

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

NULOJIX (bélatacept), immunosuppresseur

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des patients porteurs d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr et un greffon rénal lésé d'emblée ou responsable d'une altération de la fonction rénale

L'essentiel

- ▶ NULOJIX a l'AMM en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), en prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux. A ce traitement incluant le bélatacept, il est recommandé d'ajouter un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2) pour l'induction thérapeutique.
- ▶ La non-infériorité de l'efficacité du bélatacept par rapport à la ciclosporine a été démontrée en termes de survie globale et de survie du greffon. Elle a également été démontrée en termes de rejet aigu même si le nombre de rejets a été plus fréquent avec le bélatacept.
- ▶ Le traitement par bélatacept induit une moindre altération de la fonction rénale (sur le débit de filtration glomérulaire) par rapport à la ciclosporine prescrite au long cours.
- ▶ En l'absence de données comparatives versus tacrolimus, la place du bélatacept par rapport au tacrolimus ne peut être établie.

Stratégie thérapeutique

- La phase d'induction d'immunosuppression inclut l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux. Deux types d'anticorps sont disponibles :
 - les « déplétants », dirigés contre l'ensemble des lymphocytes T, soit polyclonaux (sérum antilymphocytaire) soit monoclonaux (anti-CD3),
 - les non déplétants, dirigés contre des cibles immunologiques précises (anti-récepteur IL2) tels que le basixilimab (SIMULECT) ou le daclizumab (ZENAPAX).
- En phase d'entretien, les traitements immunosuppresseurs appartiennent à 4 classes thérapeutiques :
 - les corticoïdes ;
 - les anticalcineurines : ciclosporine (NEORAL, SANDIMMUN) et, de préférence, tacrolimus (PROGRAF, MODIGRAF, ADVAGRAF);
 - les inhibiteurs de mTOR : sirolimus (RAPAMUNE) et évérolimus (CERTICAN);
 - les antimétaboliques : azathioprine (IMUREL), mycophénolate mofétil (CELLCEPT) et acide mycophénolique (MYFORTIC).

La phase d'entretien de l'immunosuppression associe généralement deux ou trois médicaments immunosuppresseurs. Le protocole le plus souvent utilisé associe une anticalcineurine et un antimétabolique.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

NULOJIX représente une alternative aux anticalcineurines et surtout au tacrolimus, en particulier chez les patients ayant un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal répondant à des critères standards. Compte tenu de sa moindre toxicité rénale, NULOJIX (bélatacept) pourrait présenter un intérêt particulier chez les patients porteurs d'un greffon néphrolésé d'emblée ou chez les patients présentant une toxicité rénale sous anticalcineurines.

Données cliniques

Les données initiales sont présentées dans la synthèse d'avis précédente.

Dans l'étude BENEFIT, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bélatcept par rapport à la ciclosporine A (CsA), en termes de survie des patients inclus et du greffon et de conséquence du traitement sur la fonction rénale chez 666 patients avec greffons issus de donneurs vivants ou décédés à critères standards, il a été observé, après 5 ans de suivi :

- une survie des patients et du greffon de 98,8% dans le groupe bélatcept et de 92,6% dans le groupe ciclosporine A, soit un risque relatif (RR) = 1,07 IC 97,3 % [1,01 ; 1,13].
- un pourcentage de patients ayant maintenu une fonction rénale (définie par un débit de filtration glomérulaire calculé chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² entre 12 et 60 mois) de 94% (33/35) dans le groupe bélatcept et de 77% (40/52) patients du groupe ciclosporine.

Dans l'étude BENEFIT-EXT, de même que BENEFIT, réalisée chez 543 patients avec greffons issus de donneurs vivants ou décédés à critères élargis, il a été observé après 5 ans de suivi :

- une survie des patients et du greffon de 91,1% dans le groupe bélatcept LI et de 88,5% dans le groupe ciclosporine A, avec une différence de 2,6 [-6,9 ; 12,2], RR = 1,03 IC97,3 % [0,93 ; 1,15].
- un pourcentage de patients ayant maintenu une fonction rénale (définie comme dans l'étude précédente) de 85% (63/74) dans le groupe bélatcept LI et de 76% (38/50) patients du groupe ciclosporine.

Dans les études cliniques, les principaux effets indésirables observés ont été des infections, notamment urinaires, graves chez 40 à 50% des patients et des cas d'anémie. Les risques identifiés dans le plan de gestion de risque (PGR) sont les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation, les leucoencéphalopathies multifocales progressives, des infections et des rejets aigus associés à une décroissance rapide des doses de corticoïdes chez les patients présentant un risque immunologique élevé.

Compte tenu du nombre de patients inclus dans le suivi à 5 ans de l'étude BENEFIT et du biais de sélection inhérent à ces études, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Par ailleurs, ces données à long terme sont difficilement interprétables dans la mesure où les patients ayant présenté un rejet aigu ou un lymphome ont été exclus de ces analyses.

Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par NULOJIX est important.
- Compte tenu de :
 - la seule démonstration de la non-infériorité en termes d'efficacité par rapport à la ciclosporine,
 - la confirmation d'une moindre altération de la fonction rénale (sur le débit de filtration glomérulaire) par rapport à la ciclosporine maintenue à long terme,
 - mais de la faible différence en termes de survie du greffon,
 - et de l'absence de données comparatives versus tacrolimus, considéré comme le traitement de référence après transplantation rénale,

NULOJIX (bélatcept) 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 avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et avec greffon rénal lésé d'emblée ou présentant une altération de la fonction rénale.

- 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 collectivité.

** 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 »



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 juillet 2014 (CT-13506)
disponible sur www.has-sante.fr