

## **IMLIFIDASE (Idefix®)**

**Date de l'évaluation: mars 2025**

L'implifidase (Idefix®) est au bénéfice en Suisse d'une autorisation à durée limitée (LPT art 9a) du fait d'études d'enregistrement non terminées lors de l'enregistrement. En Europe, le produit jouit d'une autorisation conditionnelle. En outre, le produit est au bénéfice d'une désignation de médicament orphelin (ODD).

L'indication de l'implifidase est en Suisse (Compendium.ch) :

« L'Idefix peut être utilisé avant une transplantation rénale pour l'inactivation rapide et temporaire de l'immunoglobuline G (IgG) chez les patients adultes ayant un crossmatch positif contre un greffon disponible de donneur décédé. L'utilisation d'Idefix doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition des greffons rénaux en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés. »

Les directives d'utilisation par les sociétés spécialisées sont en fait plus détaillées et restrictives (voir par exemple les directives françaises par Couzi et al 2023, ou encore le consensus international par Furian et al 2025).

L'implifidase est contenue sous forme de poudre à diluer dans des flacons contenant 11 mg d'implifidase. La dose recommandée est de 0.25 mg d'implifidase par kg, donc un patient de 70 kg va devoir recevoir 17.5 mg et donc 2 flacons seront utilisés.

Environ 30% des patients hautement sensibilisés atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) présentent un large spectre d'anticorps spécifiques contre les HLA qui sont capables d'induire des réactions cytotoxiques. Ceci diminue la probabilité de trouver un organe compatible pour le patient par risque de toxicité soit dans des réactions par anticorps précoces soit dans des réactions par anticorps chroniques. Différentes techniques de désensibilisation étaient jusqu'alors utilisées (IVIg, rituximab, apherèse) avec des taux de succès variables (Couzi et al 2023). L'implifidase a clairement modifié ce processus de désensibilisation. Ce traitement bien qu'administré dans de nombreux pays d'Europe et aux USA, fait l'objet d'une utilisation très restrictive en raison de son coût et d'études encore en cours sur son efficacité à moyen/long terme. Il est donc réservé aux patients les plus hautement immunisés représentant 1-2 patients/centres en Suisse et qui ont été « pré-sélectionnés » dans le cadre de réunion d'expert néphrologues et immunologues de transplantation.

En bref, l'implifidase clive les 4 sous-classes d'IgG humaines juste en aval de la région charnière (entre les acides aminés G236 et G237), générant ainsi un fragment F(ab')<sub>2</sub> et un fragment Fc homodimérique (voir Figure ci-dessous). L'implifidase clive les chaînes lourdes en 2 étapes distinctes. Dans la première réaction, l'une des chaînes lourdes de la molécule d'IgG intacte est rapidement clivée, ce qui donne le produit intermédiaire, une IgG à clivage unique (sclgG). En raison d'un changement conformationnel de cette sclgG, la deuxième étape de la réaction a alors lieu séparant complètement le sclgG en un fragment F(ab')<sub>2</sub> et un fragment Fc-

homodimère, cette deuxième réaction nécessite plus de temps par rapport à la première étape (Figure ci-dessous). Ce clivage des IgG va prévenir la survenue des réactions de cytotoxicité médiée par le complément (CDC) et les réactions de cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps (ADCC). Il est à noter que les sIgG pourraient encore posséder une action cytotoxique CDC et ADCC (Bockermann et al 2022).

Il est impératif d'obtenir la confirmation de la disparition de la réaction antigénique (conversion du « cross-match » à négatif) avant la transplantation.

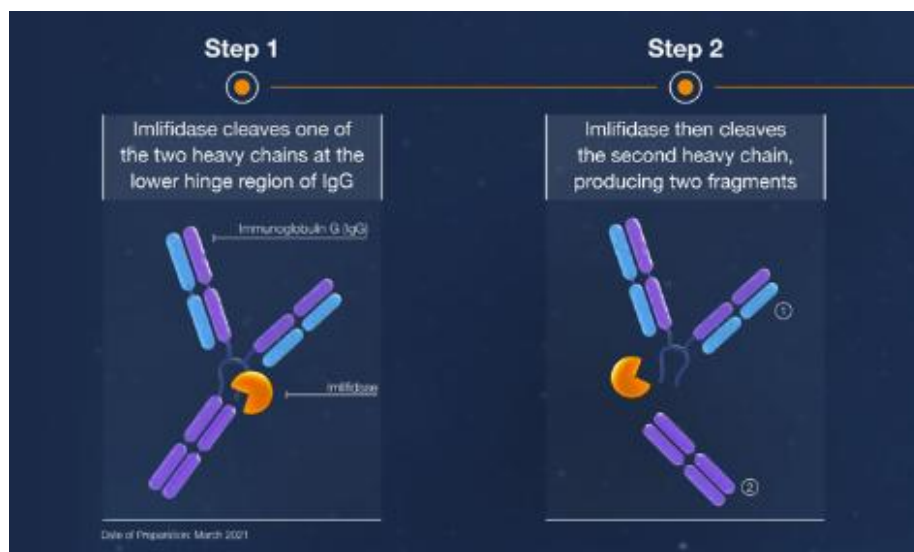


Figure : mécanisme de clivage en deux temps des IgG par imlifidase (tiré du site web de la firme)

Les études cliniques ont montré qu'à des doses de 0.12 à 0.24 mg/kg, en l'espace de 2 à 6 heures, on peut cliver l'ensemble des IgG circulantes. Le même clivage a lieu sur la surface des cellules B mémoire recouvertes d'IgG : ceci prévient la reconnaissance d'antigènes par ces cellules B et leur transformation subséquente en plasmocytes producteurs de nouveaux anticorps (Kanbay et al 2024).

L'administration d'imlifidase est néanmoins associée à un rebond des IgG dans l'espace d'une semaine : ceci nécessite l'administration impérative d'une immunosuppression additionnelle avec différents protocoles utilisant soit des IVIG, des corticostéroïdes, de l'alemtuzumab, du rituximab, etc. (Kanbay 2024) pour assurer la survie du greffon. Il faut noter qu'une immunosuppression à base d'anticorps monoclonaux (du type alemtuzumab ou rituximab par exemple) ne peut pas être instaurée immédiatement du fait de la persistance de l'imlifidase dans l'organisme. La demi-vie d'élimination terminale de l'imlifidase est en effet d'environ 90 heures.

Le Tableau ci-dessous (tiré de Kanbay et al 2024) résume les études publiées à disposition actuellement : elles sont, par la nature de l'indication, non comparatives et incluent au total un

petit collectif d'une centaine de patients ayant reçu le produit (AMR = early antibody mediated rejection). Elles suggèrent néanmoins un taux de réussite favorable de ces greffes à risques.

Table 1: Studies utilizing imlifidase in kidney transplant recipients

Study	Study design	Baseline characteristics of participants	Primary/secondary outcomes	Results
Kjellman et al. [17]	Pooled analysis of four single-arm, open-label phase II studies	Imlifidase group (n = 39): Mean age: 43.2 years Gender: 46% female Time on dialysis prior to Tx: 6.4 years Mean pre-dose DSA: 7791 Mean pre-Tx DSA: 774 MFI DGF: 44% Median DGF duration: 10 days	Patient survival Overall allograft survival Patient and death-censored allograft survival Kidney function DSA levels AMR Adverse events	90% patient and 84% graft survival at 3 years. Mean eGFR 53 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> . All episodes of AMR were effectively treated with conventional therapies. No serious adverse events
Jordan et al. [14]	Combined data from two single-arm, open-label phase I-II studies	Imlifidase group (n = 25): Mean age: 46.2 years Gender: 56% female DSA: 5660 MFI class I, 8199 MFI class II DGF: 42%	Graft survival Kidney function AMR DSA and anti-HLA levels	Low 25% AMR rate in such a high-risk population, all of which resolved with conventional therapies. The mean eGFR at follow-up was 59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> . No serious adverse events.
Jordan et al. 2021 [15]	Single-arm, open-label phase II study	Imlifidase group (n = 19): Mean age: 40 years Gender: 32% female Median cPRA: 99.83% Number of HLA Ab: 71.5	Patient survival Graft survival Kidney function AMR DSA and anti-HLA levels Adverse events	100% patient and 88.9% allograft survival at 6 months. No serious adverse effects.
Lonze et al. 2018 [16]	Single-arm, single-centre study	Imlifidase group (n = 7)	Patient survival Graft survival AMR Adverse events	Low rate of AMR in such a high-risk population (42%); all resolved under conventional therapies.

Tx: transplantation, DGF: delayed graft function.

Le risque de sécurité majeur lié au produit est le risque infectieux notamment au niveau des voies aériennes (nécessitant, en plus de la prophylaxie habituelle lors de transplantations, une prophylaxie additionnelle visant les germes respiratoires) et un risque de réaction liée à la perfusion d'un produit biologique. Il faut également noter l'antigénicité de l'imlifidase et la possible génération d'anticorps anti-imlifidase après une première administration, ce qui signifie que plusieurs injections du produit peuvent être possibles sur une fenêtre de temps de quelques heures, mais qu'une deuxième thérapie par imlifidase dans un second temps n'est sans doute pas possible.

Il y a actuellement encore peu d'expérience publiée sur le bénéfice à long terme chez les patients traités par imlifidase avant transplantation rénale : deux études publient des résultats qui montrent une survie à 5 ans de l'ordre de 90% chez ces patients à haut risque de rejet et qui supportent l'intérêt de l'utilisation de l'imlifidase (Jordan et al 2024, Jaffe et al 2025).

En conclusion, l'imlifidase est un produit biologique neutralisant les IgG qui permet dans de rares cas de prévenir un rejet de greffon rénal chez des patients à cross-match positif qui seraient autrement considérés comme non-transplantables.

## Références :

Bockermann R, Järnum S, Runström A, Lorant T et al Imlifidase-generated Single-cleaved IgG: Implications for Transplantation. *Transplantation* 2022 Jul 1;106(7):1485-1496. doi: 10.1097/TP.0000000000004031.

Couzi L, Malvezzi P, Amrouche L, Anglicheau D, Blancho G, Caillard S, Freist M, Guidicelli GL, Kamar N, Lefaucheur C, Mariat C, Koenig A, Noble J, Thaunat O, Thierry A, Taupin JL, Bertrand D. Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines. *Transpl Int.* 2023 Jun 28;36:11244. doi: 10.3389

Furian L, Heemann U, Bengtsson M, Bestard O, Binet I, Böhmig GA, et al. Desensitization With Imlifidase for HLA-Incompatible Deceased Donor Kidney Transplantation: A Delphi International Expert Consensus. *Transplant International* 2025 Vol. 37.

Kanbay M, Copur S, Guldan M, Topcu AU, Ozbek L, Hasbal B, Süsal C, Kocak B, Callemeyn J, Segelmark M. Imlifidase in kidney transplantation. *Clin Kidney J.* 2024 Feb 9;17(3):sfae033. doi: 10.1093/ckj/sfae033.

Jordan SC, Maldonado AQ, Lonze BE, Sjöholm K, Lagergren A, Montgomery RA, Runström A, Desai NM, Legendre C, Lundgren T, von Zur Mühlen B, Vo AA, Tollemar J, Lefèvre P, Lorant T. Long-term outcomes at 5 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant.* 2024 Dec 4:S1600-6135(24)00742-1.

Jaffe IS, Runström A, Tatapudi VS, Weldon EP, Deterville CL, Dieter RA, Montgomery RA, Lonze BE, Mangiola M. Clinical Outcomes and Donor-specific Antibody Rebound 5 y After Kidney Transplant Enabled by Imlifidase Desensitization. *Transplant Direct.* 2025 Jan 9;11(2):e1752. doi: 10.1097/TXD.0000000000001752.