

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

NULOJIX (bélatacept), immunosuppresseur sélectif

Maintien du progrès thérapeutique mineur en prévention du rejet du greffon lors d'une transplantation rénale chez les patients non immunisés ayant un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr.

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 recevant une transplantation rénale.
- ▶ Les nouvelles données ont confirmé une moindre altération de la fonction rénale avec le bélatacept par rapport à la ciclosporine à 7 ans. Néanmoins, il existe des alternatives moins néphrotoxiques et il persiste une augmentation du risque de rejet aigu avec le bélatacept par rapport à la ciclosporine.
- ▶ Les données disponibles ne permettent pas de différencier le bélatacept et le tacrolimus en termes d'efficacité et de tolérance.

Stratégie thérapeutique

- Les protocoles d'immunosuppression reposent sur une phase initiale d'induction, avec une immunosuppression plus forte, suivie d'une phase d'entretien.
La phase d'induction 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 anti-lymphocytaire) soit monoclonaux (anti-CD3),
 - les non déplétants, dirigés contre des cibles immunologiques précises (anti-récepteurs IL2) tels que le basxilimab (SIMULECT) ou le daclizumab (ZENAPAX).En phase d'entretien, les traitements immunosuppresseurs utilisés se résument à quatre 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 le plus souvent une, deux ou trois médicaments immunosuppresseurs. Le protocole le plus souvent utilisé associe un anticalcineurine et un antimétabolique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
NULOJIX est une alternative aux anticalcineurines et surtout au tacrolimus, en particulier chez les patients non immunisés avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr. Compte tenu de sa moindre toxicité rénale, il pourrait présenter un intérêt particulier chez les patients avec greffon néphrolésé d'emblée ou chez les patients présentant une toxicité rénale sous anticalcineurines.

Données cliniques

- L'objectif de l'étude BENEFIT a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bélatacept 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. Après 7 ans

de suivi, la survie des patients ayant un greffon fonctionnel, a été significativement améliorée dans le groupe belatacept par rapport au groupe ciclosporine A, HR 0,57 IC 95 % [0,35 ; 0,94], p=0,02 (critère principal).

Le DFG moyen calculé a été amélioré de 72,1ml/min/1,73 m² dans le groupe belatacept LI et de 44,9 ml/min/1,73m² dans le groupe ciclosporine A, différence +27,3 ml/min/1,73 m², p<0,001,

Le taux de rejet aigu cumulé a été significativement plus important dans le groupe belatacept LI (18,3%) que dans le groupe ciclosporine A (11,4%), HR 1,91, IC 95% [1,12 ; 2,23], p=0,03.

- Dans une méta-analyse, après 3 ans de traitement post-transplantation, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traités par belatacept et ceux traités par anticalcineurines (4 études, n= 1 516) en termes de nombre de décès, perte de greffon et retour en dialyse, épisode de rejet aigu et survie avec greffon fonctionnel. Une amélioration de la fonction rénale a été observée en termes de DFG mesuré avec une différence en faveur du belatacept (3 études ; n=1 083) ; de même, qu'un moindre risque de survenue de néphropathie chronique (3 études ; n=1 360). Dans la mesure où une seule étude versus tacrolimus incluant seulement 30 patients a été incluse dans cette méta-analyse, il est difficile de conclure de manière robuste en termes d'efficacité et de tolérance du belatacept par rapport au tacrolimus. La recherche documentaire n'étant pas décrite ; l'exhaustivité de la méta-analyse n'est pas garantie.
- Dans une autre méta-analyse, les résultats sont en faveur d'une supériorité du belatacept pour les décès toutes causes mais avec un surcroît significatif de rejets aigus. Cependant, l'absence d'étude de comparaison directe (belatacept/tacrolimus), l'intégration d'études ouvertes et l'hétérogénéité observée pour le critère GFR ne permettent pas de conclure avec robustesse. La réalisation de comparaisons directes au cours d'essais cliniques de bonne qualité (en termes d'efficacité et de tolérance) reste encore nécessaire pour l'évaluation de la supériorité du belatacept par rapport au tacrolimus. Un des auteurs de cette méta-analyse fait partie du laboratoire BMS, titulaire de l'AMM du belatacept.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée à des médecins spécialistes expérimentés dans l'utilisation des traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des patients transplantés rénaux

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* n'est pas modifié.
- NULOJIX conserve 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 non immunisés avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 novembre 2016 (CT-15121) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »