

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**NULOJIX** (bélatcept), immunosuppresseur

Progrès thérapeutique mineur en prévention du rejet du greffon rénal chez les patients jeunes, positifs pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon dont la durée d'ischémie froide est < 24 heures

Pas d'avantage clinique démontré dans les autres populations

L'essentiel

- ▶ NULOJIX a l'AMM, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique, en prévention du rejet du greffon rénal chez les adultes. A cette association bélatcept/acide mycophénolique, il est recommandé d'ajouter, pour l'induction thérapeutique, un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2.
- ▶ Il représente un progrès thérapeutique mineur en termes de moindre altération de la fonction rénale uniquement chez les patients jeunes, avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issu de donneurs vivants ou décédés à critères standards.

Stratégie thérapeutique

- Les protocoles d'immunosuppression reposent sur une phase « d'induction » suivie d'une phase « de maintenance ».
- En phase d'induction on utilise des anticorps monoclonaux ou polyclonaux :
 - dirigés contre l'ensemble des lymphocytes T : ils sont soit polyclonaux (sérum anti-lymphocytaire) soit monoclonaux (anti-CD3) ;
 - dirigés contre des cibles plus précises, comme les anti-récepteurs IL2 tels que le basiliximab ou le daclizumab.
- En phase de maintenance, on utilise les corticoïdes, les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus), les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus) et les antimétaboliques (azathioprine, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique). On associe le plus souvent deux ou trois de ces produits, leur choix dépendant du profil du receveur (âge, pré-sensibilisation) et du donneur (greffon limite, compatibilité avec le receveur...), mais aussi des habitudes des centres.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

NULOJIX représente une alternative à la ciclosporine en particulier chez les patients jeunes, avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issus de donneurs vivants ou décédés à critères standards.

Données cliniques

- Trois études ont comparé, chez des patients recevant une greffe de rein, le bélatcept à la ciclosporine A dans le cadre d'une quadrithérapie associant corticoïdes, acide mycophénolique et basiliximab.
 - Deux études étaient randomisées en double aveugle chez des patients traités pendant 12 mois, puis pendant 3 ans (phase d'extension). Les greffons étaient « standards » dans la première étude (donneurs vivants ou décédés avec une durée d'ischémie froide prévue < 24 heures) et « à critères élargis » dans la seconde (décès d'origine cardiaque, donneur ≥ 60 ans ou âgé de 50 à 59 ans mais avec ≥ 2 affections [AVC, créatinine > 1,5 mg/dl, HTA], ischémie froide prévue ≥ 24 heures, décès d'origine cardiaque).
 - Une étude était randomisée mais en ouvert chez des patients suivis pendant 6 mois.

- Dans l'étude en double aveugle avec greffons « standards », après 12 mois de traitement, la non infériorité du bélatcept par rapport à la ciclosporine A a été démontrée sur la survie des patients et du greffon (96,4 % avec bélatcept vs 92,3 % avec ciclosporine A) et le pourcentage de rejet aigu du greffon (17,2 % vs 6,3 %). Cette non infériorité a été confirmée après 3 ans de suivi.

La dégradation de la fonction rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m² à 12 mois et/ou diminution ≥ 10 ml/min/1,73 m² entre 3 et 12 mois) a été moins fréquente avec bélatcept qu'avec ciclosporine A (supériorité démontrée : 54,2 % versus 77,9 %).

- Dans l'étude en double aveugle avec greffons « à critères élargis », après 12 mois de traitement, la non infériorité du bélatcept par rapport à la ciclosporine A a été démontrée sur la survie des patients et du greffon (87,6 % vs 85,2 %) et confirmée après 3 ans de suivi.

La dégradation de la fonction rénale évaluée par mesure du DFG n'a pas été statistiquement différente entre bélatcept et ciclosporine A.

L'intérêt du bélatcept par rapport à la ciclosporine A sur l'altération de la fonction rénale a été observé 12 mois chez les patients jeunes ayant reçu un greffon « standard ». Ces résultats ont été confirmés après 2 ans de suivi ; la mesure du DFG n'était pas prévue à 3 ans.

- Dans l'étude ouverte, la non infériorité du bélatcept par rapport à la ciclosporine A a été démontrée sur le pourcentage de rejet aigu à 6 mois (5,8 % versus 7,2 %).

- On ne dispose pas d'étude comparant le bélatcept au tacrolimus.

- Dans ces trois études, les syndromes lymphoprolifératifs ont été plus fréquents avec bélatcept qu'avec ciclosporine A (1,3 % vs 0,6 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) sont : infections, troubles hématologiques (anémie, leucopénie), troubles neuropsychiatriques (insomnie, anxiété, céphalée), troubles cardiovasculaires (hypertension, hypotension), troubles digestifs (diarrhée, constipation, nausée etc.), troubles rénaux (protéinurie, élévation de la créatininémie, dysurie, hématurie), dyspnée, toux, œdème périphérique, fièvre.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par NULOJIX est important.

- NULOJIX apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) en termes de moindre altération de la fonction rénale, dans la prise en charge des patients jeunes, avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issu de donneurs vivants ou décédés à critères standards.

Dans les autres populations de patients greffés, NULOJIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

