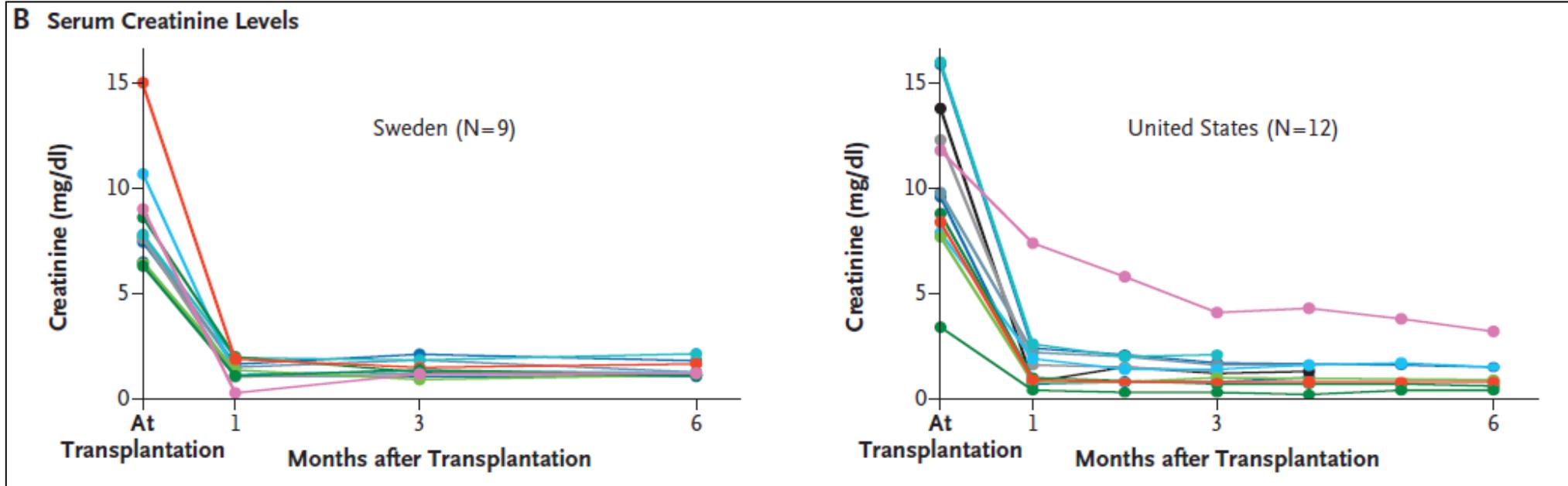
TR donante cadáver peritrasplante. Imlifidasa

Jordan S et al. N Eng J Med 2017

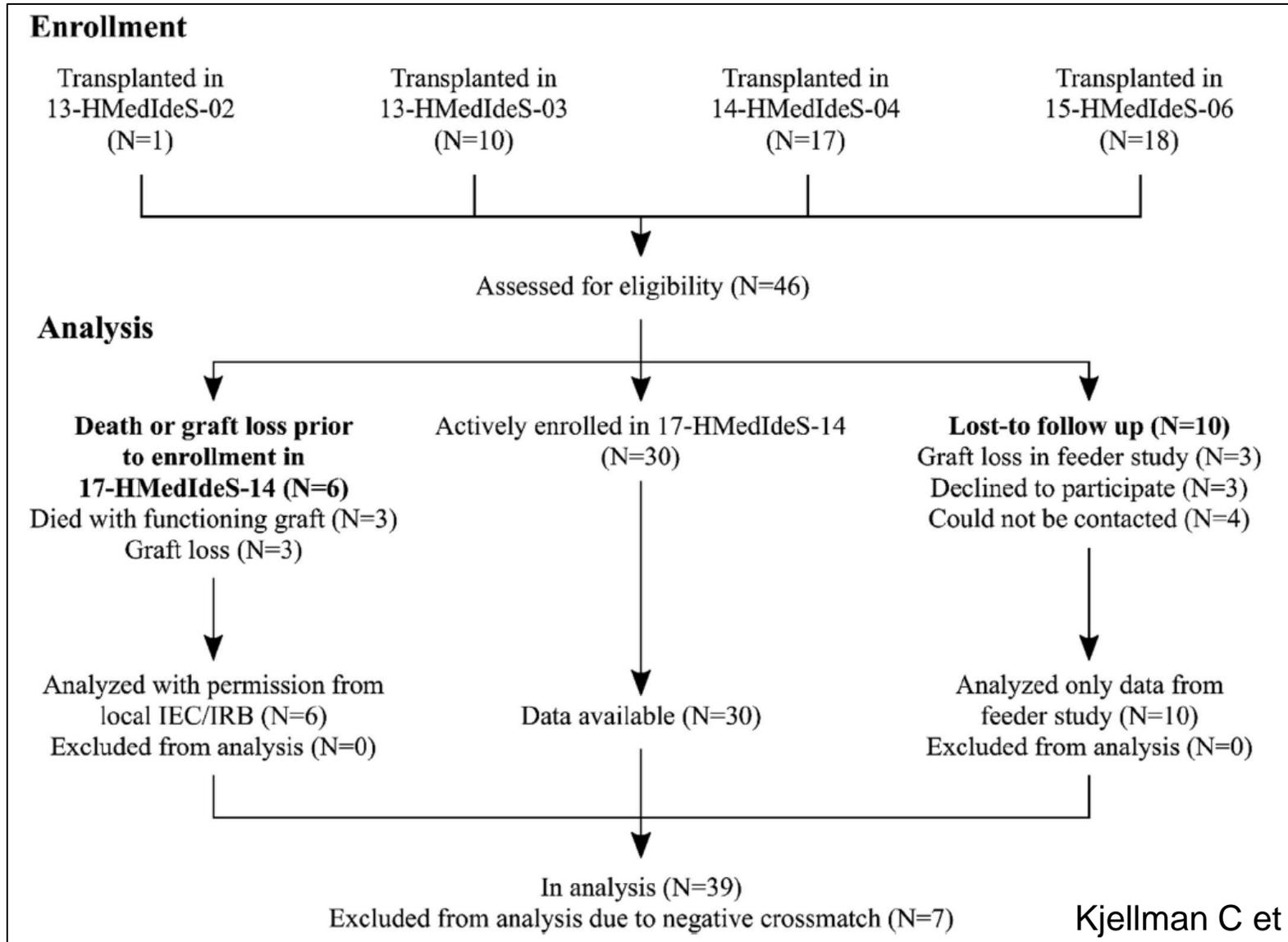
PROTOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA REPORTADOS HASTA LA ACT



PROTOS DE DESENSIBILIZACIÓN HLA REPORTADOS HASTA LA ACT



Outcomes at 3 years post-transplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients

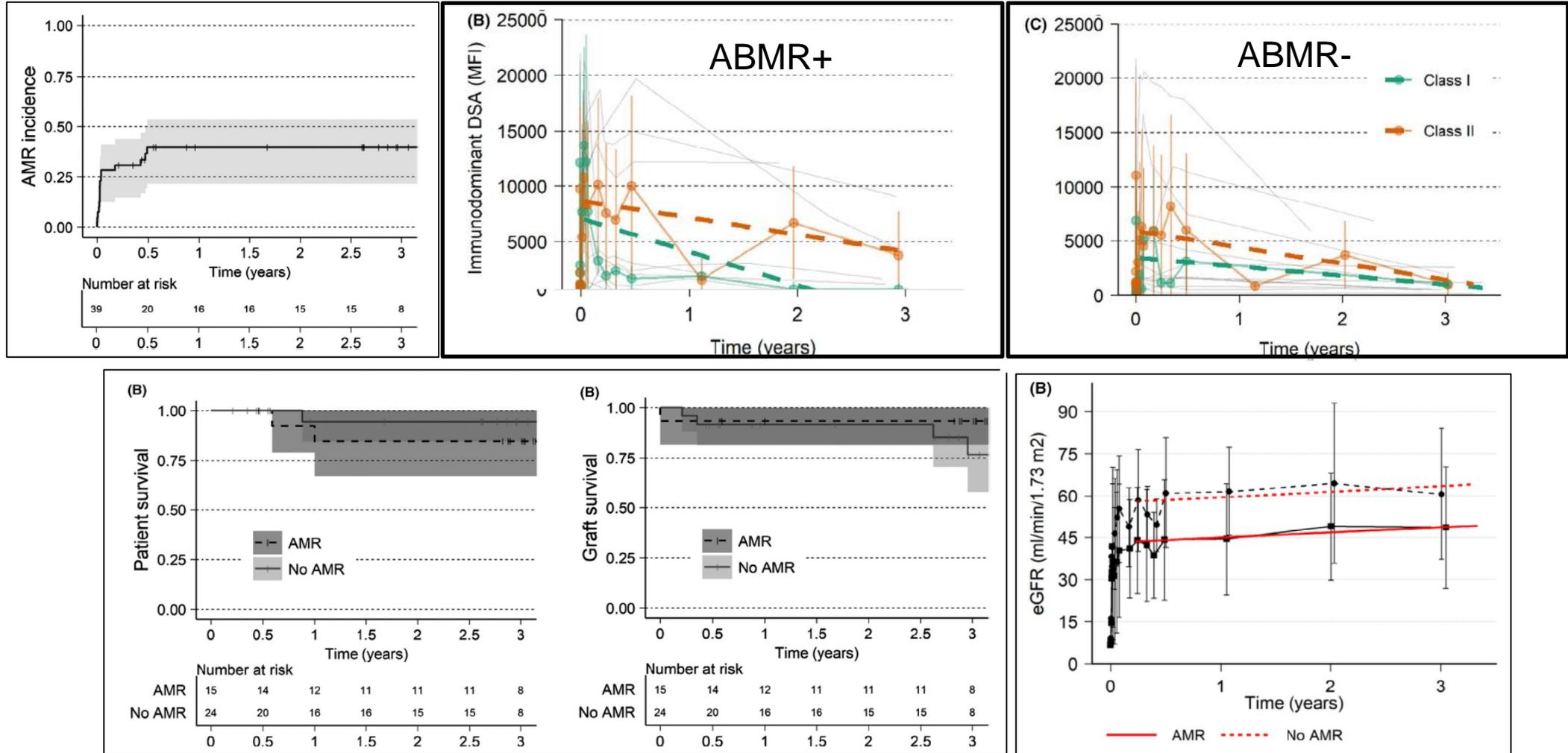


Outcomes at 3 years post-transplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients

TABLE 1 Demographics and baseline characteristics of the patients transplanted after imlifidase treatment

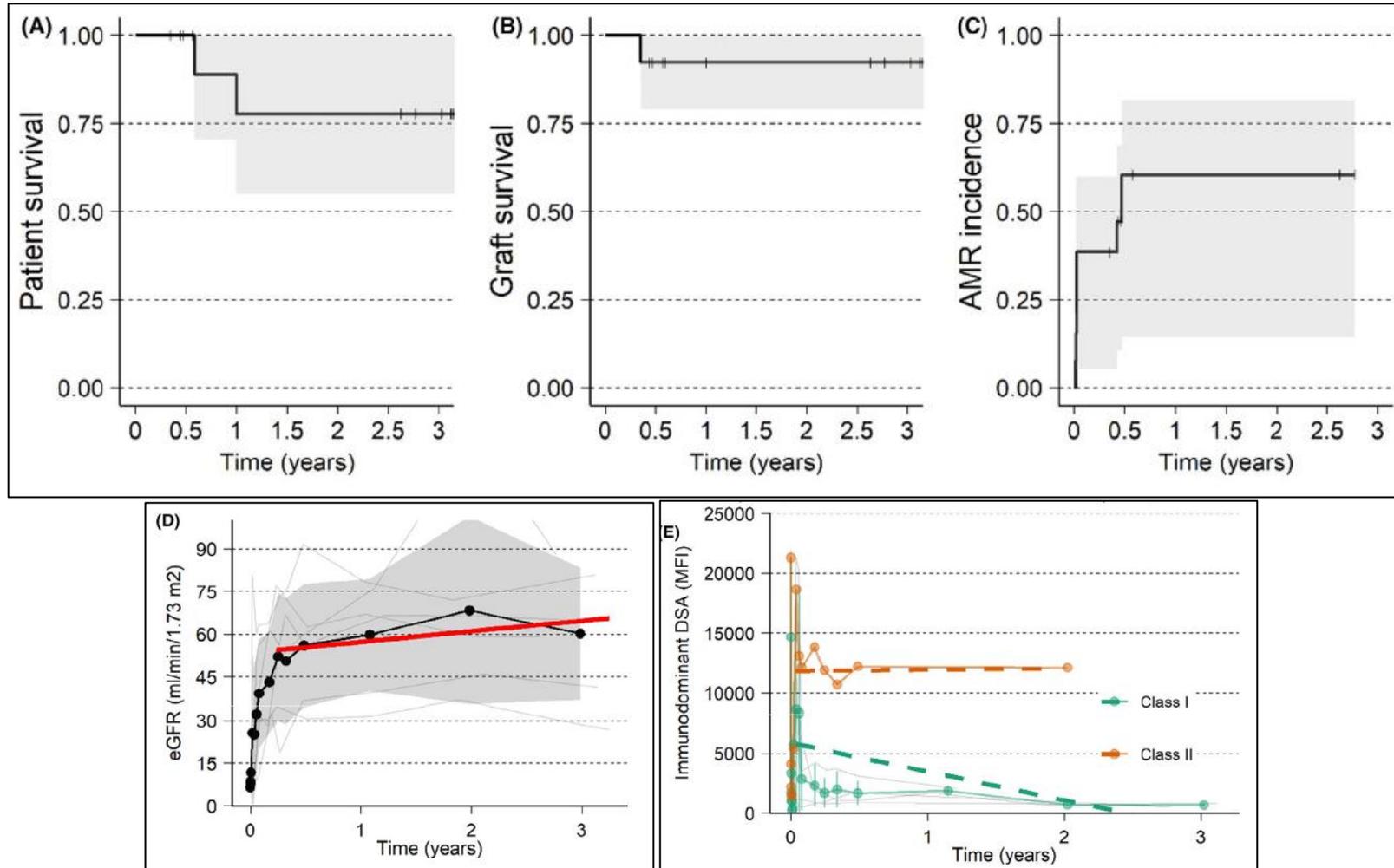
Characteristics	XM+, n = 39	AMR & XM+, n = 15	No AMR & XM+, n = 24	XM+, DD and cPRA ≥ 99.9%, n = 13	p-value ^{f,g}
Patient age (years); mean (SD)	43.2 (13.0)	44.5 (14.3)	42.3 (12.3)	45.3 (12.6)	0.904 ^f
Female; n (%)	18 (46%)	6 (40%)	12 (50%)	5 (38%)	0.883 ^g
Region, US; n (%)	28 (72%)	9 (60%)	19 (79%)	11 (85%)	0.468 ^g
Race; n (%)					
White	30 (77%)	11 (73%)	19 (79%)	9 (69%)	0.998 ^g
Black	4 (10%)	2 (13%)	2 (8%)	2 (15%)	
Asian	3 (8%)	1 (7%)	2 (8%)	1 (8%)	
Other	2 (5%)	1 (7%)	1 (4%)	1 (8%)	
Time on dialysis prior to imlifidase transplantation (years); mean (SD)	6.4 (5.6)	7.4 (6.1)	5.9 (5.4)	9.3 (7.2)	0.370 ^f
Deceased Donor; n (%)	32 (82%)	13 (87%)	19 (79%)	13 (100%)	0.399 ^g
Total CIT; mean (SD)	21.0 (10.0)	23.8 (11.5)	19 (8.5)	22.7 (9.6)	0.554 ^f
Re-transplants; n (%)	27 (69%)	10 (67%)	17 (71%)	9 (69%)	1.000 ^g
cPRA ^a (%); median (1st & 3rd quartile)	99.62 (94.92, 99.96)	99.80 (93.70, 99.99)	99.53 (96.55, 99.91)	99.99 (99.97, 100)	0.345 ^f
Crossmatch positive; n (%)	39 (100%)	15 (100%)	24 (100%)	13 (100%)	NA
Pre-dose DSA ^b (MFI); median (1st & 3rd quartile)	7791 (4108, 16 320)	13009 (6515, 21 580)	5727 (2699, 9470)	16292 (7133, 21 824)	0.027 ^f
Pre-transplant DSA ^c (MFI); median (1st & 3rd quartile)	774 (292, 1754)	1584 (904–3303)	576 (193–1387)	1292 (774, 2600)	0.032 ^f

Outcomes at 3 years post-transplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients



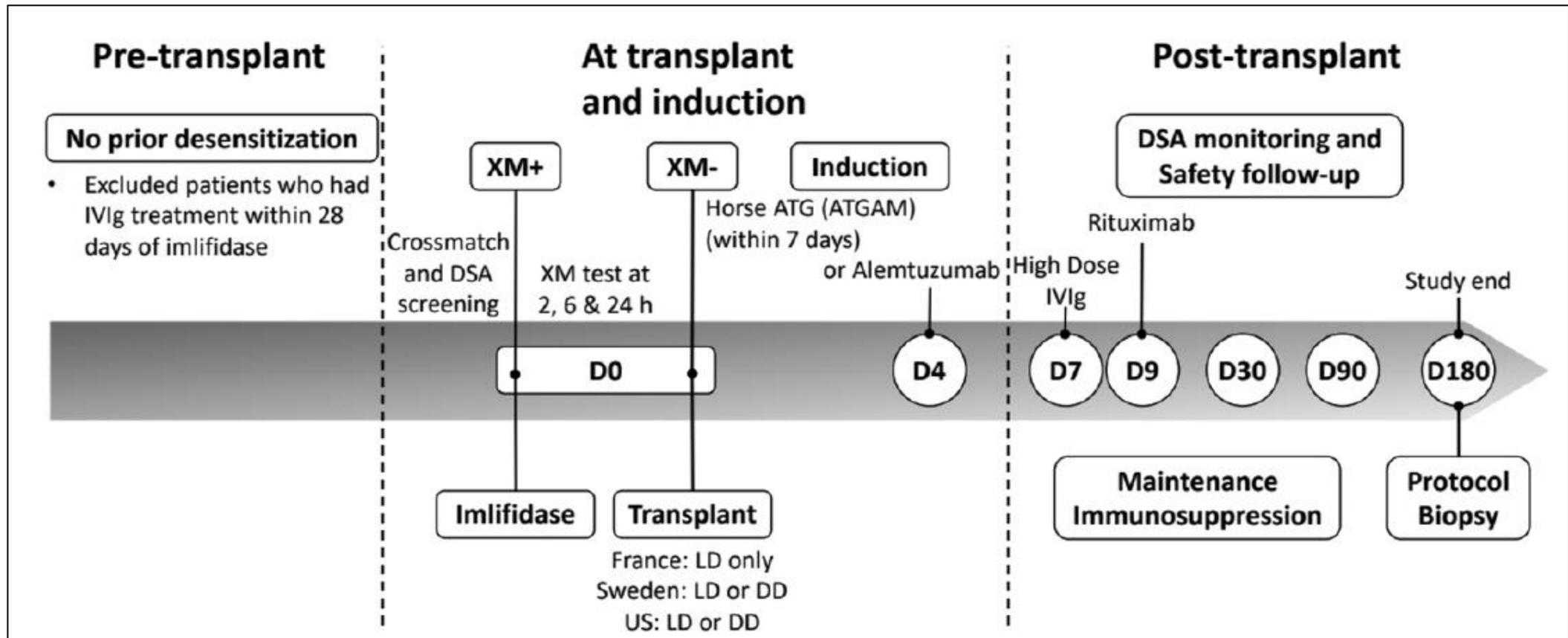
Outcomes at 3 years post-transplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients

cPRA > 99.9% (n=13)



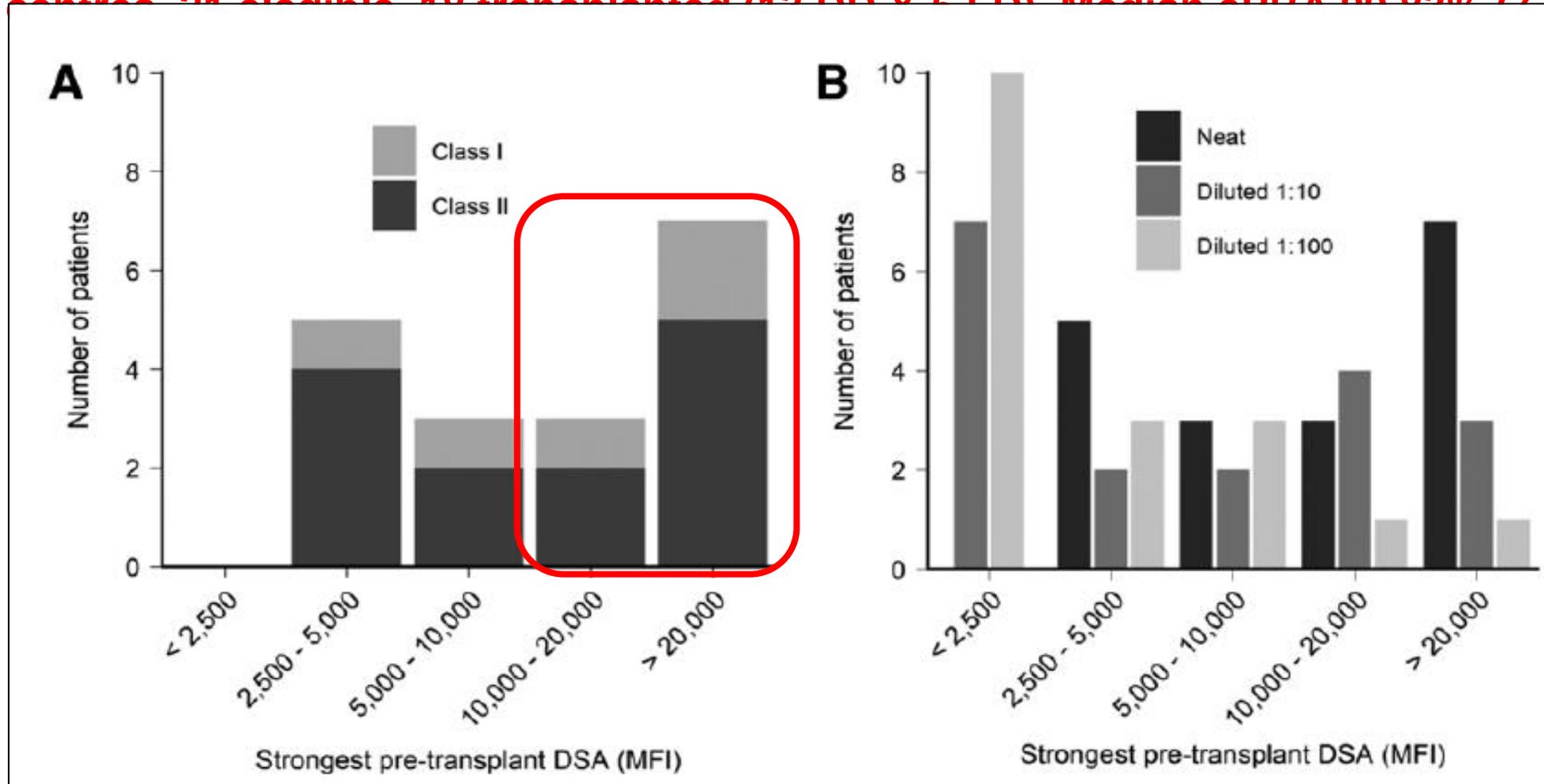
Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (15-HMedIdeS-06)

5 centres. 21 eligible. 18 transplanted (13 DD & 5 LD). Median cPRA 99.83% (77-100)



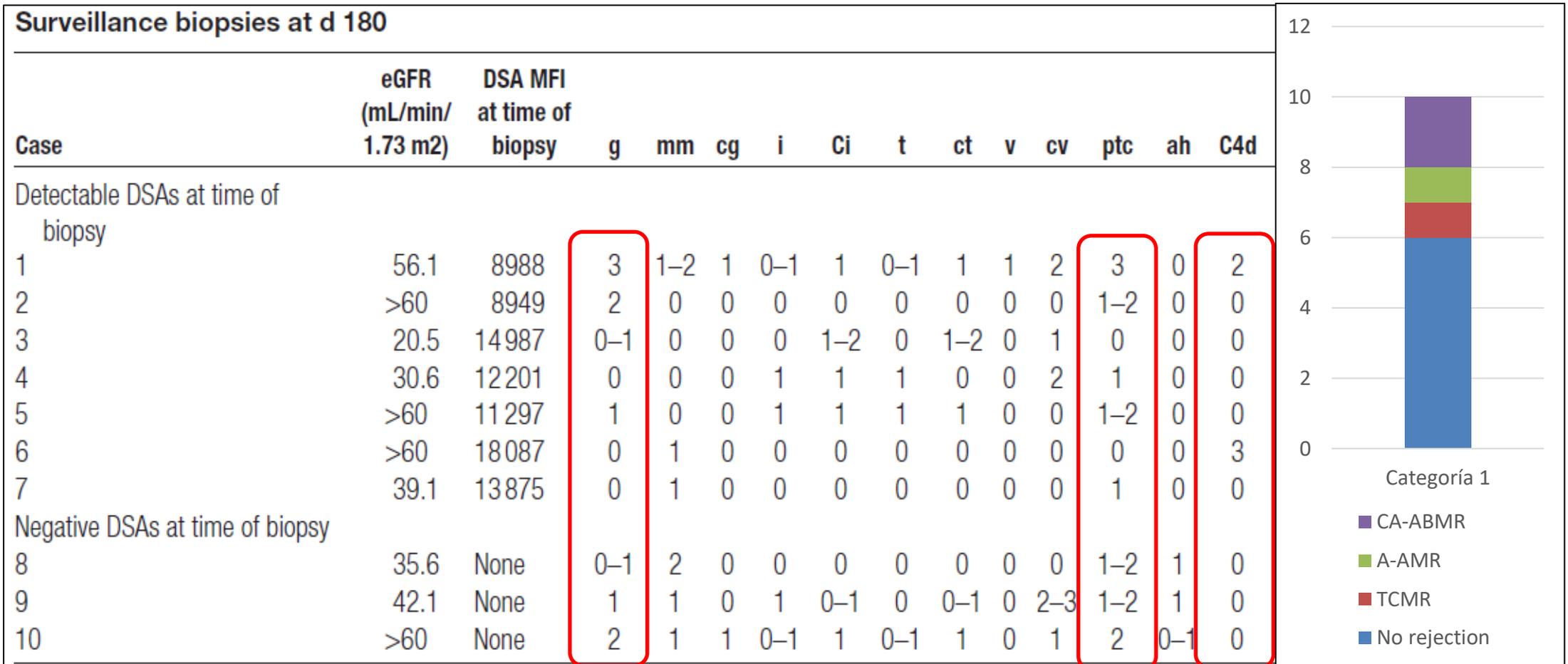
Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (15-HMedIdeS-06)

5 centres, 24 eligible, 18 transplanted (12 DD & 6 LD), Median cPRA 60.92% (77-100)



Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (15-HMedIdeS-06)

5 centres. 21 eligible. 18 transplanted (13 DD & 5 LD). Median cPRA 99.83% (77-100)



RESUMEN

- El porcentaje de pacientes altamente sensibilizados en nuestras listas de espera para trasplante renal es elevado.
- Dado que los resultados del trasplante renal HLA compatible son superiores a los del HLA incompatible, los pacientes altamente sensibilizados deben tener la oportunidad de obtener dicho donante a través de los programas existentes (programa de trasplante renal cruzado en donante vivo, programas de priorización en lista de espera para trasplante renal de donante cadáver a nivel regional, nacional o europeo).
- Hay un grupo de pacientes altamente sensibilizados que no reciben una oferta de donante compatible durante largos periodos de tiempo y a los que deberíamos ofrecer la alternativa de un programa de desensibilización HLA.
- Los resultados esperables con los tratamientos más utilizados hasta la actualidad (aféresis, inmunoglobulina IV, depleción de linfocitos B, bloqueo de la señal IL-6/IL-6R, bloqueo del complemento) se caracterizan por un tasa de rechazo mediado por anticuerpos elevada y una supervivencia del paciente y del injerto a corto y medio plazo aceptables.
- Es necesario incorporar nuevas herramientas terapéuticas para facilitar el acceso al trasplante en el paciente altamente sensibilizado (cPRA > 99%) que lleva un tiempo prolongado en un programa de priorización (PATHI > 2-4 años).

INVITATION



Fifth International Imlifidase Expert Meeting

March 29th 2023

From 5.30 to 9.30 pm CET

Dear Professor/Doctor/Colleague,

On behalf of Hansa Biopharma Medical Affairs, it is with great pleasure that we invite you to participate in the **Fifth International Imlifidase Expert Faculty Meeting** on:

*"Imlifidase Integration in clinical practice"
EU Imlifidase Approaches & Real World patient cases*

The meeting will take place on **Wednesday March 29th from 17:30 to 21:30 CET**. It will be a **virtual interactive meeting** with the chairs as some of the presenters present live in a studio. The meeting will be fully audio-video recorded to allow remote access.

The meeting will be co-chaired by **Professor Emanuele Cozzi MD, PhD and Professor Dirk Kuypers MD, PhD**. The International Panel Faculty consist of a panel of renowned Nephrologist, Transplant Surgeons and HLA specialists from the Kidney transplant area.

The objective of this **Fifth International Imlifidase Expert Faculty Meeting** will be to **share and discuss different EU approaches when selecting recipient-organ for Imlifidase kidney transplantation as different patient cases treated in clinical practice.**