

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Area: FARMACI E DISPOSITIVI

DETERMINAZIONE - GSA (con firma digitale)

N. G00492 del 19/01/2026

Proposta n. 715 del 12/01/2026

Oggetto:

Adozione "Linee di indirizzo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento desensibilizzante con il farmaco imlifidase (IDEFIRIX)"

Proponente:

Estensore

CAROCCI ALESSIA

_____firma elettronica_____

Responsabile del procedimento

MENSURATI MARZIA

_____firma elettronica_____

Responsabile dell' Area

M. MENSURATI

_____firma digitale_____

Direttore Regionale

A. URBANI

_____firma digitale_____

Firma di Concerto

OGGETTO: Adozione Linee di indirizzo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento desensibilizzante con il farmaco imlifidase (IDEFIRIX™)

**Il Direttore della Direzione Regionale
Salute e Integrazione Sociosanitaria**

Su proposta del Dirigente dell'Area Farmaci e dispositivi;

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modifiche ed integrazioni concernente: "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni";

VISTA la L.R. del 18 febbraio 2002, n. 6 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1 "*Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale*" e successive modifiche ed integrazioni;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale 25 maggio 2023, n. 234 con la quale è stato conferito l'incarico di Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria al dott. Andrea Urbani;

VISTA la Determinazione n. G16551 del 7.12.2023 con la quale viene conferito l'incarico di Dirigente Area Farmaci e Dispositivi della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria alla dott.ssa Marzia Mensurati ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

VISTA la Determinazione n. 859/2022 (Gazzetta Ufficiale n.286 del 7-12-2022) con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco ha determinato i nuovi criteri di classificazione ai fini della rimborsabilità del medicinale per uso umano «Idefirix» (imlifidase), definendo in particolare, le seguenti indicazioni terapeutiche con successivo rimborso per l'uso di «Idefirix»:

««Idefirix» è indicato per il trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un crossmatch positivo contro un donatore deceduto disponibile. L'uso di «Idefirix» deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati»;

VISTA la nota prot. n. 1334294 del 27/12/2022 con cui la Direzione Regionale Salute e Integrazione sociosanitaria ha individuato quali centri per la prescrizione del farmaco «Idefirix» (imlifidase), per l'indicazione autorizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco, le seguenti strutture:

1. Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini
2. Azienda Ospedaliera Universitaria Tor Vergata
3. Policlinico Universitario Umberto I
4. Policlinico Universitario A. Gemelli
5. Ospedale Pediatrico Bambin Gesù

RITENUTO necessario definire delle Linee di indirizzo regionali per inquadrare l'uso appropriato di «Idefirix», nell'ambito della normativa vigente e tenendo conto dell'organizzazione regionale;

TENUTO CONTO dell'Atto di Organizzazione G10120 del 26.07.2024 "Rinnovo della Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa) 2024 della Regione Lazio" e del successivo Atto di Organizzazione G10230 del 05.08.2025 "Modifica e integrazione alla composizione della Commissione Regionale Farmaci (CoReFa) della Regione Lazio istituita con Atto di Organizzazione n. G10120 26/07/2024";

PRESO ATTO del Documento “Linee di indirizzo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento desensibilizzante con il farmaco Imlifidase (IDEFIRIX™)” allegato al presente provvedimento, redatto dalla Commissione Regionale del Farmaco;

DETERMINA

per i motivi di cui in premessa che si intendono integralmente riportati ed approvati, di adottare l'allegato documento CoReFa “Linee di indirizzo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento desensibilizzante con il farmaco Imlifidase (IDEFIRIX™)” come parte integrante della presente Determinazione.

Il Presente provvedimento sarà portato a conoscenza delle Aziende UU.SS.LL. ed Ospedaliere, agli IRCCS, agli Ospedali Classificati, agli Ordini Professionali dei Farmacisti e dei Medici e resa disponibile sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo www.regione.lazio.it nel link dedicato alla Sanità.

Il Direttore
Andrea Urbani



Linee di indirizzo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento desensibilizzante con il farmaco imlifidase (IDEFIRIX™)

Documento del Gruppo di Lavoro
Preparato per la Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa)
Regione Lazio



Novembre 2025

Gruppo di Lavoro

Coordinamento

Marzia Mensurati
*Area Farmaci e Dispositivi Medici,
Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio, Roma*

Giuseppe Tisone, Roberta Angelico
UOC Chirurgia Epatobiliare e Trapianti, Policlinico Tor Vergata, Roma

Maria Grazia Celeste
Farmacia Clínica, Policlinico Tor Vergata, Roma

Mariano Antonio Feccia
Centro Regionale Trapianti Lazio, AOS. Camillo. Roma

Claudia Marino, Nera Agabiti, Antonio Addis
Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio, Roma

Nota.

A distanza di 6 mesi dalla pubblicazione delle presenti Linee di Indirizzo il Gruppo di lavoro si impegna a rivederle e aggiornarle anche sulla base dei dati e dell'esperienza maturata e coinvolgendo anche l'associazione dei pazienti.

INDICE

1. PREMESSA
2. IL TRAPIANTO DI RENE E I DATI EPIDEMIOLOGICI NEL LAZIO
3. I PAZIENTI ADULTI ALTAMENTE SENSIBILIZZATI AGLI ANTICORPI HLA
4. RUOLO DEL PRODOTTO MEDICINALE NEL PERCORSO DI CURA
5. IL PERCORSO REGOLATORIO IN ITALIA
6. I CENTRI PRESCRITTORI NELLA REGIONE LAZIO
7. LE RACCOMANDAZIONI DEL CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI
8. PROTOCOLLO PER IL TRAPIANTO DI RENE CON IMMLIFIDASE PER PAZIENTI IPERIMMUNI
9. MONITORAGGIO POST-TRAPIANTO DI RENE
10. REFERENZE
11. ALLEGATO - VALUTAZIONE INNOVATIVITÀ AIFA

1. Premessa

Negli ultimi anni, la gestione dei pazienti iperimmuni — ovvero coloro che hanno sviluppato anticorpi contro la maggior parte degli antigeni HLA dei donatori — ha rappresentato una delle sfide più complesse nel campo della trapiantologia. In Italia, si stima che circa 1 su 20 pazienti in lista per trapianto renale rientrino in questa categoria, con tempi di attesa più lunghi e una qualità di vita compromessa (1).

Le recenti innovazioni terapeutiche hanno aperto nuove prospettive. Tra queste, l'introduzione di farmaci desensibilizzanti come imlifidase (Idefix) ha segnato un punto di svolta. Questo enzima ricombinante è in grado di degradare rapidamente gli anticorpi IgG, rendendo possibile il trapianto anche in presenza di un test *crossmatch* positivo. Idefix ha ricevuto l'approvazione per l'uso in pazienti adulti altamente sensibilizzati, con accesso regolato in Italia tramite il Registro AIFA.

Questi progressi aumentano le chance di trapianto per i pazienti iperimmuni, ma necessitano di un'attenta valutazione da parte dei centri prescrittori circa le caratteristiche dei candidati. Le linee di indirizzo regionali, come quelle adottate dalla Regione Lazio, definiscono criteri clinici, organizzativi e gestionali per l'utilizzo di nuove opzioni terapeutiche, tra cui rientra Idefix. Tali documenti, elaborati dalle Commissioni Tecniche Regionali Farmaci insieme a panel di esperti identificati ad hoc, mirano a uniformare la prescrizione sul territorio, promuovendo l'equità di accesso e la sostenibilità economica.

In sintesi, la presente linea di indirizzo ha l'obiettivo di inquadrare l'uso appropriato di Idefix, nell'ambito della normativa vigente e tenendo conto dell'organizzazione regionale.

2. Il trapianto di rene e i dati epidemiologici nel Lazio

Il trapianto renale, da donatore cadavere o vivente, rappresenta un intervento chirurgico ad elevata specializzazione per il trattamento della Malattia Renale Cronica (MRC) allo stadio terminale. L'intervento di trapianto di rene viene effettuato nella maggior parte dei pazienti dopo un percorso più o meno lungo di terapia sostitutiva della funzione renale effettuata con la dialisi. Numerose evidenze scientifiche indicano nel trapianto di rene la terapia più appropriata con maggiori benefici in termini di qualità della vita e di sopravvivenza rispetto alla dialisi (2,3). Il trapianto di rene è associato ad un minore rischio di morte e di eventi cardiovascolari ed anche ad una migliore qualità della vita rispetto ai pazienti trattati con dialisi. I risultati sono consistenti per differenti modalità di dialisi, per trapianti da donatori deceduti o viventi e in paesi con differenti organizzazioni dei servizi assistenziali (4,5).

La MRC è una condizione clinica severa con eziopatogenesi multipla caratterizzata da deficit della funzione renale e dal rischio aumentato di complicanze cardiovascolari. Essa ha una evoluzione progressiva, da stadi più lievi fino allo stadio terminale per il quale è indicata la terapia sostitutiva (dialisi o trapianto di rene). L'intervento, che prevede il posizionamento del nuovo organo nell'addome del ricevente, permette il recupero della funzionalità renale e il miglioramento della qualità della vita.

Il trapianto renale pre-emptive, eseguito cioè prima dell'inizio della dialisi, rappresenta oggi la migliore offerta terapeutica per i pazienti eleggibili. Studi clinici dimostrano che il trapianto pre-emptive riduce ulteriormente il rischio di mortalità, migliora la funzione dell'organo trapiantato nel lungo periodo e ottimizza la qualità della vita rispetto al trapianto eseguito dopo un periodo di dialisi. Questo approccio permette di evitare gli effetti collaterali e le complicanze associate alla dialisi, offrendo un vantaggio prognostico significativo sia sul piano clinico sia su quello funzionale (6).

I dati epidemiologici che documentano l'offerta di trapianto renale nel Lazio derivano principalmente dal Sistema Informativo Ospedaliero del Lazio. Sulla base dei dati pubblicati nel sito P.Re.Val.E. (Programma Regionale di Valutazione degli Esiti) nel Lazio nell'anno 2024 sono stati eseguiti un totale di 234 interventi chirurgici di trapianto di rene, di cui 167 tra i residenti nel Lazio, nelle strutture specializzate a Roma: Policlinico Gemelli, Azienda Ospedaliera U.U. Tor Vergata, Azienda Ospedaliera San Camillo, IRCSS Bambino Gesù, A.O. U.U. Umberto I. Nel tempo, si osserva un trend in crescita del volume di interventi dopo la diminuzione registrata nell'anno 2020 (n= 164), ma ancora non sono stati raggiunti i valori prima della pandemia Covid-19 (n= 275 nell'anno 2018) (7).

Per quanto riguarda le persone candidate al trapianto di rene, la fonte informativa è il Registro Regionale Dialisi e Trapianto, regolamentato dalla Legge Regionale n. 9 del 24 dicembre 2010, articolo 2 (commi 21-24) e gestito dal 2013 al Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale (DEP). Tutti i centri di dialisi pubblici e accreditati ed i centri trapianto che hanno in carico persone in dialisi o con trapianto renale sono tenuti alla raccolta aggiornamento ed invio dei dati alla Regione Lazio per l'aggiornamento del RRDTL. Sulla base del Rapporto del RRDTL pubblicato nel 2024, al 31/12/2023 sono stimati 5046 casi prevalenti e 957 casi incidenti. Il tasso di prevalenza standardizzato per età ($\times 1.000.000$) è pari a: 1113 nei maschi e 509 nelle femmine. Tra i prevalenti, si evidenzia che il 64,0% dei pazienti ha una età superiore ai 65 anni, il 13,3% è nato all'estero (8).

Nell'ambito di uno studio epidemiologico condotto dal DEP nel 2020 è stata descritta l'offerta di trapianto di rene tra i residenti nel Lazio nell'arco temporale 2008-2017. Lo studio è stato condotto attraverso l'integrazione dei dati del Sistema Informativo Ospedaliero, Registro Regionale Dialisi e Trapianto e Lista di Attesa Regionale del Trapianto di Rene. È stato osservato che l'accesso al trapianto renale e la sopravvivenza sono aumentati nel tempo, specie nell'età anziana. In particolare gli interventi di trapianto di rene effettuati ad individui residenti nel Lazio dal 2008 al 2017 sono stati 1646, di cui il 62,7% maschi, età media 50,3 anni. Il tasso di offerta è aumentato nel tempo in maniera significativa (da 2,9 nel 2008 a 3,5 nel 2017 $\times 100.000$). I tassi nei maschi sono risultati più alti di quelli delle femmine (9).

3. I pazienti adulti altamente sensibilizzati agli anticorpi HLA

Nei pazienti adulti altamente sensibilizzati per il trapianto di rene con cross-match positivo rispetto a un donatore deceduto disponibile, l'obiettivo della desensibilizzazione HLA è eliminare il maggior numero possibile di anticorpi anti-HLA dal plasma per rendere possibile il trapianto.

Attualmente, la desensibilizzazione si basa su protocolli che utilizzano aferesi e/o prodotti medicinali impiegati off-label. Tuttavia, questa tecnica è relativamente poco utilizzata a causa delle sue limitazioni:

- I protocolli di desensibilizzazione non sono standardizzati e non esiste un consenso in merito. Vengono valutati caso per caso in base alle strategie gestionali specifiche di ciascun centro trapianti.
- I prodotti medicinali utilizzati nei protocolli non hanno un'autorizzazione all'immissione in commercio (MA) per questa indicazione (agenti depletori delle cellule B, principalmente rituximab, terapie immunomodulanti come le immunoglobuline endovenose [Ig IV]).
- Richiede somministrazioni ripetute per diverse settimane o mesi prima che si possa considerare il trapianto.
- Non sempre consente una riduzione sufficiente degli anticorpi per permettere il trapianto.
- Può causare effetti avversi gravi (rischio di sanguinamento, rischio di infezione per le tecniche di aferesi, rischio di infezione per gli immunomodulatori).

Questi protocolli sono utilizzati quasi esclusivamente per i trapianti di rene da donatore vivente, poiché è impossibile implementarli con urgenza per ottenere la conversione del cross-match da positivo a negativo in caso di trapianto da donatore deceduto. In alcuni casi, può essere avviato un protocollo di desensibilizzazione in attesa di un trapianto da donatore deceduto per il quale il cross-match sia "accettabile". Tuttavia, ciò avviene molto raramente nella pratica, data l'efficacia moderata e transitoria.

4. Ruolo del prodotto medicinale nel percorso di cura

Il medicinale IDEFIRIX (imlifidasi) rappresenta un trattamento di prima linea nella strategia di desensibilizzazione per pazienti adulti altamente sensibilizzati in attesa di trapianto renale. In conformità con l'autorizzazione all'immissione in commercio, il suo utilizzo è riservato ai pazienti con *crossmatch* positivo rispetto a un donatore deceduto disponibile e che hanno scarse probabilità di ricevere un trapianto secondo l'attuale sistema di allocazione dei reni, inclusi i programmi di priorità per pazienti altamente sensibilizzati. In assenza di dati comparativi nei pazienti eleggibili per queste tecniche sperimentali di desensibilizzazione, nonostante la bassa prevalenza nel caso di trapianto da donatore deceduto, il ruolo dell'imlifidasi rispetto a

queste tecniche dovrebbe essere determinato in base al profilo del paziente e ai dati disponibili di efficacia e sicurezza.

5. Il percorso regolatorio in Italia

In data 22 novembre 2022 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha determinato i nuovi criteri di classificazione ai fini della rimborsabilità del medicinale per uso umano «Idefirix» (imlifidase). Questi criteri sono stati riportati nella Gazzetta Ufficiale n.286 del 7-12-2022. (10)

In particolare, l'AIFA ha definito le indicazioni terapeutiche con successivo rimborso per l'uso di Idefirix che sono le seguenti:

“«Idefirix» è indicato per il trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un *crossmatch* positivo contro un donatore deceduto disponibile.

L'uso di «Idefirix» deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati.”

L'applicazione dei criteri definiti da AIFA è mandatoria ai fini della rimborsabilità e dal punto di vista pratico le condizioni immunologiche che dovranno essere soddisfatte per permettere la somministrazione del preparato sono le seguenti:

- 1) *La somministrazione di Idefirix è consentita solamente ai candidati al trapianto di rene con una età minima di 18 anni*
- 2) *I potenziali riceventi devono essere in dialisi da almeno 4 anni*
- 3) *I potenziali riceventi devono avere un PRA/cPRA uguale o superiore al 90%*
- 4) *Nei potenziali riceventi deve essere dimostrata la presenza di almeno un anticorpo donatore-specifico diretto contro il potenziale donatore deceduto disponibile. Nei confronti del potenziale donatore deceduto disponibile, il potenziale ricevente dovrà dimostrare una condizione di positività al cross-match virtuale, citofluorimetrico o citotossico complemento-dipendente (CDC-crossmatch).*

L'AIFA ha effettuato anche una **valutazione sull'innovatività** (11) del prodotto giungendo alla seguente conclusione:

In considerazione del: 1) bisogno terapeutico MASSIMO 2) valore terapeutico aggiunto IMPORTANTE 3) qualità delle evidenze MOLTO BASSA, non può essere riconosciuta a IDEFIRIX® nell'indicazione richiesta l'innovatività.

In **allegato** viene riportata la scheda completa della valutazione con il dettaglio relativo alle tre dimensioni specifiche considerate per l'attribuzione del carattere di innovatività ai nuovi farmaci.

6. I centri prescrittori nella Regione Lazio

Il farmaco iderix, per l'indicazione sopra riportata, è soggetto a prescrizione (tramite piano terapeutico AIFA online) da parte degli specialisti afferenti ai centri individuati dalle singole Regioni.

Con la comunicazione del 27/12/2022 (12) la Direzione Regionale Salute e integrazione sociosanitaria ha individuato per la Regione Lazio i seguenti Centri:

1. Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini
2. Azienda Ospedaliera Universitaria Tor Vergata
3. Policlinico Universitario Umberto I
4. Policlinico Universitario A. Gemelli
5. Ospedale Pediatrico Bambin Gesù

Così come specificato nella comunicazione regionale sopracitata la somministrazione del farmaco è a carico del centro prescrittore previa compilazione della scheda prescrittiva AIFA on line; la farmacia del centro somministratore deve rendicontare la dispensazione nella medesima scheda. Il farmaco è inserito in File F a far data dal 01/01/2023.

7. Le raccomandazioni del Centro Nazionale Trapianti

Nel maggio del 2023 il Centro Nazionale Trapianti ha diffuso una nota di indirizzo per la selezione dei pazienti iperimmunizzati candidati al trapianto di rene dopo trattamento Desensibilizzante con idefixir (12). In tale nota il CNT, sulla base dell'esperienza nord americana consiglia di evitare i trapianti in caso di CDC-crossmatch positivo. Al contrario, potranno essere possibili i trapianti con anticorpi ad alto MFI purché questi anticorpi non attivino il complemento (delisting anticorpale), oppure con un MFI minimo non inferiore a 3000.

Nell'ambito dei pazienti che soddisfano i criteri definiti da AIFA ai fini della rimborsabilità dell'Idefixir, quelli ritenuti idonei al trattamento dovranno essere preventivamente segnalati dal Centro Trapianti al Centro Regionale Trapianti ed al Centro Nazionale Trapianti.

I pazienti selezionati per il trattamento con Idefixir verranno inseriti nella lista di urgenza regionale dove avranno priorità di allocazione per 30 giorni, dopo i programmi nazionali.

Durante questo periodo, i pazienti da desensibilizzare non avranno precedenza al trapianto rispetto alle urgenze cliniche come ad esempio i pazienti con mancanza di accessi vascolari.

Se durante il periodo di attesa non dovesse essere individuato alcun donatore, i pazienti selezionati per il trattamento con Idefixir, in quanto candidati ad un trattamento di desensibilizzazione, saranno inseriti nel Programma Nazionale Iperimmuni, mantenendo i criteri immunologici del protocollo indicato da AIFA.

In questo caso, l'assegnazione dell'organo dovrà avvenire seguendo i criteri di priorità del Programma Nazionale Iperimmuni (PNI). In particolare, il malato verrà selezionato ed avrà accesso al trattamento con Idefixir rispettando l'ordinamento proposto dal PNI. I pazienti selezionati per il trattamento con Idefixir potranno rimanere nel PNI per un massimo di 12 mesi dopo i quali rientreranno nella lista ordinaria.

La restituzione degli organi seguirà le regole del Programma Nazionale Iperimmuni.

Una volta identificato il donatore, il paziente verrà desensibilizzato con Idefixir per convertire un crossmatch positivo in negativo e poi eseguire il trapianto. I pazienti riceveranno 0,25 mg/kg di Idefixir in endovena in un periodo di 15 minuti. Nella maggior parte dei pazienti sarà sufficiente una unica dose di Idefixir per la conversione del crossmatch da positivo a negativo. In alcuni casi potrà essere necessario somministrare una seconda dose entro 24 ore.

Gli anticorpi anti-HLA andranno misurati subito prima di somministrare l'Idefixir (prelievo delle ultime 24 ore); successivamente, a 2, 4, 6, 8 ore dalla somministrazione di Idefixir; quindi a 24, 48, 72 ore e in 4,5,7,8,9,10,11,12,15 giornata dopo il trapianto. Va sottolineato che il trattamento con Idefixir potrà essere attuato esclusivamente presso i Centri Trapianto in grado di aver accesso al monitoraggio anticorpale HLA H24 – 7/7.

Dal punto di vista della terapia immunosoppressiva di induzione e di mantenimento da somministrare al paziente al momento del trapianto, è importante ricordare che la somministrazione di Idefixir è in grado di digerire qualsiasi immunoglobulina di classe IgG comprese le IgG presenti nei preparati quali le timoglobuline di coniglio, il basiliximab ed il rituximab. Pertanto questi preparati medicinali a base di IgG non potranno essere somministrati contemporaneamente all'Idefixir.

Considerata la potenziale over-immunosoppressione determinata dal farmaco, unitamente alla terapia immunosoppressiva di mantenimento, viene fortemente consigliata una selezione di pazienti che non presentino una particolare fragilità per età o importanti comorbidità come la presenza di rischi cardiovascolari, infettivi o neoplastici

In considerazione delle evidenze sopra esposte la Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio raccomanda che l'utilizzo del farmaco idefixir venga riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati. Al fine di aiutare i prescrittori ad individuare tali pazienti **si raccomanda di seguire il protocollo sotto riportato.**

8. PROTOCOLLO PER IL TRAPIANTO DI RENE CON IMMLIFIDASE PER PAZIENTI IPERIMMUNI

1) Selezione dei riceventi (13)

- Età 18 – 65 anni (per pazienti > 65 anni da valutare rischio/beneficio)
- Età dialitica > 4 anni
- Numero di pregressi trapianti ≤ 22 (14)
- PRA/cPRA > 90%
- Pazienti selezionati mediante *crossmatch* virtuale che presentino almeno un anticorpo donatore-specifico (DSA) a titolo elevato, ossia con MFI>5000 (proibito), che risulti non fissante il complemento (test C1q), il cui valore di MFI, dopo diluizione 1:16, risulti <3000) e che dimostri negatività al *crossmatch* reale citotossico (CDC-XM) sia sui linfociti T che sui linfociti B
- Pazienti affetti da patologie autoimmuni non sono esclusi ma vanno valutati attentamente (la presenza di autoanticorpi o anticorpi non HLA potrebbe essere causa di positività aspecifica del cross-match) → questi pz devono fare auto-cross-match
- Assenza di anticorpi anti-HLA di isotipo IgM (Imlifidase non inattiva le IgM)
- Assenza di mismatches (MMs) condivisi con i precedenti trapianti, quando noti
- Pazienti reperibili in breve tempo (necessario il siero delle ultime 24h)

N.B. Tutti i pazienti selezionati per Imlifidase devono fare consulenza infettivologica per vaccini e fare vaccino-antimeningococco.

N.B. I candidati donne con precedenti gravidanze verranno studiate anche valutando gli anticorpi specifici anti-HLA del marito o, se non disponibile, dei figli.

SCREENING (dopo l'offerta):

- pre-implifidase CDCXM e FCXM tests e studio caratterizzazione anticorpale mediante tecnica SAB (single antigen beads) sul siero delle 24h
- post-implifidase FCXM test e studio caratterizzazione anticorpale mediante tecnica SAB (single antigen beads) sul siero a 2h e 4h post-implifidase.

2) Gestione del paziente sulla lista d'attesa [CNT]

I pazienti selezionati per il trattamento con Imlifidase verranno inseriti nella lista di urgenza regionale dove avranno priorità di allocazione per 30 giorni, dopo i programmi nazionali. Durante questo periodo, i pazienti da desensibilizzare non avranno precedenza al trapianto rispetto alle urgenze cliniche (come ad esempio i pazienti con mancanza di accessi vascolari).

Se durante il periodo di attesa non dovesse essere individuato alcun donatore, i pazienti selezionati per il trattamento con Imlifidase, in quanto candidati ad un trattamento di desensibilizzazione, saranno inseriti nel Programma Nazionale Iperimmuni, mantenendo i criteri immunologici del protocollo indicato da AIFA.

In questo caso, l'assegnazione dell'organo dovrà avvenire seguendo i criteri di priorità del Programma Nazionale Iperimmuni (PNI). In particolare, il malato verrà selezionato ed avrà accesso al trattamento con Imlifidase rispettando l'ordinamento proposto dal PNI.

La restituzione degli organi seguirà le regole del Programma Nazionale Iperimmuni.

3) Delisting Anticorpale:

Il Single Antigen Beads (SAB) assay è sottoposto a progressiva saturazione da parte dei DSA con conseguente sottostima del MFI anticorpale. La diluizione seriale dei sieri ha dimostrato una migliore stima della forza

dell'anticorpo (DSA) presente nei sieri dei pazienti altamente sensibilizzati candidati a trapianto di rene. Inoltre, la misurazione delle diluizioni sieriche pre-trapianto può essere utilizzata per identificare antigeni inaccettabili, così come per valutare la probabilità di una riduzione efficace degli anticorpi HLA mediante desensibilizzazione.

Condizioni di non delisting:

- DSA con MFI >10000 per i loci HLA-A, -B, DRB1, -DQB1 (o >20000 per i loci HLA-C, -DQA1, -DPA1, -DPB1)
- DSA fissanti il complemento (positivi al test C1q)
- Considerati non accettabili gli Ab specifici per gli antigeni HLA corrispondenti a MMs dei precedenti trapianti
- Escludere i donatori che presentano MMs condivisi con il/i precedenti donatori, anche in assenza di DSA rilevabili (specialmente importante per i riceventi con Tx in situ)
- È preferibile non delistare i DSA del Locus DQ poiché persistenti dopo il Tx (Protocollo Parma)

Condizioni per il delisting:

- DSA con MFI <10000 per i loci HLA-A, -B, DRB1, -DQB1 (o <20000 per i loci HLA-C, -DQA1, -DPA1, -DPB1), non fissanti il complemento (negativi al test C1q)
- Presenza massimo due DSA il cui il valore di MFI cumulativo <15000

Dopo diluizione 1:16 dei sieri, sono considerati «accettabili» i DSA che mostrano un valore di MFI <3000 per i loci HLA-A, -B, -DRB1, -DQB1 (o <5000 per i loci HLA-C, -DQA1, -DPA1, -DPB1)

È richiesto un aggiornamento siero pre-trapianto ogni 3 mesi

4) Selezione dei donatori:

- Donatori standard e a rischio non standard trascurabile
- Escludere donatori ad elevato rischio per lo sviluppo post-trapianto di DGF (età > 65 anni, lunga ischemia fredda del graft, AKI)
- Preservare l'organo con macchina da perfusione ipotermica

5) Dosaggio degli anticorpi-anti-HLA dopo la segnalazione del donatore:

Gli anticorpi anti-HLA andranno misurati subito prima di somministrare Imlifidase (prelievo delle ultime 24 ore); successivamente, a **2, 4 ore; solo in caso di persistenza di positività si eseguirà l'identificazione anticorpale a 6 ore** alla somministrazione di Imlifidase; quindi a 24, 48, 72 ore e in 4,5,7,8,9, 12,15 giornata, e 1, 3, 6, 9, 12 mesi dopo il trapianto. Va sottolineato che il trattamento con Idefirix potrà essere attuato esclusivamente con la disponibilità di aver accesso al monitoraggio anticorpale HLA H24 – 7/7. [nota CNT]

Virtual crossmatch sui sieri storici.

Inviare al Laboratorio un siero prelevato nelle ultime 24H da utilizzare per l'esecuzione dei seguenti esami:

- SAB IgG per valutare Ab-DSA in siero indiluito trattato con EDTA.
- SAB IgM su siero indiluito solo se presenti Ab di isotipo IgM nei sieri precedenti).
- Identificazione anticorpi fissanti il complemento (C1q)
- *Virtual Crossmatch* per il siero delle ultime 24H
- CDC-XM e FC-XM reali (da eseguire in caso di confermata assenza di anticorpi citotossici- donatore specifici al *virtual crossmatch*).

-

Verranno testati i seguenti sieri:

- Siero delle ultime 24h
- Siero/i storici più significativi

n.b.: per siero storico si intende il siero del paziente in cui sono presenti i DSA con più alto valore di MFI

Per decidere se procedere con il trapianto, bisogna aspettare il prelievo dopo 4 ore:

-se a 4 H IL CROSS MATCH è NEGATIVO: si può procedere con il trapianto;

-se a 4 H IL CROSS MATCH è POSITIVO: aspettare il prelievo a 6h;

-se a 6 H IL CROSS MATCH è ancora POSITIVO: eseguire prelievo delle 8h e, se ritenuto opportuno, ripetere la somministrazione con 2° dose.

In caso di mancata negativizzazione dopo 6h, il farmaco può essere somministrato con una seconda dose (con lo stesso dosaggio, dopo aver ripetuto la premedicazione) e a seguire bisogna ripetere un nuovo dosaggio anti-HLA 2h, dopo, se negativo, si procede al trapianto; se positivo, non si procede al trapianto.

N.B. La mancata negativizzazione a 6 h dall'infusione è un indice prognostico negativo per il successo di ottenere cross-match negativo; pertanto, valutare bene il rischio-beneficio alla seconda dose.

6) Infusione IMLIFIDASE:

Non appena ricevuta l'idoneità dell'organo (al banco o al prelievo) e l'esito del cross-match procedere con l'infusione di imlifidase (vedi schema sotto).

- Somministrazione «one shot» per paziente (no terapia cronica)
- Somministrazione fiale in base alla fascia di peso:
- La dose raccomandata è di 0,25 mg/kg in un'unica somministrazione preferibilmente nell'arco delle 24 ore antecedenti al trapianto.
- Nella maggior parte dei pazienti, per ogni dose sono necessarie 2 fiale
- Nella maggior parte dei pazienti è sufficiente una dose per la conversione del crossmatch; tuttavia, se necessario, è possibile somministrare una seconda dose entro 24 ore dalla prima dose.

Peso Corporeo	Numero di fiale
≤44kg	1
>44kg e <88kg	2
≥88kg	3

PROTOCOLLO DI TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA CON IMLIFIDASE:

- Premedicazione:
 - 500 mg Solumedrol
 - 1 fl Pantorc
 - 1 fl Trimeton
- IMLIFIDASE 0,25 mg/kg in 15 minuti (2 fiale per 44-80 kg)
- Immunosoppressione:
 - Tacrolimus 4 mg
 - Acido Micofenolico 720 mg x2

Al crossmatch negativo:

- Intraoperatorio:
 - Cefazolina 2g (da continuare per 3 giorni)
 - Solumedrol 1g alla riperfusione
- **1 POD**
 - Solumedrol 500mg
 - TAC (range tacrolemia 8-10 ng/dL)
 - Ac. Micofenolico 720mg x2
 - § Profilassi antimicrobica:
 - Bactrim 960mg ½ cp (per 6 mesi)
 - Diflucan 100mg x2 (per 7 giorni)
 - Valcyte 450mg (1 e 3 POD poi dosaggio secondo eGFR)
 - Cefazolina 2g
- **2 POD**
 - Solumedrol 250mg
 - TAC (range tacrolemia 8-10 ng/dL)
 - Ac. Micofenolico 720mg x2
 - Cefazolina 2g
- **3 POD**
 - Solumedrol 250mg
 - TAC (range tacrolemia 8-10 ng/dL)
 - Ac. Micofenolico 720mg x2
 - Cefazolina 2g
- **4 POD**
 - Solumedrol 125mg
 - ATG 75mg (1.5 mg/kg)
 - Continua TAC e STOP Ac. Micofenolico (per evitare leucopenia)
- **5 POD**
 - Deltacortene 20mg
 - ATG 75 mg (1.5 mg/kg)
 - Continua TAC e STOP Ac. Micofenolico (per evitare leucopenia)
- **6 POD**
 - Deltacortene 20mg
 - ATG 75 mg (1.5 mg/kg)
 - Continua TAC e STOP Ac. Micofenolico (per evitare leucopenia)

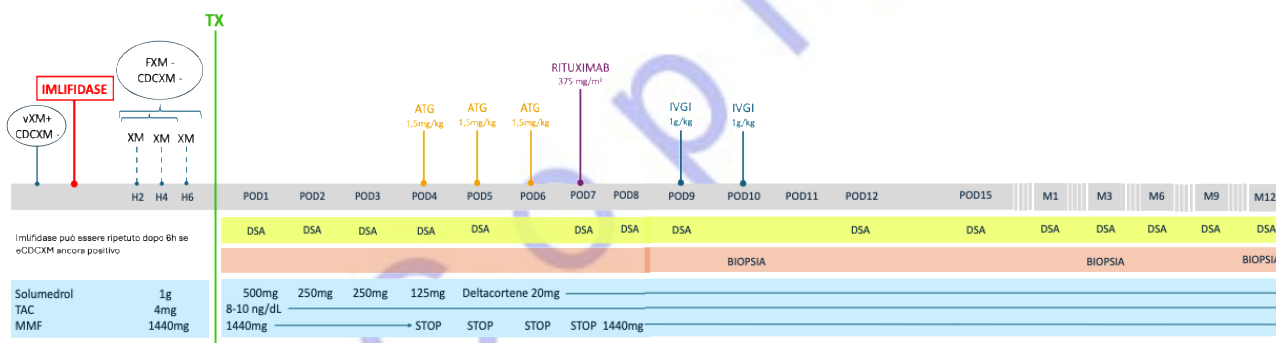
- 8 POD in poi

- 9 POD

- IVGI (2 g/kg diviso in due giorni, max 140 mg come dose totale)
- Deltacortene 20mg + TAC +MMF

- IVGI (2° dose)
- Deltacortene 20mg + TAC +MMF
- Biopsia (7-10 gg POD)

- Deltacortene 20mg + TAC +MMF



- 10-14 POD
- 3 mesi post-Tx
- 12 mesi post-Tx

- 1) Biopsia
- 2) Dosaggio DSA
- 3) Plasmaferesi
- 4) Eculizumab in caso di attivazione complemento (C4d)

1a dose 900 mg
2a dose 900 mg DOPO una settimana
3a dose 1200 mg ogni 15 giorni fino a risoluzione del dato istologico
N.B. Se necessario fare PEX, bisogna farla il giorno prima dell'infusione di eculizumab e dopo almeno 3 giorni (consigliato prima dell'infusione della dose successiva)

9. Monitoraggio post-trapianto di rene

Dopo il trapianto di rene, i pazienti sottoposti al protocollo di desensibilizzazione con Idefirix saranno seguiti attraverso un monitoraggio clinico strutturato, che includerà una valutazione clinica e biochimica periodica della funzionalità renale, il dosaggio regolare degli anticorpi donatore-specifici (DSA) e l'esecuzione di biopsie protocolлари secondo le tempistiche previste. Il Centro Trapianti responsabile dell'arruolamento dovrà inoltre trasmettere ogni 3 mesi un aggiornamento clinico completo sul decorso post-operatorio di ciascun paziente alla Regione Lazio, all'attenzione dell'Area Farmaci e Dispositivi della Regione Lazio, garantendo così un controllo coordinato sull'efficacia e sulla sicurezza del protocollo.

10. Referenze

1. Rapporto analitico 2024 – L'attività della Rete Nazionale Trapianti
<https://www.trapianti.salute.gov.it/it/cnt-contenuto-di-sezione/dati-italiani-ed-europei/>
2. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Kidney Int. 2024 Apr;105(4S): S117-S314.
3. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, Herrington WG, Hill G, Inker LA, Kazancioğlu R, Lamb E, Lin P, Madero M, McIntyre N, Morrow K, Roberts G, Sabanayagam D, Schaeffner E, Shlipak M, Shroff R, Tangri N, Thanachayanont T, Ulası I, Wong G, Yang CW, Zhang L, Robinson KA, Wilson L, Wilson RF, Kasiske BL, Cheung M, Earley A, Stevens PE. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. Kidney Int. 2024 Apr;105(4):684-701.
4. Ngamvichukorn T, Ruengorn C, Noppakun K, Thavorn K, Hutton B, Sood MM, Knoll GA, Nochaiwong S. Association Between Pretransplant Dialysis Modality and Kidney Transplant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022 Oct 3;5(10):e2237580.
5. Vijayan K, Schroder HJ, Hameed A, Hitos K, Lo W, Laurence JM, Yoon PD, Nahm C, Lim WH, Lee T, Yuen L, Wong G, Pleass H. Kidney Transplantation Outcomes From Uncontrolled Donation After Circulatory Death: A Systematic Review and Meta-analysis. Transplantation. 2024 Jun 1;108(6):1422-1429.
6. Azegami T, Kounoue N, Sofue T, Yazawa M, Tsujita M, Masutani K, Kataoka Y, Oguchi H. Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2023 Dec;45(1):2169618.
7. Programma Regionale di Valutazione degli Esiti degli interventi Sanitari (P.Re.Val.E.) edizione 2024, disponibile al link <https://www.dep.lazio.it/prevale2025/index.php>
8. Rapporto annuale Registro Regionale Dialisi e Trapianto Lazio, edizione 2024 disponibile al link <https://deplazio.it/index.php/attivita/stato-di-salute-della-popolazione/registri/rrdtl>
9. Marino C, Agabiti N, Di Napoli A, Bargagli AM, Cascini S, Davoli M. Increased offer of renal transplantation and better outcomes in the Lazio Region, Italy 2008-2017. Epidemiol Prev. 2020 Jul-Aug;44(4):254-262.
10. Agenzia Italiana del Farmaco Determina 28 novembre 2022 Gazzetta Ufficiale n.286 del 7-12-2022
11. AIFA scheda innovatività idefirix: disponibile al link https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804052/22_IDEFIRIX_Scheda_innovativita_GRADE.pdf
12. Regione Lazio 1334294.27-12-2022 Individuazione dei centro prescrittori
13. Nota di indirizzo per la selezione dei pazienti iperimmunizzati candidati al trapianto di rene dopo trattamento desensibilizzante con idefirix, Gazzetta Ufficiale n.286 del 7-12-2022, CNT
14. Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines, doi: 10.3389/ti.2023.11244

11. Allegato Valutazione Innovatività AIFA

Versione 1.0_CTS maggio 2022

Medicinale: IDEFIRIX® (imlifidase)

Indicazione: IDEFIRIX® è indicato per il trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un *crossmatch* positivo contro un donatore deceduto disponibile. L'uso di Idefirix deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a trapianto nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati.

BISOGNO TERAPEUTICO

MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	X
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O

Commento:

Il trapianto renale è considerato il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, permettendo un miglioramento della qualità della vita e una maggiore sopravvivenza rispetto alle persone con insufficienza renale sottoposte a terapia dialitica.

Non tutti i pazienti però possono avere accesso al trapianto, in particolare, tra i criteri che non ne permettono l'accesso, la sensibilizzazione immunologica ne rappresenta uno dei più importanti. Gli anticorpi anti HLA e le cellule B e T presenti nel paziente, creano una barriera immunologica che può portare a un'incompatibilità fino al 100% dei donatori disponibili e un aumentato rischio di rigetto mediato da anticorpi (AMR).

In Italia, i pazienti definiti altamente sensibilizzati (cPRA > 90%) rappresentano il 17% del totale dei pazienti in lista di attesa per il trapianto. Il numero di donatori necessari per trovare una corrispondenza accettabile per un trapianto aumenta in modo esponenziale per i candidati con un alto valore di cPRA. In Italia, per offrire ai pazienti iperimmuni delle opzioni che permettano loro di avere maggiori probabilità di accesso al trapianto, espandendo il pool di donatori, sono nati i programmi di allocazione prioritaria.

Benché i programmi dedicati hanno sicuramente costituito un notevole passo in avanti, non tutti i pazienti eleggibili sono inseriti all'interno del Programma Nazionale Iperimmuni (PNI) a causa del tetto stabilito dal programma stesso. La maggior parte di essi (circa 600), non avendo accesso al programma nazionale, risiedono nei programmi regionali. Molti pazienti sensibilizzati vengono cancellati dall'elenco a causa di comorbidità o muoiono durante la dialisi nell'attesa di ricevere il trapianto.

La presenza di anticorpi e un crossmatch positivo sono stati in passato considerati una controindicazione al trapianto, tuttavia alcuni centri trapianti a livello internazionale hanno sviluppato protocolli off-label (istituzionali) per ridurre i livelli di anticorpi HLA e consentire il trapianto in pazienti altamente sensibilizzati.

Ad oggi non esiste un protocollo standardizzato o approvato per la desensibilizzazione; vengono utilizzate tecniche per rimuovere gli anticorpi, sia attraverso immunoglobuline endovenose ad alte dosi (IVIg) o plasmaferesi/immunoadsorbimento spesso combinato con IVIg a basso dosaggio spesso in combinazione con agenti che riducono le cellule B (es. rituximab e/o bortezomib), agenti immunomodulatori o bloccanti del complemento (es. eculizumab).

Questi metodi che consentono l'apertura di una "finestra di trapiantabilità" sono utilizzati nel trapianto da un donatore vivente in quanto necessitano di somministrazioni ripetute per diverse settimane o mesi prima del trapianto: per tale motivo tali protocolli risultano inadatti per i trapianti da donatore deceduto a causa dell'imprevedibile natura della disponibilità di donatori deceduti e della necessità di trapiantare l'organo nel più breve tempo possibile per evitare fenomeni ischemici.

Esistono evidenze in letteratura della possibilità di effettuare desensibilizzazione perioperatoria con plasmateresi/IVIG1, immunoadsorbimento2, rituximab/IVIG3, consentendo il trapianto anche da donatore deceduto, ma si tratta di procedure non standardizzate e con evidenze limitate, in particolare nella popolazione altamente sensibilizzata oggetto dell'indicazione di Idefirix.

In generale, la desensibilizzazione è combinata con una maggiore immunosoppressione per l'induzione e il mantenimento e di conseguenza ridurre la probabilità di rigetto.

In conclusione, non esistono alternative terapeutiche per la specifica indicazione, né approvate né off-label. Per tale ragione, il bisogno terapeutico può essere considerato MASSIMO.

Riferimenti:

1. Sharma A, King A, Kumar D, Behnke M, McDougan F, Kimball PM. Perioperative Desensitization Improves Outcomes Among Crossmatch Positive Recipients of Deceased Donor Renal Transplants. *Prog Transplant*. 2016 Jun;26(2):157-61.
2. Bartel G, Wahrman M, Regele H, Kikić Z, Fischer G, Druml W, Mühlbacher F, Böhmig GA. Peritransplant immunoadsorption for positive crossmatch deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Sep;10(9):2033-42.
3. Vo AA, Petroszino J, Yeung K, Sinha A, Kahwaji J, Peng A, Villicana R, Mackowiak J, Jordan SC. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. *Transplantation*. 2013 Mar 27;95(6):852-8.

VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO

MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

L'efficacia di imlifidase è stata valutata in un programma di studi volti a stabilirne la capacità di diminuire il livello di anticorpi anti-HLA e, nei pazienti con un *crossmatch* positivo, la conversione a un *crossmatch* negativo entro 24 ore per rendere il paziente immediatamente idoneo al trapianto di rene da donatore deceduto, grazie alla deplezione di IgG, inclusi i DSA.

La conversione del *crossmatch* entro 24 ore dalla somministrazione è stata ottenuta in 24/25 pazienti che hanno ricevuto una dose di imlifidase, rendendoli idonei per il trapianto entro il periodo di tempo designato. Il paziente rimasto ha avuto un *crossmatch* positivo borderline, ma ha ricevuto comunque il trapianto.

Gli studi clinici hanno inoltre dimostrato come il trattamento con imlifidase riduca in modo sostanziale gli anticorpi anti HLA, con livelli assenti/bassi di DSA entro le 6 ore dopo il trattamento.

Tre pazienti non hanno mai potuto interrompere la dialisi dopo il trapianto, mentre gli altri pazienti trattati hanno un rene funzionante alla fine dello studio (6 mesi dopo il trapianto).

Dal punto di vista del beneficio per il paziente, gli endpoint di efficacia più importanti (a lungo termine) sono la sopravvivenza dell'organo trapiantato e la sua funzionalità. Sebbene si riconosca che l'effetto di una singola dose di imlifidase sia limitato nel tempo e le prospettive di un trapianto a lungo termine dipendano soprattutto dalla

terapia immunosoppressiva seguente e da altri fattori (ad esempio la qualità del rene del donatore), la conversione del *crossmatch* e il trapianto forniscono un beneficio solo se l'organo trapiantato sopravvive e funziona.

Un limite alla valutazione di efficacia è rappresentato dal fatto che solo 3 pazienti con un test di crossmatch positivo in citotossicità complemento-dipendente (*complement-dependent cytotoxicity, CDC*) da cellule T sono stati arruolati negli studi clinici, nonostante siano considerati pazienti con il più alto grado di sensibilizzazione. Comunque tutti e 3 i pazienti hanno ricevuto un trapianto con successo.

I principali limiti di sicurezza sono dovuti al database ridotto, alla tipologia degli studi, che sono non controllati, all'eterogeneità della popolazione in studio e ai farmaci assunti in modo concomitante che limitano una valutazione robusta del profilo di sicurezza di imlifidase. Un rigetto del trapianto (SAE) è stato considerato correlato a imlifidase. 11 dei 46 pazienti trapiantati (24%) ha avuto una AMR (*Antibody-mediated rejection*). Alcuni casi di AMR severo si sono verificati nel primo periodo post-trapianto, associati ad un rebound anticorpale dei DSA, e hanno necessitato di interventi multimodali (plasmaferesi, IVIg, Rituximab, Eculizumab, Bortezomib, embolizzazione splenica, splenectomia). Nonostante questi episodi non abbiamo comportato la perdita della funzione del graft, questo aspetto necessita di alcune considerazioni in relazione alla scelta degli antigeni accettabili per i soggetti ad alto rischio immunologico, al fine di mitigare il rischio di AMR severo. La scelta del donatore risulta pertanto un elemento critico al fine di migliorare l'outcome del trapianto in soggetti ad elevato rischio immunologico. Benché non vi siano strategie standardizzate per definire quali antigeni possano essere considerati accettabili, si può osservare che era presente una correlazione significativa tra l'intensità dei DSA nei soggetti che hanno sviluppato AMR (MFI mediano 13000, IQR 6500-22000) e i soggetti che non hanno sviluppato AMR (MFI mediano 6000, IQR 3000-9000). Pertanto, è verosimile che nell'ambito della definizione dei pazienti con crossmatch positivo che presentano indicazione al trattamento con imlifidase, si possa distinguere la popolazione con crossmatch positivo in citotossicità (CDC), da quelli con citometria positiva (FCXM) e/o *crossmatch virtuale* (vXM), considerando che ai pazienti con CDC positivo, generalmente corrisponde un valore più elevato di MFI per i DSA e un rischio più alto di AMR.

Gli attuali approcci alla desensibilizzazione non sono sufficienti per superare completamente le barriere immunitarie dei pazienti altamente sensibilizzati o non sono sufficientemente rapidi da consentire di ottenere l'idoneità al

Versione 1.0_CTS maggio 2022

trapianto prima del tempo di ischemia di un organo da deceduto che si renda disponibile, mentre l'uso di imlifidase pre-trapianto in pazienti altamente sensibilizzati fornisce un trattamento rapido ed efficace per eliminare i DSA dal sangue di questi pazienti, consentendo il trapianto riducendo il rischio di rigetto iperacuto mediato da IgG. Idefirix rappresenta quindi un'opzione terapeutica in grado di modificare la storia naturale della malattia, fornendo un'opportunità di trapianto a pazienti che difficilmente riuscirebbero ad accedervi, seppure l'efficacia è stata dimostrata su una popolazione di pazienti non pienamente rappresentativa della popolazione oggetto dell'indicazione terapeutica. Non è inoltre presente un confronto, né diretto né indiretto, sull'efficacia del trapianto dopo trattamento con Idefirix, rispetto all'efficacia nella popolazione non sensibilizzata.

In conclusione, sulla base delle considerazioni sopra esposte, si ritiene di poter assegnare un valore terapeutico aggiunto IMPORTANTE.

QUALITÀ DELLE PROVE		
(Vedi tabella allegata GRADE pro):		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		O
MOLTO BASSA		X

Commento:

In base alle considerazioni effettuate tramite il metodo Grade (vedere tabella allegata), lo studio clinico principale di fase 2 *15-HMedIdeS-06* è uno studio non randomizzato, a braccio singolo ed è possibile partire da una qualità delle prove bassa. Sono stati inoltre valutati anche gli endpoint della pooled analysis comprendente quattro studi (*Study 02, 03, 04 e 06*) su pazienti trapiantati dopo trattamento con Idefirix. Trattandosi anche in questo caso di quattro studi non randomizzati, non controllati, è possibile partire da una qualità delle prove bassa.

Il campione di pazienti arruolati nello studio è piccolo e, per nessuno degli studi, è stato calcolato in modo formale il sample size. In totale sono stati trattati con imlifidase 56 pazienti, di cui 46 hanno ricevuto un trapianto. Inoltre per nessuno degli studi è stata condotta un'analisi statistica dei risultati.

È stato applicato un downgrade per mancata generalizzabilità dei risultati: infatti nello studio 06, 3/19 pazienti (16%) avevano un cPRA <80%, cioè non soddisfacevano la definizione di "altamente sensibilizzati", non rappresentando quindi pienamente la popolazione oggetto di indicazione terapeutica. Inoltre due pazienti dello studio 04 non avevano DSA con MFI >2,000 né un B-o-T-cell FCXM positivo per i loro rispettivi donatori, anche in presenza di un alto cPRA (87.8% e 99.6% rispettivamente).

Il farmaco è stato approvato con autorizzazione subordinata a condizioni (*CMA, Conditional Marketing Authorization*): saranno quindi forniti studi per confermare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Idefirix.

La certezza complessiva delle evidenze di Idefirix nel trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un *crossmatch* positivo contro un donatore deceduto disponibile può essere considerata MOLTO BASSA.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'**Riconoscimento dell'innovatività:**

In considerazione del: 1) bisogno terapeutico MASSIMO 2) valore terapeutico aggiunto IMPORTANTE 3) qualità delle evidenze MOLTO BASSA, non può essere riconosciuta a IDEFIRIX® nell'indicazione richiesta l'innovatività.