

**16.12.2016**

Die vorläufige Bewertung der Anwendung von „Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Maintenancetherapie bei Lupusnephritis“ durch die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin war zur Kommentierung durch die Fachkreise auf der Homepage des BfArM veröffentlicht. Die bei der Geschäftsstelle eingegangenen Kommentare aus den Fachkreisen und der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen wurden innerhalb der Expertengruppe diskutiert und beantwortet. Redaktionelle Änderungen der Punkte 1 (Angaben zum Arzneimittel), 2 (Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Indikationen) und 13.6 (Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den G-BA) / Dosierung) wurden unmittelbar umgesetzt. Weitere inhaltliche Kommentare sind mit der beigefügten Stellungnahme beantwortet.

**Stellungnahme**  
**Zur Beantwortung von Fragen aus den Fachkreisen**  
**zur Bewertung der Anwendung von**  
**Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure**  
**als Induktionstherapie / als Maintenancetherapie bei Lupusnephritis**  
**durch die Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Innere Medizin**

In Ergänzung zur Bewertung wird zu den eingegangenen Kommentaren wie folgt Stellung genommen:

Ein wesentlicher Kommentar beinhaltet das Argument, dass Mycophenolatmofetil (MMF) gegenüber Cyclophosphamid (CYC) nicht bzw. nur in Subpopulationen überlegen war.

Weiterhin wird Bezug auf den Einfluss der Ethnizität auf den Verlauf und das therapeutische Ansprechen der Lupusnephritis genommen. Damit wird die Frage gestellt, inwieweit Studien, die in den USA durchgeführt wurden, für die deutsche Bevölkerung als repräsentativ angesehen werden können.

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die Sicherheit der beiden Therapiemaßnahmen (MMF, CYC). Insbesondere im Hinblick auf Malignome seien die Daten bei Patienten mit Lupusnephritis unzureichend und aus den Studien nicht abzuleiten.

**1. Gegenstand der Bewertung**

Gegenstand der Bewertung war die wissenschaftliche Aufbereitung der Daten zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure als Induktions- und Erhaltungstherapie bei der Lupusnephritis. Unter diesem Aspekt sind sowohl die Effektivität der Therapie wie auch das Sicherheitsprofil relevant.

Mycophenolensäure ist der aktive Wirkstoff von Mycophenolatmofetil (MMF); wird MMF eingesetzt, so erfolgt zunächst eine enzymatische Abspaltung des Mofetil-Anteils. Dies ist auch der Hintergrund für die unterschiedliche Dosierung und Pharmakokinetik beider Substanzen im Rahmen der bisherigen Zulassung.

Der systemische Lupus erythematosus (SLE) betrifft insbesondere jüngere Erwachsene, Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. Neben Infektionen stellt die Nierenbeteiligung die zweithäufigste Ursache für die krankheitsassoziierte erhöhte Mortalität dar.

## 1.2. Zugelassene Wirkstoffe zur Induktions- und Erhaltungstherapie der Lupusnephritis

Cyclophosphamid ist gemäß Fachinformation vom Januar 2015 (z.B. Endoxan<sup>®</sup>, Baxter Oncology GmbH) explizit zugelassen zur Behandlung von "bedrohlich verlaufenden Autoimmunerkrankungen: schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener Granulomatose". Damit bezieht sich die Zulassung nicht auf milde und moderate Formen der Lupusnephritis.

Gemäß Fachinformation ist Azathioprin (z.B. Azathioprin Sandoz, Hexal AG) angezeigt bei "schweren Fällen der folgenden Erkrankungen...", darunter ist auch der SLE gelistet. Die Lupusnephritis ist in der Fachinformation nicht genannt.

Für milde und moderate Formen der Lupusnephritis gibt es danach derzeit für die Induktionstherapie formal kein zugelassenes Medikament in Deutschland. MMF ist in Australien und Taiwan explizit zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen.

## 1.3. Daten zur Effektivität und Sicherheit von MMF in der Induktionstherapie der Lupusnephritis

Zur Beurteilung der Effektivität und Sicherheit von MMF in der Induktionstherapie der Lupusnephritis wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien herangezogen, bei denen MMF und Cyclophosphamid verglichen wurde.

In der Studie von Ginzler (2005) wurden 140 Patienten mit Lupusnephritis mit MMF (maximal 3000 mg/Tag) und eine monatliche Cyclophosphamid-Pulstherapie verglichen. Zusätzlich erhielten die Patienten in beiden Therapiearmen eine Steroidtherapie (Prednison initial 1 mg/kg KG). Bezüglich der weiteren Details dieser Studie sei auf das ausführliche Gutachten und die Extraktionsbögen verwiesen.

Primärer Endpunkt war die Häufigkeit kompletter Remissionen nach 24 Wochen. Dabei zeigte sich in der primären Analyse eine Nichtunterlegenheit von MMF, in einer nachfolgenden Analyse eine Überlegenheit von MMF. Bezüglich der Sicherheit traten schwere Infektionen häufiger unter Cyclophosphamid auf, 2/70 Patienten verstarben. Unter MMF waren keine Todesfälle zu verzeichnen. Übelkeit, Erbrechen, Alopecie und Amenorrhoe traten häufiger unter Cyclophosphamid auf, unter MMF waren mehr Diarrhoen zu beobachten.

Ein geäußerter Kritikpunkt betrifft die Tatsache, dass 56% der eingeschlossenen Patienten Afroamerikaner waren.

Die Ethnizität beinhaltet genetische Faktoren, die insbesondere für das Risiko, einen Lupus zu entwickeln, von Bedeutung zu sein scheinen (Gonzales et al. 2013). Darüber hinaus sind sozioökonomische Faktoren für den Krankheitsverlauf wesentlich (Tesar et al. 2015). Neuere Studien weisen, unabhängig von der Ethnizität, auf die Bedeutung epigenetischer Veränderungen, insbesondere Hypomethylierungen verschiedener Gene hin. (Coit et al. 2015).

Die prospektive randomisierte ALMS Studie ist die größte Studie, die zur Therapie der Lupusnephritis durchgeführt wurde (Appel et al. 2009). Eingeschlossen wurden 278 Patienten mit einer Lupusnephritis Klasse III-V. Als Induktionstherapie wurde MMF (bis maximal 3000 mg/Tag) im Vergleich zu einer monatlichen intravenösen Cyclophosphamid-Therapie (0.5 - 1 g/m<sup>2</sup>/Monat) zusätzlich zu einer oralen Steroidtherapie über 24 Wochen gegeben. 16 % der Patienten hatten eine alleinige Klasse V Nephritis. Der primäre Endpunkt war auch in dieser Studie das Ansprechen nach 24 Wochen. Hinsichtlich des primären Endpunktes (Besserung der Proteinurie und des Kreatinins) wie auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte (darunter die komplette renale Remission sowie renale Schäden) zeigten sich keine Unterschiede

zwischen beiden Therapiearmen. Das primäre Studienziel, die Überlegenheit von MMF zu zeigen, wurde daher formal nicht erreicht. Numerisch zeigte sich ein Ansprechen bei 56.2 % der Patienten unter MMF sowie bei 53 % der Patienten mit Cyclophosphamid.

Bezüglich der Ethnizität zeigt sich in der ALMS Studie deutlich, dass bei kaukasischen Patienten die Effektivität von MMF mit Cyclophosphamid vergleichbar ist. Afroamerikanische Patienten zeigten ein schlechteres Ansprechen auf Cyclophosphamid im Vergleich zu kaukasischen Patienten. Das Ansprechen afroamerikanischer Patienten auf MMF ist jedoch vergleichbar mit dem Ansprechen, welches kaukasische Patienten auf MMF zeigen.

Erbrechen, Übelkeit und Alopecie waren auch in dieser Studie häufiger unter Cyclophosphamid zu beobachten. Todesfälle traten unter MMF (insgesamt 9, davon 7 in Asien) wie auch unter Cyclophosphamid (insgesamt 5, davon 2 in Asien) auf.

Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass MMF hinsichtlich der Effektivität mit Cyclophosphamid vergleichbar ist. Schwere Infektionen traten in der Studie von Ginzler häufiger unter Cyclophosphamid auf. In beiden Studien wurden Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall häufiger unter Cyclophosphamid, Diarrhoen hingegen häufiger unter MMF beobachtet.

#### 1.4. Daten zur Effektivität und Sicherheit von MMF in der Erhaltungstherapie der Lupusnephritis

Die in der Fachinformation detailliert dargestellte Akut- und Langzeittoxizität von Cyclophosphamid, insbesondere die Gonadentoxizität und das Risiko, im Langzeitverlauf Malignome oder Leukämien bzw Myelodysplasien zu entwickeln, bedingen, dass Cyclophosphamid in der Regel nicht länger als über einen Zeitraum von 6 Monaten eingesetzt wird. Danach wird, wenn klinisch möglich, auf eine andere, weniger nebenwirkungsbehaftete Therapie umgestellt. Damit erklärt sich die formale Trennung der Begriffe "Induktionstherapie" und "Erhaltungstherapie", die sich auf diesen Zeitraum von 6 Monaten bezieht und nicht hinsichtlich des Erreichens spezifischer Endpunkte definiert ist.

Damit ist definitionsgemäß die Abgrenzung der Induktions- von der Erhaltungstherapie unter Cyclophosphamid (da in der Regel nach 6 Monaten Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum erfolgt) klarer definiert als unter MMF.

Die im Gutachten angeführte randomisierte Miami Studie (Contreras et al. 2004) konnte darüber hinaus zeigen, dass nach einer Induktionstherapie bestehend aus maximal sieben monatlichen Cyclophosphamid-Bolustherapien die Umstellung auf eine Erhaltungstherapie mit MMF oder Azathioprin effektiver ist als die Fortführung der Cyclophosphamidtherapie in dreimonatlichen Abständen.

In der ALMS Studie wurde über 36 Monate eine Vergleichsstudie zur Erhaltungstherapie mit Azathioprin (2 mg/kgKG/Tag) im Vergleich zu MMF (2000 mg/Tag) prospektiv, randomisiert und verblindet durchgeführt. Eingeschlossen wurden 227 Patienten, die nach der Induktionsphase die Einschlusskriterien erfüllten. Hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunktes (darunter Tod, Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, Verdopplung des Kreatinins, Notwendigkeit einer erneuten Intensivierung der immunsuppressiven Therapie) war MMF gegenüber Azathioprin überlegen, unter MMF traten Rezidive signifikant seltener auf. Die Überlegenheit von MMF gegenüber Azathioprin zeigte sich unabhängig von der zuvor durchgeführten Induktionstherapie (Cyclophosphamid versus MMF).

Unter Azathioprin traten im Vergleich zu MMF signifikant häufiger Ereignisse auf, die zum Absetzen der Medikation führten (39.6 % versus 25.2 %), dazu zählten insbesondere Leukopenien sowie eine erneute Verschlechterung der Lupusnephritis (Dooley et al. 2011).

In der MAINTAIN Studie (Details siehe Extraktionsbogen 3e) erhielten zunächst alle Patienten eine Methylprednisolon-Pulstherapie über 3 Tage gefolgt von oralen Steroiden sowie 6 Infusionen Cyclophosphamid in einer Dosis von 500 mg über einen Zeitraum von 10 Wochen. Die Erhaltungstherapie wurde ab der Woche 12 randomisiert mit entweder Azathioprin (2 mg/kg KG/Tag) oder 2000 mg/Tag MMF über einen Zeitraum von 48 Monaten durchgeführt. Die Fallzahl betrug allerdings nur 105 Patienten. Die zu beobachtenden renalen Exazerbationen traten unter MMF numerisch seltener auf als unter Azathioprin (19 % versus 25 %), dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Houssiau et al. 2010). Auch im Langzeitverlauf über 10 Jahre zeigte sich MMF im Hinblick auf das renale Ansprechen und dem Auftreten von Infektionen mit Azathioprin vergleichbar.

Die Ergebnisse der MAINTAIN Studie sind mit der ALMS Studie nur eingeschränkt zu vergleichen, da die Patienten in der ALMS Studie Cyclophosphamid in deutlich höherer Gesamtdosis und über einen längeren Zeitraum erhielten.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass MMF in der Erhaltungstherapie mindestens genauso effektiv ist wie Azathioprin; die größere ALMS Studie zeigt eine signifikante Überlegenheit von MMF mit geringerer Rezidivrate und besserer Verträglichkeit.

## 2. Nebenwirkungsprofil von Cyclophosphamid

Ein wesentlicher Grund für die Notwendigkeit einer Alternativtherapie zu Cyclophosphamid ist das umfangreiche Nebenwirkungsprofil von Cyclophosphamid, welches in der Fachinformation auf den Seiten 3 - 10 dargestellt wird. Dazu gehören eine Myelosuppression mit Leukopenie, Anämie, Thrombopenie mit Infektneigung sowie Blutungsrisiko. Es wird ausdrücklich auf die Möglichkeit schwerer Infektionen, insbesondere Pneumonien, bis hin zur Sepsis und septischen Schock, die Reaktivierung latenter Infektionen, die auch systemische Pilzinfektionen und virale Infektionen umfassen kann, hingewiesen.

Im Bereich der Harnwege (bedingt durch die renale Ausscheidung des Abbauproduktes Acrolein) kann eine hämorrhagische Zystitis auftreten, die zu Ulzerationen, Nekrosen und Fibrose der Harnblase führen kann. Im Weiteren wird auf die mögliche Kardiotoxizität sowie pulmonale Toxizität von Cyclophosphamid hingewiesen.

Cyclophosphamid ist genotoxisch und mutagen, dies betrifft sowohl somatische Zellen wie auch männliche und weibliche Keimzellen. Abhängig von der Dauer und Dosis der Cyclophosphamidtherapie sowie der individuellen Gonadenfunktion kann es durch Cyclophosphamid zur Sterilität bzw. Ovarialinsuffizienz kommen. Der SLE und die Lupusnephritis betreffen insbesondere jüngere Menschen und daher Patienten, bei denen die Familienplanung häufig noch nicht abgeschlossen ist. Eine Therapie, die zur Sterilität führen kann, hat daher einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen.

Subjektiv belastend ist für die Patienten der mögliche Haarausfall sowie Übelkeit und Erbrechen unmittelbar sowie in den Tagen nach der Anwendung. Bezüglich der detaillierten Darstellung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bezogen auf die verschiedenen Systemorganklassen sei auf die Tabelle Seite 7 und 8 der Fachinformation verwiesen.

### 3. Zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid und Sekundärmalignome

Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen.

Für Cyclophosphamid konnte in zahlreichen in vitro und in vivo Tests ein mutagenes Potential nachgewiesen werden. Im Tierversuch an Ratten und Mäusen konnte eine tumorerzeugende Wirkung von Cyclophosphamid nachgewiesen werden. Beim Menschen wurden nach der Gabe von Cyclophosphamid chromosomale Aberrationen beobachtet.

Auch in der Fachinformation wird auf die erhöhte Rate an Sekundärmalignomen als Spätfolge von Cyclophosphamid, insbesondere Karzinome der Harnwege sowie hämatologische Erkrankungen wie Myelodysplasien oder sekundäre akute Leukämien hingewiesen.

Malignome, Myelodysplasien oder Sekundärleukämien treten häufig erst Jahre nach der Cyclophosphamidgabe auf, daher können Studien mit einer Beobachtungszeit von z.B. 24 oder 52 Wochen diese Sekundärkomplikationen nicht erfassen. Diese schweren, mitunter erst nach Jahren auftretenden Sekundärerkrankungen werden ausführlich in der Fachinformation erwähnt.

Gerade im Hinblick auf die Entstehung von Malignomen wird ein explizierter Nachweis in jeweils spezifischen Patientengruppen aus ethischen Gründen nicht Gegenstand einer klinischen Studie sein können.

### 4. Ergebnisse von publizierten Metaanalysen

Ein Cochrane Review unter Einschluss von 50 Studien (davon 45 zur Induktionstherapie) kommt zu dem Ergebnis, dass MMF in der Induktionstherapie genauso wirksam ist wie intravenöses Cyclophosphamid mit einem besseren Toxizitätsprofil. In der Erhaltungstherapie wird MMF als effektiver bewertet im Vergleich zu Azathioprin (Henderson et al. 2012).

Eine kürzlich publizierte Netzwerk-Metaanalyse bestätigt, dass in der Induktionstherapie MMF und Cyclophosphamid eine vergleichbare Effektivität zeigen. In der Erhaltungstherapie kommt es unter MMF zu signifikant weniger Rezidiven hinsichtlich der Nieren-beteiligung (Singh et al. 2016). Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt die Metaanalyse, dass das Risiko für Zytopenien 17 – 25-fach höher unter Cyclophosphamid im Vergleich zu MMF ist. Das Risiko für Haarausfall ist unter Cyclophosphamid 4.5-fach höher als unter MMF. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind unter Cyclophosphamid 3.3-fach häufiger als unter MMF, eine hämorrhagische Zystitis/Hämaturie 9.7-fach häufiger unter Cyclophosphamid. Andere Metaanalysen mit vergleichbarer Methodik kommen zu dem Schluss, dass MMF bei der Behandlung der Lupusnephritis im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit im Vergleich zu Cyclophosphamid überlegen ist (Lee YH et al. 2015).

### 5. Leitlinien/Stellungnahmen der Fachgesellschaften

Die in den letzten Jahren publizierten Leitlinien bzw. Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Therapie der Lupusnephritis werden im Gutachten ausführlich diskutiert. Die Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen insbesondere bei der Klasse III/IV Lupusnephritis sind dabei weitestgehend übereinstimmend. MMF wird (in der Induktionstherapie in einer Dosis von bis zu 3000 mg/Tag) als therapeutische Alternative zu einer intravenösen Cyclophosphamidtherapie angesehen. Beim Versagen auf das

initiale Therapieregime empfehlen die amerikanischen Leitlinien den Wechsel auf das jeweils andere Medikament. Bei erfolgreicher Induktionstherapie erfolgt nach 6 Monaten die Erhaltungstherapie (Hahn B et al. 2012). Bei der Erhaltungstherapie favorisieren einige Leitlinien den Einsatz von MMF gegenüber Azathioprin, insbesondere dann, wenn es in der Induktionstherapie bereits ein Ansprechen auf MMF gab (Bertsias et al. 2012). Die Erhaltungstherapie sollte gemäß den Empfehlungen der EULAR/ERA-EDTA über mindestens 3 Jahre nach kompletter Remission fortgeführt werden.

Die amerikanischen Leitlinien weisen ausdrücklich nochmals auf die signifikant geringere Häufigkeit von Patientinnen mit Amenorrhö unter MMF im Vergleich zu Cyclophosphamid sowie ein geringeres Risiko für Infertilität hin.

Bei der Therapie der Klasse V Lupusnephritis empfehlen sowohl die amerikanischen wie auch die europäischen Leitlinien neben Steroiden den Einsatz von MMF. Erst bei Versagen von MMF empfehlen die amerikanischen Leitlinien Cyclophosphamid.

## 6. Zusammenfassung

Sowohl die Daten aus den Studien (s.o.) zur Induktions- und Erhaltungstherapie der Lupusnephritis wie auch die Leitlinien / Therapieempfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften zeigen deutlich, dass ein relevanter Anteil der Patienten (bis zu 50 %) nicht auf die primäre Induktionstherapie anspricht. Daher sind Therapiealternativen dringend erforderlich, zudem Cyclophosphamid nur bei schweren, progrediente Formen von Lupusnephritis zugelassen ist. Zur Induktionstherapie der milden und moderaten Lupusnephritis gibt es derzeit in Deutschland kein zugelassenes Medikament.

Das Sicherheitsprofil von Cyclophosphamid unterscheidet sich von MMF insbesondere im Hinblick auf das Risiko der Infertilität und Sekundärerkrankungen. Auch in der Erhaltungstherapie ist neben Azathioprin eine Therapiealternative im Hinblick auf die effektive Verhinderung von Rezidiven und das Auftreten von Nebenwirkungen erforderlich.

Zusammenfassend besteht für die optimale Versorgung von Patienten mit Lupusnephritis in Deutschland gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien / Therapieempfehlungen der dringende Bedarf zur Therapie mit MMF.

### Literatur (zusätzlich zur Bewertung):

Coit P et al. Renal involvement in lupus is characterized by unique DANN methylation changes in naive CD4+ T cells. J Autoimmun 2015; 61: 29-35

Gonzales LA et al. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): ist influence on susceptibility and outcomes. Lupus 2013; 22: 1214-1224

Lee YH , Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Lupus 2015; 24: 1520-1528

Singh JA et al. Treatments for lupus nephritis: A systematic review and network metaanalysis. J rheumatol 2016; 43: 1801-1815

Tesar V, Hruskova Z. Lupus nephritis. A different disease in European patients? Kidney Dis 2015; 1: 110-118