

## **Imlifidas (Idefirix)**

### **Avstöttningsprofylax inför njurtransplantation till patienter med höga halter donatorspecifika antikroppar (hög HLA-sensitiseringsgrad)**

#### *En preliminär bedömning*

Datum för leverans: 2019-10-30

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

#### **Rapport**

##### **Allmänt om substansen**

Imlifidas (IdeS) med handelsnamn Idefirix, är ett immunglobulin G (IgG) endopeptidas utvecklat av Hansa Biopharma [1]. Detta rekombinant framställda enzym bryter specifikt ned humana IgG-antikroppar och hämmar därmed det IgG-medierade immunförsvaret [1]. IdeS har ett ursprung från *Streptococcus pyogenes* men produceras i *E. coli* [2]. Imlifidas bryter ned humana IgG-antikroppar till F(ab')<sub>2</sub>- och Fc-fragment och hämmar därmed Fc-medierade immunologiska reaktioner vilket inkluderar komplementaktivering, antikroppsmedierad cytotoxicitet, cellmedierade cytotoxicitet, samt fagocytos. Ett exempel på en sådan immunologisk reaktion är akut avstötning vid njurtransplantation orsakad av donatorspecifika anti-IgG antikroppar riktade mot HLA (DSA).

Behandlingen ges som en intravenös engångsinfusion, vanligen fyra till sex timmar före transplantation [2]. Halveringstiden är kort, 4,9 ( $\pm 2,8$ ) timmar [4]. De studerade doserna av imlifidas före transplantation är 0,25 mg/kg och 0,5 mg/kg [2]. I en studie erhöll alla patienter först 0,25 mg/kg och vid otillräcklig effekt efter två timmar upprepades denna dosering [2].

Imlifidas har fått PRIME-status (Priority Medicines) av EMA och även erhållit sällskapsläkemedelsstatus (Orphan Drug Designation) [5].

##### **Förväntat godkännande**

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA accepterade Hansa Biopharmas inlämning av ansökan om marknadsföringstillstånd i mars 2019. Besked på ansökan väntas sista kvartalet 2019 [6].

##### **Kliniskt behov och patientpopulation**

År 2018 genomfördes 448 njurtransplantationer i Sverige vilket gör njure till det vanligaste transplanterade solida organet [7]. Två tredjedelar av njurarna kom från avlidna donatorer, en tredjedel från levande donatorer. Vid årsskiftet 2018/2019 stod 666 personer i kö för att få en njure från avliden donator [7]. Det är svårt att hitta en donator till patienter som är HLA-

sensitiserade [9]. EMA uppskattar att 0,6 personer/10 000 riskerar avstötning vid transplantation [5].

I det njurmedicinska expertrådets utlåtande ”Riktlinjer för immunosuppression vid njurtransplantation”, som publicerats på Janusinfo fastslås att det i dagsläget ”sannolikt är bäst att, om möjligt, undvika transplantation till patient med DSA” [9].

### **Förskrivarkategori**

Troliga förskrivarkategorier är transplantationskirurger och njurmedicinare i samarbete. Njurtransplantationer utförs idag på fyra sjukhus i Sverige: Akademiska sjukhuset, Karolinska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Skånes Universitetssjukhus [8].

### **Rekommenderad behandling idag**

Det saknas idag en effektiv behandling för att helt eliminera DSA hos HLA-sensitiserade patienter före eller efter transplantation. Det finns dock behandlingsstrategier som övergående kan minska nivåerna av cirkulerande DSA, främst plasmaferes/immunsorption kombinerat med hög-dos IV immunoglobulin (IVIG) eller anti-CD20 antikroppar (rituximab) riktade mot B-lymfocyter. Vid antikroppsmedierad avstötning har behandling med C3a-komplementhämmaren eculizumab (Soliris) provats. Osäkerheten kring effekt och säkerhet vid dessa behandlingar gör att man idag oftast undviker att transplantera patienter med höga halter DSA [9]. Detta innebär att dessa patienter ofta får vänta länge, om det ens är möjligt att hitta en möjlig donator till dem.

### **Klinisk effekt**

Vi identifierade publikationer med data från tre fas I–II-studier utan kontrollbehandling [2, 10]. Den ena publikationen sammanfattar två av studierna och den andra är en del av en multicenterstudie [2, 10]. Resultaten är sammanfattade i tabell 1. Det finns även en publicerad ”dose-finding”-studie som omfattar åtta patienter med kronisk njursjukdom (CKD) och en sensitiseringsgrad av minst 70 procent panel-reaktiva antikroppar (PRA) [11].

Den mest omfattande publikationen redovisar utfallet för 25 kraftigt HLA-sensitiserade patienter från Sverige och USA med DSA, höga nivåer av panelreaktiva anti-HLA antikroppar (PRA-nivå median 96 procent hos de amerikanska och 81 procent hos de svenska patienterna) och initialt positiva korstester som erhållit imlifidas inför njurtransplantation från en icke HLA-kompatibel donator [2]. Av de 25 patienterna var 11 från Sverige och erhöll en intravenös infusion av imlifidas i dosen 0,25 mg/kg eller 0,50 mg/kg fyra till sex timmar före transplantationen. Under de fyra första dagarna efter transplantationen gavs även induktionsbehandling med antitymocytt-globulin från häst (Atgam, Pfizer). De övriga 14 patienterna var från Los Angeles i USA. Dessa patienter erhöll imlifidas 0,24 mg/kg inför transplantationen och alemtuzumab 30 mg subkutant fyra dagar efter transplantationen. Alla patienter erhöll antibiotikaproylax och utöver detta gavs immunosuppressiv underhållsbehandling enligt standardprotokoll med takrolimus (referensintervall 10–12 ng/ml i Sverige och 8–10 ng/ml i USA), mykofenolat mofetil samt prednisolon. Patienterna i USA erhöll även intravenöst immunoglobulin mellan dag 7 och 14 efter transplantation, samt rituximab antingen innan transplantationen eller under dag 14 och 21 efter transplantation [2].

Vid tidpunkten för njurtransplantation hade såväl total-IgG som anti-HLA-antikroppar och DSA eliminerats. Omätbara nivåer av anti-HLA och DSA kvarstod i 7-14 dagar varefter antikropparna återkom successivt. Av 25 patienter uppvisade 24 fungerande njurar efter transplantation [2]. Ett njurtransplant förlorades i hyperakut avstötning orsakad av icke-HLA antikroppar (IgA och IgM). Biopsiverifierad, antikroppsmedierad avstötning uppkom hos

11/25 patienter. I kohorten från Sverige rapporterades 3/11 patienter (27%) ha antikroppsmedierad avstöttningsreaktion cirka två veckor efter transplantationen. Dessa avstötningar bedömdes vara orsakade av så kallad ”rebound” av donator-specifika antikroppar och tecken på komplementaktivering (C4d-positivitet) sågs i njurtransplantatsbiopsier. I samtliga fall kunde den antikroppsmedierad avstötningen behandlas framgångsrikt enligt rutin, och njurfunktionen förblev god.

En publikation presenterar patientdata för sju patienter från ett studiecenter i New York [10], som ingår i en multicenterstudie med som enligt uppgift har inkluderat 19 patienter [12]. Inför behandlingen med imlifidas administrerades metylprednisolon 250 mg i.v, loratadin 10 mg p.o. [10]. Den initiala imlifidas-dosen var 0,25 mg/kg i.v. Om det visade att korstesten inte hade blivit negativ efter två timmar upprepades denna dos. Sex av dessa sju patienter hade negativ korstest två timmar efter en dos. Den sjunde patienten som inte hade negativ korstest efter den första dosen imlifidas erhöll en andra dos. Njurtransplantation genomfördes inom 24 timmar efter imlifidas-tillförseln, så fort som möjligt efter påvisad negativ korstest. I direkt anslutning till njurtransplantation gavs metylprednisolon (1000 mg i.v.) som induktionsbehandling. Inom loppet av fem dagar trappades steroiddosen ned till prednison 30 mg p.o. Under den fjärde postoperativa dagen (POD4) administrerades alemtuzumab 20 mg intravenöst eller subkutant. POD7 gavs intravenöst immunoglobulin IVIG 2000 mg/kg som engångsdos eller i två uppdelade doser och POD9 administrerades rituximab 1000 mg i.v. Medianen för uppföljningstiden vid publiceringen var 235 dagar och samtliga sju patienter hade fungerande njurtransplantat. Hos tre patienter, med njurar från avlidna donatorer, noterades en fördröjd funktionstart (s.k. ”delayed graft function”) och postoperativ hemodialys blev övergående nödvändigt vid två, nio respektive 13 tillfällen.

Tre patienter utvecklade en biopsiverifierad antikroppsmedierad avstöttningsreaktion (AMR) 8–27 dagar efter transplantationen. Två av dessa patienter behandlades enbart med plasmaferes varannan dag tills DSA minskade. En patient hade en allvarlig avstöttningsreaktion som behandlades med såväl plasmaferes som eculizumab, bortezomib samt embolisering av mjälten för att återställa njurfunktionen. Uppföljande biopsier var i dessa tre fall utan tecken på avstötning. [10].

### **Kliniska observanda**

Inga dödsfall har rapporterats i de publicerade studierna [2, 10]. Enligt den mest omfattande publikationen på 25 patienter tolererades imlifidas väl [2]. Totalt noterades 38 fall av allvarliga biverkningar (SAE) hos 15 patienter. Infektionskomplikationer, som svarade på sedvanlig behandling inträffade i 13 fall. I tre fall bedömde författarna att uppkomsten av bakteriella infektioner bedömdes som möjligen relaterad till imlifidas. Även en förlängd parvovirus-B19-viremi hos en patient i den svenska kohorten och ett fall av myalgi i anslutning till imlifidasinfusion bedömdes som relaterad till behandlingen med imlifidas [2]. Säkerhetsdata rapporterades inte i delstudien [10].

Det är inte helt ovanligt med IgG-antikroppar mot imlifidas på grund av tidigare *S. pyogenes*infektion och detta skulle kunna innebära en risk för hypersensitiseringsreaktion vid ny exposition för imlifidas [4]. En tid efter imlifidasexponering ökar serumnivåerna av anti-implifidas-IgG (två veckor efter dos i snitt en tjugofaldig ökning) och det skulle därför kunna vara vanskligt att upprepa behandlingen efter en tid [4].

Eftersom de tillgängliga studierna är små kan man inte förvänta sig att annat än mycket vanliga biverkningar kan identifieras.

## **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Inklusionen av patienter till multicenterstudien som innefattar den ovan kommenterade patientserie från New York [10] har avslutats, enligt ClinicalTrials.gov [12], men studien har inte publicerats i sin helhet. En långtidsuppföljning av samtliga patienter som njurtransplanterats efter imlifidas-behandling finns även registrerad på ClinicalTrials.gov [13].

På ClinicalTrials.gov finns två studier med imlifidas registrerade. En fas II-studie vid Guillain-Barrés syndrom [14] och en vid Goodpastures syndrom [15]. Det finns även en registrerad studie vid antikroppsmedierad trombotisk trombocytopen purpura som avslutats på grund av negativa resultat [16].

## **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Det finns en registrerad fas I–II-studie på liknande indikation med klazakizumab, en monoklonal antikropp mot interleukin 6, där patientrekrytering uppges pågå [17]. Det skall noteras att verkningsmekanismen för klazakizumab skiljer sig helt från den för imlifidas.

## **Pris**

Vad priset kommer att bli är idag okänt. Behandlingen ges på sjukhus och läkemedlet blir rimligen ett rekvisitionsläkemedel.

## **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Alternativ till njurtransplantation vid avancerad uremisk behandling är dialys. På sikt är transplantation mer kostnadseffektivt än dialysbehandling och Socialstyrelsen har fastslagit att njurtransplantation innebär samhällsekonomiska besparingar [7, 8]. Långtidsöverlevnad och livskvalitet anses också bli bättre om en framgångsrik transplantation kan genomföras [7, 8]. Förutom själva läkemedelskostnaden uppskattas inte själva behandlingens genomförande eller kontrollerna efter som särskilt betydande jämfört med vad som görs rutinmässigt vid njurtransplantation. Eftersom verksamheten är begränsad till fyra universitetskliniker i Sverige blir utbildningsbehovet begränsat främst till dessa. Vårdprogram och riktlinjer kommer dock eventuellt att behöva uppdateras. Om imlifidas godkänns kommer det rimligen bli föremål för upphandling.

## **Uppföljningsmöjligheter**

Transplantationer i Sverige följs främst genom registrering i regionala eller nationella kvalitetsregister. Alla svenska patienter med njursvikt, inklusive alla patienter i dialys och efter njurtransplantation, följs också i Svenskt Njurregister (SNR) [8]. Alla organdonationer samt organtransplantationer i Sverige registreras också i den gemensamma skandinaviska organisationen Scandiatriansplant's databas. Alla oväntade allvarliga biverkningar eller reaktioner (SAE och SAR) registreras även av Socialstyrelsen och Scandiatriansplant i överensstämmelse med gällande EU-direktiv. Socialstyrelsen har inrättat ett Nationellt Donationscentrum (NDC) som följer organdonationer [7]. SNR och Socialstyrelsen matchar väsentligen vilket indikerar en hög täckningsgrad för SNR [7, 8]. Detta gör att uppföljningsmöjligheterna av imlifidas-användning och utfall är goda. Lämpliga uppföljningsparametrar inkluderar: patientöverlevnad, njurtransplantatsöverlevnad, njurfunktion, akut avstötning, allvarliga biverkningar och att följa uppkomst av anti-implifidas-IgG. Antalet och andelen immuniserade patienter där transplantation möjliggjorts efter imlifidasbehandling av höga DSA-nivåer och väntetid till transplantation kan vara andra intressanta uppföljningsfaktorer. Nivå av DSA (inklusive kinetik) för de som behandlas med imlifidas skulle kunna vara en annan möjlig uppföljningsparameter.

## **Andra marknader**

Imlifidas är ännu inte godkänt på någon annan marknad. Diskussion mellan företaget och den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA, pågår. Imlifidas på indikationen behandling inför njurtransplantation har beviljats både Orphan Drug- och Fast Track-status av FDA [18].

## **Troliga framtida försäljningsargument**

Hansa Biopharma lyfter fram att ungefär en tredjedel av dialyspatienterna har DSA och att förekomst av dessa är ett hinder för transplantation på grund av risken för akut antikroppsmedierad rejektion och uppkomsten av kronisk antikroppsorsakad transplantatdysfunktion [1]. Det är ytterst svårt att hitta lämplig donator till patienter med höga DSA-nivåer vilket innebär att dessa personer får kvarstå på dialys vilket innebär höga kostnader, dålig livskvalitet och ökad mortalitet. Långtidsöverlevnad för patienter som transplanterats efter desensitisering är avsevärt bättre än för de som kvarstår i dialys [8]. De desensitiseringsprotokoll som finns idag är ineffektiva, tidskrävande, kostsamma och är associerade med allvarliga biverkningar. Imlifidas kan specifikt och effektivt behandla DSA och möjliggöra transplantation för gruppen med höga DSA-nivåer som väntar på njurtransplantation [1].

## **Författare**

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare i klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Ordförande i expertrådet för analgetika och reumatologiska sjukdomar

Medlem i expertrådet för psykiatri

Mia von Euler

Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Ordförande i expertrådet neurologiska sjukdomar

## **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga

**Tabell 1. Översikt över studier med imlifidas.**

	Studie 2 [2, 19] NCT02475551	Studie 3 [2, 19] NCT02426684	Studie 4 [10] NCT02790437
<b>Studietyyp</b>	Öppen fas I-II (Sverige)	Öppen fas I-II (USA)	Öppen fas II
<b>Antal patienter</b>	11	14	7
<b>Inklusionskriterier (urval)</b>	18–70 år, dialys pga "end-stage renal disease", uppsatta på njurdonationsväntelista, omfattande sensitisering med hög PRA $\geq$ 50% vid 3 mätningar) och kliniskt signifikant immuniseringstillfälle.		18–70 år, uppsatta på njurdonationsväntelista, låg sannolikhet för framgångsrik desensitisering, positiv korstest med levande eller avliden donator
<b>Exklusionskriterier (urval)</b>	Positiv för HBV, HCV, HIV, aktiv TBC, pågående infektion, KOL, allvarlig sjukdom, hypogammaglobulinemi, allergi mot streptokinas, graviditet eller amning, erhållit levande vaccin inom två månader, neutropeni, trombos, perifer kärlsjukdom, tidigare exponering för imlifidas, förekomst av anti-implifidas-IgE.		Tidigare exponering för imlifidas, graviditet/amning, HIV, HBV, HCV, EBV, CMV, allvarlig hjärt-kärlsjukdom eller KOL, koagulationsrubbning, förekomst av anti-implifidas-IgE
<b>Dos</b>	0,25 mg/kg eller 0,50 mg/kg i.v.	0,24 mg/kg i.v.	0,25 mg/kg i.v. om ej negativ korstest efter 2 h ytterligare 0,25 mg/kg i.v.
<b>Jämförelsearmar</b>	Ingen jämförelsearm		
<b>Uppföljningstid</b>	Upp till 6 månader (i snitt 4,7)		Medel 7,8 månader
<b>Baseline</b>			
<b>Tidigare njurtransplantation</b>	5/11 (45 %)	9/14 (64 %)	6/7 (86 %)
<b>DSA PRA% (spridning)</b>	9/11 (82%) PRA 81 (22–100)	13/14 (93%) PRA 96 (82–100)	PRA 99 (98–100)
<b>Resultat</b>			
<b>Levande donator Kall ischemitid (medelvärde <math>\pm</math> SD)</b>	2/11 (18 %) 10,6 $\pm$ 6,8 h (n=9)	0/14 19,9 $\pm$ 5,2 h (n=14)	2/7 (28 %) 39,2 $\pm$ 6,8 h (n=5)
<b>Primär utfallsvariabel</b>	<b>HLA-antikropps nivåer acceptabla för transplantation</b>		Konvertering från positiv till negativ korstest
	11/11	14/14	7/7
<b>Sekundära utfallsvariabler (urval)</b>	<b>Antikroppsmedierad avstötning (AMR)</b>		
	3/11	7/14	3/7
	<b>Transplantförlust</b>		
	Inga fall	1 fall	Inga fall
	<b>Njurfunktion (eGFR) 1–6 månader efter behandling</b>		
	49 $\pm$ 13 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	70 $\pm$ 36 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	

PRA: antikroppsreaktivitet mot panel (beräknad "panel reactive antibody level"), sannolikhet för anti-HLA-reaktivitet med donatorpool.

DSA: donatorspecifika antikroppar

## Referenser

1. Imlifidase (IdeS) Hansa Medical [cited 2019 July, 10]. Available from: <https://hansamedical.com/en/pipeline/imlifidase-ides/about-ides>
2. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(5):442–53.
3. Otmani M. Hansa Biopharma's MAA accepted by the EMA nordiclifescience news2019 [cited 2019 July, 9]. Available from: <https://nordiclifescience.org/hansa-biopharmas-maa-accepted-by-the-ema/>
4. Winstedt L, Järnum S, Nordahl EA, Olsson A, Runström A, Bockermann R, et al. Complete Removal of Extracellular IgG Antibodies in a Randomized Dose-Escalation Phase I Study with the Bacterial Enzyme IdeS – A Novel Therapeutic Opportunity. *PloS one*. 2015;10(7):e0132011.
5. European Medicines Agency E. Public summary of opinion on orphan designation. 2019 [cited 2019 July, 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161826>
6. Biopharma H. Europeiska läkemedelsmyndigheten har accepterat Hansa Biopharmas ansökan om marknads godkännande för IDEFIRIX™ (imlifidase) 2019 [cited 2019 July, 9]. [Available from: <https://news.cision.com/se/hansa-biopharma-ab/r/europeiska-lakemedelsmyndigheten-har-accepterat-hansa-biopharmas-ansokan-om-marknadsgodkannande-for-,c2753466>
7. Socialstyrelsen. Organ- och vävnadsdonation i Sverige 2018. [cited 2019 July, 9]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2019-6-24.pdf>
8. SNR Svenskt njurregister, Årsrapport 2018 [cited 2018 July, 9]. Available from: <https://www.medscinet.net/snr/rapporterdocs/Svenskt%20Njurregister%202018.pdf>
9. Janusinfo.se. Expertrådsutlåtande: Riktlinjer för immunsuppression vid njurtransplantation 2019 [cited 2019 July, 3]. Available from: [https://janusinfo.se/download/18.4585270716a4e91076c1d26f/1556190072496/immunosuppression\\_190424.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4585270716a4e91076c1d26f/1556190072496/immunosuppression_190424.pdf)
10. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, Min ES, Ali NM, Deterville CL, et al. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. *Annals of surgery*. 2018;268(3):488–96.
11. Lorant T, Bengtsson M, Eich T, Eriksson BM, Winstedt L, Jarnum S, et al. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2018;18(11):2752–62.

12. Clinicaltrials.gov. NCT02790437 A Phase II Study to Evaluate the Efficacy of IdeS to Desensitize Transplant Patients With a Positive Crossmatch Test (Highdes) 2019 [completed]. [cited 2019 July, 3]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02790437?term=IdeS&cond=transplant&rank=1>
13. Clinicaltrials.gov. NCT03611621. A Follow up Study of Patients Treated With Imlifidase Prior to Kidney Transplantation 2018 [cited 2019 July, 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03611621?term=implifidase&rank=2>
14. Clinicaltrials.gov. NCT03943589. A Study of Imlifidase in Patients With Guillain-Barré Syndrome 2019 [cited 2019 July, 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03943589?term=implifidase&rank=1>
15. Clinicaltrials.gov. NCT03157037. An Open-Label Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IdeS in Anti-GBM Disease (GOOD-IDES) (GOOD-IDES) 2017 [cited 2019 July, 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157037?term=IdeS&rank=1>
16. Clinicaltrials.gov. NCT02854059. IdeS in Asymptomatic Asymptomatic Antibody-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Patients 2016 [cited 2019 July, 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02854059?term=IdeS&rank=3>
17. Clinicaltrials.gov. NCT03380962. Clazakizumab in Highly-HLA Sensitized Patients Awaiting Renal Transplant 2017 [cited 2019 July, 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03380962?cond=Kidney+Failure+DSA&rank=3>
18. Annual Report Hansa Biopharma. 2018. [cited 2019 July, 3]. Available from: <https://hansamedical.com/content/uploads/19/04/hansa-biopharma-ar-2018-eng.pdf>
19. Jordan SC LT, Choi J, et al. Protocol for IgG endopeptidase in highly sensitized patients undergoing transplantation. . The New England journal of medicine. 2017;377:442–53.