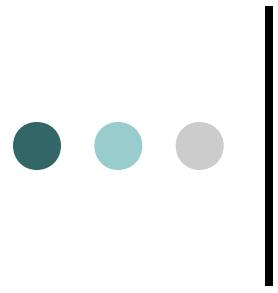




Belatacept en transplantation rénale

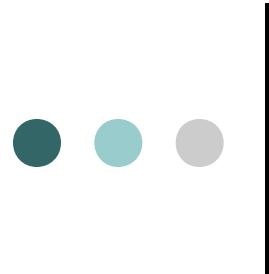
Colloque de Néphrologie
Novembre 2012



Plan

- Besoin d'un nouvel immunosuppresseur
- *De novo*
 - Phase II
 - Phase III
 - Sans stéroïdes
- Switch
- SHUa et MAT de novo
- Caractéristiques

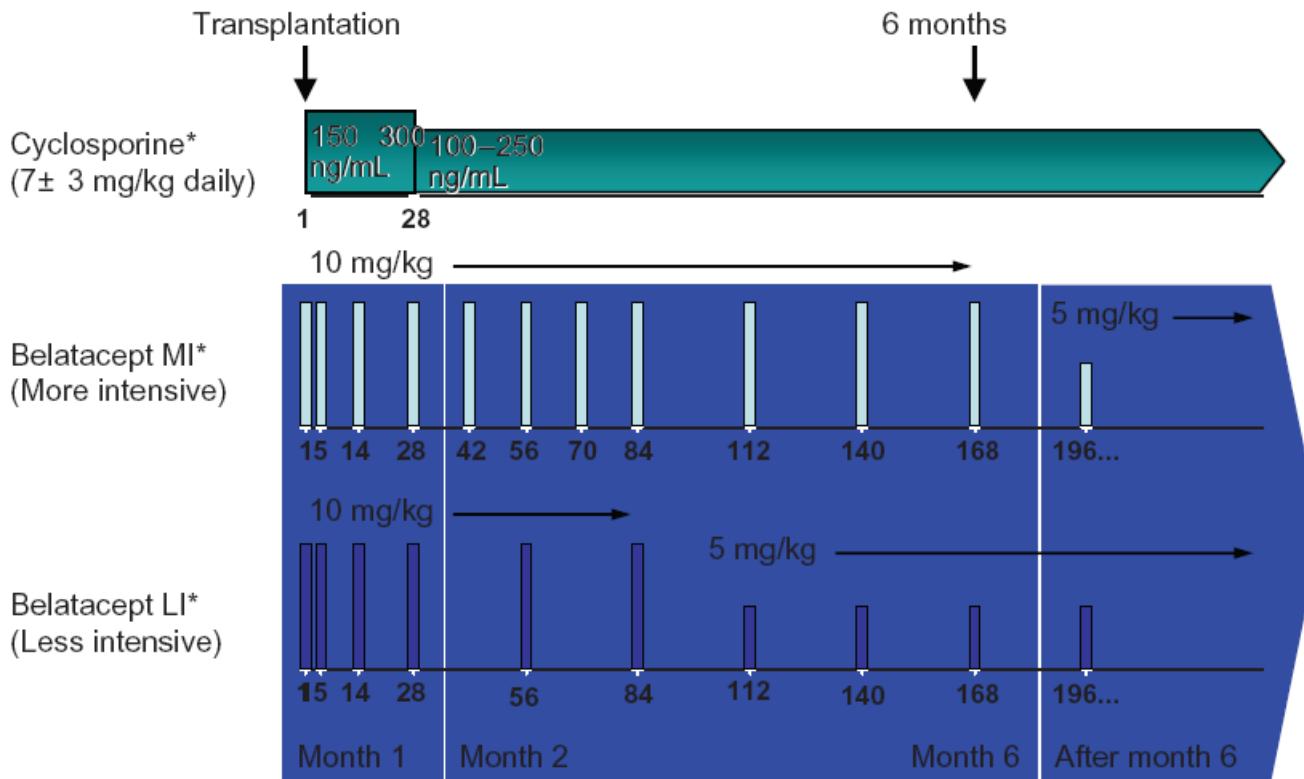
- Rôle des inhibiteurs de la calcineurine
 - la survie à long terme des greffons rénaux
 - DC, DV
 - Donneurs à critères étendus
 - la survie des receveurs
 - HTA, dyslipidémie, NODAT
- mTOR
 - ~50% d'arrêt pour effets indésirables, RA
- MMF, CS seuls:
 - sous immunosuppression

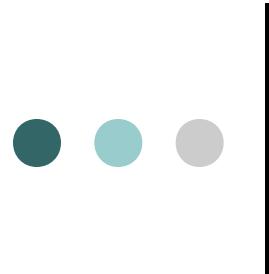


Phase II

- Multicentrique, randomisée, 218 adultes greffés rénaux à faible risque immunologique; antiIL2R, MMF, CS
- Etude de non infériorité à 6 mois:
 - efficacité et sûreté du belatacept vs CsA
 - Incidence de RA (PBR et créat)
 - Rejet infraclinique
 - 20% (LI) vs 9% (MI) et 11% CsA
 - GFR:
 - 73.2%, 72.4% vs 68%

NEJM 2005, Vincenti et al

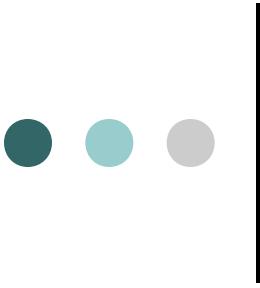




Phase II

- Multicentrique, randomisée, 218 adultes greffés rénaux à faible risque immunologique; antiIL2R, MMF, CS
- Etude de non infériorité à 6 mois:
 - efficacité et sûreté du belatacept vs CsA
 - Incidence de RA (PBR et créat)
 - Rejet infraclinique
 - 20% (LI) vs 9% (MI) et 11% CsA
 - GFR:
 - 73.2%, 72.4% vs 68%

NEJM 2005, Vincenti et al



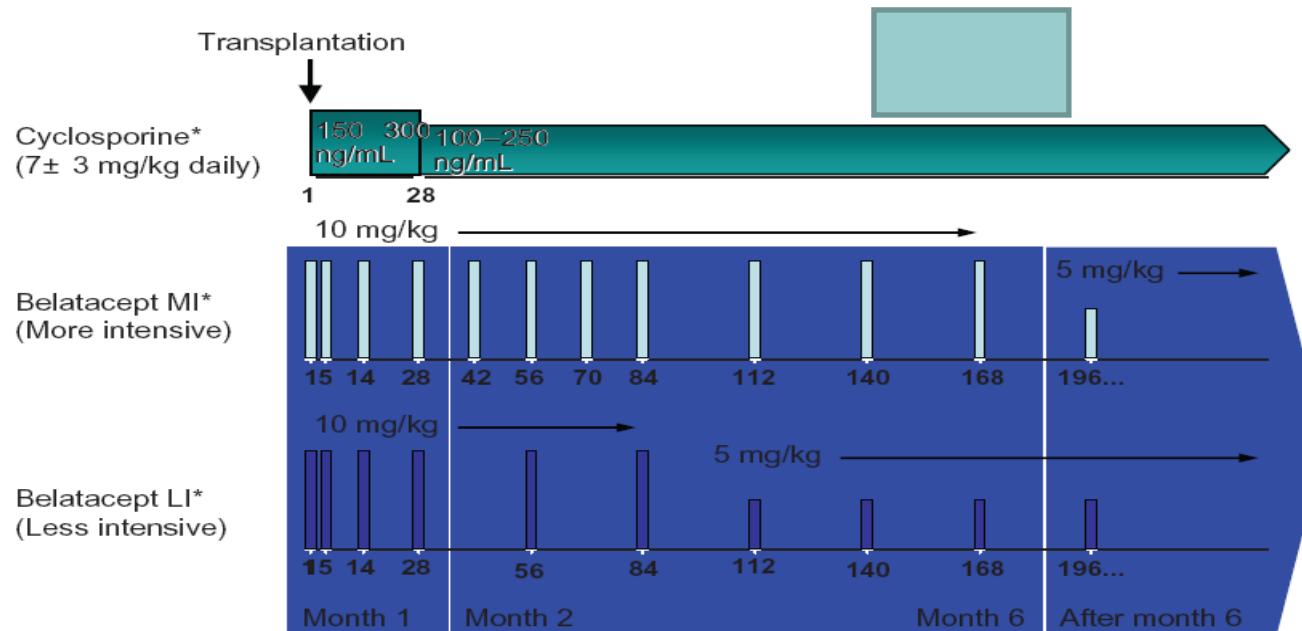
- 128 suivis à 5 ans:

- 6 RA sous Belatacept, pas de perte greffon
- GFR 77% vs 59%
- Survie patients
 - 3 décès sous belatacept (cardiovasculaire)
 - 2 décès sous CsA (sepsis, PTLD)

- 89 greffés
 - Induction thymoglobuline lapin+CS 4j
 - Belatacept , MMF
 - Belatacept, sirolimus
 - Tac, MMF
 - RA à 6 mois:
 - 15%, 4%, 3%
 - A12 mois:
 - GFR 64%, 62%, 54%; survie greffon idem

Phase III

- **Benefit** (belatacept evaluation of nephroprotection and efficacy as first line immunosuppression trial)
 - Multicentrique, randomisée, 527 greffés rénaux faible risque immunologique



- 3 primary outcome à 12 mois

- Survies patient, greffon
- GFR<60ml/mn ou diminution $\geq 10\text{ml}/\text{mn}$
- RA

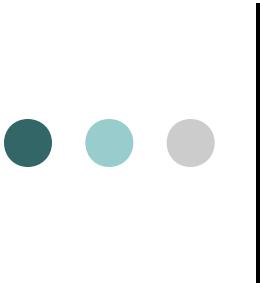
- Idem

- 65, 63, 50%

- 22, 17, 7%

- 6 premiers mois
- Pas de RHA

- TA
 - LDL cholestérol
 - Mieux contrôlés sous belatacept
 - NODAT idem
- PTLD:
 - 3 sous belatacept
 - 1 sous CsA
 - EBV-

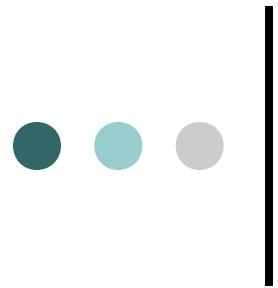


○ A 2 ans:

- Survies idem
- 4 RA bela, 4RA CsA
- GFR 16ml/mn sup sous belatacept
- IRC stade 4 et 5:
 - 8% belatacept
 - 15% CsA

○ A 3 ans:

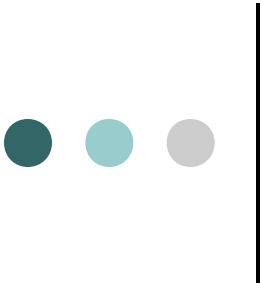
- Survies idem
- 1 RA CsA
- DSA:
 - 6% belatacept
 - 11% CsA
- GFR:
 - 65% belatacept
 - 44% CsA



Benefit-Ext

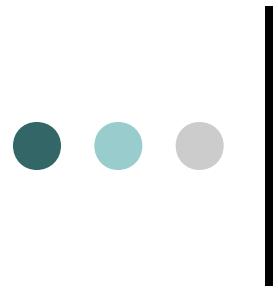
- 543 receveurs en provenance de donneurs à critères élargis
 - ≥ 60 ans; ≥ 50 ans + AVC, HTA, créat ≥ 130 , IF ≥ 24 h, arrêt cardiaque
- Primary outcome:
 - Survies patients, greffons idem
- Secondary outcome:
 - Incidence RA idem

- GFR:
 - 52% belatacept MI
 - 49% belatacept LI
 - 45% CsA
 - Pas de différence entre LI et CsA
- HTA et LDL
 - moindre avec belatacept
- Moins de NODAT si MI vs CsA



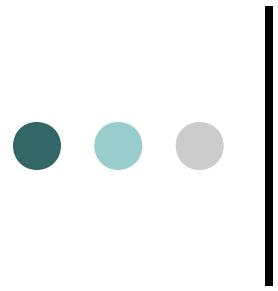
- 3 ans:

- 1 RA dans chaque groupe
- DSA 7% belatacept vs 15% CsA
- GFR 42% belatacept vs 31% CsA
- 13 PTLD belatacept vs 1 CsA
 - 3 EBV -



Switch

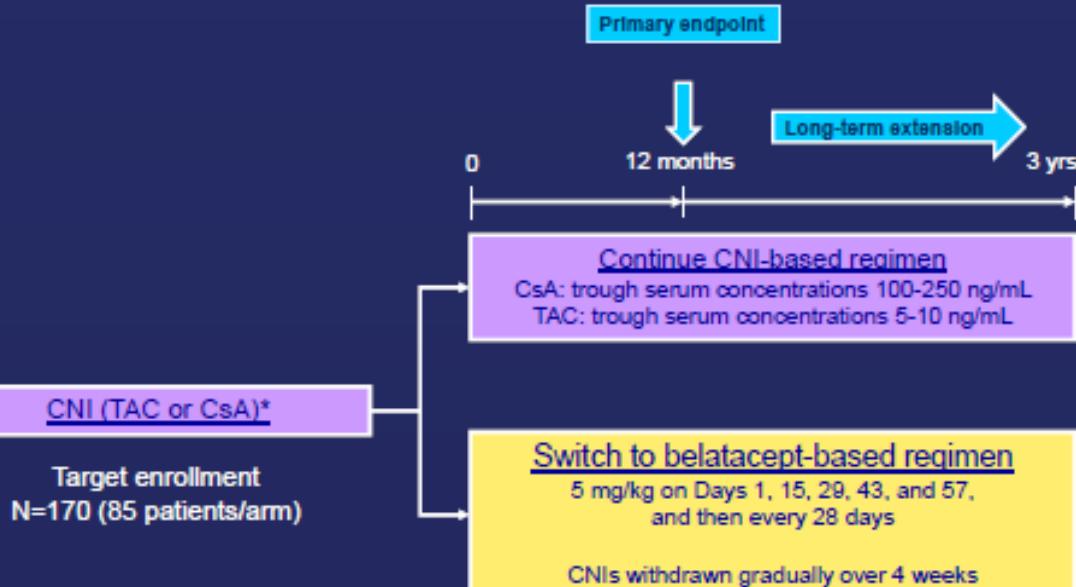
- Etude randomisée, ouverte, multicentrique, phase II
- Efficacité et sûreté à 12 mois, puis à 2 ans
- 173 adultes greffés rénaux, EBV+
 - 6-36 mois, fonction rénale stable
 - CsA ou Tac; MMF, AZA, CS, mTOR
 - MDRD 35-75ml/mn/1.73m²



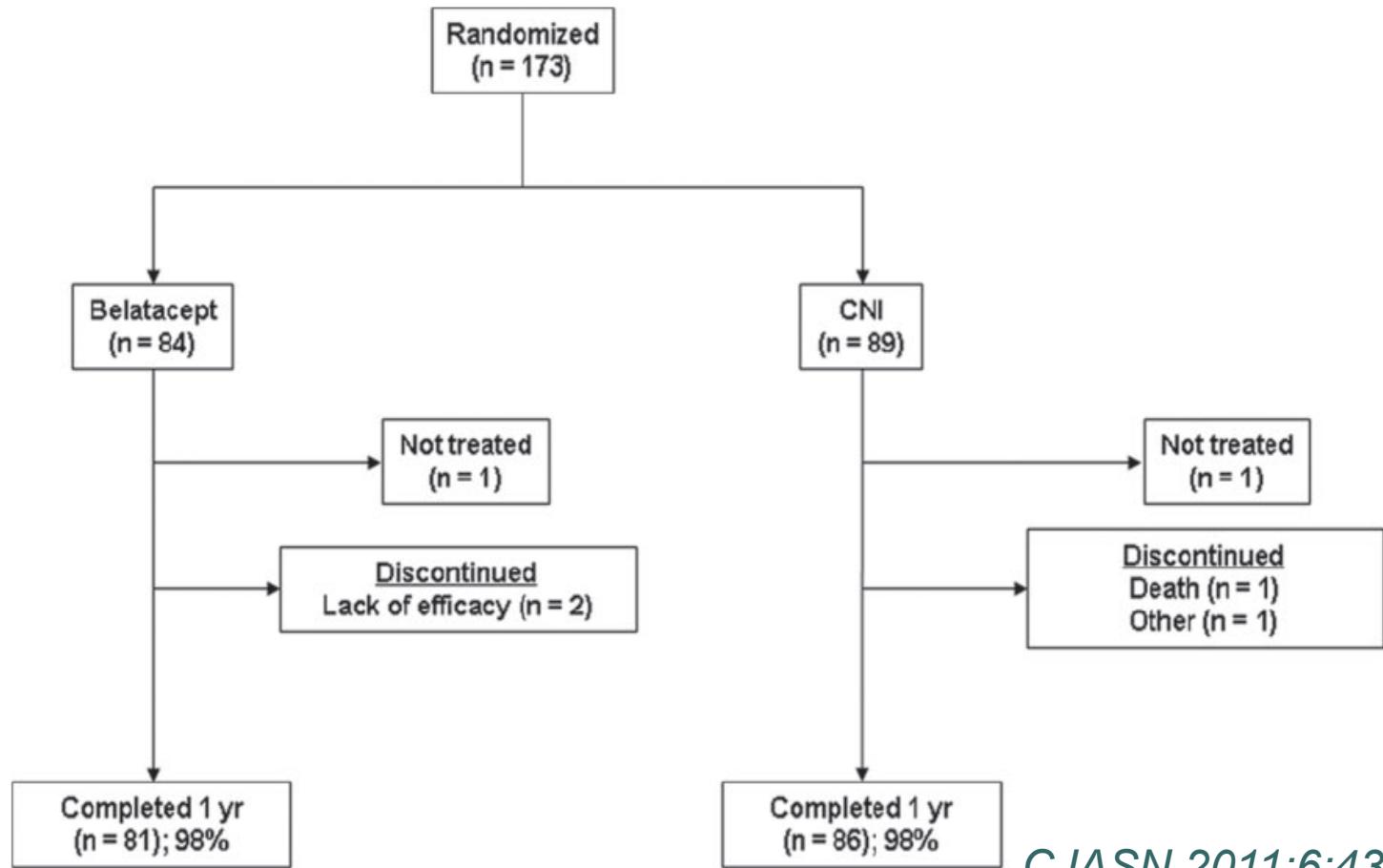
Randomisation 1:1

- 84 switch
- Belatacept 5mg/kg
 - J1, 15, 29, 43, 57
puis tous les 28
jours
- IC sevrage
progressif:
 - 100% J1, 40-60%
J15, 20-30% J23
et stop J29
- 89 maintien IC

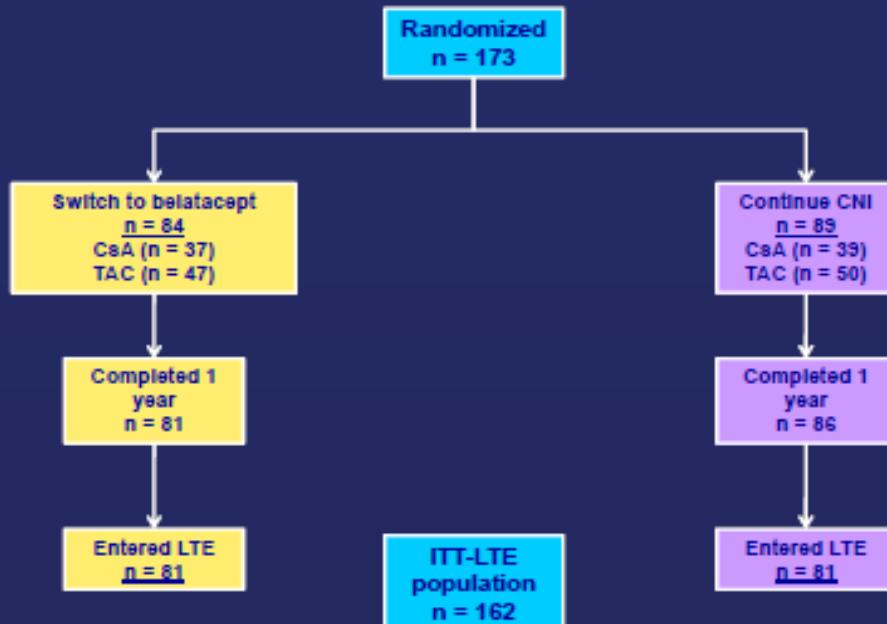
Study Design



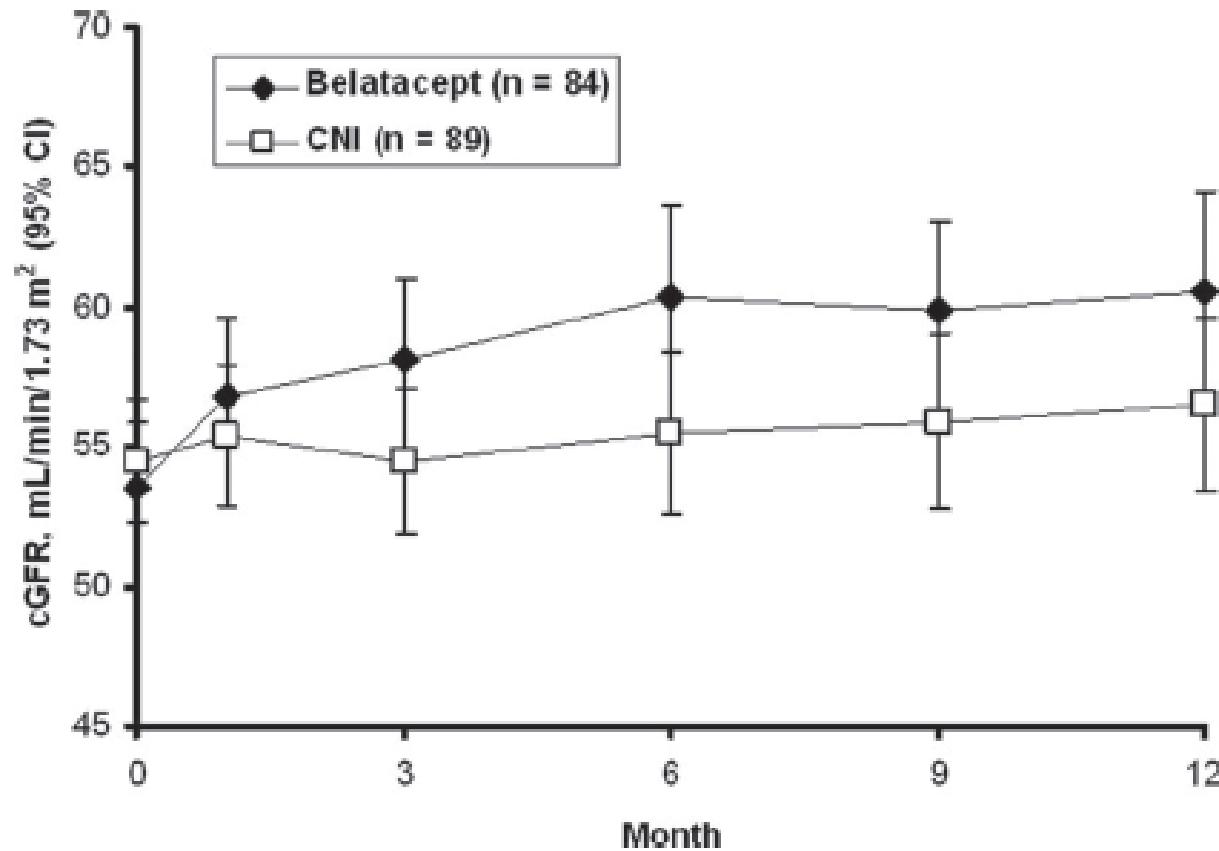
*Background maintenance regimen included MMF, ECMPS, SRL or AZA + optional steroids
Concomitant medications kept at stable doses through Month 12 in both groups



Study Status - LTE



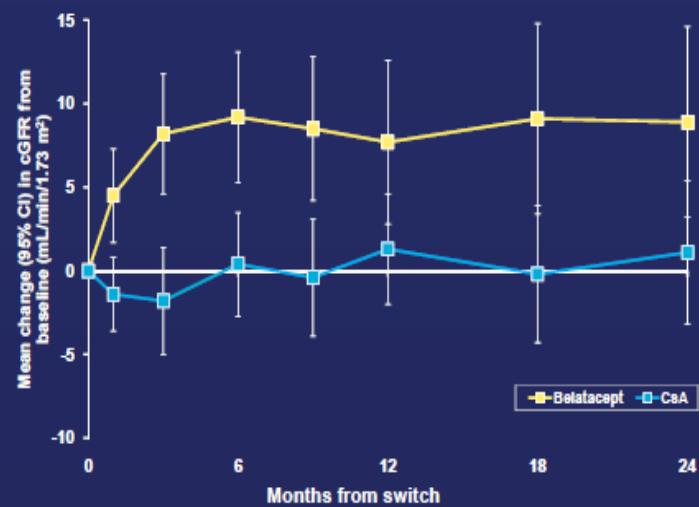
	Belatacept (n = 84)		CNI (n = 89)			
	Baseline	Month 12	Mean Change from Baseline	Baseline	Month 12	Mean Change from Baseline
Mean cGFR, ml/min per 1.73 m ² (SD)	53.5 (11.01)	60.5 (16.19)	7.0 (11.99) ^a	54.5 (10.26)	56.5 (14.42)	2.1 (10.34) ^a
Baseline cGFR						
<45 (n = 40)	40.2 (3.87)	43.9 (10.56)	3.7 (11.01)	41.1 (3.35)	43.9 (7.43)	2.8 (8.17)
45 to 60 (n = 70)	51.7 (3.98)	61.7 (13.88)	10.0 (13.41)	51.4 (3.67)	53.2 (12.84)	1.9 (11.72)
>60 (n = 59)	66.2 (4.98)	71.8 (11.38)	5.7 (10.17)	65.8 (4.20)	67.8 (10.81)	2.0 (10.13)
Baseline CNI						
CsA (n = 74)	51.9 (10.11)	59.2 (18.17)	7.7 (14.51)	53.1 (11.66)	53.1 (16.18)	0 (10.86)
TAC (n = 95)	54.8 (11.61)	61.5 (14.59)	6.4 (9.70)	55.6 (8.98)	59.2 (12.41)	3.7 (9.73)
Time from transplantation to randomization						
6 to 12 months (n = 48)	54.2 (10.31)	59.6 (16.24)	5.4 (12.56)	54.5 (8.43)	56.1 (14.23)	1.6 (11.80)
12 to 18 months (n = 25)	49.7 (10.27)	53.8 (19.28)	4.1 (13.57)	53.3 (12.10)	51.8 (16.05)	-1.5 (11.41)
>18 months (n = 85)	53.8 (11.66)	61.4 (15.02)	7.6 (10.68)	54.5 (10.93)	57.1 (14.03)	2.8 (9.49)
Diabetes status						
diabetic (n = 45)	53.5 (13.27)	55.5 (16.73)	2.7 (11.17)	54.6 (10.61)	54.6 (17.60)	-0.1 (12.64)
nondiabetic (n = 124)	53.5 (10.02)	62.5 (15.66)	8.8 (11.95)	54.5 (10.22)	57.1 (13.35)	2.8 (9.51)
Type of transplant						
living donor (n = 83)	54.9 (10.66)	60.5 (14.07)	5.9 (11.34)	56.1 (10.43)	57.5 (15.86)	1.6 (11.58)
deceased donor (n = 86)	52.2 (11.29)	60.5 (18.16)	8.0 (12.62)	52.9 (9.94)	55.5 (12.97)	2.6 (9.09)



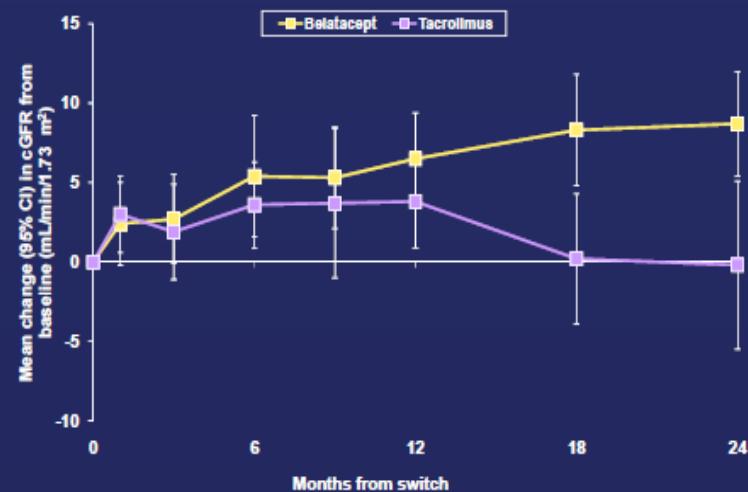
CJASN 2011;6:430-39
TI 2012;25:1059-64

Evolution GFR

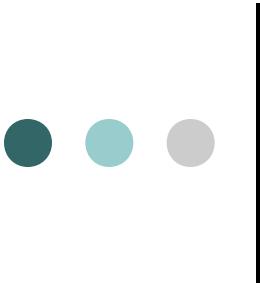
Mean Change in cGFR from Baseline Up To Year 2
Switch from CsA to Belatacept vs Continue CsA



Mean Change in cGFR from Baseline Through Year 2
Switch from TAC to Belatacept vs Continue TAC



1 an +2.8ml/mn vs +7.1ml/mn
2 ans +0.3ml/mn vs +8.8ml/mn

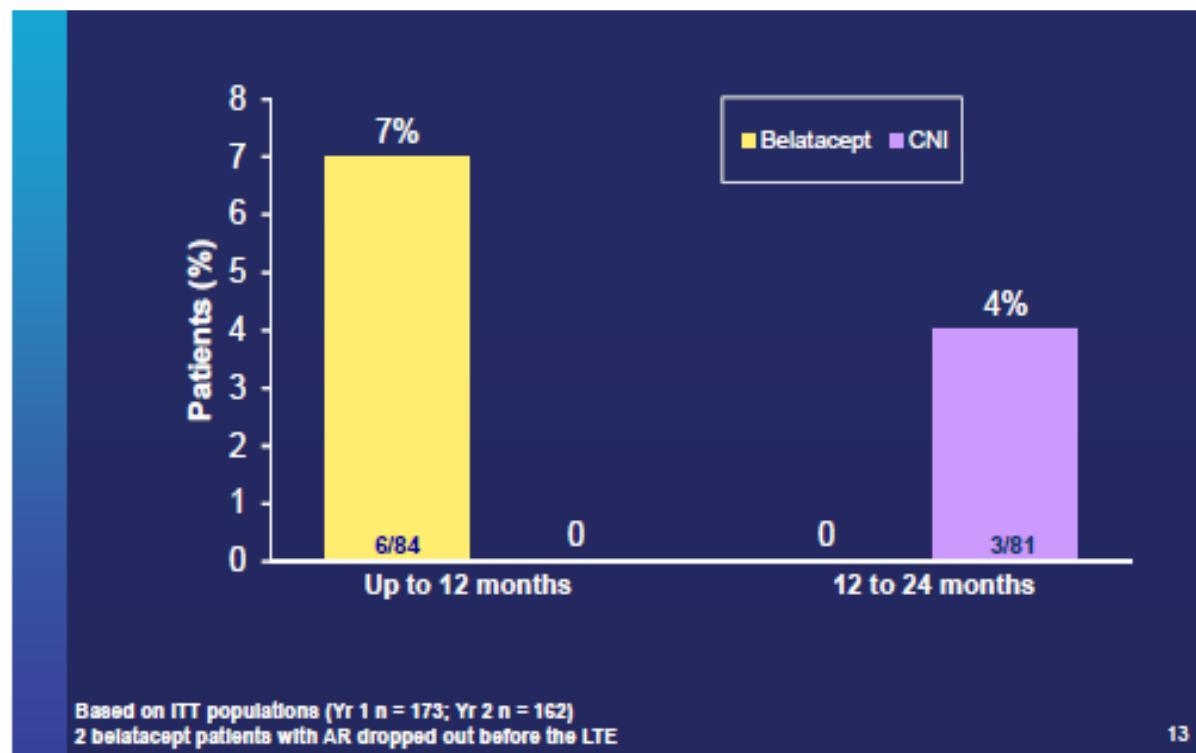


○ Amélioration du GFR:

- > 60ml/mn +8.5ml/mn à 2 ans
- 45-60ml/mn +11.2ml/mn à 2 ans
- < 45ml/mn +5.2ml/mn à 2 ans

Rejets aïques au-delà de 1 an

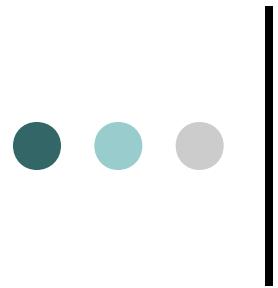
Pas de
rejets
humoraux



Pendant les 6 1^{er} mois,
1 perte greffon post BK à 2
ans

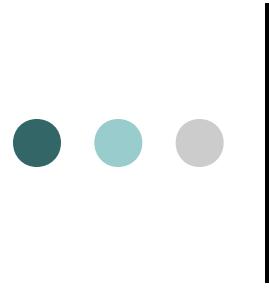
Entre 1-2ans
perte greffon à 18 mois

1



Survies

- Patients:
 - 1 décès groupe IC, 5 mois, infarctus
- Greffons:
 - 1 perte groupe IC post RA, ~18 mois
 - 1 perte groupe belatacept post néphropathie BK, ~18 mois



Effets secondaires

- 3 arrêts du traitement / groupe
- Incidence infections virales, bactériennes, tumeurs identiques
- Pas de PTLD
- Plus d'infections fongiques muco-cutanée / belatacept

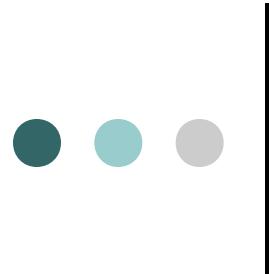
- Amélioration de la fonction rénale
 - quelle que soit GFR départ, CsA et Tac
- Pas de rejet aigu après 6 mois
 - même incidence de RA que IC
- Infections fongiques mineures
- 98% patients ont poursuivi le belatacept
 - À confirmer par phase III

- Pas de réaction d'hypersensibilité
- 20% d'effets indésirables:
 - 27% infection urinaire
 - 8.5% VAS
 - 2.5% BPN



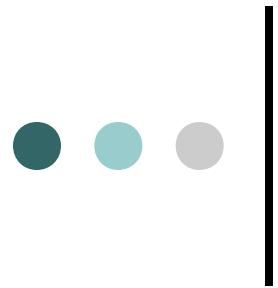
Syndrome hémolytique et urémique

- *Transplantation 2009:*
 - Perte du 1^{er} greffon en 2 ans, DV
 - 2^{ème} greffe rénale pour **SHUa**
 - Tac, MMF, basiliximab et CS
 - J10 SHU:
 - Stop Tac, EP
 - Belatacept 10mg/kg J28, J43 et J70 puis 5mg/kg/mois
 - A 1 an créat 78 sous MMF, CS et belatacept



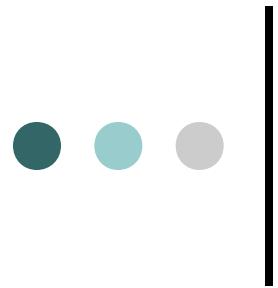
Syndrome hémolytique et urémique

- *Am J Transplantation 2009*
 - **MAT de novo**
 - arrêt Tac, CsA, mTOR
 - J90 belatacept, AZA et CS
 - 5mg/kg J84 puis tous les 15 jours, 2x; puis 1x/mois
 - A 9 mois créat 100, sous AZA, CS et belatacept



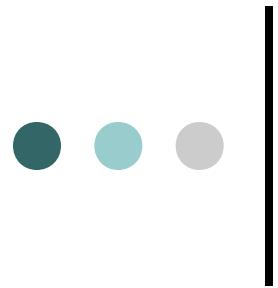
Belatacept

- 1^{er} immunosupresseur IV pour le traitement de base



Indications

- Juin 2011: FDA
 - Prévention des rejets aigus chez les patients greffés rénaux adultes à faible risque immunologique
 - *de novo*, switch?
 - EBV +
- Immunosuppression de base si SHUa,
de novo (IC, mTOR) ?
 - Anti C5
 - traitement du SHUa, non immunosupresseur, rejet humoral si bithérapie MMF, CS



Caractéristiques

- Nulojix®
- Poudre 250mg
- Dilution dans NaCl 0.9% ou G5%, à perfuser en 30mn
- Métabolisme hépatique
- Pas d'interaction médicamenteuse

- mg/kg
 - Dose à modifier si variation >+/- 10%
- Pas de variation de la pharmacocinétique si:
 - Âge, genre, insuffisance rénale, dialyse, diabète, insuffisance hépatique
 - Pas d'adaptation de la dose
- Pas d'expérience chez la femme enceinte
- $\frac{1}{2}$ vie 11 jours
- Pas de monitoring thérapeutique