

La désimmunisation dans tous ses états

Pr Lionel Couzi
CHU de Bordeaux

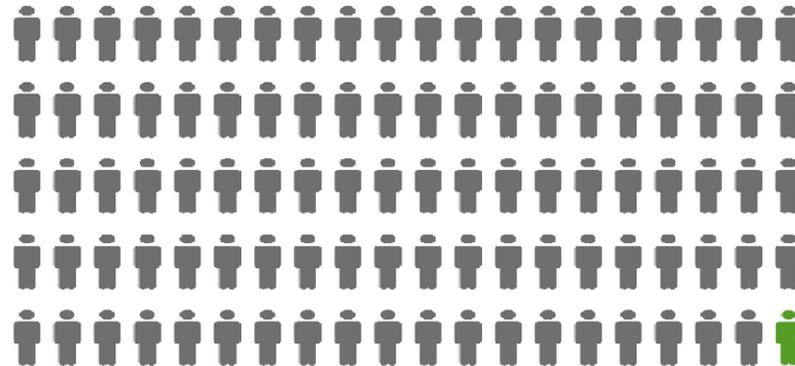
Ouest Transplant – Sables d'Olonne 2023

Liens d'intérêt

- ▶ Membre du Comité Médico-Scientifique Greffe à haut risque immunologique France de Hansa Biopharma
- ▶ Subventions : Novartis, Astellas
- ▶ Honoraires de conférence : Astellas, Chiesi, Novartis, Sandoz, Otsuka, GSK, Biotest
- ▶ Honoraires de consultant : Biotest, Hansa Biopharma, Novartis
- ▶ Financement de déplacement : Astellas, Chiesi, Novartis, Sandoz, Vifor, Otsuka

Patients hyperimmunisés en France

- ▶ Patients hyperimmunisés
 - ▶ Taux de greffons incompatible historique = 85%
 - ▶ Taux de greffons incompatible du jour = 70%



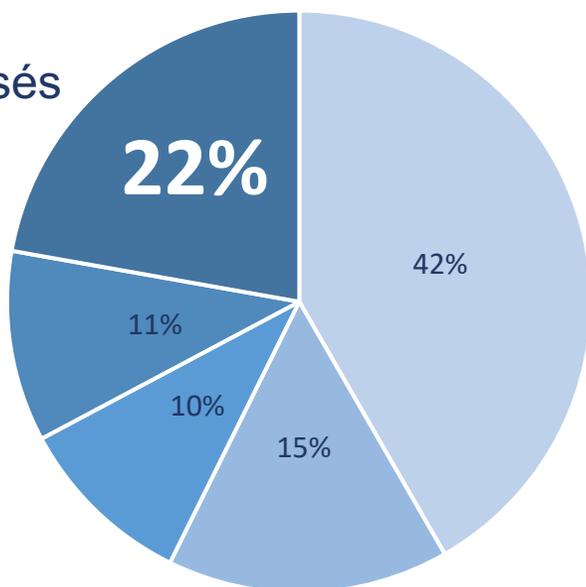
- ▶ Taux de donneurs HLA incompatibles (en tenant des spécificités HLA A B DR et DQ qui sont interdites), parmi l'ensemble des donneurs isogroupes prélevés sur le territoire national, au cours des 5 années écoulées



Patients hyperimmunisés en France

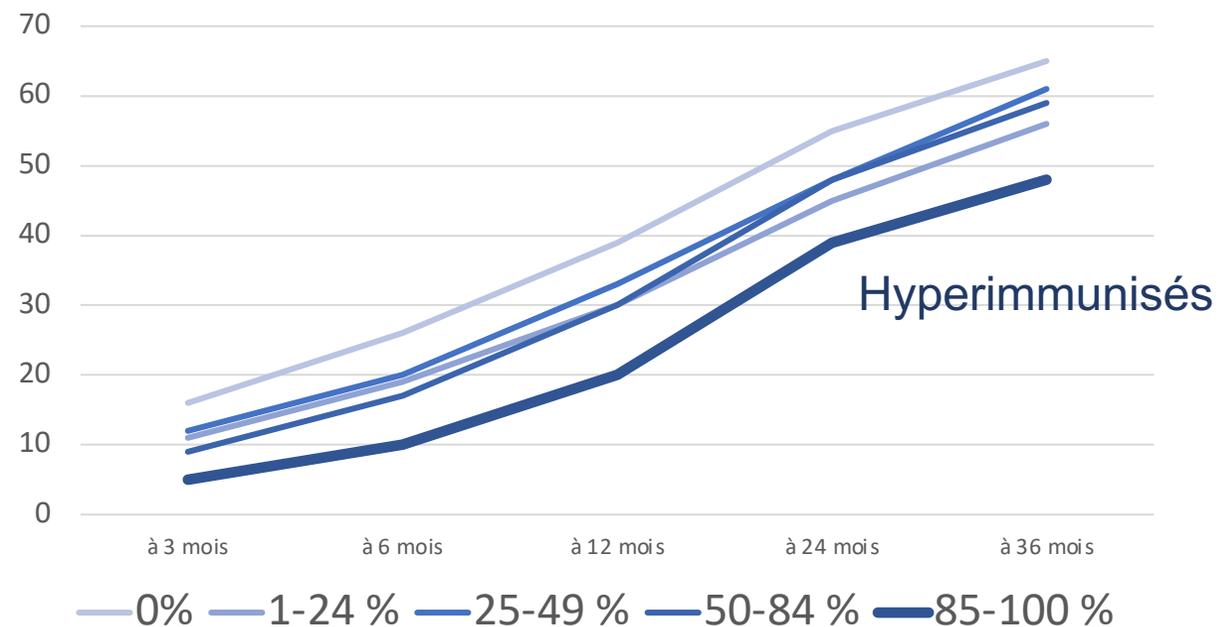
Distribution des patients en fonction du TGI

Hyperimmunisés



■ 0% ■ 1-24 % ■ 25-49 % ■ 50-84 % ■ 85-100 %

Incidence cumulée des transplantations en fonction du TGI (%)



Hyperimmunisés

Groupe Spiesser (D. Bertrand)



Centres SPIESSER



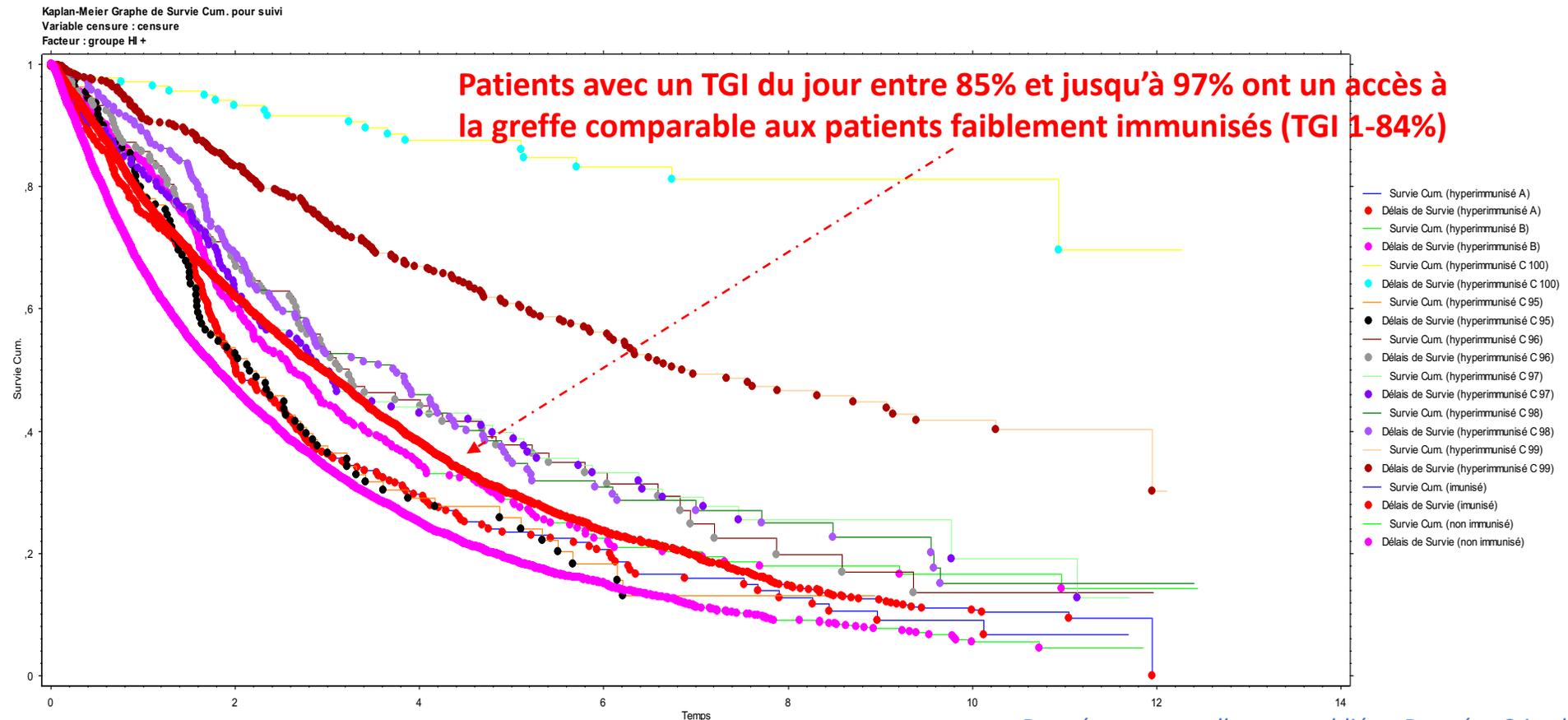
16045 patients inscrits sur liste de transplantation des 13 centres français du groupe SPIESSER, entre le 01/01/2011 et le 31/12/2021 avec un suivi jusqu'au 01/01/2023.

14485 sans CIT

7937 TGI=0% (54,8%)
4685 TGO=1-84% (32,4%)
1863 TGI=85-100% (12,8%)

190 TGI=98% (1,3%)
492 TGO=99% (3,4%)
108 TGI=100% (0,7%)

TGI=98-99-100%
avec délai d'attente > 3 ans
404 patients (2,8%)



Données personnelles non publiées. Données Cristal

Groupe Spiesser (D. Bertrand)



Centres SPIESSER



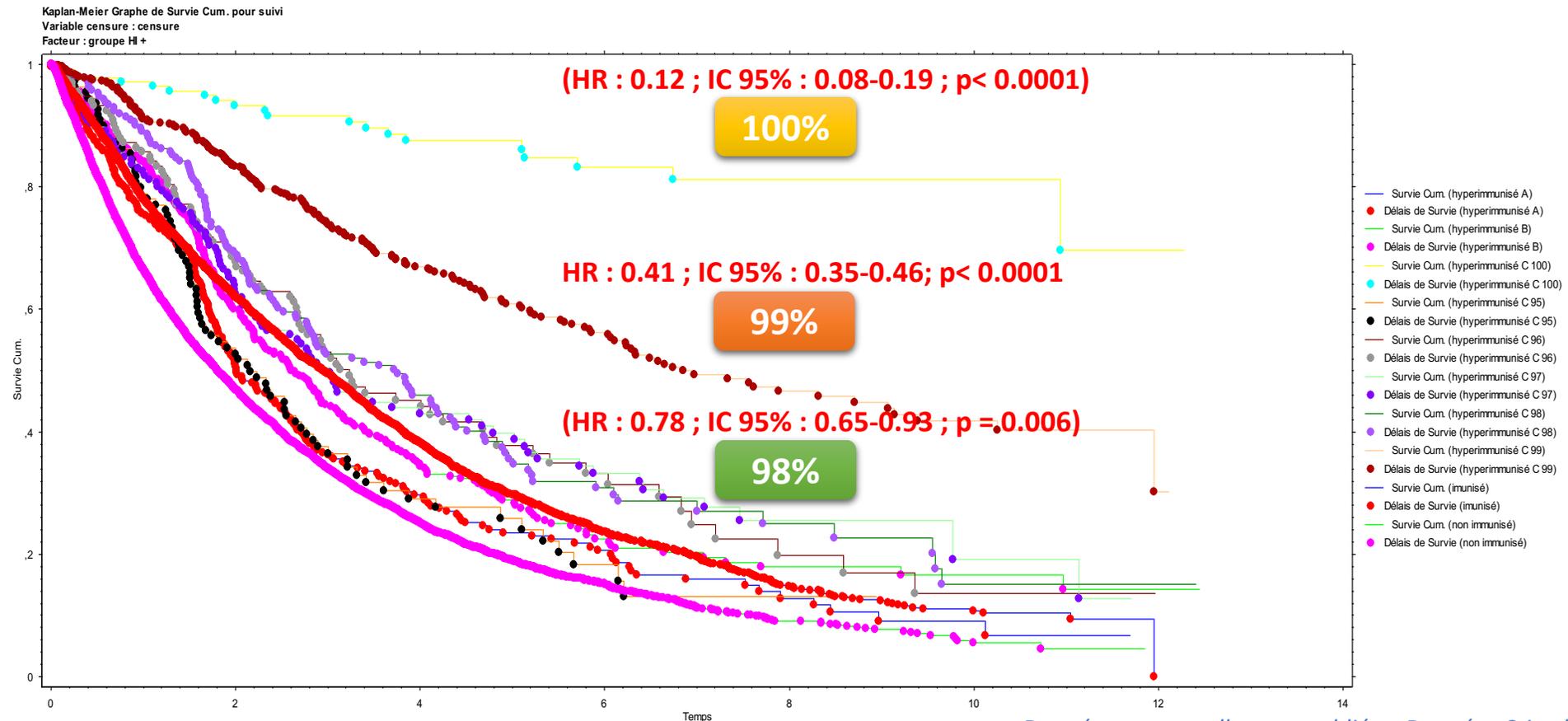
16045 patients inscrits sur liste de transplantation des 13 centres français du groupe SPIESSER, entre le 01/01/2011 et le 31/12/2021 avec un suivi jusqu'au 01/01/2023.

14485 sans CIT

7937 TGI=0% (54,8%)
4685 TGO=1-84% (32,4%)
1863 TGI=85-100% (12,8%)

190 TGI=98% (1,3%)
492 TGO=99% (3,4%)
108 TGI=100% (0,7%)

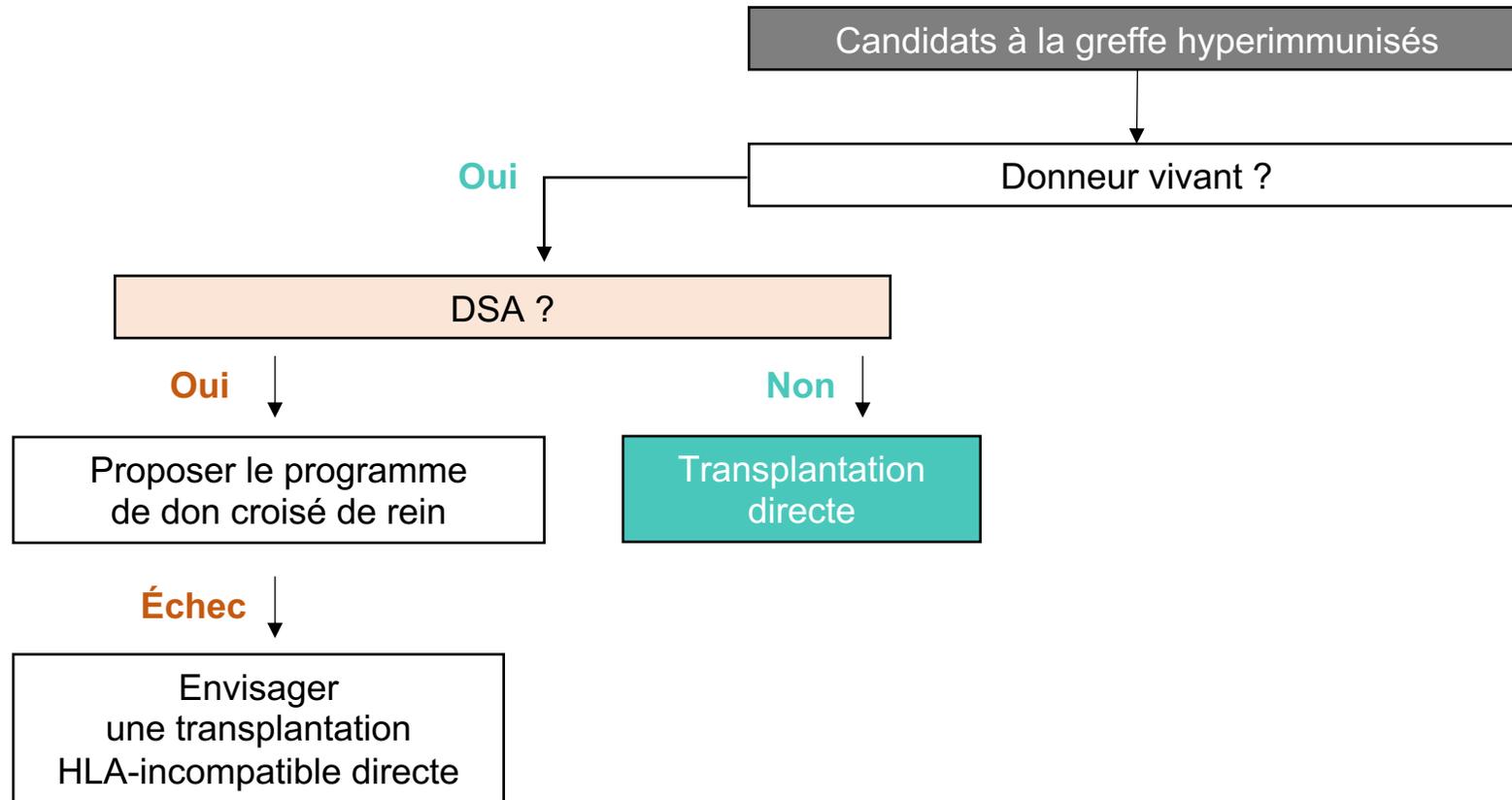
TGI=98-99-100%
avec délai d'attente > 3 ans
404 patients (2,8%)



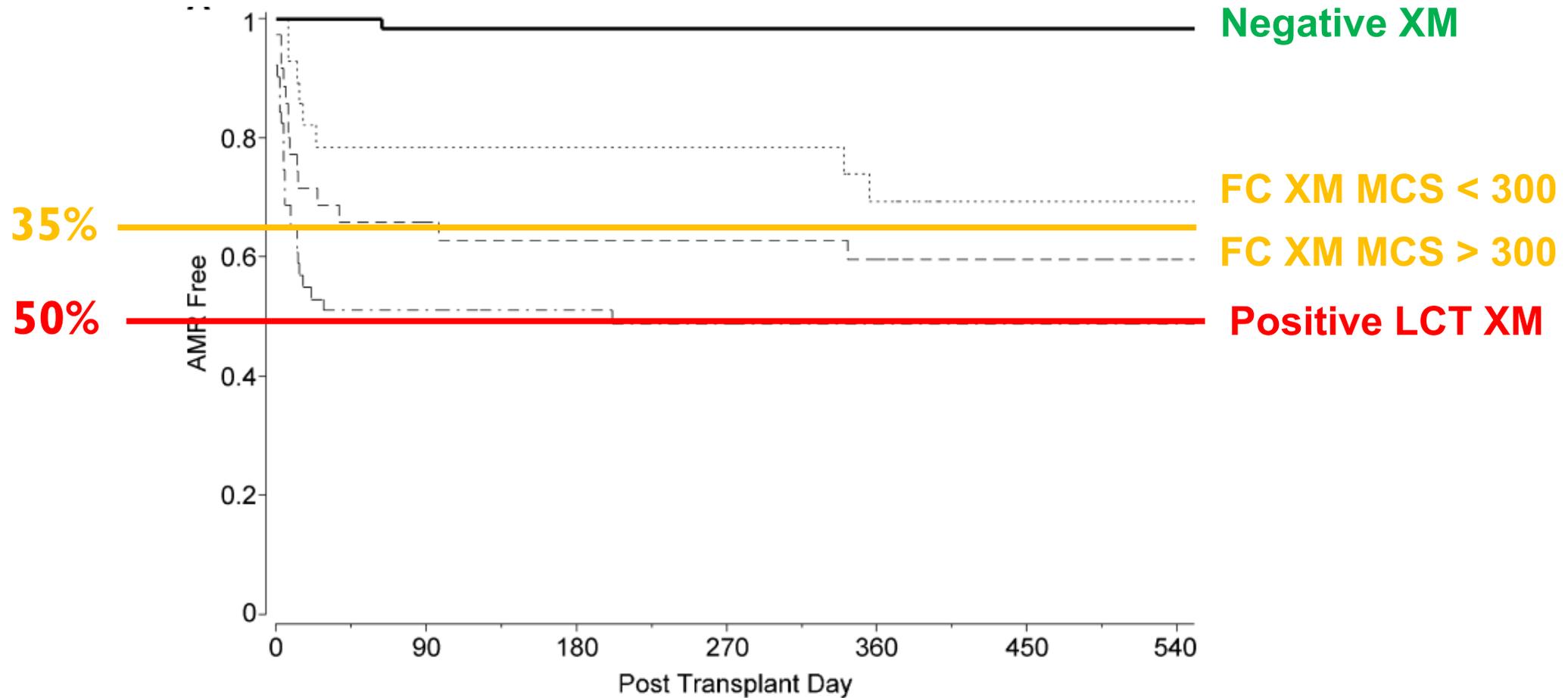
Messages clés

- ▶ Les patients hyperimmunisés : un groupe hétérogène à redéfinir sur la base de leur accès à la transplantation

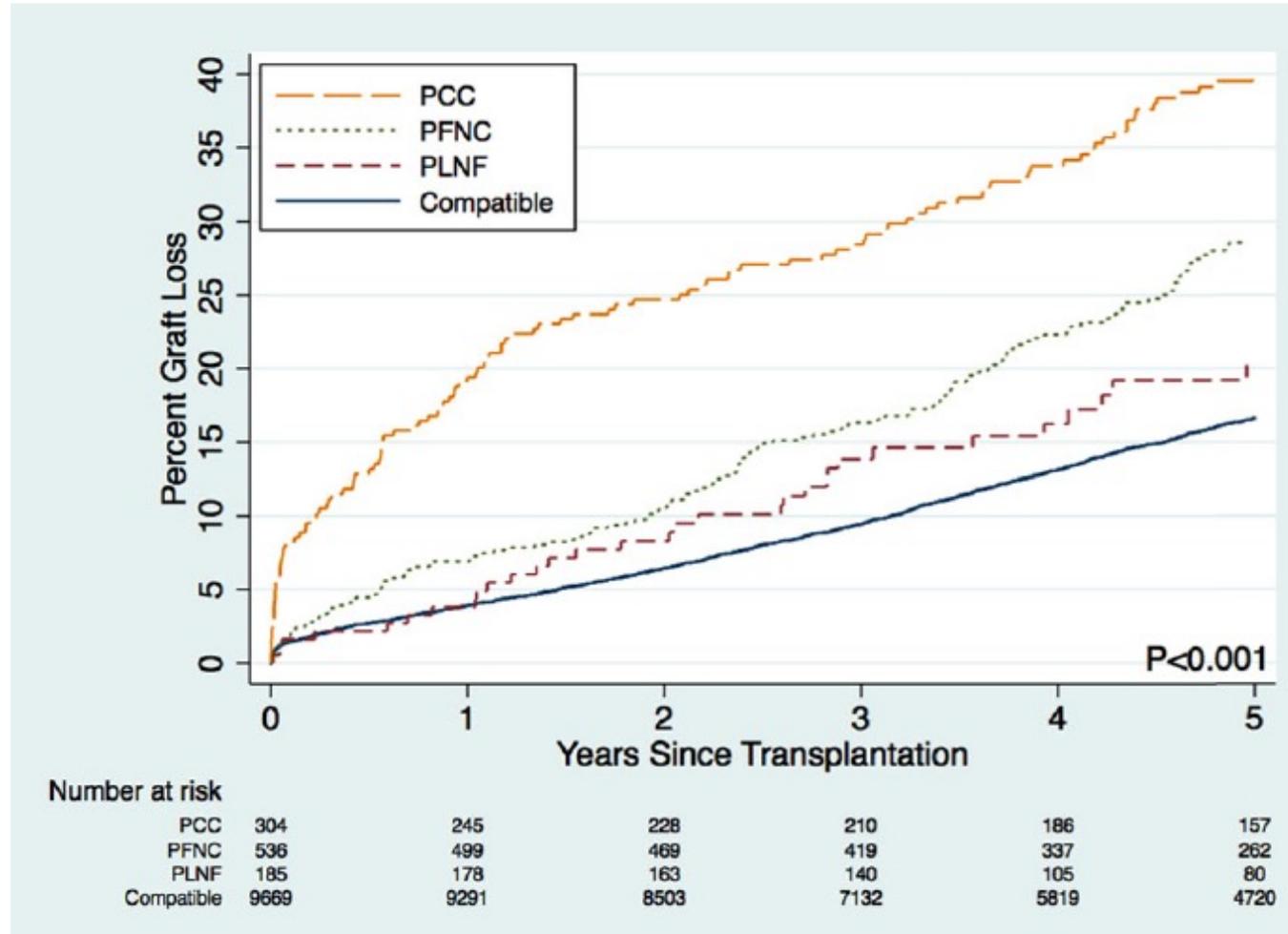
Algorithme des options pour les patients hyperimmunisés



Baseline crossmatch and antibody-mediated rejection



Baseline crossmatch and graft survival



Positive LCT XM

Positive FC XM

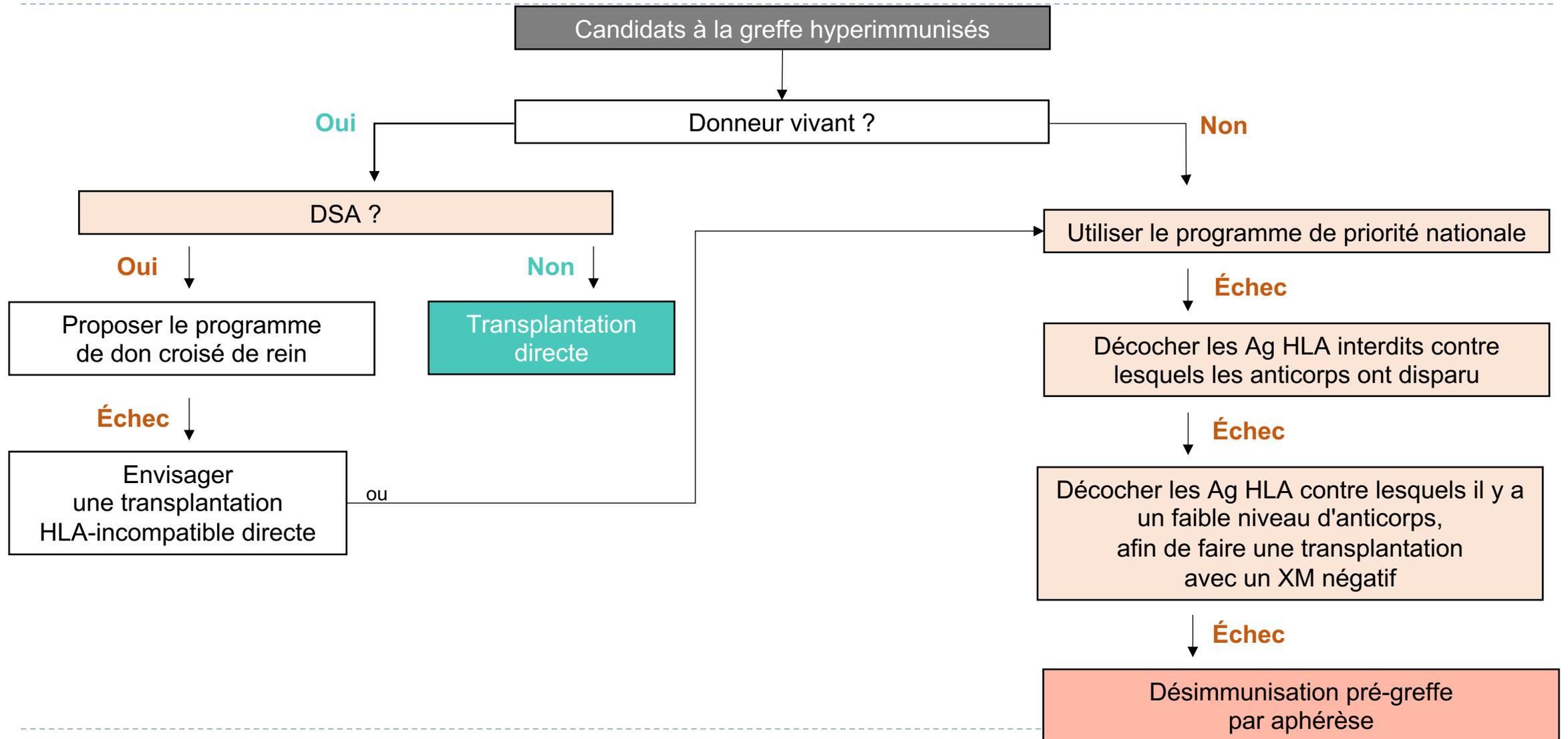
Positive luminex

Negative XM

Messages clés

- ▶ Les patients hyperimmunisés : un groupe hétérogène à redéfinir sur la base de leur accès à la transplantation
- ▶ La transplantation après désimmunisation reste à haut risque de rejet avec une survie de renale plus courte
- ▶ La désimmunisation ne doit être envisagée qu'après avoir offert la possibilité aux patients d'être transplantés avec un risque immunologique plus faible

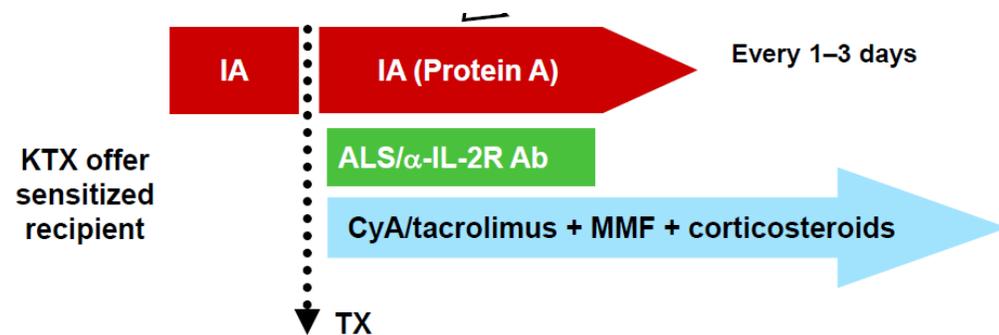
Algorithme des options pour les patients hyperimmunisés



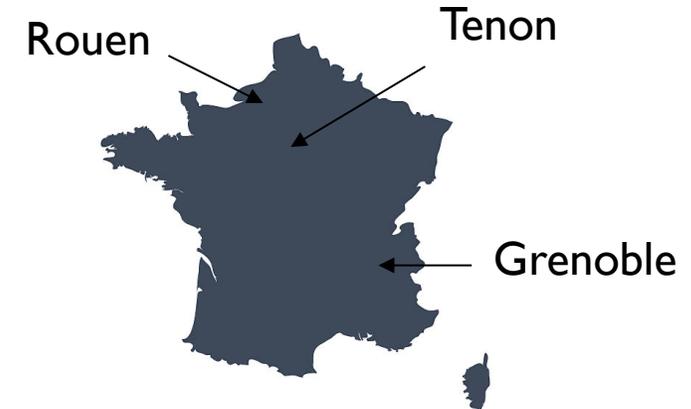
Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

Vienna experience

1 pre-transplant Immunoadsorption for obtaining a negative CDC crossmatch



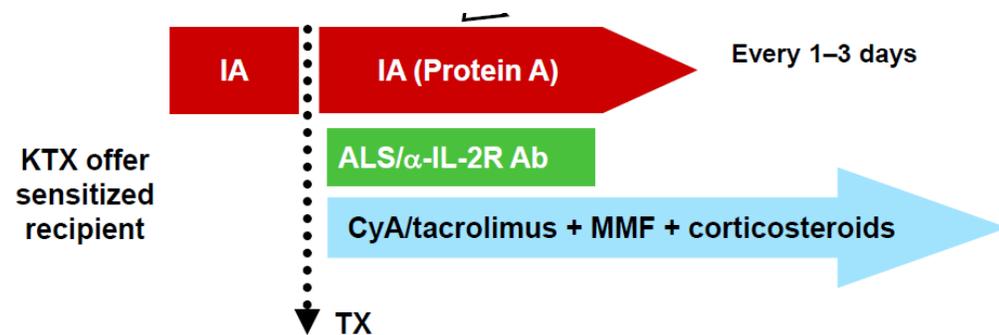
Weekly apheresis sessions combined to dialysis to eliminate or lower HLA antibodies and allow a negative CDC crossmatch



Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

Vienna experience

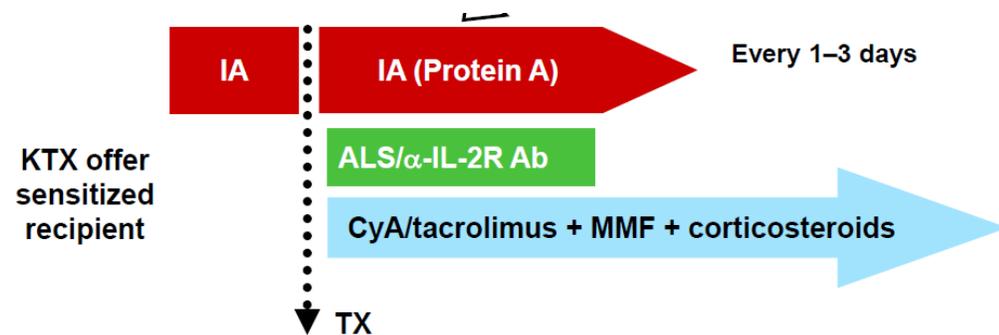
1 pre-transplant Immunoabsorption for obtaining a negative CDC crossmatch



Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

Vienna experience

1 pre-transplant Immunoadsorption for obtaining a negative CDC crossmatch



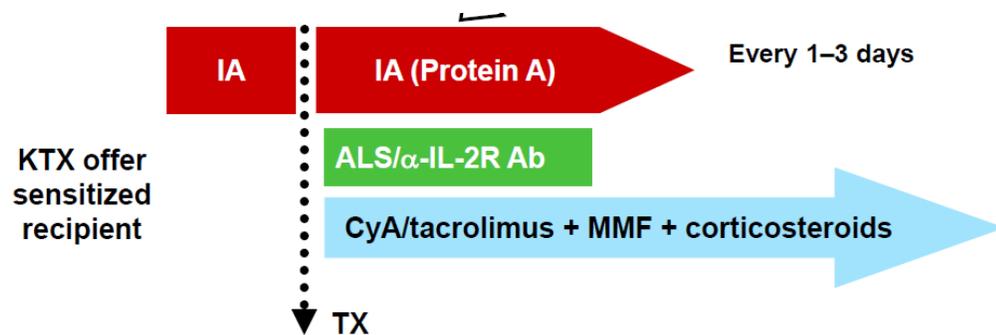
▶ Vienna experience

- CDC-PRA reactivity $\geq 40\%$
- 68 deceased donor renal allograft recipients
 - 21 CDCXM+/DSA+, which could be rendered negative by pretransplant apheresis
 - 30 CDCXM-/DSA+
 - 17 CDCXM-/DSA-
- Median number of DSA: 2 (1-4)
- Median baseline MFI (iDSA)
 - CDC+/DSA+: 3869 (2390-5566)
 - CDC-/DSA+: 2196 (1570-3780)

Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

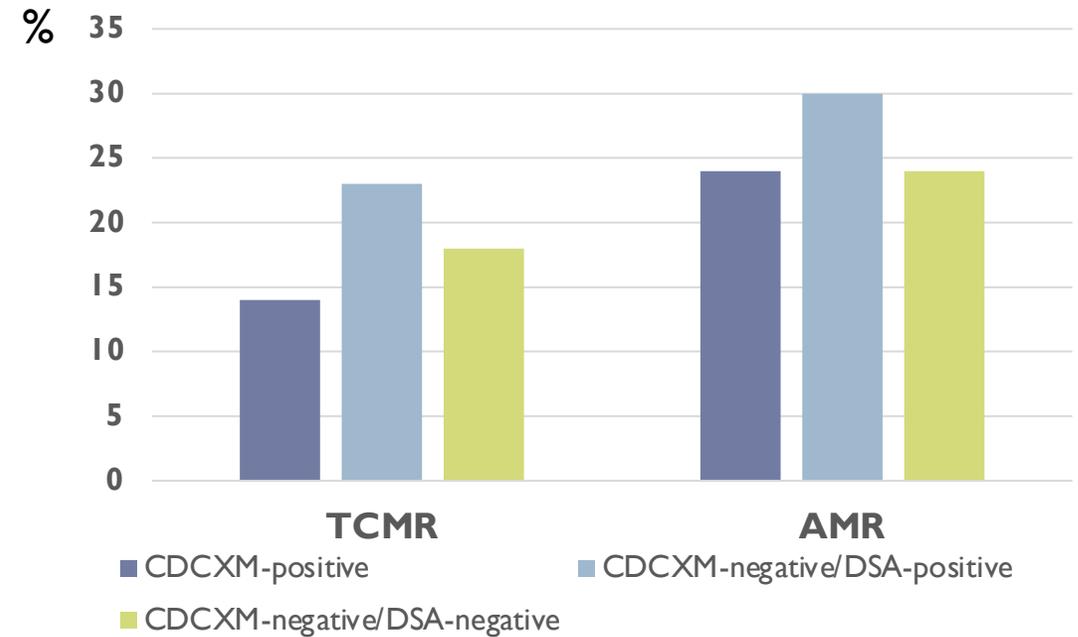
Vienna experience

1 pre-transplant Immunoabsorption for obtaining a negative CDC crossmatch



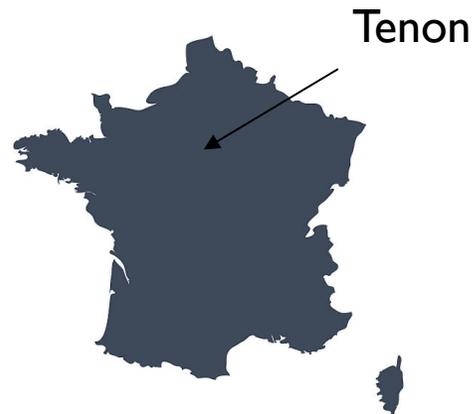
5 years

- overall graft survival 63%
- death-censored graft survival 76%
- patient survival 87%



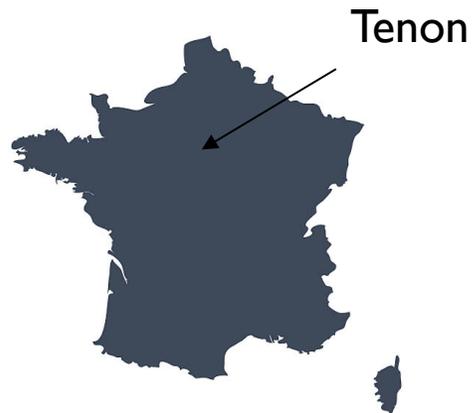
Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

Weekly apheresis sessions combined to dialysis to eliminate or lower HLA antibodies and allow a negative CDC crossmatch



Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

Weekly apheresis sessions combined to dialysis to eliminate or lower HLA antibodies and allow a negative CDC crossmatch



Methods:

▪ 5-year **monocentric retrospective** study

Highly sensitized patients :

- i) incompatible graft ratio > 85%
- ii) favorable anti-HLA antibody dilution /Luminex®
- iii) >5 years on the KT waiting list

Control group matching (age, degree of sensitization, waitlisting year, blood group)

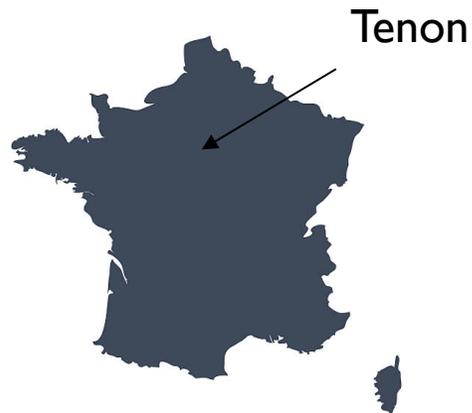
Protocol:

- Prednisone, 20 mg/day
- Tacrolimus 0.2 mg/kg/d
- Mycophenolate mofetil 1 g twice daily



Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

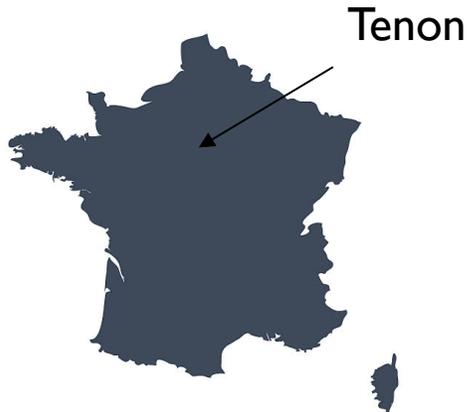
Weekly apheresis sessions combined to dialysis to eliminate or lower HLA antibodies and allow a negative CDC crossmatch



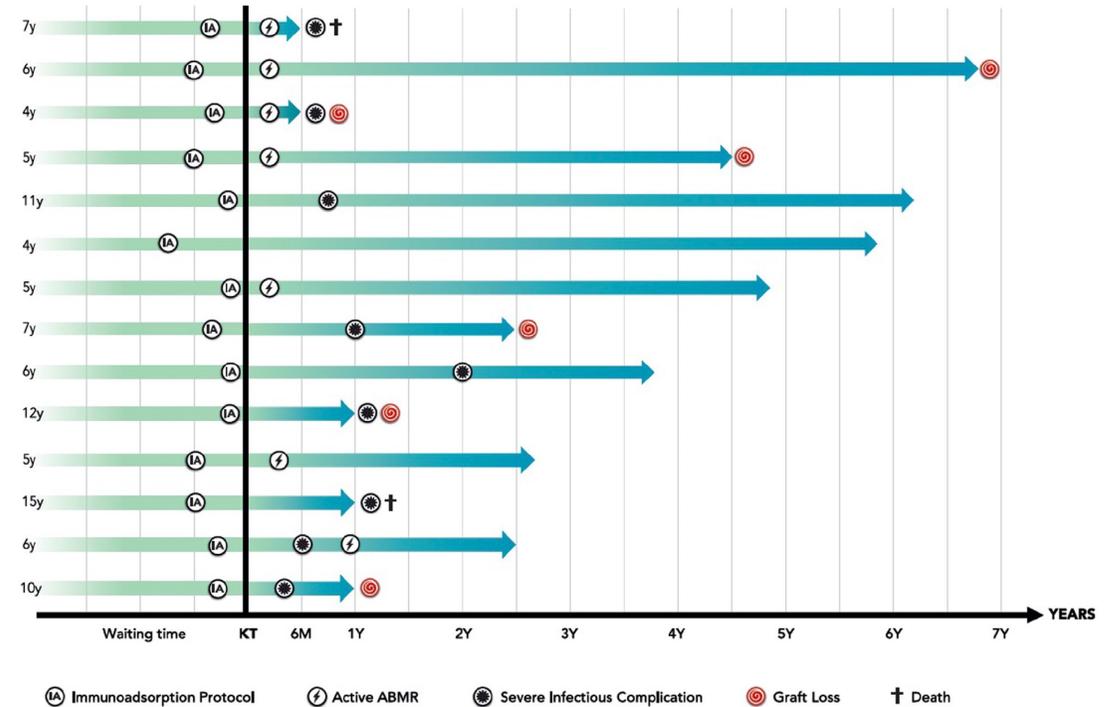
- ▶ n=15
- ▶ The median cumulated **historical DSA MFI** value before transplantation:
 - ▶ **21,222** [12,067–42,095] in class I
 - ▶ **6,157** [1,730–20,455] in class II
- ▶ At the **day of transplantation**,
 - ▶ median DSA number: 3 [1.8–4.3]
 - ▶ sum total MFI of DSA: **7,625** [2,771–10,201]

Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

Weekly apheresis sessions combined to dialysis to eliminate or lower HLA antibodies and allow a negative CDC crossmatch

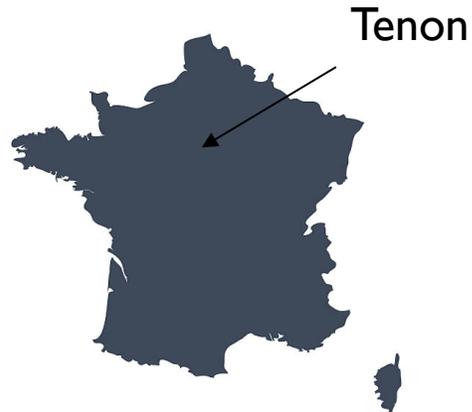


AMR: 7/15 (46.7%)

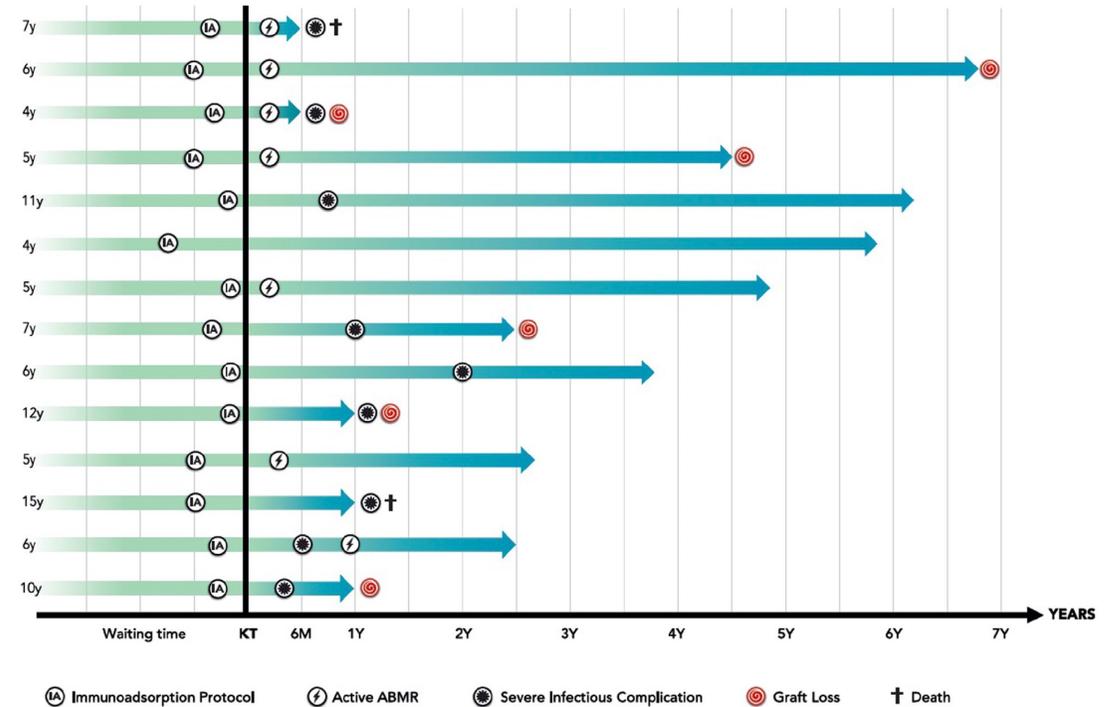


Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

Weekly apheresis sessions combined to dialysis to eliminate or lower HLA antibodies and allow a negative CDC crossmatch

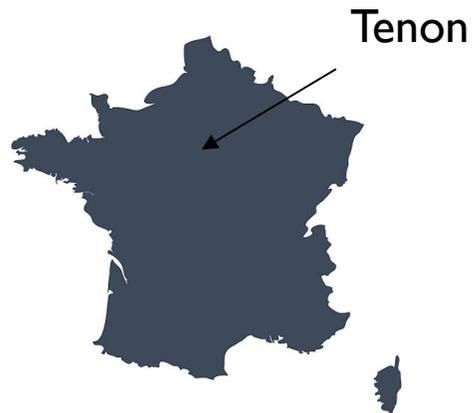


Severe infection: 9/15 (60%)

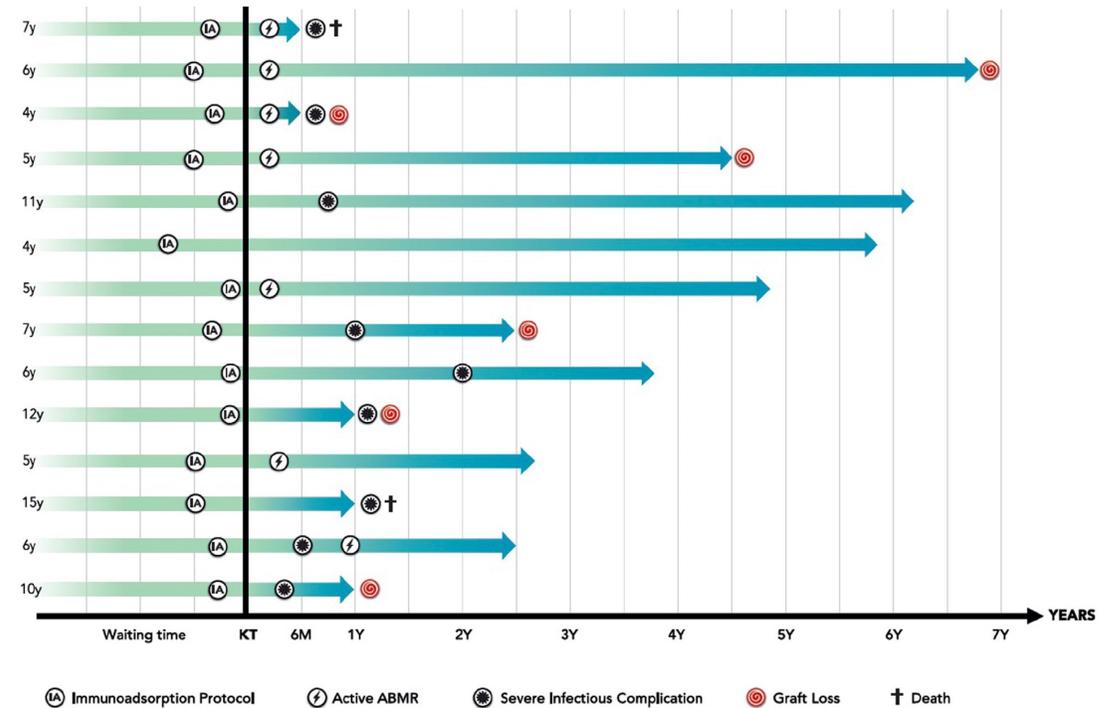


Desensitization protocols before living-donor kidney transplantation

Weekly apheresis sessions combined to dialysis to eliminate or lower HLA antibodies and allow a negative CDC crossmatch



5-years graft loss or death : 7/15 (46.7%)

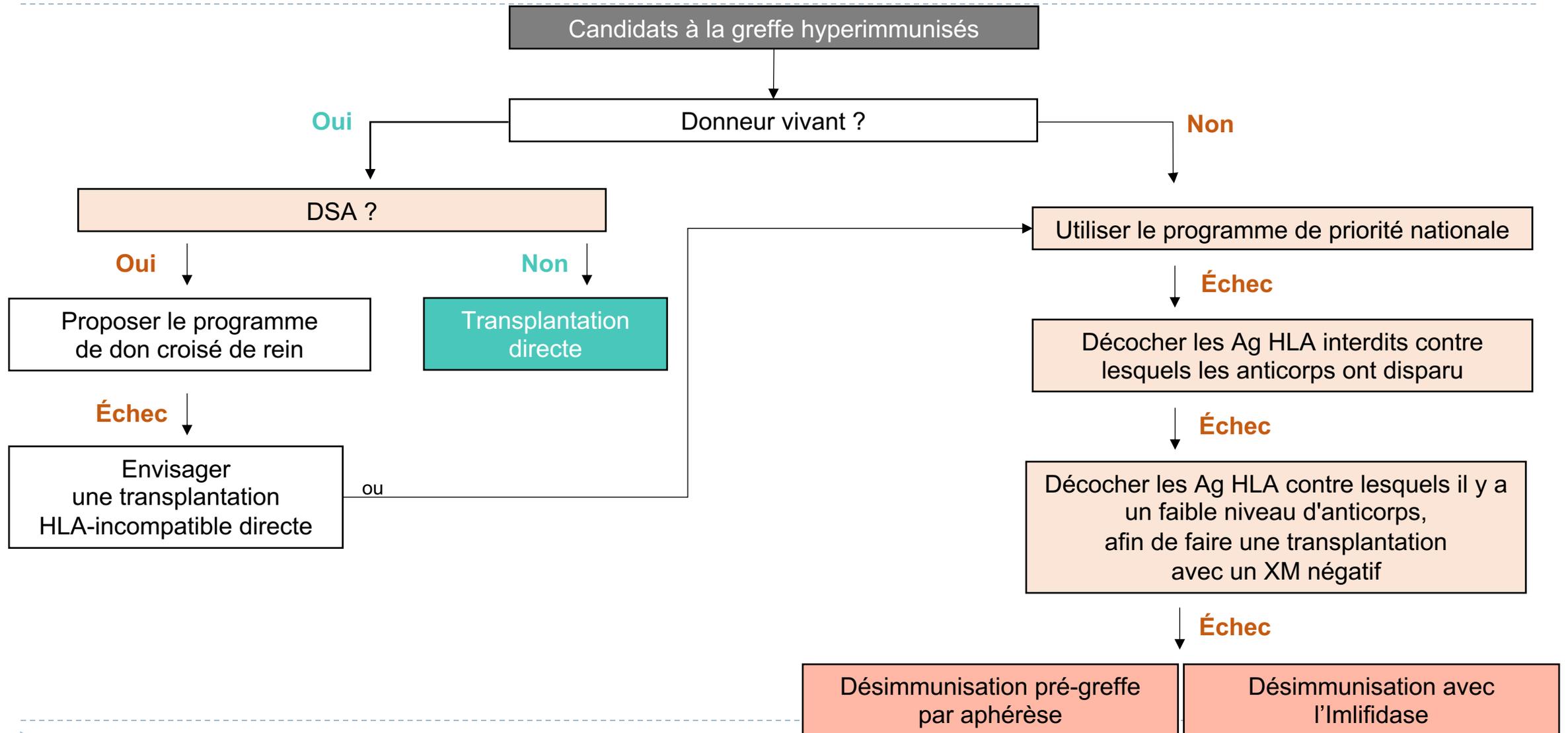


Messages clés

- ▶ Les patients hyperimmunisés : un groupe hétérogène à redéfinir sur la base de leur accès à la transplantation
- ▶ La transplantation après désimmunisation reste à haut risque de rejet avec une survie de renale plus courte
- ▶ La désimmunisation ne doit être envisagée qu'après avoir offert la possibilité aux patients d'être transplantés avec un risque immunologique plus faible

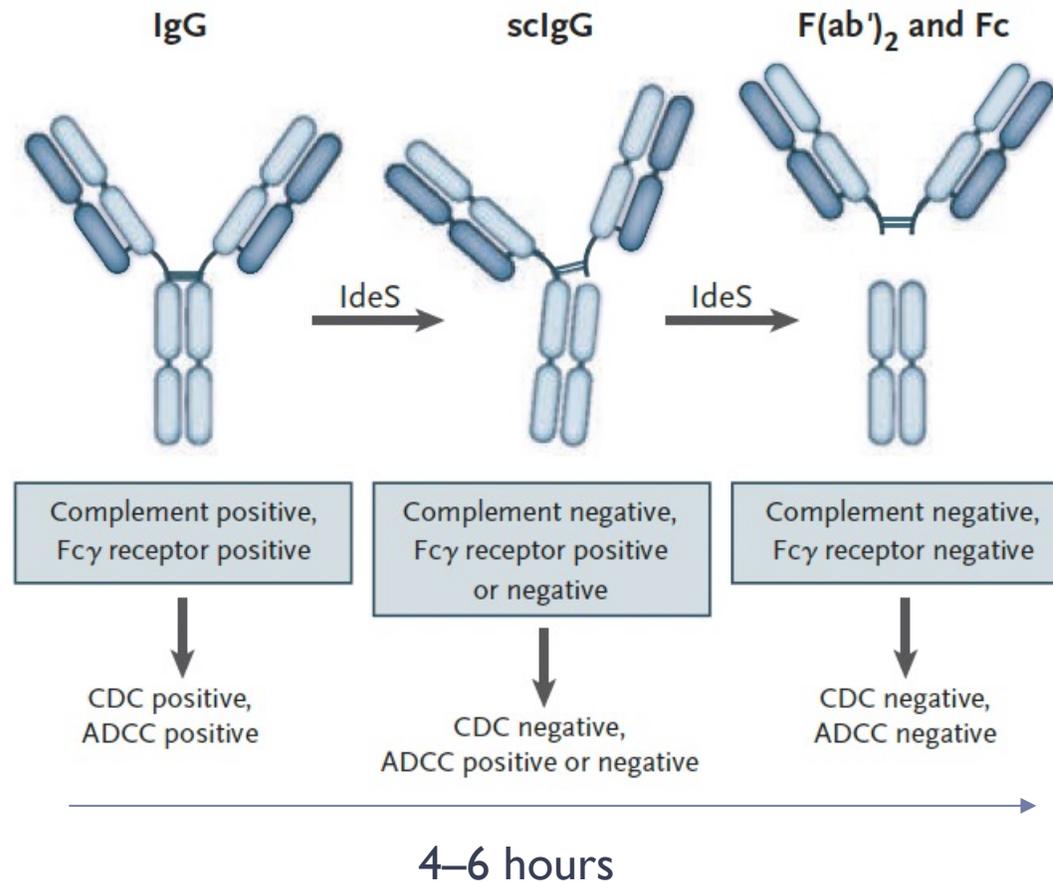


Algorithme des options pour les patients hyperimmunisés



Imlifidase

Recombinant cysteine protease derived from *Streptococcus pyogenes*



Two clinical studies

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation

S.C. Jordan, T. Lorant, J. Choi, C. Kjellman, L. Winstedt, M. Bengtsson, X. Zhang, T. Eich, M. Toyoda, B.-M. Eriksson, S. Ge, A. Peng, S. Järnum, K.J. Wood, T. Lundgren, L. Wennberg, L. Bäckman, E. Larsson, R. Villicana, J. Kahwaji, S. Louie, A. Kang, M. Haas, C. Nast, A. Vo, and G. Tufveson

25 patients

Original Clinical Science—General



OPEN

Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes)

Stanley C. Jordan, MD,¹ Christophe Legendre, MD,² Niraj M. Desai, MD,³ Tomas Lorant, MD,^{4,5} Mats Bengtsson, MD,⁴ Bonnie E. Lonze, MD,⁶ Ashley A. Vo, PharmD,¹ Anna Runström, MSc,⁵ Lena Laxmyr, PhD,⁵ Kristoffer Sjöholm, PhD,⁵ Åsa Schiött, PhD,⁵ Elisabeth Sonesson, PhD,⁵ Kathryn Wood, MD,⁵ Lena Winstedt, PhD,⁵ Christian Kjellman, PhD,⁵ and Robert A. Montgomery, MD⁶

19 patients



Imlifidase: 3 key messages from the phase I/II studies

1. Conversion of baseline positive crossmatch to negative after imlifidase treatment in **89.5% of patients**
2. Antibody-mediated rejection occurs in **39%** of patients transplanted with Imlifidase
3. Three-year graft survival is at **84%** in patients transplanted with Imlifidase



Imlifidase :

▶ **Autorisations:**

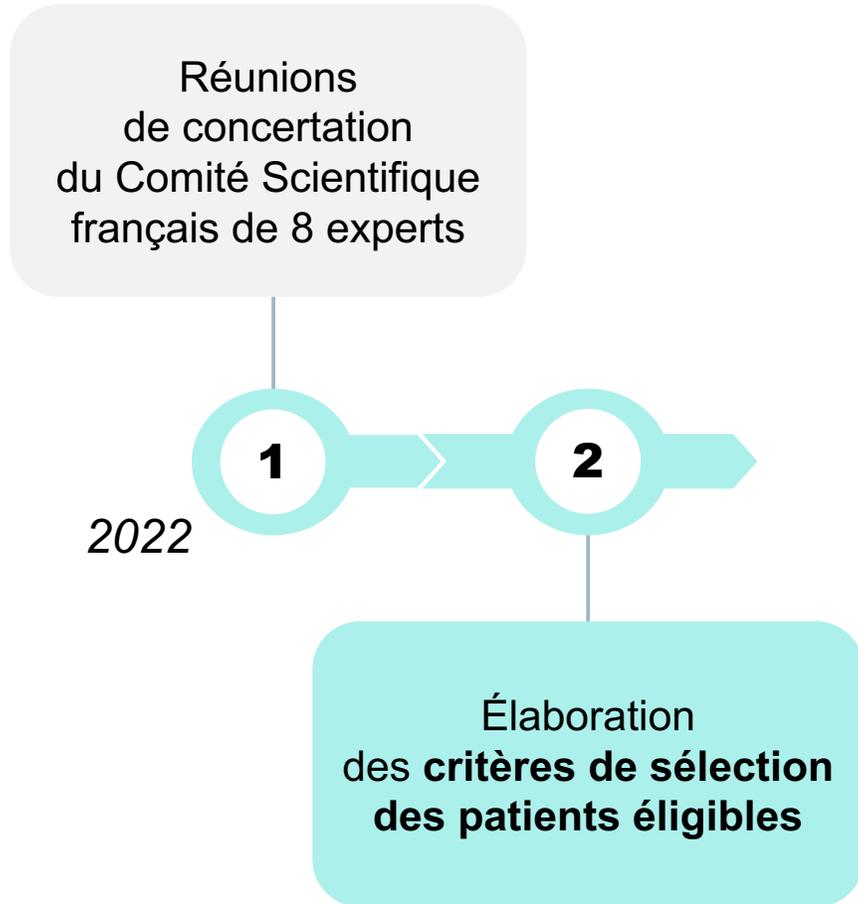
- ▶ 2020: autorisation conditionnelle de mise sur le marché **en Europe**
- ▶ 22/02/2022: Accès précoce post-AMM (AP2) **en France**

▶ **Indication retenue dans le cadre de l'accès précoce**

- ▶ Traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles.



Recommandations françaises d'utilisation d'une enzyme de désimmunisation : processus



Critères de sélection des patients

Patients éligibles pour ce traitement

- TGI \geq 98%
- Âge \leq 65 ans
- Durée d'attente \geq 3 ans
- Nombre de transplantations précédentes : 0 à 2 (RCP si plus de 2)
- Biopsie du greffon à faible risque de complication
- Information du patient

Profil de l'équipe de transplantation

- Accès à la plasmaphérèse 7 jours sur 7



Décochage des anticorps anti-HLA

Autoriser uniquement les antigènes HLA cibles d'anticorps dont la MFI ne dépasse pas 5000 après dilution au 1/10

Chronologie

Critères de sélection des patients

Patients éligibles pour ce traitement

- TGI \geq 98%
- Âge \leq 65 ans
- Durée d'attente \geq 3 ans
- Nombre de transplantations précédentes : 0 à 2 (RCP si plus de 2)
- Biopsie du greffon à faible risque de complication
- Information du patient

Profil de l'équipe de transplantation

- Accès à la plasmaphérèse 7 jours sur 7



Décochage des anticorps anti-HLA

Autoriser uniquement les antigènes HLA cibles d'anticorps dont la MFI ne dépasse pas 5000 après dilution au 1/10

Proposition d'organe

Profil du donneur

- Éviter les donneurs trop âgés

DSA

- MFI du DSA immunodominant A, B, DRB1, DQB1 $>$ 6000, à l'exception de Cw et DP

Crossmatch virtuel positif

pré-désimmunisation sur sérum récent

(Pas de crossmatch cellulaire)



Enzyme de désimmunisation

Chronologie

Critères de sélection des patients

Patients éligibles pour ce traitement

- TGI $\geq 98\%$
- Âge ≤ 65 ans
- Durée d'attente ≥ 3 ans
- Nombre de transplantations précédentes : 0 à 2 (RCP si plus de 2)
- Biopsie du greffon à faible risque de complication
- Information du patient

Profil de l'équipe de transplantation

- Accès à la plasmaphérèse 7 jours sur 7



Décochage des anticorps anti-HLA

Autoriser uniquement les antigènes HLA cibles d'anticorps dont la MFI ne dépasse pas 5000 après dilution au 1/10

Proposition d'organe

Profil du donneur

- Éviter les donneurs trop âgés

DSA

- MFI du DSA immunodominant A, B, DRB1, DQB1 > 6000 , à l'exception de Cw et DP

Crossmatch virtuel positif pré-désimmunisation sur sérum récent
(Pas de crossmatch cellulaire)



Enzyme de désimmunisation

4 à 6 heures post désimmunisation

Crossmatchs cellulaires

- Crossmatch en lymphocytotoxicité négatif post-désimmunisation
Obligatoire pour autoriser la transplantation
- Crossmatch en cytométrie en flux prospectif ou a posteriori sur sérum récent, du jour, pré et post-désimmunisation
Obligatoire pour la stratification du risque humoral



Transplantation



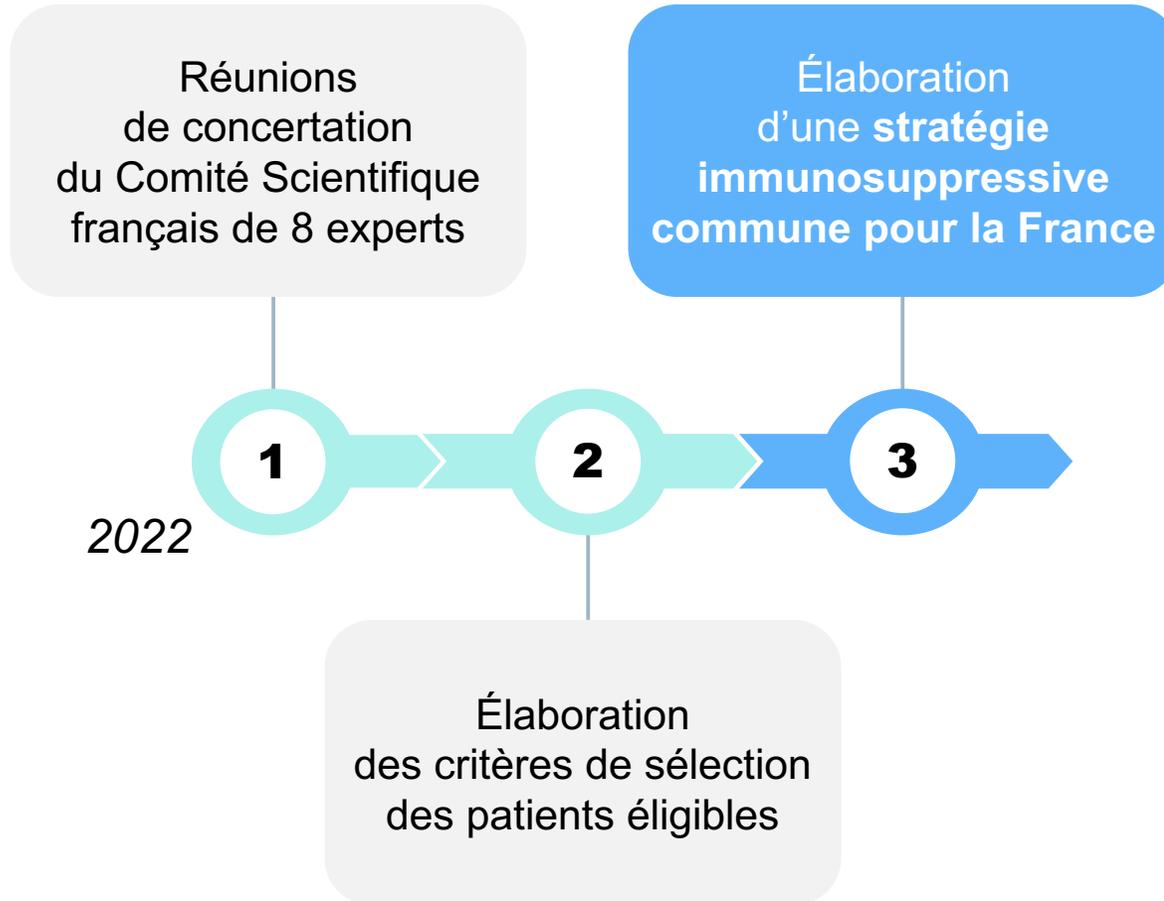
Chronologie

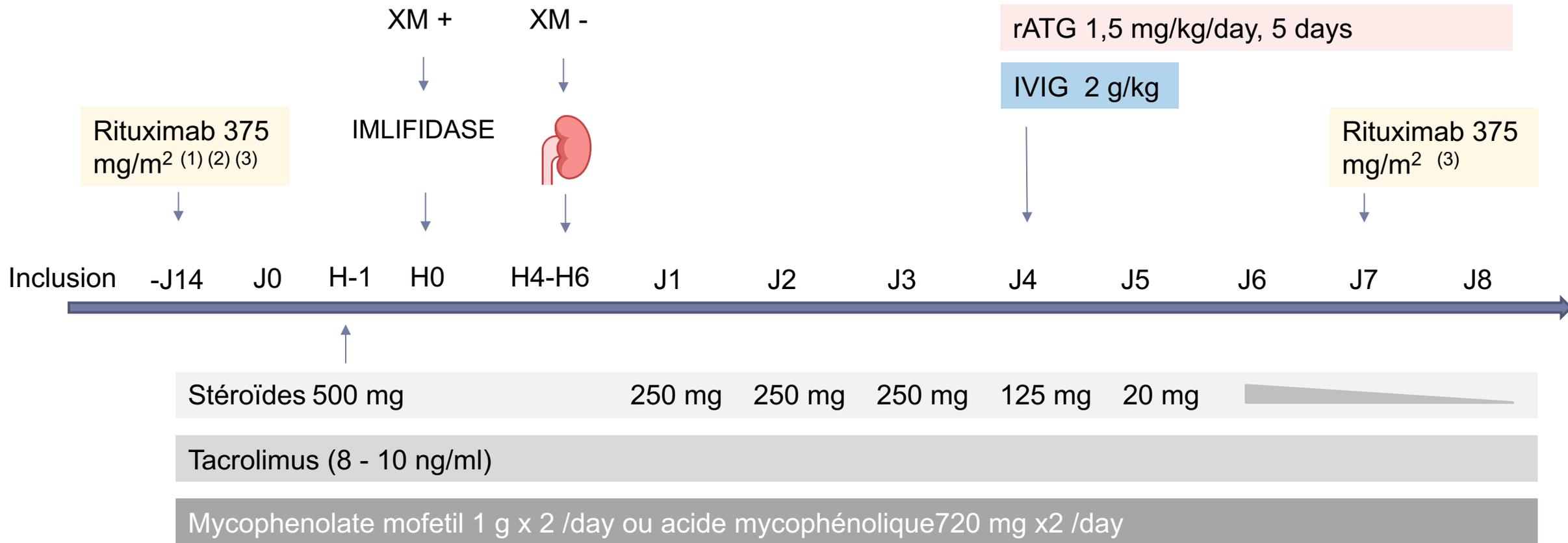
Recommandations françaises d'utilisation d'une enzyme de désimmunisation : processus

Groupe de travail SFT/SFNDDT/SFHI



Société Francophone
d'Histocompatibilité
et d'Immunogénétique





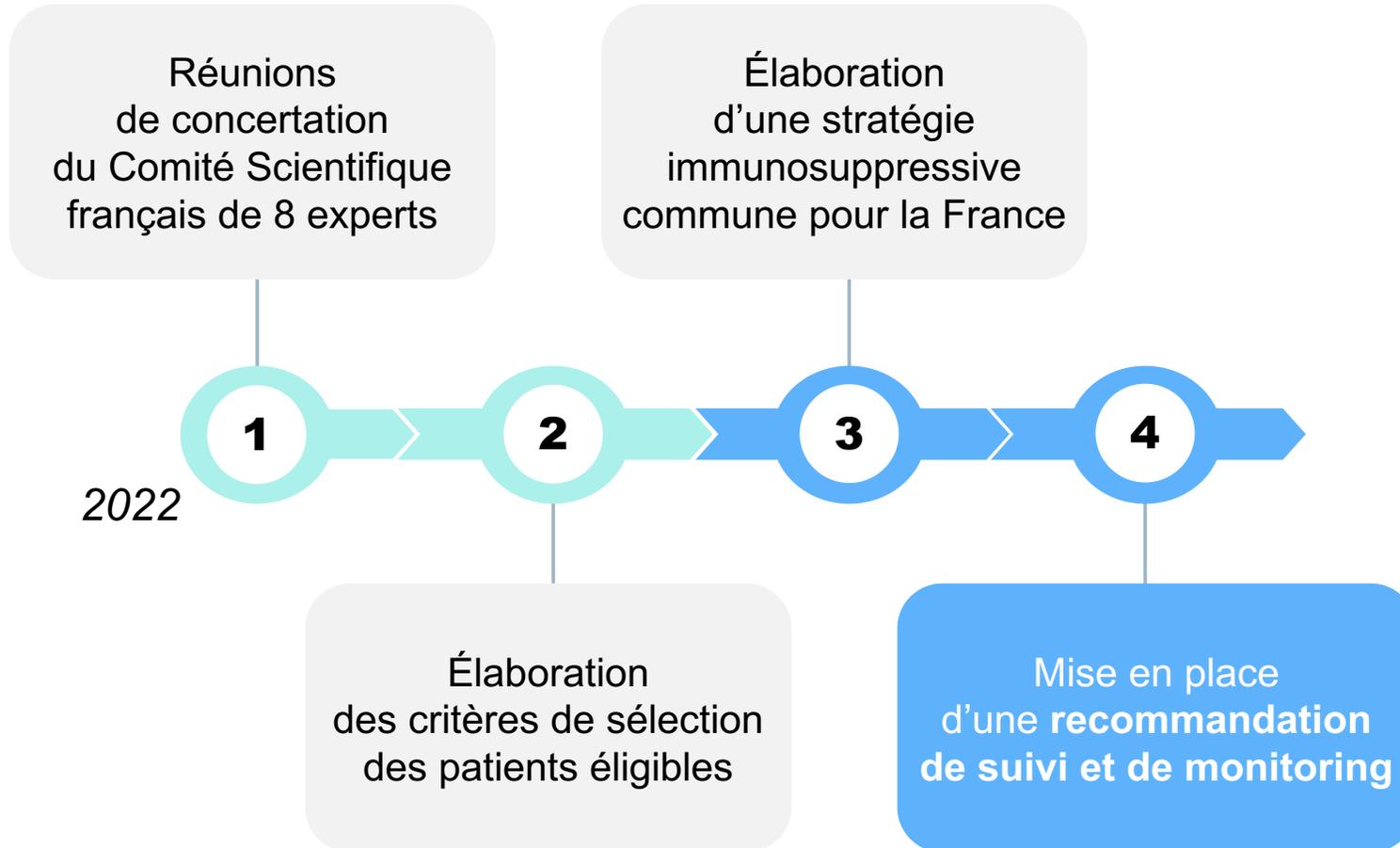
- (1) Une injection de Rituximab avant la transplantation peut être proposée au moins deux semaines avant la transplantation (-D14)
 (2) L'injection pré-greffe nécessite un crossmatch avec un anticorps anti-rituximab
 (3) Cette indication n'est pas validée par l'AMM des médicaments contenant du rituximab

Recommandations françaises d'utilisation d'une enzyme de désimmunisation : processus

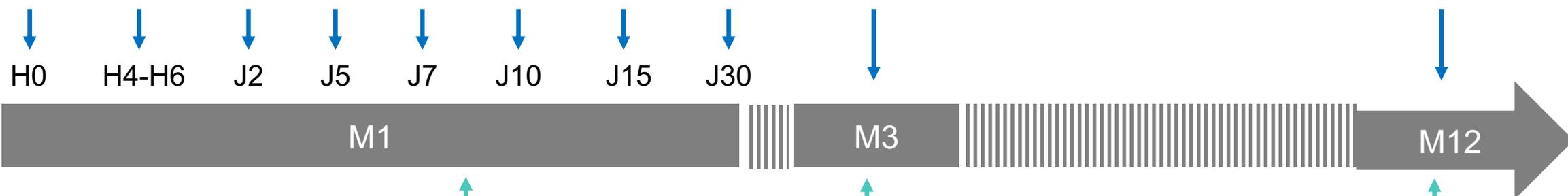
Groupe de travail SFT/SFNDDT/SFHI



Société Francophone
d'Histocompatibilité
et d'Immunogénétique



Recherche des DSA (avec la technique 'single antigen')



Biopsies rénales protocolaires
(détection des rejets humoraux infracliniques)

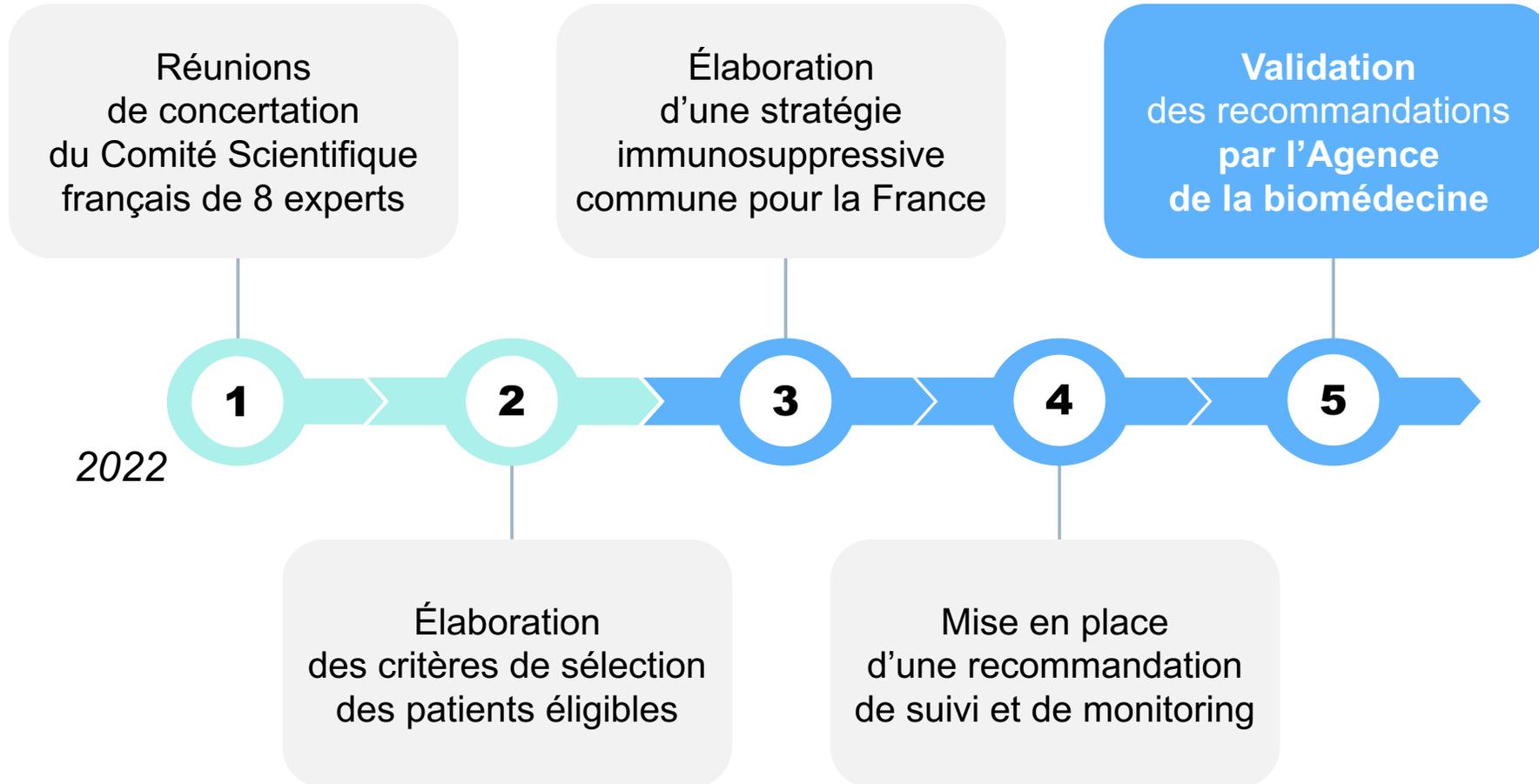


Recommandations françaises d'utilisation d'une enzyme de désimmunisation : processus

Groupe de travail SFT/SFNDDT/SFHI



Société Francophone
d'Histocompatibilité
et d'Immunogénétique

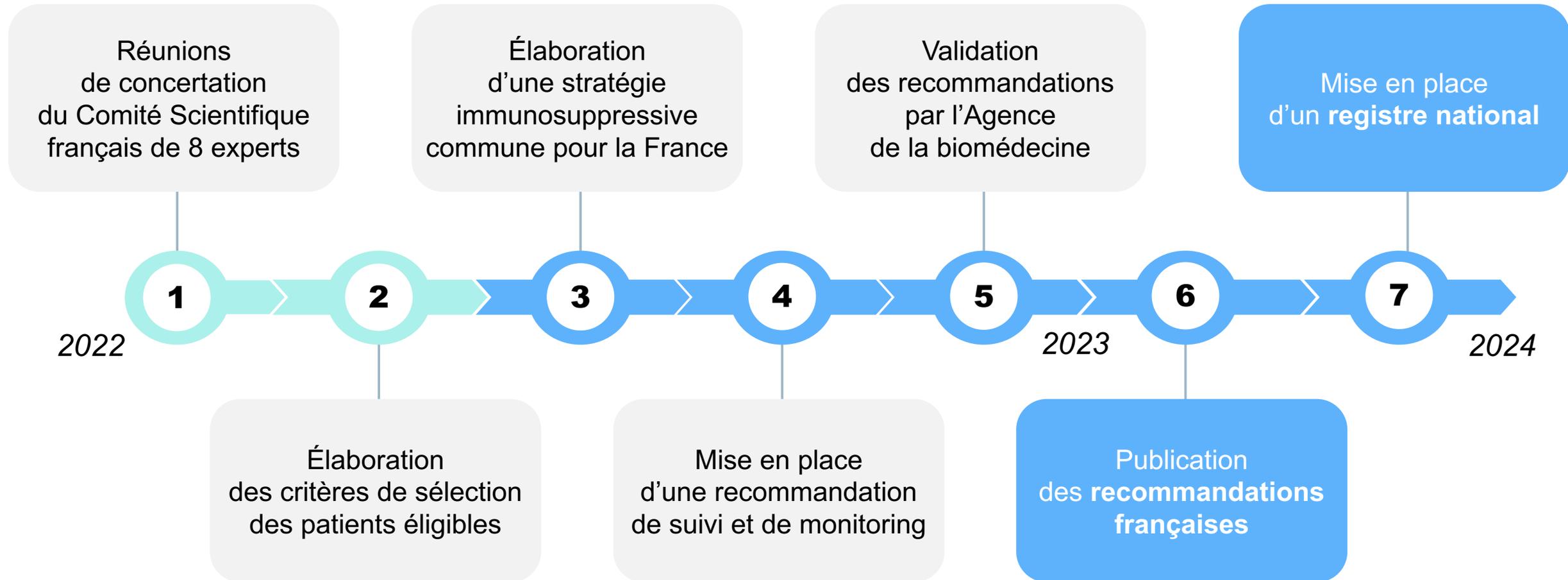


Recommandations françaises d'utilisation d'une enzyme de désimmunisation : processus

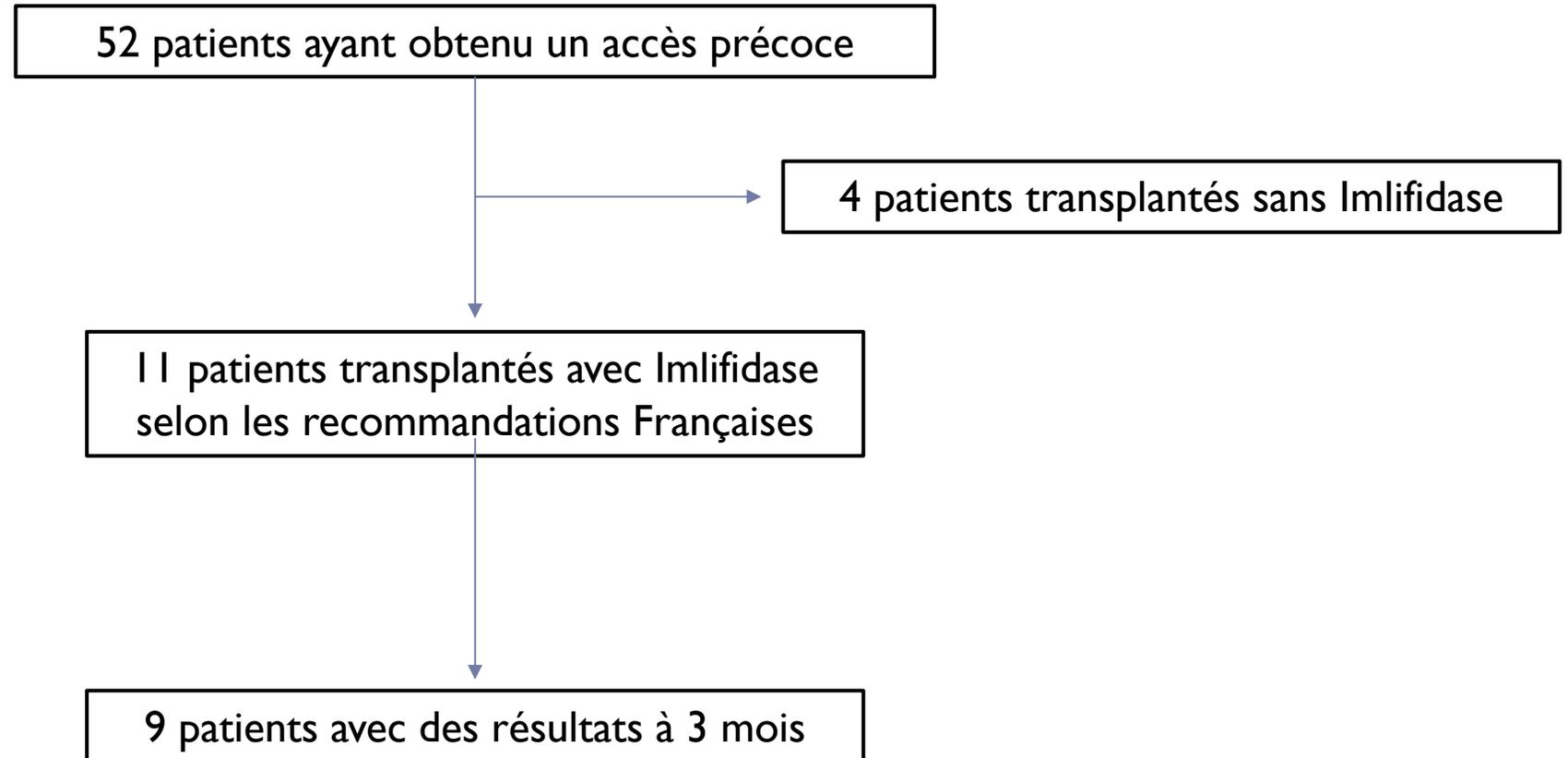
Groupe de travail SFT/SFNDDT/SFHI



Société Francophone
d'Histocompatibilité
et d'Immunogénétique



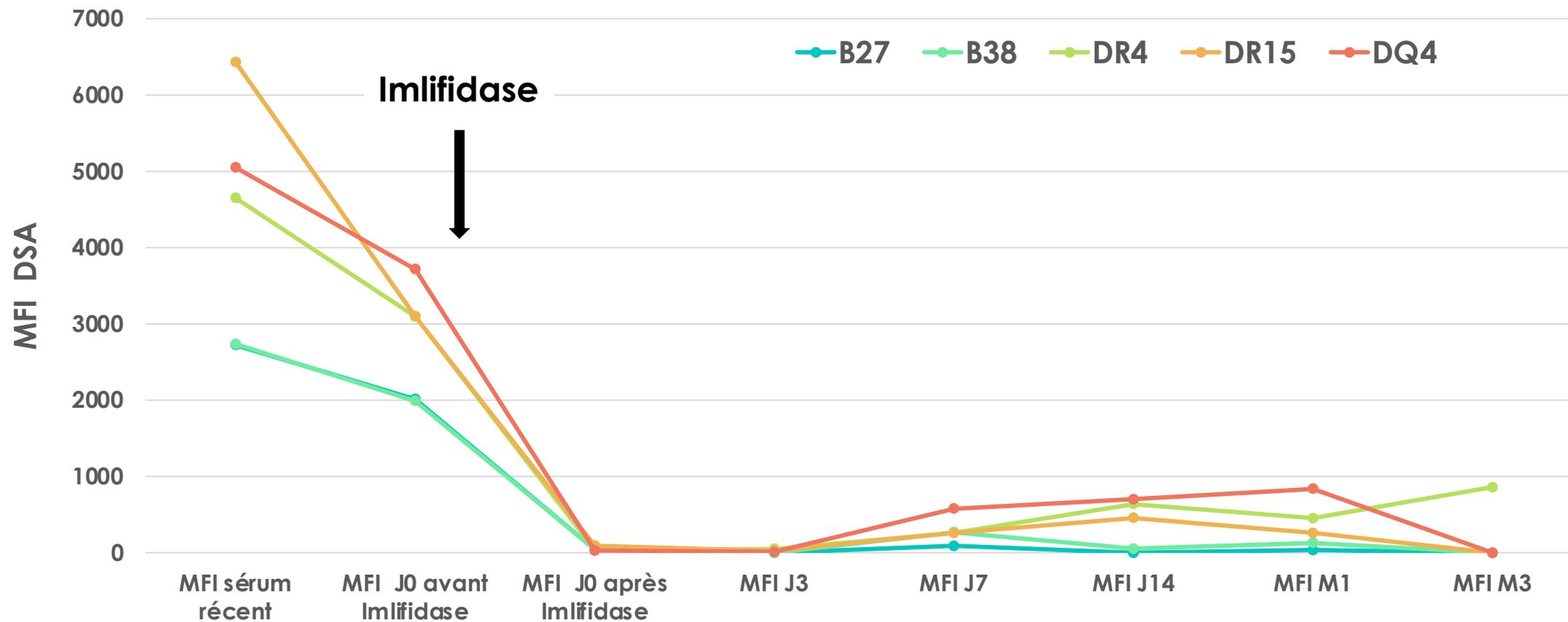
Etat du registre Français Imlifidase au 3/11/2023



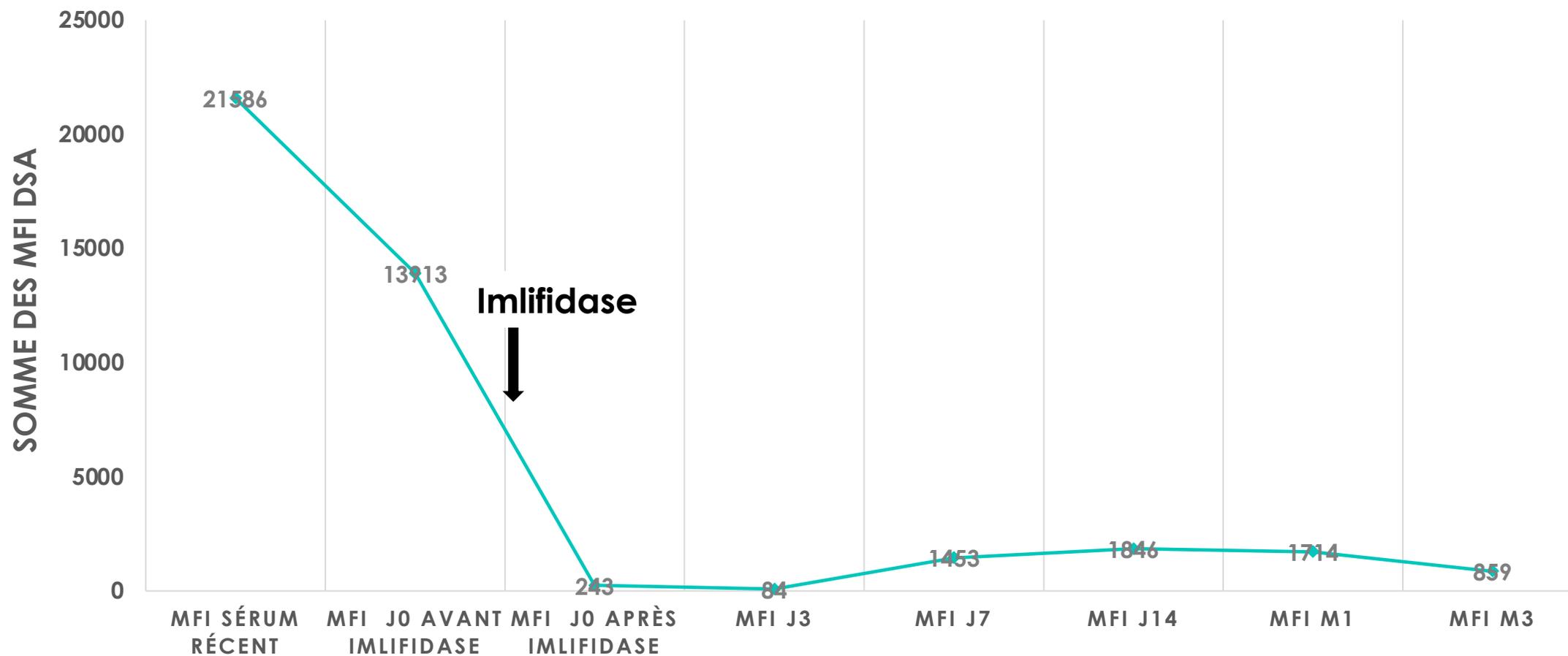
Cas clinique n°1

- > Mme L., âgée de 60 ans
- > Syndrome d'Alport
- > Durée de dialyse: 10 ans
- > Immunisation:
 - 1ère greffe rénale
 - Grossesse
 - Transfusion
- > TGI recent: 100%
- > TGI après décochage: 54%
- > Accès précoce obtenu en avril 2023, transplantation en Juin 2023

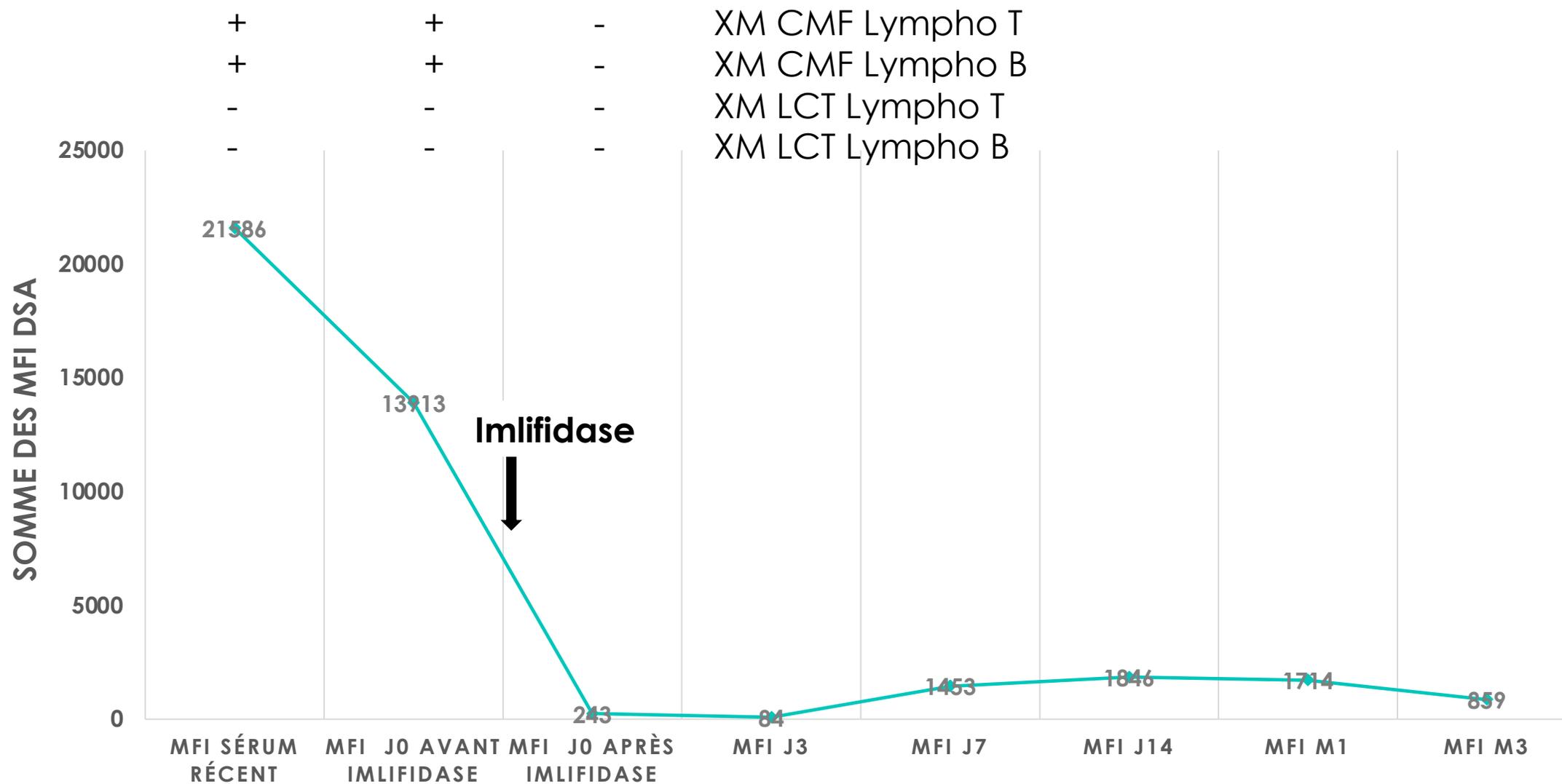
Evolution des DSA



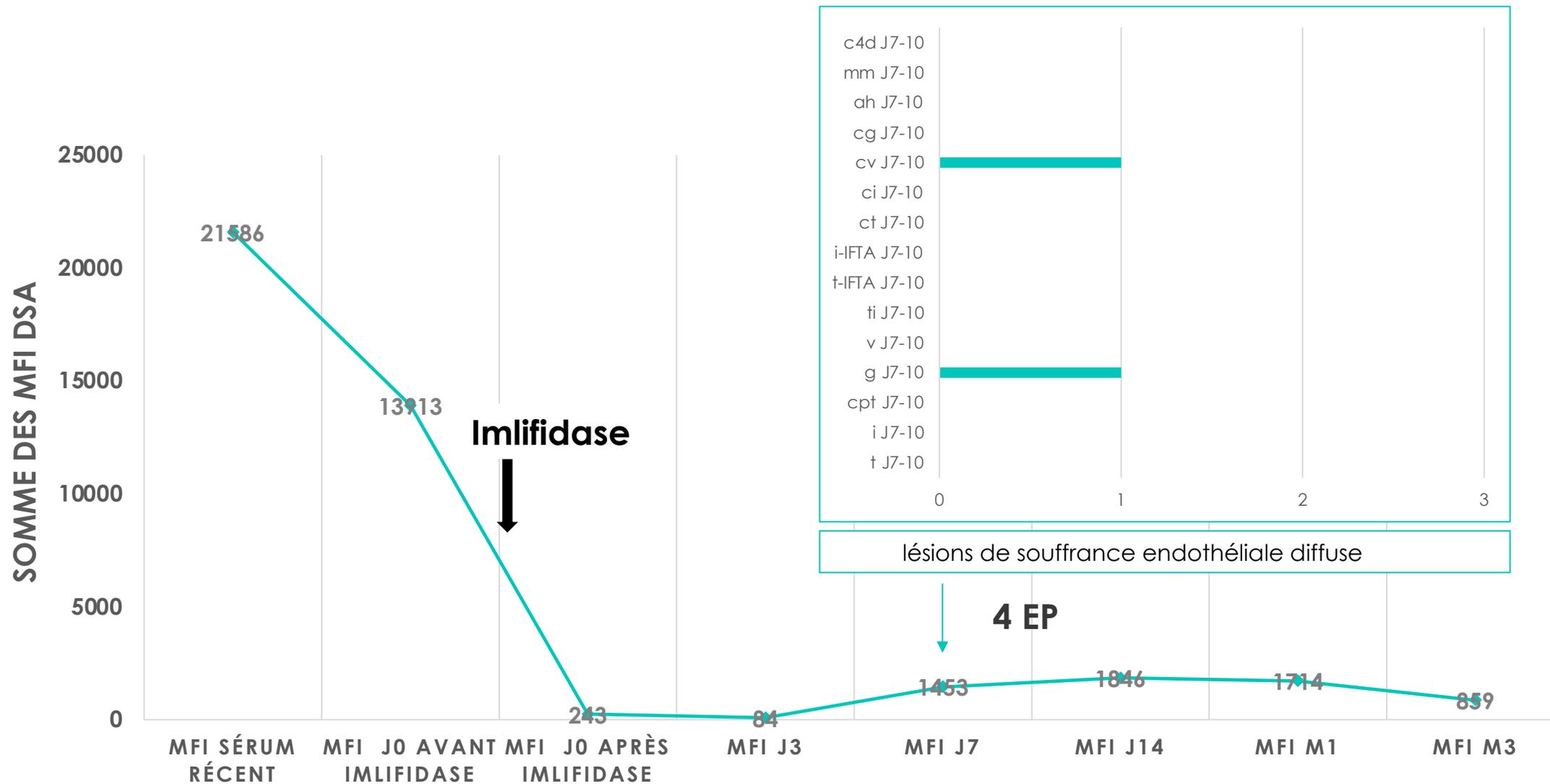
Evolution des DSA



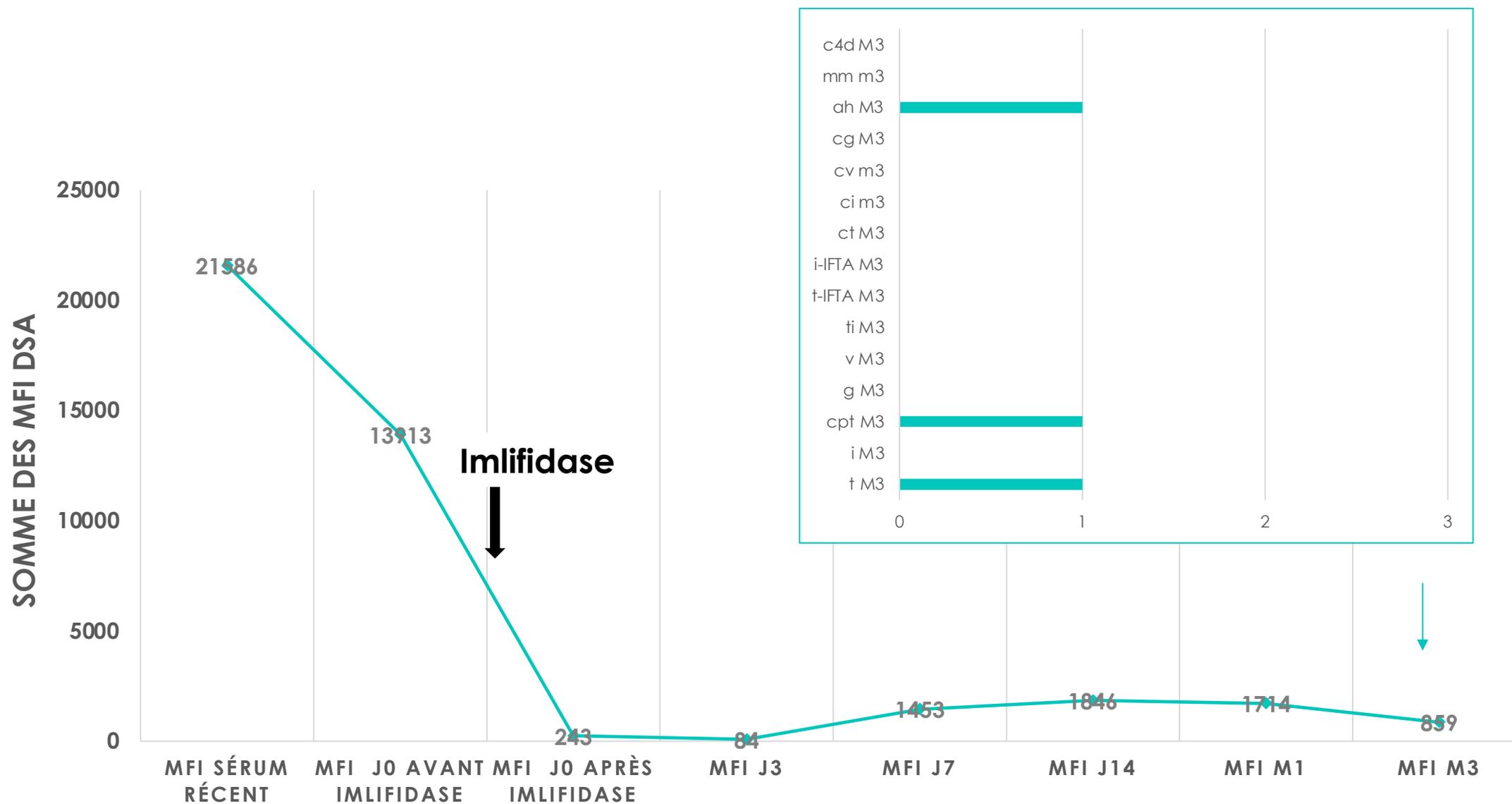
Evolution des DSA



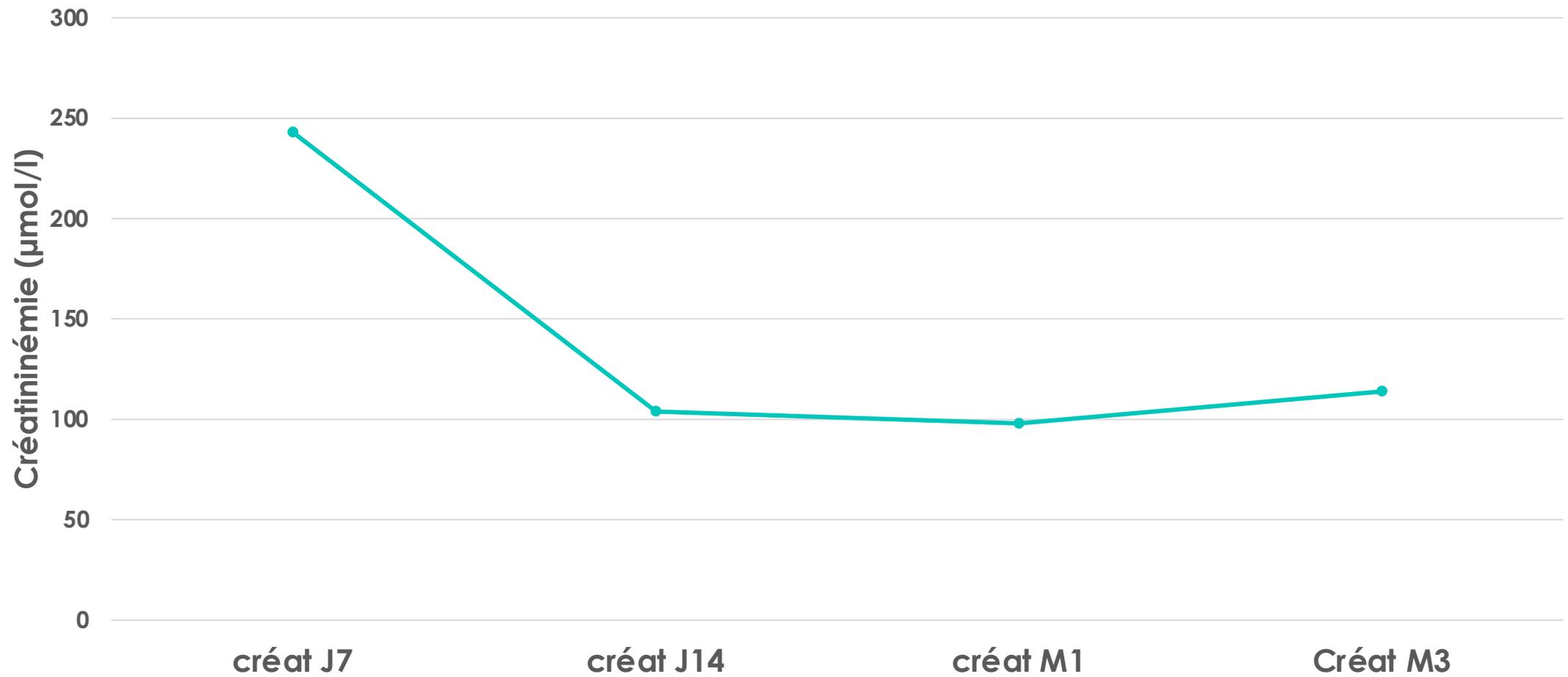
Evolution des DSA



Evolution des DSA



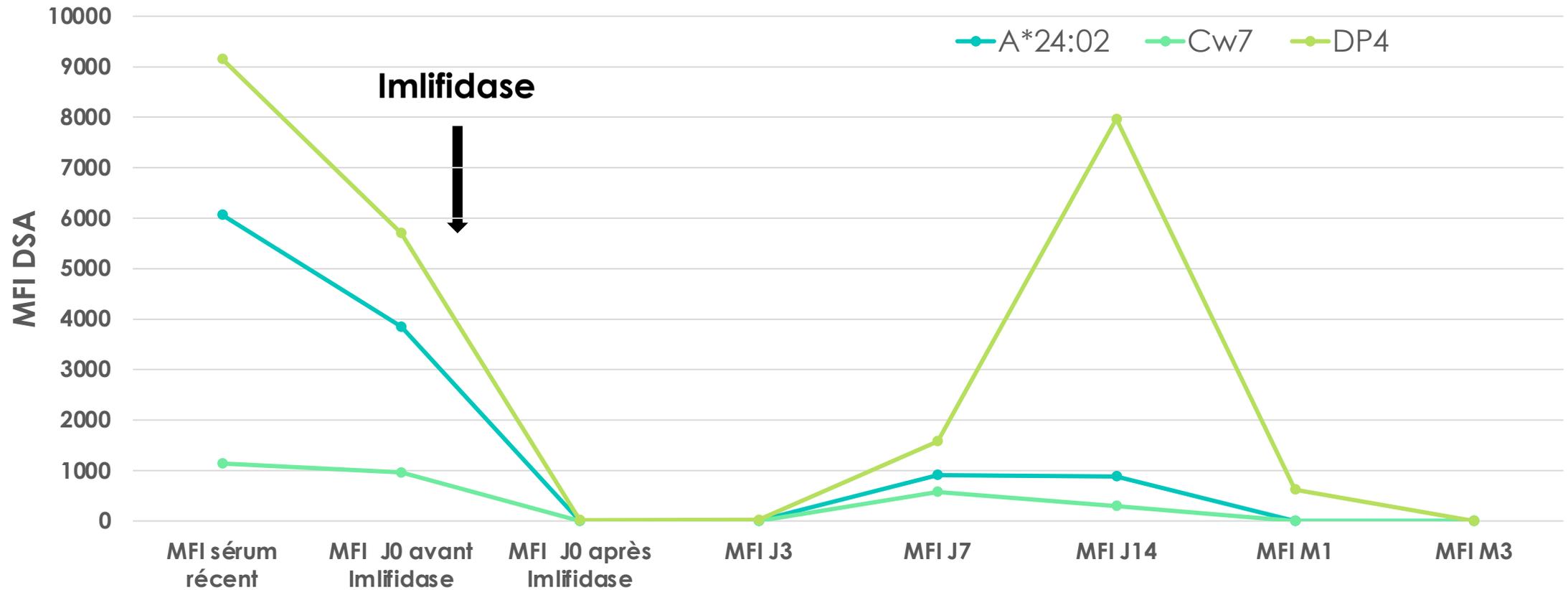
Evolution de la fonction rénale



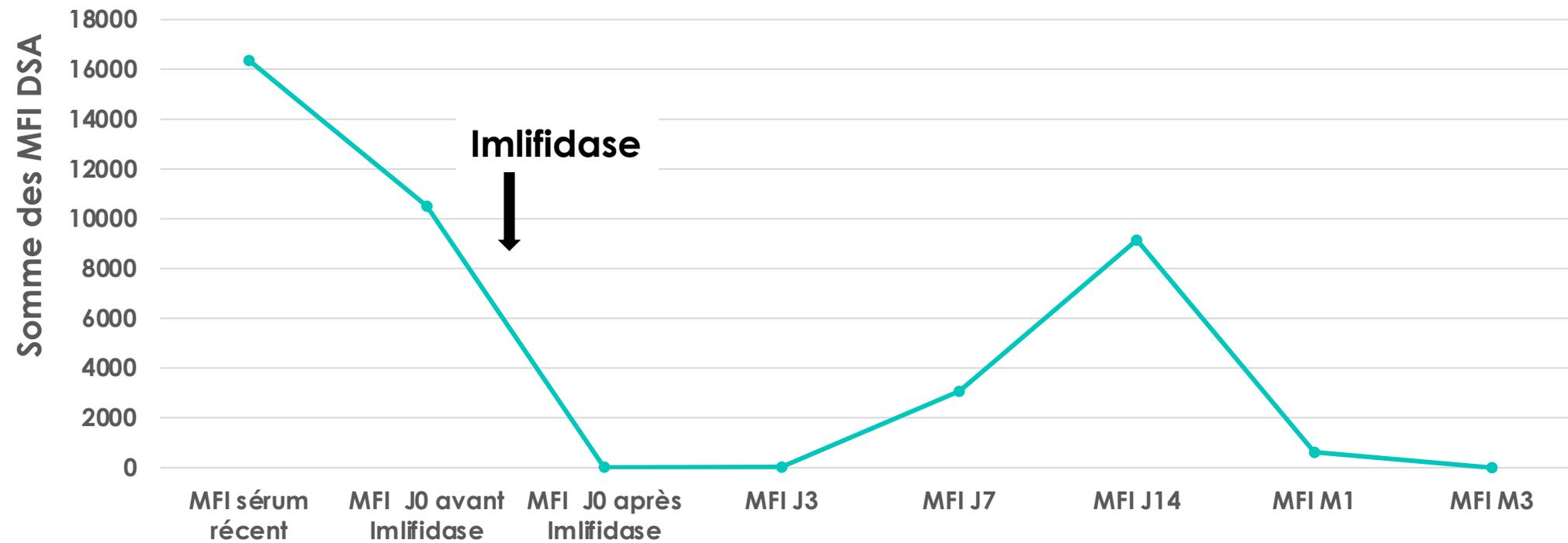
Cas clinique n°2

- > Mr M., âgé de 59 ans
- > Glomérulonéphrite post-infectieuse
- > Durée de dialyse: 7 ans
- > Immunisation:
 - 1ère greffe rénale
 - Transfusion
- > TGI recent: 99%
- > TGI après décochage: 67%
- > Accès précoce obtenu en mars 2023, transplantation en Juillet 2023

Evolution des DSA

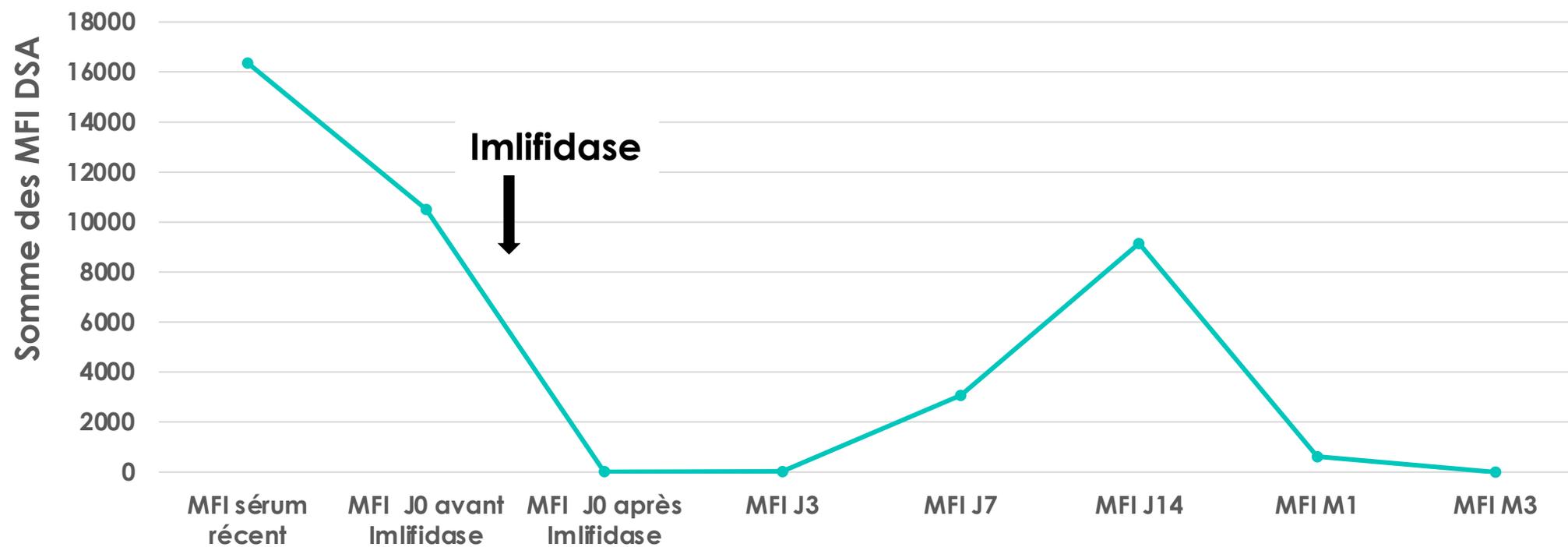


Evolution des DSA

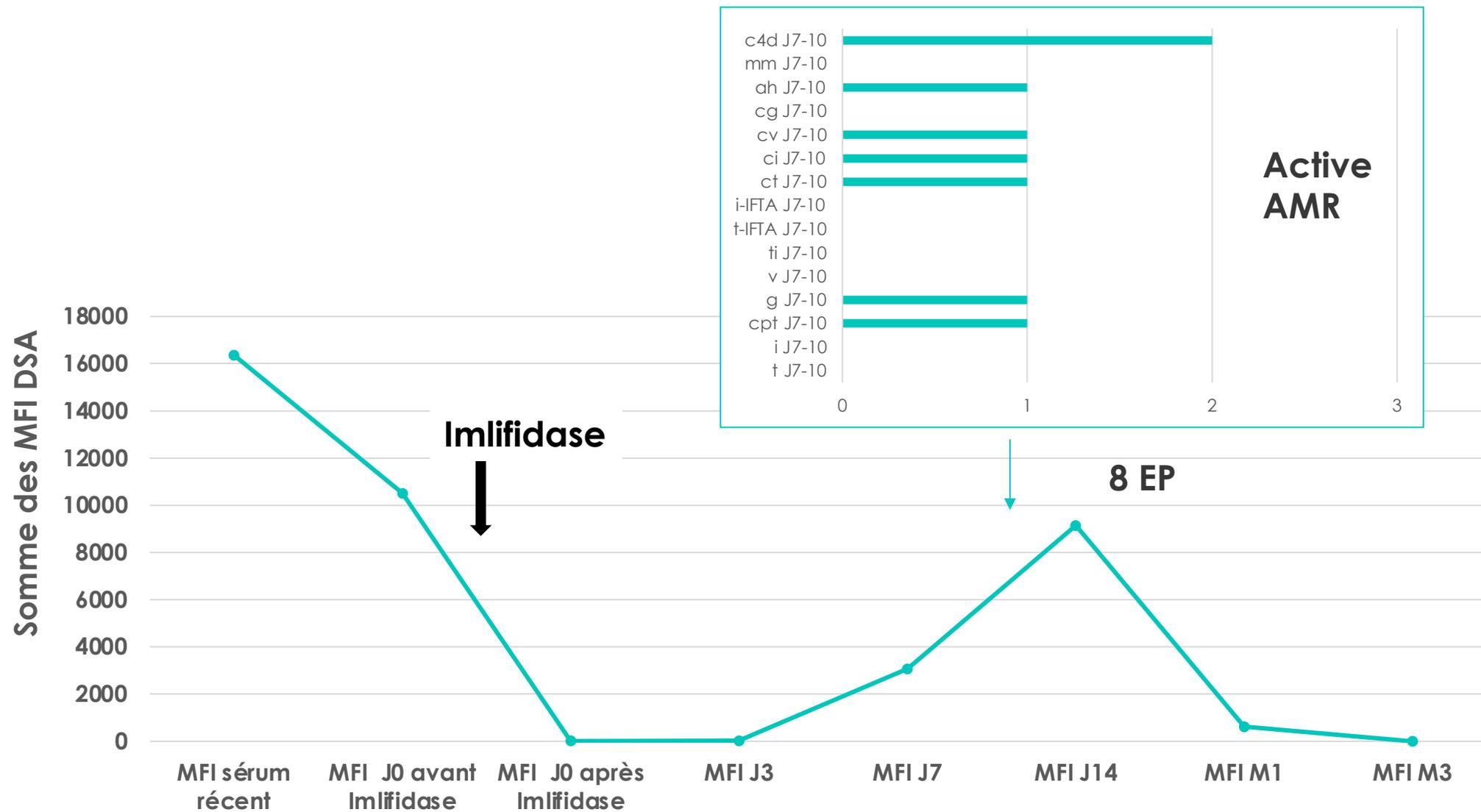


Evolution des DSA

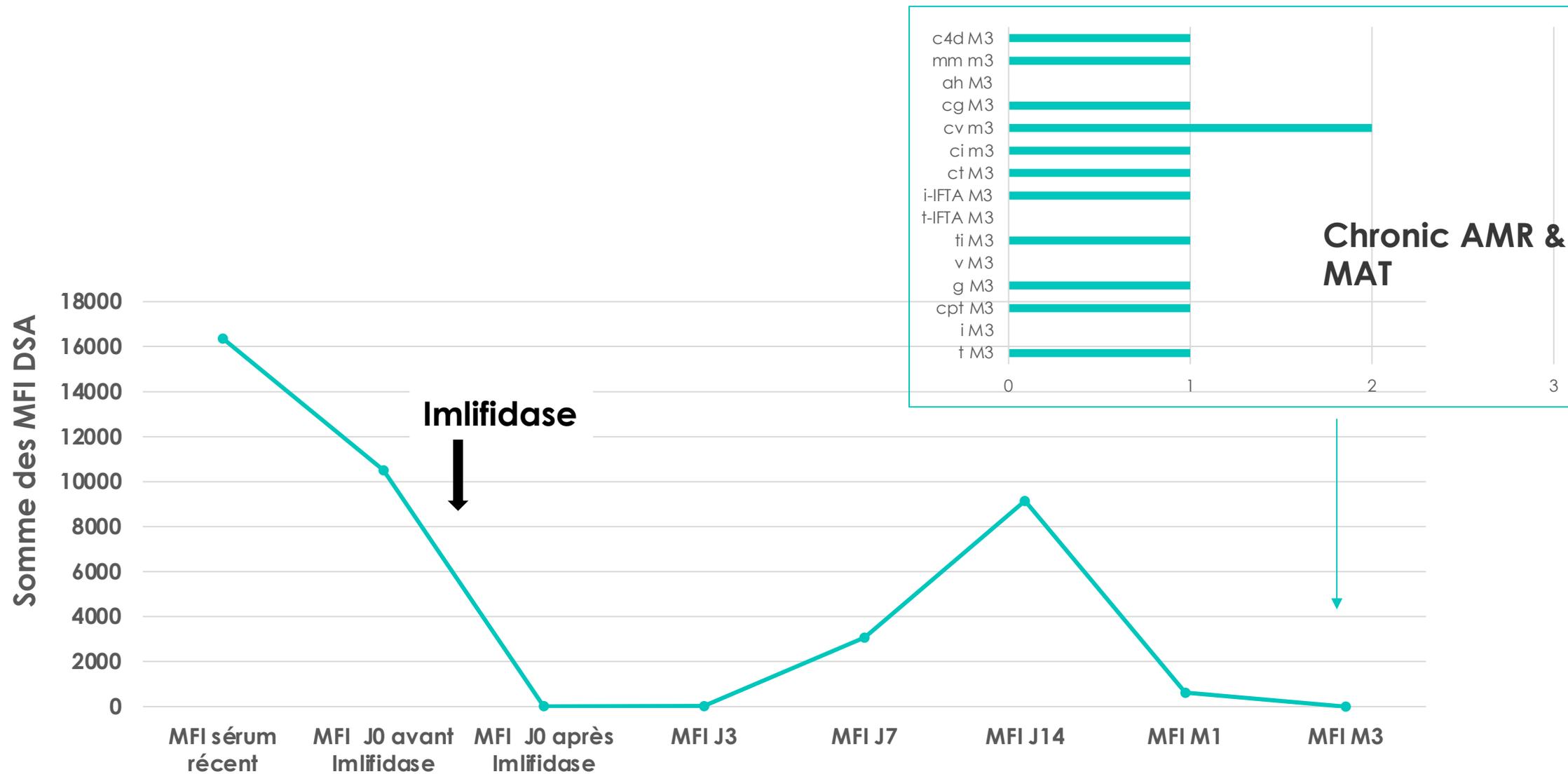
+	+	-	XM CMF Lympho T
+	+	-	XM CMF Lympho B
-	-	-	XM LCT Lympho T
-	-	-	XM LCT Lympho B



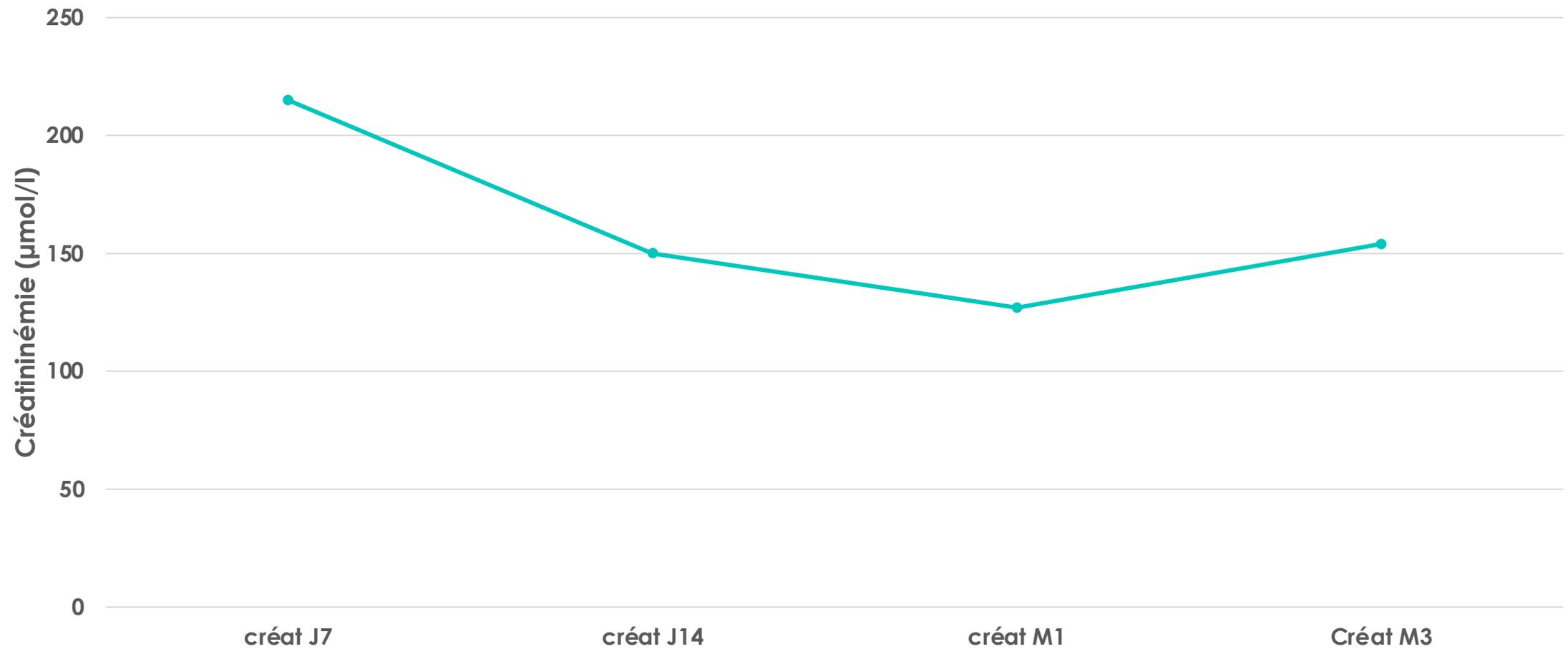
Evolution des DSA



Evolution des DSA



Evolution de la fonction rénale



Messages clés

- ▶ Les patients hyperimmunisés : un groupe hétérogène à redéfinir sur la base de leur accès à la transplantation
- ▶ La transplantation après désimmunisation reste à haut risque de rejet avec une survie de renale plus courte
- ▶ La désimmunisation ne doit être envisagée qu'après avoir offert la possibilité aux patients d'être transplantés avec un risque immunologique plus faible
- ▶ L'Imlifidase
 - ▶ Remplace les stratégies à base d'aphérèses utilisées chez les patients en attente d'un donneur décédé.
 - ▶ **Prévient le rejet hyper aigu**
 - ▶ **Ne prévient pas** le rejet humoral actif puis chronique chez certains patients
 - ▶ Usage encadré par des recommandations Françaises et la mise en place d'une RCP sous l'égide de la SFT/DFNDT/SHI (Janvier 2024)

Remerciements

Groupe de travail SFT/SFNDT/SFHI



- ▶ Dr Lucile AMROUCHE, Hôpital Necker, Paris
- ▶ Pr Dany ANGLICHEAU, Hôpital Necker, Paris
- ▶ Dr Dominique BERTRAND, Hôpital de Bois-Guillaume, Rouen
- ▶ Pr Gilles BLANCHO, Hôpital Hôtel Dieu, Nantes
- ▶ Pr Sophie CAILLARD, Hôpital Civil, Strasbourg
- ▶ Pr Lionel COUZI, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
- ▶ Dr Marine FREIST, Centre Hospitalier Émile Roux, Le Puy-En-Velay
- ▶ Dr Gwendaline GUIDICELLI, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
- ▶ Pr Nassim KAMAR, Hôpital Rangueil, Toulouse
- ▶ Dr Alice KOENIG, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
- ▶ Pr Carmen LEFAUCHEUR, Hôpital Saint-Louis, Paris
- ▶ Dr Paolo MALVEZZI, Hôpital de Grenoble, Grenoble
- ▶ Pr Christophe MARIAT, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne
- ▶ Pr Emmanuel MORELON, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
- ▶ Dr Johann NOBLE, Hôpital de Grenoble, Grenoble
- ▶ Pr Jean-Luc TAUPIN, Hôpital Saint-Louis, Paris
- ▶ Pr Olivier THAUNAT, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
- ▶ Pr Antoine THIERRY, Hôpital de Poitiers, Poitiers
- ▶ Pr Julien ZUBER, Hôpital Necker, Paris



Selection of Imlifidase eligible patients at the Bordeaux Hospital Flowchart

1- Clean up waiting list :

- delisting unacceptable HLA Ag for which antibodies disappeared
- delisting unacceptable HLA Ag with low level antibodies

2- Selection criteria

- cPRA on recent sera $\geq 98\%$
- Age ≤ 65 years
- Time on waiting list ≥ 3 years

