

SIM EXPRES
Información dirigida a los profesionales de la salud

Belatacept

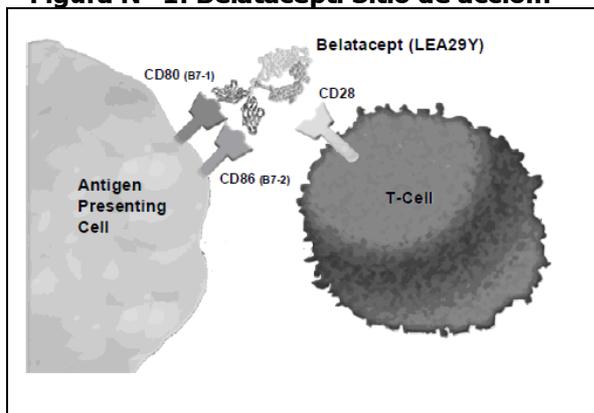
Agente inmunosupresor selectivo. Bloquea el proceso de coestimulación¹ de los linfocitos T.
Código ATC: L04AA28

Mecanismo de acción

El *belatacept* se une a los ligandos CD80 y CD86 de las Células Presentadoras de Antígenos, impidiendo la unión de estos a los CD28 del linfocito T (Figura N°1), de esa manera evita la coestimulación de los linfocitos T. Los linfocitos T activados median el rechazo inmunológico.

El *belatacept* es una proteína de fusión humana constituida por: - una fracción modificada del antígeno asociado al linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4) extracelular y - una porción del fragmento de la región constante (Fc) de una inmunoglobulina humana. Es un derivado de abatacept, una proteína de fusión eficaz en trastornos autoinmunes como la artritis reumatoidea. En la molécula de *belatacept* hay dos sustituciones de aminoácidos que le confieren mayor afinidad de unión a CD80 y CD86.

Figura N° 1: Belatacept. Sitio de acción.



Fuente: FDA. Belatacept. Briefing Document for March 2010 Meeting. Modificado. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenal/drugsadvisorycommittee/ucm201859.pdf>

Dosificación
Adultos

¹ Las señales coestimuladoras son emitidas principalmente por las interacciones entre el receptor CD28 que se encuentra en la superficie de los Linfocitos T (LT) y sus ligandos B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) expresados por las Células Presentadora de Antígenos (CPA), con el fin de potenciar las respuestas de los LT frente a los antígenos, entre ellas, las señales de supervivencia y proliferación celular, la síntesis de citocinas, que permiten la cooperación célula – célula y la diferenciación de los linfocitos vírgenes en linfocitos efectores y de memoria. Sin embargo, el CD80 y el CD86 son también responsables de inducir señales inhibitorias cuando reconocen un receptor de alta afinidad, la molécula CTLA-4, la cual se expresa sobre los LT activados. La respuesta inmune mediada por LT depende de un balance correcto entre estos efectos opuestos.

Profilaxis del rechazo del trasplante renal, en pacientes con serología positiva para el Virus de Epstein-Barr, en combinación con basiliximab², micofenolato mofetil y corticosteroides.

La dosis de infusión total debe basarse en el peso corporal del paciente al momento del trasplante y no debería ser modificado durante el curso del tratamiento, a no ser que, los cambios del peso corporal del paciente excedan un 10%. Por precisión, la dosis debe ser eventualmente divisible por 12,5 mg y los incrementos de: 0; 12,5; 25; 37,5; 50; 62,5; 75; 87,5 y 100. En la siguiente tabla se proporciona la dosis y el esquema:

Belatacept. Esquema de dosificación

| Dosificación para la fase inicial | Dosis |
|--|--------------|
| Día 1 (día del trasplante, previo al implante) y día 5 (aproximadamente 96 hs luego de la dosis del día 1) | 10 mg/kg |
| Al terminar la semana 2 y la semana 4, luego del trasplante | 10 mg/kg |
| Al terminar la semana 8 y la semana 12, luego del trasplante | 10 mg/kg |
| Dosificación para la fase de mantenimiento | Dosis |
| Al terminar la semana 16 luego del trasplante y a partir de entonces cada 4 semanas (+/- 3 días) | 5 mg/kg |

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de *belatacept* en pacientes menores de 18 años de edad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en este grupo etareo.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda modificar la dosis de *belatacept* en este grupo de pacientes.

Farmacocinética

Excreción: el análisis farmacocinético en una población de pacientes con trasplante renal demostró que el aumento del peso corporal tiende a incrementar el clearance de *belatacept*. Otros parámetros, incluyendo edad, género, raza, función renal, función hepática, diabetes y diálisis no afectaron el clearance de *belatacept*.

Tiempo de vida media: 9,8 +/- 3,2 días y 8,2 +/- 2,4 días luego de la administración de dosis múltiples de *belatacept* de 10 mg/kg y de 5 mg/kg IV, respectivamente, durante 30 minutos, en pacientes con trasplante de riñón. El tiempo de vida media de la dosis de 10 mg/kg fue medido a la semana 12 y el de la dosis de 5 mg/kg al mes 12 post-trasplante o más tarde.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: hipertensión (32%), edema periférico (34%).

Efectos dermatológicos: los pacientes que reciben *belatacept* tienen riesgo de desarrollar enfermedades malignas, incluyendo en piel; cáncer de piel no melanoma (1,5%).

Efectos endócrinos/metabólicos: hipercalcemia (20%), hipocalcemia (21%).

Efectos gastrointestinales: constipación (33%), diarrea (39%), náuseas (24%), vómitos (22%).

Efectos hematológicos: anemia (45%), leucopenia (20%).

² Se recomienda añadir un antagonista del receptor de interleucina 2 (IL-2) como tratamiento de inducción al tratamiento con *belatacept*.

Efectos inmunológicos: desarrollo de anticuerpos anti-*belatacept* (2%), infección por Citomegalovirus (11-13%), infecciones por Poliomavirus (3-4%), infección por Herpesvirus (7-14%). Enfermedades infecciosas bacterianas, virales, fúngicas, por protozoos, incluyendo infecciones oportunistas (72-82%). Tuberculosis (1-2%). Enfermedades infecciosas severas (24-36%). Enfermedades infecciosas del SNC, incluyendo: meningitis criptocócica, encefalitis por Chagas con meningitis criptocócica, aspergilosis cerebral, encefalitis de West Nile y Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se reportaron alteraciones linfoproliferativas post-transplante.

Efectos neurológicos: síndrome Guillain-Barré (<10%), dolor de cabeza (21%). Se reportó LMP asociada al virus JC.

Efectos renales: alteraciones del riñón transplantado (25%), infecciones del tracto urinario (37%).

Efectos respiratorios: tos (24%).

Otros: Fiebre (28%), reacciones dentro de una hora de la infusión, incluyendo hipotensión e hipertensión (5%).

Embarazo y Lactancia

El *belatacept* atraviesa la placenta.

Ha sido clasificado, **según la FDA**, como **Categoría C en el embarazo en todos los trimestres** (estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada).

Los fabricantes de *belatacept* no recomiendan el uso del fármaco durante el embarazo a menos que el potencial beneficio para la madre sea mayor al riesgo fetal.

La evidencia disponible y el consenso de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar los riesgos para el bebé cuando el fármaco se usa durante la **lactancia**. No se llevaron a cabo estudios de lactancia en humanos con *belatacept*. Se desconoce si se excreta en la leche materna o si se absorbe luego de la ingestión. Estudios en animales mostraron que *belatacept* se excreta en la leche de ratas que amamantan.

Debido a la falta de información de seguridad en humanos, los fabricantes recomiendan discontinuar la lactancia o discontinuar la administración de *belatacept*, considerando la importancia del fármaco para la madre y la importancia de la lactancia para el bebé.

Precauciones

Se recomienda:

- No exceder la dosis y frecuencia de administración indicada de *belatacept* o del tratamiento inmunosupresivo; debido a que aumenta el riesgo de alteraciones linfoproliferativas post-transplante, LMP, otras enfermedades malignas e infecciones severas.
- Evitar el uso concomitante de vacunas con agentes vivos (ej. sarampión, paperas, rubéola, polio oral, BCG, fiebre amarilla, varicela y fiebre tifoidea).
- Realizar tratamiento profiláctico post-transplante para Citomegalovirus y *Pneumocystis jiroveci*.
- Tener en cuenta que pueden ocurrir infecciones: bacterianas (ej. TBC), virales (ej. Citomegalovirus, Herpes), fúngicas, por protozoos u oportunistas, potencialmente severas o fatales.
- Limitar la exposición a la luz solar o luz UV incluyendo camas bronceadoras y lámparas solares; usar pantallas solares, dado el mayor riesgo de producirse afecciones malignas en la piel.
- Monitorear signos/síntomas neurológicos, cognitivos o de conducta, nuevos o empeoramiento de los mismos, ya que pueden indicar una afección linfoproliferativa post-transplante o LMP.
- Considerar la reducción de la inmunosupresión si se desarrollan neuropatías por Poliomavirus BK.
- Considerar la reducción o el retiro de la inmunosupresión si se sospecha el diagnóstico de LMP asociada al virus JC.

- Controlar si existe infección por tuberculosis, previo al inicio del tratamiento.
- No usar esta medicación en trasplante hepático.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al *belatacept* y/o a cualquier otro componente del producto.
- En pacientes con serología negativa o desconocida para el Virus de Epstein-Barr ya que existe mayor riesgo de desarrollar una afección linfoproliferativa post-trasplante, particularmente involucrando el SNC.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la **ANMAT**³:

- profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos receptores de un trasplante renal. Debe utilizarse en combinación con inducción con basiliximab, micofenolato de mofetilo y corticosteroides.

Usos aprobados por la **FDA**:

- profilaxis del rechazo de trasplante renal, en pacientes adultos, con serología positiva para el Virus de Epstein-Barr, en combinación con inducción con basiliximab, micofenolato mofetil y corticosteroides.

Eficacia comparativa

Ciclosporina. Ensayo BENEFIT.

El Ensayo de Evaluación de Nefroprotección y Eficacia de *Belatacept* como primera línea de Inmunosupresión (BENEFIT, sigla en inglés) fue multicéntrico, controlado, randomizado, de tres años de duración, estudio de fase III y con un n=686. Se evaluó un régimen de mayor intensidad (MI) y uno de menor intensidad (mI) de *belatacept* versus ciclosporina, en adultos que recibieron trasplante de riñón de donante vivo o cadavérico según el criterio estándar.

Según este estudio, *belatacept* se asoció a una función renal superior y similar relación paciente/ sobrevida del implante que ciclosporina a 1 año del post-trasplante, a pesar del mayor porcentaje de rechazo agudo temprano. La seguridad fue generalmente similar entre los grupos, pero las afecciones linfoproliferativas post-trasplante fueron más comunes en los grupos de *belatacept*.

Ciclosporina. Ensayo BENEFIT-EXT.

El Ensayo de Evaluación de Nefroprotección y Eficacia de *Belatacept* como primera línea de Inmunosupresión- criterio Extendido de donante⁴ (BENEFIT-EXT, sigla en inglés) fue multicéntrico, controlado, randomizado, de tres años de duración, estudio de fase III y con un n=578. Se evaluó un régimen de mayor intensidad (MI) y uno de menor intensidad (mI) de *belatacept* versus ciclosporina, en adultos que recibieron trasplante de riñón de donante adultos con criterio extendido.

Este estudio mostró que: las tasas totales de infecciones y afecciones malignas fueron similares en ambos grupos; sin embargo, ocurrieron más casos de alteraciones linfoproliferativas post-trasplante en el Sistema Nervioso Central con *belatacept*. Los individuos receptores del trasplante renal de donantes con criterio extendido tratados con inmunosupresión basada en *belatacept* alcanzaron similar relación paciente/ sobrevida del implante, mejor función renal, tuvieron una mayor incidencia de síndromes linfoproliferativos post-trasplante, y mostraron una mejoría en el perfil de riesgo cardiovascular/metabólico vs. los pacientes tratados con ciclosporina.

³ Certificado N°: 56.657. Una de las advertencias: No usar Nulojix® en receptores de trasplante con serología negativa o desconocida para el Virus de Epstein-Barr.

⁴ La definición de donantes con criterio extendido fue: donantes \geq 60 años de edad; o donantes \geq 50 años de edad y quienes tuvieron al menos 2 factores de riesgo (accidente cerebrovascular, hipertensión o valores de creatinina sérica $>1,5$ mg/dL), o un tiempo de isquemia fría \geq 24 h, o donación luego de una muerte cardíaca.

Nombre comercial: Nulojix®

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb Argentina SRL

Bibliografía

- ANMAT. Disposición N°: 1653/12. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2012/Dispo_1653-12.pdf
- Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, et al: A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). Am J Transplant 2010; 10(3):547-557. Abstrat. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415898?dopt=Abstract>
- FDA. Belatacept. Briefing Document for March 2010 Meeting. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm201859.pdf>
- Fernández-Ponce C. y col. Ctlα-4, una molécula que inhibe la activación de los linfocitos T. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2006; 22 (2): 168-181. Disponible en: http://ciruelo.uninorte.edu.co/pdf/salud_uninorte/22-2/ctla_molecula_que_inhibe.pdf
- Micromedex Inc-2012
- Ravinovich G. Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina. Un nexo entre la investigación biomédica y la práctica clínica. 1º ed. Buenos aires. Médica Panamericana. 2004.
- Rugeles López M y col. Inmunología. Una ciencia activa. 2º ed. Colombia. Universidad de Antioquía. 2009.
- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al: A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). Am J Transplant 2010; 10(3):535-546. Abstrat. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20415897?dopt=Abstract>