

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Belatacept (Nulojix<sup>TM</sup>)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.01.2012

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....                                 | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                               | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                               | <b>4</b> |
| <b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....                | <b>5</b> |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                    | 5        |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....              | 5        |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....         | 6        |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....                          | 12       |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 12       |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 14       |
| 2.2.3 Zulassungsstatus international.....                        | 14       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....    | 16       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....                              | 18       |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                       | 5            |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende<br>Arzneimittel.....          | 6            |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                          | 12           |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden<br>Arzneimittels ..... | 14           |
| Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....   | 15           |

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 2-1: Belatacept blockiert selektiv die T-Zell-Aktivierung ..... 7  
Abbildung 2-2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva..... 11

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| 6-MP             | 6-mercaptopurin   |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                    |
| BMS              | Bristol-Myers Squibb  |
| CD28             | Cluster of Differentiation 28                               |
| CD45RO           | Anti-Human, Klon UCH-L1                                     |
| CD80             | Anti-Human, Klon MAB104                                     |
| CD86             | Anti-Mouse, Klon GL1  |
| CTLA-4           | Humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens-4 |
| CTLA-4-Ig        | T-Cell Activation with Fusion Protein                       |
| DNA              | desoxyribonucleic acid                                      |
| DNS              | Desoxyribonukleinsäure                                      |
| FDA              | Federal Drug Administration (US)                            |
| FKBP12           | Anti-Drosophila melanogaster, Klon 8                        |
| FRAP             | Fluorescence Recovery After Photobleaching                  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                 |
| GFR              | Glomeruläre Filtrationsrate                                 |
| HCV              | Hepatitis-C-Virus   |
| IL               | Interleukin   |
| IL-2R            | Interleukin-2-Rezeptor                                      |
| IMPDH            | Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase                           |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| LI               | less intensive (weniger intensive Gabe von Belatacept)      |
| JIA              | Juvenile idiopathische Arthritis                            |
| MDRD             | Modification of Diet in Renal Disease                       |
| MMF              | Mycophenolatmofetil   |
| MPA              | Mycophenolsäure   |
| mTOR             | mammalian Target Of Rapamycin                               |
| NF-AT            | nuclear factor of activated T-cells                         |
| pU               | Pharmazeutischer Unternehmer                                |
| PZN              | Pharmazentralnummer   |
| SH-Gruppen       | Thiolgruppen  |
| TCR              | T-Zell-Rezeptor   |
| TNF              | Tumornekrosefaktor  |

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z.B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in *Tabelle 2-1* den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                    |                             |
|--------------------|-----------------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>  | <b>Belatacept</b>           |
| <b>Markenname:</b> | <b>Nulojix<sup>TM</sup></b> |
| <b>ATC-Code:</b>   | <b>L04AA28</b>              |

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 2-2* an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer                               | Wirkstärke   | Packungsgröße                                     |
|---------------------------|--|--|---|
| 907415 8                  | EU/1/11/694/001                                | Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Belatacept.<br>Nach der Rekonstitution enthält jeder ml des Konzentrates 25 mg Belatacept. | 1 Durchstechflasche und 1 Silikon-freie Spritze   |
| 907416 4                  | EU/1/11/694/002                                | Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Belatacept.<br>Nach der Rekonstitution enthält jeder ml des Konzentrates 25 mg Belatacept  | 2 Durchstechflaschen und 2 Silikon-freie Spritzen |
| 907417 0                  | Für evtl. weitere Darreichungsformen (geplant) |  |   |
| 907418 7                  | Für evtl. weitere Darreichungsformen (geplant) |  |   |

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus des selektiven Immunsuppressivums Belatacept

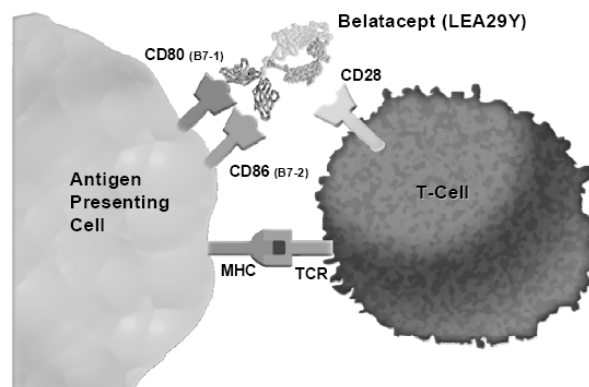
Belatacept ist ein selektiver Kostimulationsblocker und repräsentiert eine neue Klasse in der Immunsuppression nach Transplantation. Der Wirkstoff unterscheidet sich von den existierenden Immunsuppressiva sowohl auf molekularer Ebene als auch durch die Spezifität seiner Effekte. Belatacept ist eine Weiterentwicklung von Abatacept, weist eine höhere Avidität auf und gehört somit zur zweiten Generation dieser Produktklasse. Abatacept ist nicht als Immunsuppressivum nach Transplantation zugelassen (1).

*Belatacept ist ein lösliches Fusionsprotein aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens-4 (CTLA-4), gebunden an einen Teil (hinge-CH2-CH3-Domänen) der Fc-Domäne des humanen Immunglobulin G1-Antikörpers. Belatacept wird durch rekombinante DNA-Technologie in einem Säugerzell-Expressionssystem gewonnen. In der Ligandbinderegion von CTLA-4 wurden zwei Aminosäuresubstitutionen vorgenommen (L104 zu E; A29 zu Y). Belatacept bindet die Moleküle CD80 und CD86 auf Antigen-präsentierenden Zellen. Dadurch blockiert Belatacept die CD28-vermittelte Kostimulation von T-Zellen und verhindert deren Aktivierung. Aktivierte T-Zellen sind die vorwiegenden Transmitter der Immunantwort gegen die transplantierte Niere. Belatacept, eine modifizierte Form von CTLA-4-Ig, bindet CD80 und CD86 stärker als das ursprüngliche CTLA-4-Molekül, von dem es abstammt. Die erhöhte Avidität ermöglicht das notwendige Maß der Immunsuppression, um das immunvermittelte Versagen und die*

*Fehlfunktion des Transplantats zu verhindern. Belatacept wird voraussichtlich nicht durch die Cytochrom P450-Enzyme und UDP-Glucuronyltransferasen (UGTs) metabolisiert (2).*

Belatacept wurde speziell entwickelt um den Bedarf an neuen immunsuppressiven Wirkstoffen zu erfüllen, die auf der einen Seite die Abstoßung gut kontrollieren, auf der anderen Seite aber die Nephrotoxizität sowie kardiovaskuläre und metabolische Nebenwirkungen vermeiden sollen, um so das Langzeitüberleben des Organs und des Patienten zu sichern (3).

Abbildung 2-1: Belatacept blockiert selektiv die T-Zell-Aktivierung



Quelle: BMS-FDA Dokument (4)

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Andere bereits in Deutschland zugelassene Arzneimittel im gleichen Anwendungsgebiet sind: Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin (5) und Tacrolimus (6)), selektive Immunsuppressiva (Mycophenolsäure [MPA] bzw. Mycophenolatmofetil [MMF] (7), Sirolimus (8) und Everolimus (9)) sowie ein weiteres Immunsuppressivum (Azathioprin (10)) und der Interleukin-2-Rezeptorantagonist Basiliximab (11).

### Calcineurin-Inhibitoren

#### Ciclosporin (ATC-Code: L04AD01) (5)

*Ciclosporin (Cyclosporin A) ist ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, unter dessen Anwendung allogene Nieren-, Pankreas-, Leber-, Herz-, Herz-Lungen- und Lungen-Transplantationen sowie Knochenmark-Transplantationen erfolgreich durchgeführt worden sind. Darüber hinaus bewährte sich Ciclosporin auch bei der Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der schweren endogenen Uveitis, der schwersten Form der Psoriasis und des nephrotischen Syndroms. Aufgrund verschiedener*



*Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass Ciclosporin die Entwicklung der folgenden zellvermittelten Reaktionen hemmt: Transplantat-Immunität, verzögerte kutane Hypersensibilität, experimentelle allergische Enzephalomyelitis, Arthritis durch Freund'sches Adjuvans, Graft-versus-Host-Krankheit und T-Zell-abhängige Antikörperbildung. Ciclosporin blockiert die ruhenden Lymphozyten in der G0- oder G1-Phase des Zellzyklus. Es hemmt auch die Produktion und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin-2 oder T-Zell- Wachstumsfaktor. Alle verfügbaren Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Ciclosporin spezifisch und reversibel auf die Lymphozyten wirkt.*

*Ciclosporin hat in vitro direkte Anti-Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Wirkung. Trotz vorliegender klinischer Untersuchungen ist die klinische Relevanz dieser In-vitro -Wirkung unklar. (5)*

#### Tacrolimus (ATC-Code: L04AD02) (6)

*Auf molekularer Ebene dürfte die Wirkung von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Substanz im Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Lymphokin-Genen. Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden konnte. Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die in erster Linie für die Transplantatabstoßung verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und  $\gamma$ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors. (6)*

Ciclosporin A und Tacrolimus binden an intrazytoplasmatische Immunophiline und hemmen dadurch die Phosphataseaktivität des Calcineurins, wodurch die Translokation von NF-AT in den Zellkernen und damit die Synthese von IL-2 und anderen Zytokinen gehemmt wird. Somit wird verständlich, dass beide Medikamente trotz unterschiedlicher Strukturformel ein sehr ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum besitzen, z.B. (12); (13) (siehe Abbildung 2-2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva).

#### Selektive Immunsuppressiva

##### 1. Mycophenolatmofetil (MMF) (ATC-Code: L04AA06) (7)

*Mycophenolatmofetil ist der 2-Morpholinoethylester von MPA. MPA ist ein hoch wirksamer, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den De-novo-Weg der Guanotin-Nucleotidsynthese, ohne in die DNA eingebaut zu werden. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die De-novo-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen. (7)*

2. Sirolimus (ATC-Code: L04AA10) (8)

*Sirolimus hemmt eine durch die meisten Stimuli ausgelöste T-Zell-Aktivierung, indem es die calciumabhängige und die calciumunabhängige intrazelluläre Signaltransduktion blockiert. Studien zeigten, dass seine Wirkungen durch einen Mechanismus ausgelöst werden, der anders ist als der von Ciclosporin, Tacrolimus und anderen immunsuppressiven Substanzen. Experimentelle Befunde lassen vermuten, dass Sirolimus an das spezifische zytosolische Protein FKPB12 bindet und dass der FKPB12-Sirolimus-Komplex die Aktivierung des mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), einer essentiellen Kinase für den Ablauf des Zellzyklus, hemmt. Die Hemmung von mTOR führt zu einer Blockade von mehreren spezifischen Signaltransduktionspfaden. Das Nettoergebnis besteht in der zur Immunsuppression führenden Hemmung der Lymphozytenaktivierung. Bei Tieren hat Sirolimus eine direkte Wirkung auf die T- und B-Zell-Aktivierung, wodurch immunologisch vermittelte Reaktionen, wie z. B. die Abstoßung eines allogenen Transplantates, unterdrückt werden. (8)*

3. Everolimus (ATC-Code: L04AA18) (9)

*Everolimus, ein Inhibitor des Proliferationssignals, verhindert die Abstoßung allogener Transplantate bei Nagetieren und im nicht humanen Primatenmodell für Allotransplantationen. Es übt seine immunsuppressive Wirkung aus, indem es die Proliferation und damit die klonale Expansion antigenaktivierter T-Zellen hemmt, welche durch T-Zell-spezifische Interleukine, z. B. Interleukin-2 und Interleukin-15, gesteuert werden. Everolimus hemmt einen intrazellulären Signalweg, welcher durch die Bindung dieser T-Zell-Wachstumsfaktoren an die entsprechenden Rezeptoren angestoßen wird, und welcher normalerweise zur Zellproliferation führt. Die Blockade dieses Signals durch Everolimus führt zu einem Verharren der Zellen im G1-Stadium des Zellzyklus. Auf molekularer Ebene bildet Everolimus einen Komplex mit dem zytoplasmatischen Protein FKBP12. In Anwesenheit von Everolimus wird die Wachstumsfaktor-stimulierte Phosphorylierung der p70-S6-Kinase gehemmt. Da die Phosphorylierung der p70-S6-Kinase unter Kontrolle von FRAP (auch m-TOR genannt) steht, liegt es nahe anzunehmen, dass der Everolimus-FKBP12-Komplex an FRAP bindet und auf diese Weise dessen Funktion beeinflusst. FRAP ist ein regulierendes Schlüsselprotein, welches den Zellmetabolismus, das Wachstum und die Proliferation regelt. Die Unterbindung der FRAP-Funktion erklärt somit die durch Everolimus verursachte Unterbrechung des Zellzyklus. Everolimus hat demnach einen anderen Wirkmechanismus als Ciclosporin (5). In präklinischen Modellen zur Allotransplantation war die Kombination von Everolimus mit Ciclosporin (5) wirksamer als einer der beiden Wirkstoffe allein. Die Wirkung von Everolimus ist nicht auf T-Zellen beschränkt. Es hemmt vielmehr generell eine durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation von hämatopoetischen als auch nicht hämatopoetischen Zellen, wie z. B. jene der vaskulären glatten Muskelzellen. Die durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen, welche durch eine Verletzung der Endothelzellen ausgelöst wird und zur Bildung einer Neointima führt, spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der chronischen Abstoßung. Präklinische Studien mit Everolimus zeigten eine Hemmung der Bildung der Neointima an einem Rattenaorta-Allotransplantationsmodell. (9)*

Aus der ATC-Gruppe "Andere Immunsuppressiva"Azathioprin (ATC-Code: L04AX01) (10)

*Azathioprin wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder allein oder häufiger in Kombination mit anderen Arzneistoffen (normalerweise Steroiden), die die Immunantwort beeinflussen, eingesetzt. Azathioprin ist ein Imidazol-Derivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird in vivo rasch in 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol gespalten. 6-MP passiert rasch die Zellmembranen und wird intrazellulär in eine Anzahl von Purin-Thio-Analoga umgewandelt. Zu diesen gehört auch das aktive Hauptnukleotid Thioinosinsäure. Die Wirkung des Methylnitroimidazol-Spaltproduktes ist bisher nicht eindeutig geklärt. In verschiedenen Systemen scheint es jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zu 6-MP zu modifizieren. Azathioprin beeinflusst sowohl die Immunantwort als auch das Tumorwachstum. Es wird in erster Linie zur Unterdrückung der Immunantwort eingesetzt. Der genaue Mechanismus für diese Wirkung ist nicht bekannt, jedoch wurden folgende Wirkungsmechanismen postuliert:*

*I. Das freigesetzte 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit*

*II. Die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung*

*III. Die Hemmung mehrerer Stoffwechselwege der Nukleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität von immunkompetenten Zellen (B- und T-Lymphozyten)*

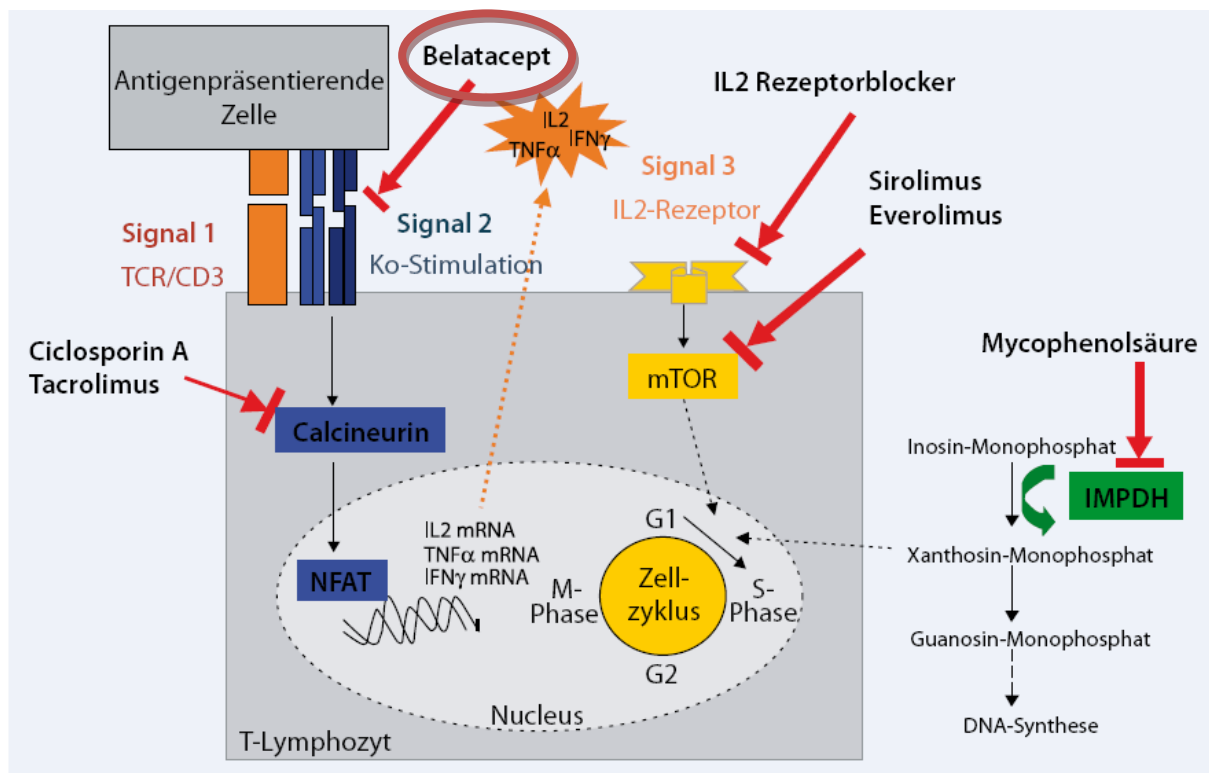
*IV. Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch Einbau der Purin-Thioanaloga*

*Tiede et al., ((14) ergänzt durch pU) haben gezeigt, dass Azathioprin und seine Metaboliten eine Rolle bei der Regulation der Apoptose der T-Zellen, hauptsächlich der CD45RO-Gedächtnis- T-Zellen spielen. Dies lässt vermuten, dass Azathioprin bei Autoimmunerkrankungen und bei chronisch entzündlichen Erkrankungen in erster Linie durch die Eliminierung von pathogenen Gedächtnis-T-Zellen wirksam ist. (10)*

Aus der ATC-Gruppe "Interleukin-Inhibitoren"Basiliximab (ATC-Code: L04AC02) (11)

*Basiliximab ist ein chimärer monoklonaler human-muriner Antikörper (IgG $\kappa$ ), der gegen die  $\alpha$ -Kette (CD25-Antigen) des Interleukin-2-Rezeptors gerichtet ist, die auf der Oberfläche von T-Lymphozyten nach Antigenstimulation exprimiert wird. Basiliximab bindet mit hoher Affinität (KD-Wert 0,1 nM) spezifisch an das CD25-Antigen von aktivierten T-Lymphozyten, die den hoch affinen Interleukin-2-Rezeptor (IL-2R) exprimieren und verhindert damit die Bindung von Interleukin-2, dem Schlüsselsignal für die T-Zell-Proliferation bei der zellulären Immunantwort innerhalb der Transplantatabstoßung. Eine vollständige und dauerhafte Blockade des Interleukin-2-Rezeptors ist gewährleistet, solange der Serumspiegel von Basiliximab über 0,2  $\mu$ g/ml liegt (normalerweise für bis zu 4–6 Wochen nach der Verabreichung). Wenn die Konzentration unter diesen Wert fällt, geht die Expression des CD25-Antigens innerhalb von 1–2 Wochen auf Werte vor der Therapie zurück. Basiliximab verursacht keine Myelosuppression. (11)*

Abbildung 2-2: Wirkmechanismen verschiedener Immunsuppressiva



Quelle: Grafik entnommen aus (15).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 2-3* die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)   | Datum der Zulassungs-erteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|
| <p>NULOJIX ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 mit Daten zur Nierenfunktion). Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept basierten Regime einen Interleukin-(IL)-2 Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.</p> <p>(Der <b>Wortlaut</b> des Abschnitts 5.1. mit Daten zur Nierenfunktion aus der Fachinformation Nulojix wird aus Formatierungsgründen unterhalb dieser Tabelle angegeben).</p> | 17.06.2011                     | A                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.  |                                |                                   |

Ausschnitt aus 5.1 der Fachinformation Nulojix:

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

(...)

*Tabelle 5 fasst die Ergebnisse für das Belatacept-LI-Regime im Vergleich zu Ciclosporin in Bezug auf die gemeinsamen primären Wirksamkeitseindpunkte Tod und Verlust des Transplantats, kombiniert "Beeinträchtigung der Nierenfunktion" und akute Abstoßung (definiert als durch klinischen Verdacht und Biopsie nachgewiesene akute Abstoßung) zusammen. Das Überleben des Patienten und des Transplantats war zwischen Belatacept und Ciclosporin vergleichbar. Im Vergleich zu Ciclosporin erreichten unter Belatacept weniger Patienten den kombinierten Endpunkt "Beeinträchtigung der Nierenfunktion" und die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war höher.*

Tabelle 5: Kernergebnisse zur Wirksamkeit bis zum Jahr 1 bzw. Jahr 3

| Parameter   | Studie 1: lebende Spender und verstorbene Spender mit Standardkriterien |                     | Studie 2: Spender mit erweiterten Kriterien |                     |
|---|---|---------------------|---|---------------------|
|   | Belatacept-LI   | Ciclosporin         | Belatacept-LI                               | Ciclosporin         |
|   | n = 226   | n = 221             | n = 175                                     | n = 184             |
| <b>Überleben von Patient und Transplantat (%)</b>   |   |                     |   |                     |
| Jahr 1<br>[95% CI]  | 96,5<br>[94,1–98,9]   | 93,2<br>[89,9–96,5] | 88,6<br>[83,9–93,3]                         | 85,3<br>[80,2–90,4] |
| Jahr 3<br>[95% CI]  | 92,0<br>[88,5–95,6]   | 88,7<br>[84,5–92,9] | 82,3<br>[76,6–87,9]                         | 79,9<br>[74,1–85,7] |
| <b>Tod (%)</b>  |   |                     |   |                     |
| Jahr 1  | 1,8   | 3,2                 | 2,9   | 4,3                 |
| Jahr 3  | 4,4   | 6,8                 | 8,6   | 9,2                 |
| <b>Transplantatverlust (%)</b>  |   |                     |   |                     |
| Jahr 1  | 2,2   | 3,6                 | 9,1   | 10,9                |
| Jahr 3  | 4,0   | 4,5                 | 12,0  | 12,5                |
| <b>% Patienten, die den kombinierten Endpunkt „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“ bis Jahr 1 erreichten<sup>a</sup></b> | 54,2  | 77,9                | 76,6  | 84,8                |
| <b>P-Wert</b>   | <0,0001   | –                   | <0,07                                       | –                   |
| <b>Akute Abstoßungsreaktion (%)</b>   |   |                     |   |                     |
| Jahr 1 (%)<br>[95% CI]  | 17,3<br>[12,3–22,2]   | 7,2<br>[3,8–10,7]   | 17,7<br>[12,1–23,4]                         | 14,1<br>[9,1–19,2]  |
| Jahr 3 (%)<br>[95% CI]  | 17,3<br>[12,3–22,2]   | 9,5<br>[5,6–13,4]   | 18,9<br>[13,1–24,7]                         | 15,8<br>[10,5–21,0] |
| <b>Mittlere gemessene GFR<sup>b</sup><br/>ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>   |   |                     |   |                     |
| Jahr 1  | 63,4  | 50,4                | 49,6  | 45,2                |
| Jahr 2  | 67,9  | 50,5                | 49,7  | 45,0                |
| <b>Mittlere berechnete GFR<sup>c</sup><br/>ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  |   |                     |   |                     |
| Monat 1   | 61,5  | 48,1                | 39,6  | 31,8                |
| Jahr 1  | 65,4  | 50,1                | 44,5  | 36,5                |
| Jahr 2  | 65,4  | 47,9                | 42,8  | 34,9                |
| Jahr 3  | 65,8  | 44,4                | 42,2  | 31,5                |

<sup>a</sup> Anteil der Patienten mit gemessener GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder mit einer Abnahme der gemessenen GFR ≥ 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> von Monat 3 bis Monat 12.

<sup>b</sup> Die gemessene GFR wurde nur in Jahr 1 und Jahr 2 durch Iothalamat bestimmt.

<sup>c</sup> Die berechnete GFR wurde in Monat 1 und den Jahren 1, 2 und 3 nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) bestimmt.

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-3](#) zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden aus der Fachinformation Nulojix<sup>TM</sup> (2) (Stand: September 2011) entnommen.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden **Tabelle 2-4** die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet<br>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der<br>Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet  | Nicht zutreffend                 |

Benennen Sie die den Angaben in **Tabelle 2-4** zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden **Tabelle 2-5** die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe **Tabelle 2-3**). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

| Land   | Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)   | Datum der Zulassungserteilung | Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup> |
|--|---|-------------------------------|--|
| Geltungsraum EU/EEA  | NULOJIX ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 mit Daten zur Nierenfunktion). Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept-basierten Regime einen Interleukin (IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.   | 17.06.2011                    | A  |
| USA  | <p>Erwachsene Nierentransplant Empfänger:</p> <p>Nulojix (Belatacept) ist indiziert für die Prophylaxe einer Organabstoßung bei Erwachsenen.</p> <p>Nulojix soll in Kombination mit einer Basiliximab Induktion, Mycophenolatmofetil und Corticosteroiden angewandt werden.</p> <p><i>(1.1 Adult Kidney Transplant Recipients</i></p> <p><i>Nulojix (belatacept) is indicated for prophylaxis of organ rejection in adult patients receiving a kidney transplant. Nulojix is to be used in combination with basiliximab induction, mycophenolate mofetil, and corticosteroids.)</i></p> | 15.06.2011                    | A  |
| a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben. |   |                               |  |

Benennen Sie die den Angaben in **Tabelle 2-5** zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.



Die Information zur Zulassung in den USA ist der FDA Website entnommen (16). Hinsichtlich des Zulassungsstatus in anderen Regionen wurde eine Recherche in der konzerneigenen Zulassungsdatenbank durchgeführt und erbrachte keine weiteren Ergebnisse.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war es, publizierte Angaben zum zugelassenen Therapiegebiet von Belatacept sowie weiterer in der Immunsuppression eingesetzter Arzneimittel zu identifizieren. Dazu wurde im Mai und Juni 2011 eine **unstrukturierte Literaturrecherche** durchgeführt. Der Suchraum beschränkt sich hierbei auf eine unsystematische **Suche bei PubMed und EMBASE sowie eine ergänzende Freihandsuche über Google**.

Basierend auf den Angaben des G-BA (Beratungsgespräch vom 14. April 2011) wurden die **aktuellen Fachinformationen** der im Anwendungsgebiet „Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach erfolgter Nierentransplantation“ zugelassenen Fertigarzneimittel (Azathioprin, Basiliximab, Ciclosporin, Everolimus, Mycophenolatmofetil, Sirolimus und Tacrolimus) im November 2011 unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) herausgesucht und zur Darstellung genutzt (5-11).

#### 2.1.1

Die Informationen zu diesem Abschnitt wurden direkt aus der Fachinformation Nulojix entnommen. Diese Quelle enthält Informationen hinsichtlich der administrativen Gabe des Arzneimittels (2).

#### 2.1.2.

Für die Darstellung des Wirkmechanismus von Belatacept wurden relevante Abschnitte wörtlich der Fachinformation von Nulojix entnommen.

Weiterhin wurden Quellen aus der wissenschaftlichen Literatur zur Darstellung des Wirkmechanismus herangezogen. Für die Suche nach diesen Quellen wurde am 31.10.2011 in der Datenbanken MEDLINE und EMBASE eine unstrukturierte Recherche mit der Kombination der folgenden, für das Therapiegebiet relevanten, Begriffen durchgeführt: *'kidney/exp OR kidney AND transplantation, AND costimulation AND blockade, AND ('t cell'/exp OR 't cell') AND response, AND graft AND rejection, AND belatacept*). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Als Ergebnis wurden zwölf potenziell relevante Artikel identifiziert.

In dem folgenden Auswahlschritt wurden die identifizierten Dokument anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – anhand ihres Abstracts gesichtet. Im Anschluss wurde auf Grundlage des Volltextes die Relevanz der verbliebenden Artikel bestimmt und schließlich die zwei relevanten Artikel ausgewählt, die den Wirkmechanismus am verständlichsten

darstellen (Review zum Wirkmechanismus von **Bestard et al.**, (3) und von **Vincenti et al.** (1).

Zusätzlich wurde das Bristol-Myers Squibb **Briefing Document** an die FDA von 2010 herangezogen (4).

In Bezug auf die verständliche Darstellung des Wirkmechanismus wurde auch spezifisch nach **deutschsprachiger** Literatur gesucht. Dazu wurde in der Datenbank EMBASE nach der Verschlagwortung *Immunsuppression Nierentransplantation und Nephrologie* gesucht. Die Suche identifizierte den Artikel von **Morath et al.** (15), aus dem die [Abbildung 2-2](#) verwendet wurde.

Zusätzlich wurden auf der Homepage des Uni-Med Verlag, einem medizinischen Fachverlag, mit den Stichworten *Immunsuppression und Transplantation* nach relevanten Lehrbüchern gesucht. Dabei wurden die deutschen Lehrbücher zur Transplantation bzw. Immunsuppression bei Transplantation von **Kirchner et al.** (12) und **Neumayer et al.** (13) identifiziert.

#### 2.2.1

Wie im diesem Abschnitt gefordert, wurde der Wortlaut der Fachinformation zu Nulojix entnommen. Die Fachinformation liefert gesicherte Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich dieses Dossier bezieht (2).

#### 2.2.3.

Informationen in Bezug auf den Zulassungsstatus in den USA wurden der FDA Website entnommen. Die Website der FDA wurde am 24.10.2011 angesehen und abgespeichert. Hinsichtlich des Zulassungsstatus in anderen Regionen wurde eine Recherche in der relevanten, konzerneigenen Zulassungsdatenbank durchgeführt.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Vincenti F. Costimulation blockade in autoimmunity and transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(2):299-306.
- (2) Bristol-Myers Squibb. Fachinformation NULOJIX™ 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 1-9-2011.
- (3) Bestard O, Cassis L, Cruzado JM, Torras J, Franquesa M, Gil-Vernet S et al. Costimulatory blockade with mTor inhibition abrogates effector T-cell responses allowing regulatory T-cell survival in renal transplantation. *Transpl Int* 2011; 24(5): 451-460.
- (4) Bristol-Myers Squibb. Report FDA - Briefing Document Belatacept (BMS-224818). 2010.
- (5) Novartis Pharma. Fachinformation Sandimmun®. 2010.
- (6) Astellas. Fachinformation Prograf® Hartkapseln. 2010.
- (7) Roche. Fachinformation CellCept® 500 mg Tabletten. 2009.
- (8) Pfizer. Fachinformation Rapamune® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. 2011.
- (9) Novartis Pharma. Fachinformation Certican® Tabletten. 2009.
- (10) Ratiopharm GmbH. Fachinformation Azathioprin-ratiopharm® 25/50 mg Filmtabletten. 1-2-2011.
- (11) Novartis Pharma. Fachinformation Simulect®. 2008.
- (12) Kirchner G., Krämer B., Schlitt H-J. Immunsuppression nach Nierentransplantation. 2007: 53-54.
- (13) Neumayer H, Budde K, Waiser J. Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin. *UniMed*, 2008: 92-103.
- (14) Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111(8):1133-1145.
- (15) Morath C, Zeier M, Sommerer C. Immunsuppression nach Nierentransplantation. *Der Nephrologe* 2010; 2:108-117.
- (16) Food and Drug Administration. FDA News Release [Last access: 24.10.2011]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm259184.htm> . 15-6-2011.