

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Nulojix® (Belatacept)

Indikation

Nulojix® ist in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptor-antagonisten hinzuzufügen.

Bewertung

Unter Nulojix® (Belatacept) i.v. war das Nierentransplantatüberleben vergleichbar mit dem unter Cyclosporin, trotz häufigerem Auftreten von Abstoßungsreaktionen. Zudem blieb bei Patienten mit „Standard-Spender-niere, SCD¹“ die Nierenfunktion unter Belatacept besser erhalten. Bei Patienten mit „Spender-niere nach erweiterten Kriterien, ECD²“ war nur ein intensives Behandlungsregime signifikant überlegen. Aufgrund der Risiken von Belatacept, insbesondere für eine PTLD³ des ZNS, wird mit der Zulassung jedoch nur das weniger intensive Regime empfohlen. Nulojix wurde gegen ein Regime getestet, das derzeit nicht mehr die 1. Wahl der Initialtherapie nach Nierentransplantation darstellt. Zur besseren Beurteilung seines Stellenwertes sind weitere Vergleichsdaten und Daten zur Langzeitprognose notwendig.

Pharmakologie und klinische Studien

Belatacept ist ein selektiver Kostimulationsblocker. Es bindet an die Moleküle CD80 und CD86 auf Antigen-präsentierenden Zellen und blockiert dadurch die CD28-vermittelte Kostimulation und Aktivierung von T-Zellen. Aktivierte T-Zellen sind die vorwiegenden Transmitter der Immunantwort gegen eine transplantierte Niere.

Für die Zulassung wurden zwei partiell-verblindete RCT über 3 Jahre an Nierentransplantat-Empfängern vorgelegt. Sie verglichen Belatacept im intensiven (MI-B; Einleitungsphase über 6 Monate, dann Erhaltungsdosis 5 mg/kg) und weniger intensivem Regime (LI-B, Erhaltungsdosis 5 mg/kg nach 3 Monaten) mit Cyclosporin (CsA, Serumkonzentration 100–250 ng/ml) bei Patienten, die eine Basiliximab-Induktionstherapie sowie Mycophenolat-Mofetil (MMF)- und Kortikosteroid-Erhaltungstherapie einnahmen. **Studie IM103008 (BENEFIT)** schloss Patienten (n = 666) mit Transplantaten von Spendern ein, die Standardkriterien (SCD) erfüllten. **Studie IM103027 (BENEFIT-EXT)** schloss solche ein (n = 543), die erweiterte (Risiko-)Kriterien (ECD) erfüllten. Primäre Endpunkte (in der ITT-Population) waren:

- Nichtunterlegenheit: Überleben mit funktionsfähiger Niere nach 1 Jahr.
- Überlegenheit: Erhalt der Nierenfunktion; $GFR^4 < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ nach 1 Jahr oder Abnahme der $GFR \geq 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zwischen Monat 3 und 12.
- Nichtunterlegenheit: Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach 1 Jahr (nur BENEFIT).

Nach 1 Jahr waren das LI-B- sowie das MI-B-Regime dem CsA-Regime hinsichtlich des „Überlebens mit funktionsfähiger Niere“ nicht unterlegen; dies gilt für SCD- (BENEFIT: MI-B 95,4 %; LI-B 96,5 %; versus CsA 93,2 %) als auch für

¹SCD-Kriterien: Spender erfüllte Standard-Kriterien (z. B. kalte Ischämiezeit < 24 Stunden.; < 60 Jahre)

²ECD-Kriterien: Spender erfüllte erweiterte Kriterien (z. B. ≥ 60 Jahre oder > 50 Jahre plus Risikofaktor wie z. B. Hypertonie)

³PTLD: post transplant lymphoproliferative disorder (Post-Transplantations-Lymphoproliferationsstörung)

⁴GFR: glomeruläre Filtrationsrate

ECD-Patienten (BENEFIT-EXT: MI-B 85,9 %; LI-B 88,6 %; versus CsA 85,3 %). Die Nicht-Unterlegenheit ließ sich auch noch nach 3 Jahren Beobachtungszeit nachweisen, obwohl Abstoßungsreaktionen unter Belatacept in der SCD-Population (nur dort als Endpunkt erhoben) signifikant häufiger waren (MI-B 21,9 %; LI-B 17,3 %; CsA 7,2 %; p-Wert: keine Angabe). Überlegenheit von Belatacept hinsichtlich der Nierenfunktion zeigte sich in der SCD-Population (MI-B 55,0 %, $p < 0,001$; LI-B 54,2 %, $p < 0,001$; versus CsA 77,9 %). In der ECD-Population war die Nierenfunktion nur im intensiven (MI) Regime signifikant besser als CsA (MI-B 70,5 %; $p = 0,0018$; LI-B 76,6 %, $p = 0,0616$; versus CsA 84,8 %).

Spezifische Risiken von Belatacept verglichen mit CsA umfassen insbesondere die PTLD, deren Auftreten sowohl unter dem LI-B aber besonders unter dem MI-B Regime und bei EBV-seronegativen Empfängern erhöht war; das Auftreten einer PML⁵, einer Tuberkulose, von Herpes-Virus Infektionen sowie von Thrombosen der Spenderorgane. Zum jetzigen Zeitpunkt unbeantwortet bleibt die Frage der Wirksamkeit und Sicherheit von Belatacept im direkten Vergleich zu Tacrolimus und über einen Zeitraum von mehr als 3 Jahren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen⁶

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Harnwegsinfektion, Infektion oberer Respirationstrakt, CMV⁷-Infektion, Anämie, Leukopenie, Dysfunktion Transplantat.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Sepsis, Pneumonie, Herpesvirusinfektion, Pilzinfektion, Pyelonephritis, Plattenepithelkarzinom der Haut, Basalzellkarzinom, Diabetes mellitus, zerebraler Insult, periphere Neuropathie, Katarakt, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Linksherzhypertrophie, Schock, Arterienfibrosierung, zytolytische Hepatitis, Alopezie, Nierentubulusnekrose, Nierenvenenthrombose, Nierenarterienstenose, Hydrozele, CAN⁸.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): PML, zerebrale Pilzinfektion, Endokarditis, EBV⁹-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung, Tuberkulose, Lungen-, Rektal-, Brust-, Prostata-, Zervix-, Kehlkopfkarzinom, Sarkom, Lymphom, multiples Myelom, Aplasie der roten Zelllinie, Thrombo-, Neutro-, Lymphopenie, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré Syndrom, Enzephalitis, Venen-, Arterienthrombose, ARDS¹⁰, pulmonale Hypertonie, Pneumonitis, Pankreatitis, Dickdarm-, Gastroduodenalulkus, Cholelithiasis, Psoriasis, Osteolyse, Thrombose der Nierenarterie, Nephritis, Nephrosklerose, Priapismus, Infertilität, Transplantatversagen.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Unter Kombinationstherapie war bei gleicher Konzentration von MMF die AUC von MPA, dem mit UAWs in Verbindung gebrachten Metaboliten von MMF, um etwa 40 % höher in der Belatacept-Gruppe im Vergleich zur Ciclosporin behandelten Gruppe. Impfungen können weniger wirksam sein. Die Verwendung von Lebendvakzinen sollte vermieden werden.

Kontraindikationen: Seronegativ für EBV oder Serostatus unbekannt. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise: CMV-Infektion und T-Zell-depletierende Therapie sind Risikofaktoren für eine PTLD, die am häufigsten im ZNS auftritt. Eine T-Zell-depletierende Therapie sollte mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Anfälligkeit für (auch tödliche) Infektionen kann erhöht sein. Entsprechende Empfehlungen zur Diagnostik, Prophylaxe und Behandlung sind zu beachten. Umfassende Immunsuppression ist mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen und Malignome assoziiert. Daher sollte die empfohlene Dosis für Belatacept und begleitende Immunsuppressiva (inkl. MMF, MPA) nicht überschritten werden. Wegen Risikos für Malignome sollte die Exposition gegenüber Sonnenlicht begrenzt werden. Bei Patienten mit PRA¹¹-Titern > 30 % nicht untersucht.

Bei Umstellung von Belatacept auf andere Immunsuppressiva ist die lange Halbwertszeit von Belatacept zu beachten.

⁵PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie

⁶Auswahl von UAW aus klinischen Studien, für weitere umfangreiche UAW siehe EPAR

⁷CMV: Cytomegalie Virus

⁸CAN: chronische Allotransplantat-Nephropathie

⁹EBV: Epstein-Barr-Virus

¹⁰ARDS: akutes respiratorisches Distress-Syndrom

¹¹PRA: Panel-reaktive Antikörper

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Nulojix® (Belatacept)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Bei Patienten bis 18 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei Nierenschäden oder unter Dialyse wird keine Dosisanpassung empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patienten mit Leberschäden nicht untersucht. Daher können keine Dosisänderungen empfohlen werden.
Anwendung bei Schwangeren	Keine hinreichenden Daten bei Schwangeren. Darf nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Belatacept beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Frauen sollten während der Behandlung nicht stillen.

Dosierung und Kosten

Nulojix® (Belatacept)		
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Einleitungsphase: 10 mg/kg KG ⁴ Erhaltungsphase: 5 mg/kg KG ⁵	26.027,52

Stand Lauertaxe: 01.10.2011

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); ³Kosten für eine 70 kg schwere Person, für das 1. Behandlungsjahr (Einleitungsphase + Erhaltungsphase); ⁴Einleitungsphase: Infusion (30 Min.) an Tag 1 (Tag der Transplantation), 5, 14, 28 und Ende Woche 8 + 12 nach Transplantation, ⁵Erhaltungsphase: Infusion (30 Min.) alle 4 Wochen ab Ende Woche 16 nach Transplantation.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Nulojix®](#) vom 07.07.2011.