



Impiego in ambito nefrologico  
dei farmaci inibitori della  
cascata del complemento:  
***Eculizumab e Ravulizumab***  
*Documento di indirizzo*

*A cura del Gruppo di Lavoro regionale*

*Documento PTR n. 348*

*Aprile 2024*

*Aggiornamento Luglio 2024*

## **Gruppo di lavoro**

Andrea Buscaroli - Azienda AUSL Romagna

Luca Catapano - Azienda USL Ferrara

Simonetta Cimino - AUSL Modena

Gabriele Donati – Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena-Reggio Emilia

Gaetano La Manna - Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

Emanuele Mambelli - Azienda AUSL Romagna

Marcora Mandreoli – Commissione Regionale del Farmaco

Andrea Pasini - Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

Mario Renato Rapanà – Azienda USL di Imola

Giuseppe Regolisti - Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

Giovanni Maria Rossi – Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

Sandro Sartoni - Rappresentante ANED

Roberto Scarpioni - Azienda USL Piacenza

Danio Somenzi - Azienda USL di Reggio Emilia

Alda Storari - Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

Francesca Tombari - Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

Annalisa Zucchelli – Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

## **DG Sanità RER**

Anna Maria Marata

Elisabetta Pasi

Roberta Giroladini

## **Premessa**

Il presente Documento raccoglie gli approfondimenti e le considerazioni terapeutiche espresse dal Gruppo di Lavoro (GdL) della Regione Emilia-Romagna sull'utilizzo dei farmaci inibitori della cascata del complemento eculizumab e ravulizumab relativamente al loro impiego in ambito nefrologico considerandone gli usi in *label* e *off label*.

Obiettivo del documento è quello di valutare le prove di efficacia e sicurezza per tutti gli usi clinici dei farmaci disponibili al fine di promuoverne un uso appropriato e sostenibile.

## Ambiti di utilizzo

Si descrivono di seguito i principali ambiti di utilizzo di eculizumab e ravulizumab nel contesto di patologie di interesse nefrologico.

### 1. La Sindrome Emolitico Uremica atipica (SEUa)

È una patologia rara che si manifesta con anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia ed insufficienza renale acuta. È una forma sistemica con coinvolgimento e disfunzione multiorgano: una percentuale di pazienti (stimabile dal 20 al 48%) presenta segni e sintomi di danno extra-renale, interessando fegato e pancreas (aumento degli enzimi epatici o pancreatici); cuore (pericardite); polmoni (emorragia intra-alveolare) e SNC (convulsioni, coscienza alterata e deficit neurologici focali) [1].

La patogenesi della SEUa è riconducibile ad una anomalia geneticamente determinata o acquisita dei fattori della via alterna del complemento (C) o di uno dei fattori di regolazione; in molti pazienti la SEUa compare, quando, accanto alla disregolazione genetica del C, si somma un fattore trigger scatenante.

L'anomalia della via alterna del C promuove una attivazione incontrollata della cascata complementare fino alla formazione del complesso di attacco di membrana C5b-9, che innesca il danno endoteliale, infiammazione, ed uno stato protrombotico/procoagulante.

Le mutazioni dei geni che codificano per i fattori del C sono riscontrabili nel 40-60% dei casi di SEUa e le forme familiari rappresentano circa il 20% [2]. Si tratta di una patologia estremamente grave, a rapida progressione, che, in epoca pre-eculizumab, durante la fase acuta poteva avere un esito fatale nel 2-10% dei casi, mentre il danno renale progrediva fino all'insufficienza terminale (ESKD), con necessità di terapia sostitutiva, in un 30-40% dei casi fin dal primo episodio clinico [3]. Alla fine degli anni '90, a 5 anni dalla diagnosi era in vita solo il 20% dei pazienti e il 50% dei sopravvissuti (adulti) era in dialisi cronica; la percentuale di recidive di SEU anche dopo trapianto renale era pari all'80% circa. Prima dei farmaci anti-complemento, il trattamento della SEUa si basava sulla terapia di supporto associata alla plasmaferesi (PEX), che era in grado di correggere i parametri ematici, senza, tuttavia, un effetto favorevole né sulla disregolazione del complemento, né sulla microangiopatia trombotica. Il management e la prognosi, a breve e lungo termine, di questi pazienti sono significativamente cambiati negli ultimi 10-15 anni con l'introduzione dei farmaci inibitori del C5 (il capostipite eculizumab è disponibile dal 2008; per la SEUa dal 2011). L'esperienza clinica e alcuni studi, sia prospettici sia retrospettivi, hanno mostrato che la maggior parte dei pazienti risponde all'eculizumab e il rischio di ESKD nei pazienti trattati si riduce al 10-15%. Tuttavia, se la terapia con farmaci anti-complemento viene interrotta anticipatamente, i pazienti hanno un elevato rischio di nuove *poussée* cliniche e di peggioramento funzionale renale.

La classificazione della SEUa negli ultimi anni è stata rivista diverse volte: oggi sappiamo che anche in molte forme di SEUa secondaria, come ad esempio casi in corso di ipertensione maligna, gravidanza, crisi renale sclerodermica e *catastrophic antiphospholipid syndrome* (CAPS), coesiste una patogenesi complemento-mediata [4-5]. Per tale motivo in questo documento, ai soli fini della scelta della terapia, per non incorrere in una eccessiva

frammentazione, questi scenari clinici vengono contemplati all'interno della SEUa e non discussi separatamente.

### **Dati di prevalenza ed incidenza**

L'incidenza stimata è di 0,8/1.000.000 abitanti/anno; la prevalenza di 10/1.000.000 abitanti sia in Europa, che in Italia [6]. In età pediatrica la SEUa rappresenta circa il 10-15% di tutte le sindromi emolitico uremiche, mentre nell'adulto è sicuramente molto più frequente [7].

### **Durata della terapia di mantenimento con eculizumab nella SEUa**

La terapia di mantenimento con eculizumab prevede una somministrazione di farmaco ogni 2 settimane, continuativa nel tempo. **Ad oggi non ci sono prove per sostenere che tutti i pazienti abbiano la stretta necessità di una terapia permanente e resta aperto il quesito circa la durata ottimale del trattamento.** Il rischio potenziale di una severa infezione meningococcica e l'esperienza che, dopo discontinuità dell'inibitore del C5, la recidiva si verifica circa in un 20-30% dei pazienti [8] hanno aperto la strada alla sospensione del farmaco in una serie di casi e a *trial* prospettici (con ridotta numerosità) in adulti e bambini [9-11]. Le esperienze pubblicate sino ad ora sono concordi nell'affermare che la terapia si può discontinuare quando si è ottenuta la risposta completa dei parametri ematologici ed un recupero della funzione renale (o stabilizzazione di malattia renale cronica residua) da almeno 3 mesi. Per evitare il rischio di recidive, l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione caso per caso, guidata dal *background* genetico del singolo paziente e/o dal test *ex vivo* della presenza di deposito del C5b-9 su cellule endoteliali umane microvascolari non stimolate [12], nonché dalla presenza o meno di altri fattori *trigger*. In una casistica italiana di 244 pazienti (adulti e pediatrici) con SEUa le forme indotte dalla sola presenza di anomalie del C o le forme combinate (anomalie di C + un fattore trigger concomitante) presentavano il più alto tasso di recidiva dopo la sospensione dell'inibitore del C5 [7], mentre non si osservava nessuna recidiva nelle forme secondarie ed in quelle idiopatiche. La sospensione deve essere accompagnata da una attenta sorveglianza clinico/laboratoristica, al fine di reintrodurre rapidamente l'eculizumab alle prime manifestazioni di recidiva. Nei pazienti sottoposti a dialisi, la terapia con eculizumab deve essere mantenuta per almeno altri 4-6 mesi, dopo l'inizio della dialisi prima di considerare l'interruzione.

Oltre alla sospensione, alcuni autori suggeriscono di individualizzare la terapia, aumentando l'intervallo di somministrazione dell'eculizumab, dopo che si è ottenuta una remissione stabile, monitorando l'attività totale del complemento (*CCP activity*), come indicatore di inibizione del C. Il gruppo di Milano ha pubblicato la propria esperienza in 38 pazienti (adulti e bambini, di cui 13 portatori di KTx), con SEUa in fase di terapia di mantenimento: 22/38 pazienti hanno dilazionato le somministrazioni ogni 28 giorni e 16/38 ogni 21 giorni, seguendo un target di *CCP activity* <30%. Durante una mediana di osservazione di 32,3 mesi (range 4.0–92.4 mesi; periodo cumulativo di 1295 mesi) nessun paziente ha presentato recidive [13]. Nei BOX 1 e 2 vengono riportate in modo riassuntivo le principali evidenze disponibili sulla sospensione del trattamento.

Nell'Allegato 1 (pag. 23) viene riportato un algoritmo per guidare l'eventuale sospensione.

## **BOX 1 Indicazioni riassuntive, derivate dalle evidenze disponibili, per una terapia di mantenimento a lungo termine (adulto)**

### **Condizioni in cui si dovrebbe mantenere una terapia long-term:**

- **in base alle indagini sulle anomalie del complemento, quando è presente:**
  - 1 variante patologica o quasi certamente patologica in CFH, MCP/CD46, C3, CFI;
  - positività del titolo anti-CFH, nonostante la terapia immunosoppressiva;
  - una variante di incerto significato in CFH, C3 o una variante in MCP/CD46;
- **in presenza di condizioni cliniche:**
  - Portatore di KTx
  - SEUa familiare [8]

**Modificato da:** Spasiano A, Palazzetti D, Dimartino, Bruno F, Baccaro R, Pesce F, Grandaliano G. *Underlying Genetics of aHUS: Which Connection with Outcome and Treatment Discontinuation?* *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 14496. doi.org/10.3390/ijms241914496

## **BOX 2 Indicazioni riassuntive, derivate dalle evidenze disponibili, per la terapia di mantenimento in ambito pediatrico**

### **Condizioni in cui il farmaco non dovrebbe essere sospeso:**

- Nei pazienti con quadri all'esordio che hanno causato pericolo di vita o pazienti che hanno esordito con manifestazioni neurologiche e insufficienza cardiaca
- Nei pazienti nei quali non c'è stato un completo recupero della funzione renale o in quelli recidivati

### **Condizioni in cui il rischio di recidiva dopo sospensione potrebbe essere basso:**

- Pazienti con mutazioni isolate del CFI o MCP
- Pazienti senza mutazioni identificate

Tranne che nei pazienti con mutazioni del MCP, la sospensione dovrebbe essere posticipata fino al raggiungimento dei 3 – 5 anni di vita, età nella quale le infezioni stagionali, che possono agire da trigger della recidiva, diventano meno frequenti

*Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016 Jan;31(1):15-39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8. Epub 2015 Apr 11.*

## **2. C3 Glomerulopathy (rene nativo)**

La C3 *glomerulopathy* comprende un gruppo di patologie complemento-mediate, caratterizzate dall'attivazione della via alterna del C e dalla presenza di depositi di C3 a livello dei glomeruli, e con aspetto istologico di glomerulonefrite membrano-proliferativa. Dal punto di vista sierologico i pazienti hanno livelli di C3 ridotti, mentre i livelli di C4 sono normali. Il riconoscimento del ruolo patogenetico del complemento, ha portato nel 2012-2013 ad una *Consensus Conference* che ha riclassificato la glomerulonefrite membrano-proliferativa, distinguendo essenzialmente due forme:

- a. una forma associata ad immunoglobuline con o senza disregolazione del complemento.

- b. una forma complemento-mediata, con depositi dominanti di C3 ed assenza (o quasi assenza) di depositi di immunoglobuline (C3 *glomerulopathy* o C3G).

La C3G, in base ai reperti di microscopia elettronica, si suddivide principalmente in due sottotipi [14]:

1. Glomerulonefrite a depositi densi (DDD), con depositi elettrondensi, osmiofili, intramembranosi, costituiti da fattori del C;
2. C3 Glomerulonefrite (C3GN), con depositi di C3 subendoteliali e mesangiali e assenza di depositi intramembranosi.

La **DDD** è una forma molto rara che colpisce principalmente bambini e adolescenti di entrambi i sessi. I pazienti con **C3GN**, invece, tendono ad essere più anziani e ad avere meno insufficienza renale al momento della presentazione rispetto ai pazienti con DDD.

I difetti dei fattori del complemento o delle proteine di regolazione possono avere un substrato genetico o acquisito e possono riguardare una o più mutazioni nelle proteine di regolazione (CFH, CFI, CFHR5), mutazioni del C3; tra i fattori acquisiti, anticorpi diretti contro la C3 e C5 convertasi (C3Nef e C5Nef), o anticorpi anti-fattore B o anti-fattore H. La presenza del C3Nef, un autoanticorpo che prolunga l'emivita della C3 convertasi si osserva in circa l'80% dei pazienti con DDD e nel 45-50% dei pazienti con C3GN [14].

Entrambe queste forme hanno un elevato tasso di progressione fino all'ESKD (50% dei pazienti a 10 anni dalla diagnosi) e recidivano dopo il trapianto, con perdita del *graft* nel 60% dei casi, specialmente nei pazienti più giovani [14-15]. Entrambe le forme vanno raramente incontro a remissione spontanea.

Nella **DDD**, secondo le recenti linee guida KDIGO [16], la terapia di supporto è raccomandata per tutti i pazienti, mentre la terapia immunosoppressiva viene riservata ai soggetti con malattia grave (proteinuria > 1 g/die, ematuria o declino della funzione renale per almeno 6 mesi). In questi casi la prima linea di terapia è rappresentata da micofenolato mofetile (MMF) e glucocorticoidi. Considerando il ruolo delle anomalie del C, sono state via via utilizzate altre terapie che miravano a rimodulare la via alterna del C; i trattamenti ed i farmaci proposti (plasmaferesi, sulodexide, rituximab ed eculizumab) non sono approvati per questa patologia ed anche l'efficacia è risultata variabile [14,16-17]. Eculizumab sembra essere efficace solo in alcuni pazienti con DDD [17], in particolare si è osservato beneficio nei pazienti con decorso rapidamente evolutivo [15]. Vi è ancora incertezza sulla durata della terapia ed inoltre i pazienti possono presentare recidive alla sospensione di eculizumab; dopo una recidiva il ripristino di una terapia con eculizumab può determinare una risposta variabile.

Nelle forme di **C3GN** la terapia ha l'obiettivo di preservare la funzione renale e i farmaci bloccanti il RAS hanno dimostrato buona efficacia per la sopravvivenza del rene anche in caso di C3GN [14, 18]. In diversi studi, la terapia combinata con MMF e prednisone ha indotto remissione della proteinuria ed è risultata superiore ai glucocorticoidi da soli, o in combinazione con inibitori della calcineurina, rituximab o alchilanti [14,19]. Anche nella C3GN, eculizumab si è dimostrato prevalentemente efficace nelle forme rapidamente progressive [15]. Le Linee Guida KDIGO del 2021 [16] raccomandano l'impiego di eculizumab nei casi in cui la terapia di I° linea con MMF e glucocorticoidi risulti inefficace.

**In sintesi**, l'uso di eculizumab per la terapia della C3G nel rene nativo è da considerare *off label*; a differenza della SEUa, per tale utilizzo, i benefici ad oggi dimostrati nei piccoli studi

disponibili sono da considerare limitati [20]. In uno studio retrospettivo del 2023 che includeva 14 pazienti con C3G di cui 11/14 trattati con eculizumab per una mediana di 10 mesi, a fine trattamento nessun paziente ha avuto un miglioramento della funzione renale, 6 hanno mantenuto una funzione stabile e 5 peggiorata [21].

### Dati di prevalenza ed incidenza

La C3G è una malattia rara con una incidenza stimata di 1-3 casi/1.000.000 abitanti/anno negli US e in UK ed una prevalenza di 1,3/10.000 abitanti [22]. La condizione ha una prognosi sfavorevole, con una sopravvivenza renale a 10 anni di circa il 50% nella maggior parte dei casi [23].

### 3. Altri tipi istologici di Glomerulonefriti Primitive e Secondarie

Nella Tabella 1 si riportano altri tipi istologici di glomerulonefriti in cui è stato utilizzato eculizumab in modo sporadico, ove a tutt'oggi le indicazioni sono incerte per assenza di benefici e scarsa numerosità dei casi riportati.

**Tab 1: altri tipi istologici di glomerulonefriti e considerazioni sulle prove di efficacia disponibili**

Condizione	Considerazioni e Risultati	Note per l'utilizzo
<b>IgAGN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anche se il coinvolgimento del sistema del C (via della lectina e via alterna) sta emergendo sempre di più come driver nella patogenesi del danno renale nella IgAGN e alla biopsia si possono osservare co-depositi di C3, tuttavia, i casi sporadici di forme rapidamente progressive trattati con Eculizumab hanno fornito risultati contrastanti (<b>sia in reni nativi, sia nel post-Tx</b>) [24].</li> <li>La terapia di salvataggio nelle forme con <i>crescents</i> ha mostrato un iniziale, transitorio miglioramento della funzione renale, ma non è stata in grado di bloccare la progressione verso l'ESKD [24]</li> <li>Le LG KDIGO <b>NON INCLUDONO</b> la terapia con inibitore del C5 fra i trattamenti raccomandati [16]</li> <li>Un RCT con ravulizumab nella IgAGN dovrebbe concludersi nel 2026 (NCT04564339 <i>clinicaltrials.gov</i>)</li> </ul>	<b>Area di FORTE INCERTEZZA per la terapia con eculizumab</b>
<b>GN membranosa (GNM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La presenza di depositi di C3, C4 e MAC nella GNM primitiva è indicativa di una attivazione della via alterna del C e/o della via della lectina.</li> <li>L'uso di eculizumab è stato studiato in <b>1 RCT</b>, numericamente scarso, di n pz con GNM. Non è stato osservato nessun beneficio in termini di riduzione della proteinuria, anche se si deve ricordare che la dose di eculizumab somministrata era inferiore a quella utilizzata nella SEUa. La maggior parte dei pz NON ha risposto [24].</li> <li>Le LG KDIGO <b>NON INCLUDONO</b> la terapia con inibitore del C5 [16]</li> </ul>	<b>Area di FORTE INCERTEZZA per la terapia con eculizumab</b>
<b>Glomerulo-sclerosi Segmentaria Focale (FSGS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nella FSGS gli studi sperimentali e quelli nell'uomo hanno mostrato che i depositi glomerulari di IgM e l'attivazione del complemento, anche se non specifici, sono fattori di malattia e che esiti clinici peggiori si associano a una maggiore deposizione del complemento glomerulare e a livelli di frammenti di attivazione del complemento nel plasma e nelle urine [25]</li> <li>Gli studi clinici sull'inibizione del complemento con eculizumab o ravulizumab nella FSGS rimangono limitati [25]</li> </ul>	<b>Area di FORTE INCERTEZZA per la terapia con eculizumab</b>



<b>Nefrite lupica (LN)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il ruolo del C nella LN è molto complesso [24]. Esistono molte evidenze che i pazienti con LN hanno una attivazione ad ampio spettro di tutto il sistema del C sia a livello sistemico, sia intrarenale, dove prevale l'attivazione della via classica [26]. Tuttavia, occorre sottolineare che i fattori della via classica esercitano un ruolo "protettivo", in quanto collaborano alla clearance degli immunocomplessi e delle cellule apoptotiche, riducendo così l'insorgenza di auto-immunità [26]. Alcuni studi indicano che i farmaci anti-complemento diretti contro il C5 possono avere un ruolo positivo in corso di LN, poiché lasciano intatti i fattori precoci della via classica [24, 26]. Nonostante il coinvolgimento del C, l'uso di eculizumab nelle varie classi di LN non è ancora standardizzato [16], mentre esistono evidenze, derivate da studi che raccolgono serie di casi, che hanno dimostrato una sua efficacia nei pazienti che sviluppano una microangiopatia trombotica (TMA) (SEUa secondaria) in corso di LES [16, 25, 27]</li> <li>• E' in corso un RCT internazionale che dovrebbe reclutare 120 pazienti, sull'uso di ravulizumab nella LN e nella IgAGN che dovrebbe concludersi nel 2026 (NCT04564339 <i>clinicaltrials.gov</i>)</li> </ul>	<b>Evidenze di beneficio solo per la TMA sovrapposta a LN</b>
----------------------------	---	---

#### 4. Uso degli inibitori del C5 nel contesto del Trapianto di rene

L'uso di inibitori del C5 nel contesto del trapianto di rene (KTx) può trovare indicazioni in diversi scenari clinici:

- Profilassi e trattamento della recidiva di SEUa in pazienti con diagnosi SEUa documentata;
- Trattamento e profilassi del rigetto anticorpo mediato (AMR - *Antibody-Mediated Rejection*);
- Trattamento della microangiopatia trombotica (TMA) *de novo* post KTx;
- Trattamento di una recidiva di C3G dopo trapianto.

##### a) Profilassi e trattamento della recidiva di SEUa in pazienti con diagnosi di SEUa già documentata prima del trapianto

I pazienti affetti da SEUa per molti anni sono stati considerati non candidabili al KTx, a causa dell'alto rischio di recidiva (70-80% nel primo anno in epoca pre-eculizumab), di perdita del *graft* e di gravi complicanze ad esito fatale. La terapia con eculizumab ha profondamente modificato tale approccio, rendendo fattibile e sicuro il trapianto nei soggetti che hanno raggiunto l'ESKD e che necessitano di terapia sostitutiva. Restano aperti alcuni quesiti sul timing di inizio del trattamento (profilassi peri-trapianto oppure trattamento dopo la comparsa di recidiva), sullo schema e durata del mantenimento e sulla possibilità di una eventuale sospensione [28]. Il protocollo descritto da Ardissino e Coll. in una coorte di pazienti pediatrici ed adulti prevede una profilassi con 900mg di eculizumab somministrati subito prima della procedura chirurgica, seguita da una seconda e terza dose nelle settimane seguenti. La terapia di mantenimento viene profilata sulla base dell'attività del complemento con l'obiettivo di mantenere una CCPA <30% e monitorando il CCPA prima di ogni somministrazione. La profilassi peri-trapianto in questo studio di confronto [28] ed in un altro che comprende i pazienti del *Global aHUS Registry* [29] mostra che i pazienti che iniziano eculizumab prima del KTx hanno

esiti migliori ed una funzione renale meglio preservata, rispetto ai pazienti che ricevono l'inibitore del C5 solo alla comparsa di una recidiva. Analogamente, uno studio inglese che comprende 118 reni trapiantati in 86 pazienti con SEUa, con accertate alterazioni del C, ha confrontato 38 pazienti che hanno effettuato la profilassi peri-Tx con 60 trattati solo alla comparsa di recidiva; lo studio ha mostrato che la sopravvivenza a un anno era del 97% nei pazienti che avevano ricevuto la profilassi vs il 64% dei pazienti trattati solo dopo recidiva [30]. Una recente metanalisi, che considera 618 pazienti con SEUa e che valuta diversi esiti (rigetto, necessità di dialisi, GFR, frequenza di recidive, oltre ai parametri biochimici), ha mostrato che i pazienti che avevano ricevuto la profilassi presentavano un rischio ridotto di recidiva (OR = 0.05, 95% CI: 0.00–0.13), una significativa riduzione della necessità di dialisi (OR= 0.13, 95% CI: 0.01–0.32) e livelli inferiori di creatinina [31].

**In sintesi**, l'uso di eculizumab per il trattamento della recidiva di SEUa in pazienti con diagnosi SEUa documentata è una indicazione *in label* per la quale esistono prove di efficacia, mentre l'uso profilattico di tale farmaco nel peri-Tx è un uso non autorizzato e quindi *off label*, ma consentito a carico del SSN dalla L 648/96, anche se le prove a favore di tale modalità profilattica sono sempre più numerose e convincenti [28-31].

Anche in questo scenario è importante stabilire dei criteri di durata ed eventuale discontinuità del farmaco, basati su una stratificazione del rischio dei pazienti [28]. Nei pazienti al 2° o 3° trapianto che hanno perso il *graft* per una recidiva di SEUa, l'interruzione non è effettuata nella pratica clinica corrente [32].

#### **b) Trattamento e profilassi del rigetto anticorpo mediato (AMR) [Antibody-Mediated Rejection]**

Il rigetto anticorpo mediato rappresenta oggi la principale causa di *graft failure* e di progressione fino all'ESKD nel lungo termine. Le potenti terapie immunosoppressive degli ultimi 20 anni hanno consentito di migliorare significativamente la sopravvivenza del rene a 1 anno, controllando efficacemente il rigetto cellulare. La presenza di anticorpi preformati specifici vs il donatore (DSAs) è uno dei fattori che innescano l'AMR. L'incidenza di AMR è < 1% nei pazienti con DSAs assenti, ma arriva al 50% circa nei pazienti a più alto rischio, con elevato titolo di DSA ed un *cross-match* pre-Tx fortemente positivo [33]. L'AMR è un processo complemento-mediato, in cui l'attivazione della via classica del C rappresenta uno dei principali mediatori della cito-tossicità degli anticorpi preformati [33-34], specie se leganti il C1q, mentre la via della lectina sembra avere un ruolo inferiore. Per prevenire e/o trattare l'AMR sono state utilizzati vari schemi di terapia per ridurre i livelli di DSAs (plasmaferesi, Ig ev, anti-CD20, ecc.) o per cercare di bloccarne gli effetti. Queste strategie però da sole non impediscono che nel lungo termine si abbia un AMR cronico e *graft failure*. Negli ultimi 12 anni l'eculizumab è stato impiegato sia per cercare di prevenire un AMR [35], sia nel trattamento, con impiego sia precoce [30], sia nelle forme di AMR croniche [36].

Le Tabelle 3 e 4 riassumono i principali studi sia per il trattamento sia per la prevenzione di AMR.

**In sintesi**, l'uso di eculizumab per il trattamento del rigetto anticorpo mediato (acuto o cronico) è una indicazione *off label* per la quale esistono studi prevalentemente osservazionali e qualche studio randomizzato di piccole dimensioni.

Anche l'uso per la profilassi del rigetto anticorpo mediato è una indicazione *off label*, in questo caso oltre ad alcuni studi osservazionali esiste uno studio a braccio singolo e un RCT in aperto di discrete dimensioni (102 paz.) che sembra dimostrare una maggiore sopravvivenza del *graft* nei trattati con eculizumab [37].

In generale, benchè le prove di efficacia non siano conclusive, in casi selezionati di pazienti ad alto rischio immunologico e soggetti a sviluppare forme gravi di rigetto acuto anticorpo-mediato, il trattamento con eculizumab può rappresentare una strategia imprescindibile per prevenire la perdita del *graft*.

### c) **Trattamento della Microangiopatia Trombotica (TMA) *de novo* post-KTx**

La microangiopatia trombotica post-KTx è una complicazione rara, ma molto grave che si verifica tra 0,8 e 14% dei KTx [38] ed impatta negativamente sulla sopravvivenza dell'organo e del paziente. La perdita del rene nei primi 2 anni è intorno al 33-40% e la sopravvivenza dei pazienti a 3 anni è del 50% [39]. Può comparire in tutto l'arco del KTx, ma è più frequente nei primi tre mesi. La TMA si può presentare clinicamente con interessamento sistemico (anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia ed insufficienza renale) o in forme limitate al rene (insufficienza renale progressiva, proteinuria ed ipertensione arteriosa di difficile controllo), la cui diagnosi è generalmente bioptica.

La TMA post-KTx viene generalmente classificata come **ricidiva di SEUa**, non precedentemente riconosciuta prima del Tx, o come ***de novo* TMA**, anche se la distinzione tra le due forme può essere difficile per *overlap* di segni clinici ed in parte potrebbe essere artificiosa, perché circa nel 30% di pazienti con forma *de novo* si ritrovano mutazioni dei geni dei fattori del C, non note prima del Tx [40]. La TMA post KTx può essere innescata da diversi fattori scatenanti che si verificano nel contesto dell'*organ procurement*, dai fenomeni di ischemia/riperfusion, oppure da un danno endoteliale legato agli immunosoppressori, da un rigetto anticorpo mediato (AMR), dalle infezioni virali ed infine da una ricidiva di sindrome da antifosfolipidi post-KTx. Anche nella TMA *de novo* l'iperattivazione del C gioca un ruolo fondamentale e quindi trova indicazione una terapia con eculizumab.

Nella TMA *de novo* è necessario, come primo passo, rimuovere/trattare la causa scatenante, cercando di "minimizzare" gli stimoli di attivazione del C e cioè ridurre i tempi di ischemia/riperfusion; ridurre/sospendere gli inibitori delle calcineurine e di mTOR; trattare le infezioni. Questo approccio spesso è insufficiente. Nelle forme di TMA *de novo*, sovrapposte a un AMR il secondo *step* può essere la plasmaferesi (PEX) con Ig ev. La PEX è in grado di correggere le anomalie ematologiche, ma ha mostrato scarsi benefici sulla funzione renale; nelle forme TMA associate ad AMR la terapia con eculizumab viene utilizzata nella pratica clinica in tutti i casi PEX-resistenti o PEX-dipendenti [41]. Al momento per la terapia della TMA post-Tx non disponiamo di RCT con eculizumab o ravulizumab, ma solo di serie di casi. Nei casi pubblicati la terapia

con eculizumab si è dimostrata superiore rispetto alle terapie precedenti [39]. Di recente è stata pubblicata una serie di casi (45 pazienti) trattati tutti con eculizumab in prima linea [42], che ha mostrato che a 6 mesi dall'inizio del trattamento circa un 30% di pazienti raggiunge una risposta renale completa.

**In sintesi**, il trattamento della TMA *de novo* post-KTx può essere assimilabile alla terapia della SEUa e quindi è una indicazione in *label*, da applicare dopo aver identificato e corretto gli eventuali *trigger* scatenanti.

**Frequenza:**

La TMA *de novo* post-Tx rappresenta una evenienza più frequente rispetto alla recidiva di SEUa (90:10% di tutti i casi) [39].

**d) Trattamento della recidiva di C3G dopo Trapianto**

La C3G è una delle glomerulonefriti che più di frequente recidiva dopo KTx (dal 60 all'84%) e circa la metà dei pazienti recidivati ha una accelerata perdita del *graft*. La terapia combinata con steroidi e MMF risulta efficace nella C3GN del rene nativo; non è altrettanto vero nelle recidive post-KTx, che compaiono, nonostante i pazienti siano già in terapia di mantenimento con immunosoppressori, suggerendo che in queste forme è necessario impostare una terapia addizionale [43]. La terapia con eculizumab si è dimostrata efficace nel trattamento delle forme severe di C3G nel rene nativo ed anche nelle recidive post-KTx. Una revisione sistematica di 12 studi prevalentemente osservazionali che riguarda in tutto 122 pazienti con post-KTx C3G ha dimostrato una perdita del *graft* pari al 33% nei soggetti in terapia con eculizumab vs 42% in quelli sottoposti a plasma *exchange* e 81% in quelli trattati con rituximab [44]. Il trattamento con eculizumab sembra più efficace nei pazienti con elevati livelli di C5b-9, rispetto ai soggetti con positività del C3Nef. Data l'eterogeneità di questa patologia, ed anche se la terapia con C5 inibitore appare promettente per trattare le recidive post-KTx di C3G, restano ancora incertezze circa quali pazienti abbiano una maggiore probabilità di rispondere in modo efficace.

**In sintesi**, il trattamento con eculizumab di una C3G nel post KTx è da considerare un trattamento *off label* così come il trattamento nella C3G del rene nativo. Una revisione sistematica, seppur di studi osservazionali, sembra dimostrare una superiorità di eculizumab rispetto al plasma *exchange* e a rituximab.

## Caratteristiche dei farmaci disponibili

### Eculizumab e ravulizumab

Si tratta di anticorpi monoclonali IgG2/4k ricombinanti umanizzati, che si legano alla proteina C5 del complemento, inibendone così il clivaggio a C5a (anafilotossina proinfiammatoria) e a C5b (subunità che avvia il complesso terminale del complemento [C5b-9]) e prevenendo la formazione del complesso C5b-9 sulla membrana dell'eritrocita.

Ravulizumab è stato ottenuto introducendo 4 mutazioni uniche nella catena pesante di eculizumab con conseguente aumento dell'emivita che ne consente la somministrazione per via endovenosa ogni 8 settimane nella fase di mantenimento rispetto alla frequenza di somministrazione per via endovenosa ogni 14 giorni prevista per eculizumab.

Le principali caratteristiche regolatorie (da RCP) e prescrittive di questi farmaci sono riportate nella tabella 2.

### Prove di efficacia e sicurezza nella SEUa

Rispetto alle prove di efficacia e sicurezza nella SEUa, una revisione Cochrane del 2021 [45] ha valutato le prove di efficacia di entrambi i farmaci e selezionato 4 studi (3 con eculizumab ed 1 con ravulizumab) per un totale di 158 pazienti trattati per 26 settimane, e un 5° studio minore (37 pazienti) che descrive un periodo di *follow-up* di 2 anni con eculizumab; in tutti i casi si tratta di studi non randomizzati a braccio singolo.

Rispetto ad efficacia e sicurezza le conclusioni della revisione sono le seguenti.

Dopo le 26 settimane di trattamento con eculizumab non si sono verificati decessi e si è osservata una riduzione del 70% del numero di pazienti che necessitavano di dialisi. La risposta completa della microangiopatia trombotica è stata osservata nel 60% dei pazienti a 26 settimane e nel 65% a due anni.

Dopo 26 settimane di terapia con ravulizumab, quattro pazienti (7%) sono deceduti e la risposta completa della TMA è stata osservata nel 54% dei pazienti.

Per entrambi i farmaci sono stati osservati miglioramenti sostanziali nella stima della velocità di filtrazione glomerulare e nella qualità della vita.

Gli eventi avversi sono comuni per entrambi i farmaci, ma raramente hanno richiesto la sospensione del trattamento.

Complessivamente nei pazienti affetti da SEUa, eculizumab o ravulizumab sembrano avere esiti favorevoli in termini di morte, remissione della malattia, necessità di terapia dialitica e qualità della vita rispetto ai dati storici ottenuti in precedenza all'utilizzo di questi trattamenti. La revisione ha inoltre concluso che data la qualità delle prove bassa è difficile trarre conclusioni definitive.

**Tab. 2: anticorpi monoclonali, principali caratteristiche regolatorie e prescrittive in ambito nefrologico**

	Anticorpi monoclonali		
<b>Farmaci (confezioni rimborsate)</b>	<b>Eculizumab biosimilare</b> 1 flaconcino 300 mg in 30 ml (10 mg/ml) Concentrato per soluzione per infusione EV	<b>Eculizumab originator</b> 1 flaconcino 300 mg in 30 ml (10 mg/ml) Concentrato per soluzione per infusione EV	<b>Ravulizumab</b> 1 flaconcino EV 30 ml 10 mg/ml 1 flaconcino EV 3 ml 100 mg/mL Concentrato per soluzione per infusione EV
<b>Indicazioni autorizzate e rimborsate SSN o in corso di valutazione L 648/96</b>	<p><b>Trattamento di adulti e bambini affetti da:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa)</b> Prevenzione delle recidive in pazienti con SEUa <b>(L 648/96) in corso di valutazione AIFA</b></li> </ul> <p><b>Altre indicazioni non nefrologiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)</b> Le prove del beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni</li> </ul>	<p><b>Trattamento di adulti e bambini affetti da:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa)</b></li> </ul> <p><b>Prevenzione delle recidive in pazienti con SEUa</b> (Legge 648/96 GU 29 del 5 febbraio 2015)</p> <p><b>Altre indicazioni non nefrologiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Emoglobinuria parossistica notturna (EPN).</b> Le prove del beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni</li> <li>- <b>Miastenia gravis generalizzata (MGg)</b> refrattaria in pazienti a partire dai 6 anni di età positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR).</li> <li>- <b>Trattamento di adulti affetti da disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)</b> in pazienti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia</li> </ul>	<p>Trattamento di pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in pazienti affetti da SEUa che sono naïve agli inibitori del complemento oppure</li> <li>▪ che sono stati trattati con eculizumab per almeno 3 mesi e hanno evidenziato una risposta a eculizumab</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Altre indicazioni non nefrologiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività di malattia</li> <li>▪ in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi</li> </ul> </li> <li>- <b>Miastenia gravis generalizzata (MGg)</b> come terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento di pazienti adulti affetti da MGg e positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina.</li> <li>- <b>Trattamento di pazienti adulti affetti da disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)</b> positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4)</li> </ul>
<b>Classe SSN e regime di fornitura</b>	<b>H OSP</b>	<b>H OSP</b>	<b>H OSP</b>
<b>Scheda/registro</b>	<b>Nessuno</b>	<b>Registro AIFA web-based</b> (ultimo aggiornamento 28.02.2024) Per il trattamento e la prevenzione SEUa: <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1849187/Scheda_SOLIRIS_SEUa_648_label.zip">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1849187/Scheda_SOLIRIS_SEUa_648_label.zip</a>	<b>Registro AIFA web-based</b> (ultimo aggiornamento 28.02.2024) Per il trattamento della SEUa: <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1863167/Scheda_Ultomiris_SEUa_28.04.2023.zip">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1863167/Scheda_Ultomiris_SEUa_28.04.2023.zip</a>

## Prove di efficacia e sicurezza disponibili negli altri scenari clinici

Nei vari scenari clinici considerati, le prove di efficacia e sicurezza dei farmaci anti-fattore 5 del C si basano prevalentemente su studi retrospettivi, che raccolgono casi sporadici o serie di casi e su alcuni RCT in aperto, dato che si tratta di condizioni rare. La certezza delle prove quindi non è elevata, poiché le risposte favorevoli potrebbero riflettere un *bias* di selezione nella pubblicazione solo dei casi ad esito positivo.

Si riassumono di seguito (Tab. 3, 4, 5, 6) gli esiti degli studi principali nel contesto di AMR (trattamento e profilassi), trattamento della TMA *de novo* post Tx e della recidiva di C3G.

**Tab. 3: Eculizumab nel trattamento del rigetto anticorpo mediato (AMR), prove di efficacia disponibili**

Autore (anno)	Disegno studio	Partecipanti (N°)	Outcome	
<b>Eculizumab in prima linea di terapia in fase precoce di AMR</b>				
Tan et al. (2019) [33]	Osservazionale retrospettivo; gruppo omogeneo di pazienti con AMR nei primi 30 gg post-Tx ed eculizumab utilizzato precocemente; biopsia protocollare a 3 e 6 mesi.	15 paz (in 12/15 pz veniva associata PEX)	Eculizumab da solo o associato a PEX, come 1° linea di terapia iniziato precocemente in corso di AMR ha mostrato un effetto favorevole sul ripristino della funzione renale; risoluzione delle lesioni istologiche da AMR nelle biopsie a 3 e 6 mesi.	
Orandi et al. (2014) [46]	Analisi retrospettiva di un database raccolto in modo prospettico per desensibilizzazione KTR nei primi 20 gg post-Tx	24 paz <b>Altri trattamenti:</b> 24/24 PEX 14/24 splenectomia 5/24 Eculizumab 5/24 Eculizumab + splenectomia	<b>Sopravvivenza del graft a 6 mesi:</b> splenectomia=79% Eculizumab=60%  Splenectomia + eculizumab =100%	<b>Sopravvivenza del graft a 12 mesi:</b> splenectomia=71% Eculizumab=20%  Splenectomia + eculizumab =100%
Heo et al. (2022) [47]	RCT multicentrico, in aperto vs SOC con PEX e Ig ev Biopsie ripetute dopo il trattamento	11 paz (7 Eculizumab da solo, 4 SOC con PEX e Ig ev)	Eculizumab da solo <u>non ha mostrato beneficio</u> nel trattamento dell'AMR acuto e non ha prevenuto la progressione verso AMR cronico o glomerulopatia da trapianto	
<b>Eculizumab in AMR cronico</b>				
Kulkarni et al. (2017) [36]	RCT pilota vs nessun trattamento	15 paz (di cui 10 in eculizumab e 5 controlli solo in osservazione)	eGFR stabile a 6 mesi in entrambi i gruppi. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi	

**Tab. 4: Eculizumab nella prevenzione di AMR, in riceventi ad alto rischio che richiedono desensibilizzazione (E= Eculizumab); prove di efficacia disponibili**

Autore (anno) e disegno dello studio	Partecipanti (N°)	Condizionamento pre-Tx	Terapia al Tx e post-Tx
<p><b>Marks et al. (2019) [37]</b>                      -Tx da vivente                      -RCT in aperto, di fase 2, a 2 bracci; randomizzazione 1:1                      End point primario: <i>failure rate</i> a 9 sett. su esito composito (AMR comprovato da biopsia, perdita del graft, decesso, interruzione)</p>	<p>102 paz. ad alto rischio con Ab preformati vs il donatore vivente:                      51 E 1 h prima ri-perfusione + SOC per la desensibilizzazione;                      51 solo SOC per la desensibilizzazione</p>	<p>desensibilizzazione (secondo protocollo locale):                      nel 93,1% dei pz = PEX + Ig ev;                      nel 6,9% dei pz = solo PEX</p>	<p>E per 9 settimane + Immunosoppressori secondo SOC                      Versus                      Immunosoppressori secondo SOC</p>
<p><b>Risultati:</b> Nessuna differenza in treatment failure (AMR grado II e III) tra i pazienti del braccio eculizumab e quelli in SOC a 9 settimane;                      La % di <i>treatment failure</i> era inferiore all'atteso.                      La % di glomerulopatia da trapianto nelle biopsie a 1 anno era inferiore all'atteso.                      In un'analisi <i>post hoc</i> che valutava AMR grado I, la <i>failure</i> era inferiore nel braccio eculizumab, suggerendo un beneficio nel prevenire AMR precoce.                      La sopravvivenza del graft a 36 mesi era 91,8% in eculizumab vs 78.5% in the SOC  <b>Sicurezza:</b> eculizumab ben tollerato; non segnalati eventi avversi</p>			
<p><b>Glitz et al. (2019) [48]</b>                      -Tx da cadavere                      -studio a braccio singolo per valutare sicurezza ed efficacia di eculizumab nel prevenire AMR</p>	<p>80 pazienti ad alto rischio per AMR</p>	<p>E 1200 prima della ri-perfusione + timoglobulina</p>	<p>-E 900 mg ai gg 1, 7, 14,21 e 28;                      -E 1200 mg alle settimane 5,7 e 9 + terapia immunosoppressiva secondo SOC, comprendente steroidi</p>
<p><b>Risultati:</b> treatment failure (8,8%), inferiore rispetto all'atteso con SOC                      A 9 settimane: 3/80 pz hanno presentato AMR; 4/80 pz con perdita del graft                      A 36 mesi: sopravvivenza del graft= 83,4% e sopravvivenza del paziente = 91,5%  <b>Sicurezza:</b> eculizumab ben tollerato; non segnalati eventi avversi</p>			
<p><b>Stegall et al. (2011) [35]</b>                      Osservazionale, retrospettivo con controlli storici</p>	<p>77 pz. con cross match positivo, ABO compatibili:                      26 in profilassi con E;                      51 controlli storici senza E (SOC)</p>	<p>Desensibilizzazione (PEX + Ig ev) per ottenere un titolo di BFXM &lt;300 il giorno del Tx                      Eculizumab 1200 mg prima della ri-perfusione</p>	<p>Eculizumab 600 mg 1 v/sett per 4 sett.                      Se DSA elevato Eculizumab 1200 mg per 5 settimane;                      Eculizumab 1200 mg ogni 2 sett fino a 9 settimane + terapia immunosoppressiva secondo SOC</p>
<p><b>Risultati:</b> nei primi 3 mesi eculizumab ha ridotto la <i>rate</i> di <i>early</i> AMR (7,7% in Eculizumab vs 41% coorte storica); nessuna differenza per AMR cronico. A 12 mesi nessuna differenza nei valori di creatinina                      Non differenze statisticamente significative per glomerulopatia da trapianto, documentata con biopsia, a 12 e 36 mesi</p>			
<p><b>Cornell et al (2015) [49]</b>                      Osservazionale, retrospettivo con controlli storici</p>	<p>78 pz. con cross match positivo, ABO compatibili:                      30 in profilassi con eculizumab;                      48 controlli storici senza eculizumab</p>	<p>Stesso schema dello studio di <i>Stegall et al.</i></p>	<p>Stesso schema dello studio di <i>Stegall et al.</i></p>
<p><b>Risultati:</b> eculizumab ha ridotto il N° di episodi clinici di AMR acuto nei 2 anni di <i>follow-up</i>; nessun vantaggio sulla sopravvivenza del rene o nell'evoluzione verso una glomerulopatia da trapianto</p>			
<p><b>Schinstock et al (2019) [50]</b>                      Osservazionale, retrospettivo con controlli storici                      Tx da vivente</p>	<p>156 pz. con <i>cross match</i> positivo, ABO compatibili:                      30 in profilassi con E con <i>cross match</i> +;                      48 controlli storici senza E con <i>cross match</i> +;                      78 controlli con <i>cross-match</i> negativo</p>	<p>E1200 mg prima del Tx e 600 mg il giorno 1</p>	<p>E 600 1v/sett per 4 settimane;                      Se DSA elevato E 1200 mg per 5 settimane;                      eculizumab 1200 mg ogni 2 sett fino a 9 settimane</p>
<p><b>Risultati:</b> eculizumab non ha mostrato differenze significative rispetto alla SOC per quanto riguarda l'<i>overall graft survival</i> e i livelli di creatinina in un periodo di <i>follow up</i> da 6.3 a 7.6 anni; Nessuna differenza significativa per quanto riguarda AMR cronico in biopsie protocollari a 5 anni.</p>			



**Tab. 5: Eculizumab nel trattamento della TMA *de novo* DOPO TRAPIANTO; prove di efficacia disponibili**

<b>Autore (anno) e disegno dello studio</b>	<b>Partecipanti (N°)</b>	<b>Terapia</b>	<b>Terapia della TMA <i>de novo</i></b>
<b>Maritati (2024) [42]</b>  Osservazionale retrospettivo Tutti trapianti da donatore cadavere	<b>45 paz</b> con <i>de novo</i> TMA Nessuno aveva una storia nota di SEUa 46,7% dei pazienti avevano ricevuto un trapianto doppio 91% dei pz eseguono biopsia renale in media 8 gg dopo la diagnosi di TMA 29/45 pazienti eseguono analisi genetica per anomalie del C dopo la diagnosi di TMA	60% dei pazienti terapia di induzione con basiliximab Terapia immunosoppressiva di mantenimento con predisone, MMF e tacrolimus	Eculizumab in 1° linea
<b>Risultati:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dopo 2 settimane di eculizumab miglioramento di tutti i parametri ematologici di TMA; a 30 giorni dopo eculizumab 66,6% dei pazienti ha mostrato una risposta ematologica completa</li> <li>- dopo 2 settimane di terapia miglioramento degli indici di funzione renale</li> <li>- a 6 mesi: 28,8% dei pazienti ha mostrato una risposta renale completa e 44,4% una risposta renale parziale; 8,9% sono restati dialisi dipendenti</li> </ul>			
<b>Cavero (2017) [51]</b>	29 pazienti	Immunosoppressione con tacrolimus e mTOR inibitori 83% dei pz PEX prima di eculizumab	7/29 risposte renali complete
<b>Portoles (2021) [52]</b>	<b>36 pazienti</b> di cui: -14 diagnosi di SEUa preTX → 9/14 trattati con Eculizumab in profilassi <b>-22 con TMA <i>de novo</i></b>	Pz con forma <i>de novo</i> , immunosoppressione standard con tacrolimus e mTOR inibitori + PEX alala comparsa di TMA	Risposta renale anche in quelli precedentemente resistenti a PEX

**Tab. 6: Eculizumab nel trattamento della recidiva di C3G dopo trapianto; prove di efficacia disponibili**

<b>Autore (anno) e disegno dello studio</b>	<b>Partecipanti (N°)</b>	<b>Terapia per il Tx</b>	<b>Terapia per la recidiva post-Tx</b>	<b>Outcome</b>
<b>Caravaca (2023) [53]</b>  Osservazionale retrospettivo, multicentrico	<b>34 pazienti</b> con C3G, sottoposti a KTx <b>25%</b> con recidiva post Tx	Corticosteroidi, tacrolimus, micofenolato	I pazienti con GNMP complemento mediata sono stati trattati con corticosteroidi (48%), da soli o in combinazione con rituximab (19%), eculizumab (43%), dose di mofetil micofenolato (19%), plasmateresi (14%) o, meno frequentemente, con aliskiren (10%).	33 pazienti hanno raggiunto l'insufficienza renale dopo la recidiva. I principali determinanti del mancato ottenimento di una remissione erano: recidiva comparsa prima dei 15 mesi, eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> e albumina sierica <3,5 g/dL al momento della recidiva

Tab. 7: Proposta per l'utilizzo degli inibitori del C5 con "riflessioni" in base alle prove di efficacia e in base alle indicazioni autorizzate e rimborsate

Patologia	Utilizzo in base alle prove di efficacia e alle indicazioni registrate e rimborsate	Annotazioni sulla durata del trattamento
Trattamento di adulti e bambini affetti da SEUa	eculizumab ( <i>originator</i> e biosimilare) e ravulizumab ( <i>in label</i> )	Considerare, laddove possibile, la sospensione del trattamento o l'allungamento dell'intervallo di somministrazione, secondo le indicazioni della letteratura
Trattamento della C3G nel renale nativo	eculizumab ( <i>originator</i> e biosimilare - <i>off label</i> )	Durata media del trattamento da 10 a 14 mesi [21, 15]
Trattamento della C3G post-KT	eculizumab ( <i>originator</i> e biosimilare - <i>off label</i> )	Durata del trattamento da 3 a 12 mesi [54]
Trattamento di altri tipi istologici di GN	Prove di beneficio qualitativamente scarse eculizumab ( <i>originator</i> e biosimilare - <i>off label</i> )	Nella maggior parte dei casi si è trattato di terapie di "salvataggio", con durata variabile nei vari case report, ma comunque "short"
Trattamento della recidiva di SEUa nel KTx nel bambino e nell'adulto	eculizumab ( <i>originator</i> e biosimilare) e ravulizumab ( <i>in label</i> )	Sconsigliata la sospensione nei soggetti che hanno già perso un primo <i>graft</i> per recidiva di SEUa
Profilassi delle recidive di SEUa dopo KTx	eculizumab ( <i>originator</i> ) (Legge 648/96 GU 29 del 5 febbraio 2015)	Decisione clinica secondo protocollo locale
Profilassi e trattamento del rigetto anticorpo mediato	eculizumab ( <i>originator</i> e biosimilare - <i>off label</i> )	Gli schemi di trattamento sono di solito short (entro le 9 settimane)
Trattamento di TMA <i>de novo</i> post-KTx	eculizumab ( <i>originator</i> e biosimilare) e ravulizumab ( <i>in label</i> )	La terapia con C5 inibitore dovrebbe essere iniziata il prima possibile, una volta diagnosticata una TMA <i>de novo</i> e trattata secondo le regole già descritte per la SEUa. È inoltre opportuno ottimizzare la terapia rivolta alla causa scatenante.

## Considerazioni del GdL

### Il GdL esprime la seguente considerazione generale

Avendo la disponibilità di tutti i farmaci rimborsati per le indicazioni discusse in questo documento, e nel rispetto delle indicazioni autorizzate e rimborsate, al fine di garantire il più ampio accesso alle cure, il medico prescrittore, nella scelta del trattamento, dovrebbe privilegiare, quando disponibile l'uso del farmaco biosimilare, fatta salva la necessaria appropriatezza della prescrizione e avendo informato il paziente.

### Il GdL esprime le seguenti considerazioni su specifici scenari clinici

#### A. Trattamento di adulti e bambini affetti da SEUa sono autorizzati e rimborsati i seguenti anticorpi monoclonali con le seguenti limitazioni regolatorie:

- **eculizumab** (nessuna limitazione)
- **ravulizumab** nel trattamento della SEUa in pazienti con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) che sono *naïve* agli inibitori del complemento o che sono stati trattati con eculizumab per almeno 3 mesi e hanno evidenziato una risposta a eculizumab.

#### Considerazioni del GdL

- Nella scelta della strategia terapeutica, avendo la disponibilità di entrambi i farmaci, nel rispetto delle indicazioni autorizzate e rimborsate al fine di garantire il più ampio accesso alle cure, il GdL invita il medico prescrittore, sia nella prima scelta, sia nei trattamenti successivi, a privilegiare, per l'uso prevalente, il farmaco con il miglior rapporto costo-opportunità, fatta salva la necessaria appropriatezza della prescrizione e avendo informato il paziente e considerate le sue specifiche necessità (ad esempio la presenza di un esiguo letto venoso e/o difficoltà logistiche).
- Per la profilassi della recidiva di SEUa, eculizumab originator è stato inserito nella lista della L 648/96 per cui pur essendo un uso *off label* è a carico del SSN. L'inserimento nella lista 648/96 per eculizumab biosimilare è in corso di valutazione AIFA.
- Rispetto alla durata del trattamento, il GdL suggerisce che, in tutte le condizioni in cui sia clinicamente appropriato (si vedano le considerazioni di pag. 4), si valuti la possibilità di ridurre il numero di somministrazioni allungandone l'intervallo, rispetto a quanto indicato in RCP, o di sospendere il trattamento. L'allungamento dell'intervallo fra le somministrazioni si configura come un uso *off label* e quindi richiede la richiesta del consenso.

#### B. Per gli usi *off label* degli inibitori del C5

- **in pazienti con glomerulopatie:**
  - Trattamento della C3GN nel rene nativo
  - Trattamento della C3GN nel post KT
  - Altri tipi istologici della GN
- **In pazienti con rigetto d'organo acuto anticorpo mediato (AMR)**
  - Trattamento di AMR
  - Profilassi di AMR

### Considerazioni del GdL

- né eculizumab originator, né eculizumab biosimilare, né ravulizumab hanno una indicazione autorizzata per gli scenari clinici di cui al punto B;
- le prove di efficacia ad oggi disponibili per tali utilizzi sono di qualità bassa e talora molto bassa, basate quasi esclusivamente su studi osservazionali in gran parte retrospettivi (vedi Tab. 1, 3, 4, 5,6), spesso di piccole dimensioni condotti ad oggi quasi sempre con eculizumab;
- il GdL ritiene che la scelta terapeutica debba essere fatta in seguito ad una attenta valutazione caso per caso del bilancio fra i benefici e i rischi, concordandola con il paziente ed acquisendone il consenso come previsto per i trattamenti *off label*;
- sulla base delle considerazioni precedenti, avendo la disponibilità di tutti i farmaci suddetti il GdL, al fine di garantire il più ampio accesso alle cure, invita inoltre il medico prescrittore, nella scelta del trattamento, a privilegiare per l'uso prevalente il farmaco con il miglior rapporto costo-opportunità.
- rispetto alla durata del trattamento, il GdL suggerisce che, in tutte le condizioni in cui sia clinicamente appropriato (si vedano le considerazioni presenti nella Tab. 7), si valuti la possibilità di ridurre il numero di somministrazioni allungando l'intervallo fra le somministrazioni, o una eventuale sospensione del trattamento.

## Bibliografia

1. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:1337–1348.
2. Sellier-Leclerc, A.-L.; Fremeaux-Bacchi, V.; Dragon-Durey, M.-A.; Macher, M.-A.; Niaudet, P.; Guest, G. et al. Differential Impact of Complement Mutations on Clinical Characteristics in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2392–2400.
3. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169–2181.
4. Leon J, LeStang M-B, Sberro-Soussan R, et al. Complement-driven hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol.* 2023;98(S4): S44-S56.
5. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood* 2020; 135:239–51.
6. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr* 2016; 175:465–473.
7. Ardissino G, Cresseri D, Mancuso MC, Capone V, Porcaro L, Amico V et al. Outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: role of triggers and complement abnormalities in the response to C5 inhibition. *Journal of Nephrology* <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01873-9>
8. Ariceta G, Fakhouri F, Sartz L, Miller B, Nikolaou V, Cohen D et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. *Clinical Kidney Journal* 2021; 14: 2075–2084.
9. Chaturvedi S, Dhaliwal N, Hussain S, et al. Outcomes of a clinician-directed protocol for discontinuation of complement inhibition therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood Adv.* 2021; 5: 1504–1512.
10. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021;137: 2438–2449.
11. Bouwmeester R, Duinveld C, Wijnsma KL, et al. Early eculizumab withdrawal in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in native kidneys is safe and cost-effective: results of the CUREiHUS study. *KI Rep.* 2023; 8:91–102.
12. Noris M, Remuzzi G. Every Fifteen Days Forever? *Kidney Int Rep.* 2022;8: 4-7.
13. Cugno M, Capone V, Griffini S, Grovetti E, Pintarelli G, Porcaro L. et al. Eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: correlation between functional complement tests and drug levels. *Journal of Nephrology* 2022; 35:1205–1211.
14. Ponticelli C, Calatroni M, Moroni G. C3 Glomerulopathies: Dense deposit disease and C3 Glomerulonephritis. *Front. Med.* 10:1289812. doi: 10.3389/fmed.2023.1289812
15. Le Quintrec M, Lapeyraque A-L, Lionet A, Sellier-Leclerc A-L, Delmas Y, Baudouin V. et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72: 84-92.
16. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* (2021) 100: 4S. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015
17. Oosterveld MJS, Garrelfs MR, Hoppe B, Florquin S, Roelofs JJTH, van den Heuvel LP, et al. Eculizumab in pediatric dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10:1773–82.
18. Nester CM, Smith RJ. Treatment options for C3 glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013; 22:231–237.
19. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M. et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney International* 2015; 88, 1153–1160.
20. Tarragon Estebanez B, Andrew S, Bomback A. C3 Glomerulopathy: Novel Treatment Paradigms. *Kidney Int Rep* 2024; 9: 569–579.

21. Welte T, Arnold F, Westermann L, et al. Eculizumab as a treatment for C3 glomerulopathy: a single-center retrospective study. *BMC Nephrol.* 2023; 24:1–9.
22. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook T, D'Agati VD, Fakhouri F. et al. C3 glomerulopathy — understanding a rare complement- driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15:129-143
23. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation-an overview. *Semin Immunopathol* 2018; 40: 49–64.
24. Cheung CK, Dormer JP, Barratt J. The role of complement in glomerulonephritis-are novel therapies ready for prime time? *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38:1789-1797.
25. Miwa T, Sato S, Golla M, Song W-C. Expansion of Anticomplement Therapy Indications from Rare Genetic Disorders to Common Kidney Diseases. *Annu. Rev. Med.* 2024. 75:189–204.
26. Petr V, Thurman JM. The role of complement in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023; 19):771-787.
27. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol.* 2020; 21:245.
28. Ardissino G, Cresseri D, Tel F, Giussani A, Salardi S, Sgarbanti M. et al. Kidney transplant in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in the anti-C5 era: single-center experience with tailored Eculizumab. *Journal of Nephrology* 2021; 34:2027–2036.
29. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, Eggleston J, Cohen DJ. Global aHUS Registry. Eculizumab use for kidney transplantation in patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018; 4:434–446.
30. Glover EK, Smith-Jackson K, Vicky Brocklebank V, Wilson V, Walsh PR, Emma K. Montgomery EK et al. Assessing the Impact of Prophylactic Eculizumab on Renal Graft Survival in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Transplantation 2023;107: 994–1003.
31. Tanga ZC, Huia H, Chunru Shia C, Chen X. New findings in preventing recurrence and improving renal function in AHUS patients after renal transplantation treated with eculizumab: a systemic review and meta-analyses. *Renal Failure* 2023;45-  
doi.org/10.1080/0886022X.2023.2231264
32. Ardissino G, Possenti I, Tel F, et al. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66: 172–173.
33. Tan EK, Bentall AJ, Patrick G, Dean PG et al. Use of Eculizumab for Active Antibody-Mediated Rejection that Occurs Early Post-Kidney Transplantation: A Consecutive Series of 15 Cases. *Transplantation.* 2019; 103: 2397–2404.
34. Malvezzi P. Emerging strategies for antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2022; 27:415-420. doi: 10.1097/MOT.0000000000001016.
35. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011; 11: 2405–2413.
36. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, et al. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: a pilot randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2017;173: 682-691.
37. Marks WH, Mamode N, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD. et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant.* 2019; 19: 2876–2888.
38. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbot KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* (2003) 42:1058–68
39. Ávila A, Gavela E and Sancho A. (2021) Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. *Front. Med.* 2021 8:642864. doi: 10.3389/fmed.2021.642864
40. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Buchler S, et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008 8:1694–1701.

41. Kanbay M, Copur S, Yilmaz ZY, et al. The role of anticomplement therapy in the management of the kidney allograft. *Clinical Transplantation*. 2024; 38: e15277. doi.org/10.1111/ctr.15277
42. Maritati F, Corradetti V, Bini C, Provenzano M, Cuna V, Busutti M. et al. "Eculizumab First" in the Management of Posttransplant Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep* (2024); doi.org/10.1016/j.ekir.2024.01.013
43. Obata S, Pedro A.S, Vaz de Castro P.A.S, Riella L.V, Cravedi P. Recurrent C3 glomerulopathy after kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 2024;38. doi.org/10.1016/j.trre.2024.100839
44. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Aeddula NR, et al. Treatment of C3 glomerulopathy in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Med Sci (Basel)* 2020; 8: 44
45. Pugh D et AL. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD012862. DOI: 10.1002/14651858.CD012862.pub2.
46. Orandi BJ, Zachary AA, Dagher NN, Bagnasco SM, Garonzik-Wang JM, Van Arendonk KJ et al. Eculizumab and splenectomy as salvage therapy for severe antibody-mediated rejection after HLAincompatible kidney transplantation. *Transplantation*. 2014; 98: 857-863
47. Heo S, Park Y, Lee N, Kim Y, Kim YN, Shin HS. et al. Lack of Efficacy and Safety of Eculizumab for Treatment of Antibody-Mediated Rejection Following Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2022; 54: 2117–2124 .
48. Glotz D, Russ G, Rostaing L, Legendre C, Tufveson G, Chadban S. et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2019; 19: 2865–2875.
49. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, KremersWK, Stegall MD. Positive crossmatch kidney transplant recipients treated with eculizumab: outcomes beyond 1 year. *Am J Transplant*. 2015;15: 1293-1302.
50. Schinstock CA, Bentall AJ, Smith BH, et al. Long-term outcomes of eculizumab-treated positive crossmatch recipients: allograft survival, histologic findings, and natural history of the donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2019;19: 1671-1683.
51. Cavero T, Rabasco C, Lopez A, Roman E, Avila A, Sevillano A. et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 466–474.
52. Portoles J, Huerta A, Arjona E, Gavela E, Aguera M, Jiménez C. et al. Characteristics, management and outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome in kidney transplant patients: a retrospective national study. *Clinical Kidney Journal* 2021; 14: 1173–1180.
53. Caravaca-Fontán F, Polanco N, Villacorta B, Buxeda A, Coca A, Ávila A. et al. Recurrence of immune complex and complement-mediated membranoproliferative glomerulonephritis in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38: 222–235.
54. Regunathan-Shenk R, Avasare RS et al. Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis* 2019;73(3):316-323.

**ALLEGATO 1**

**Possibile algoritmo guida per la sospensione dell'inibitore del C5**

A. Acosta-Medina. Blood Advances First Edition 9 May 2022. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006416>

