

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 juillet 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 11 juin 2014
a fait l'objet d'une audition le 9 juillet 2014*

NULOJIX 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon (CIP : 580 415-7)

Boîte de 2 flacons (CIP : 580 416-3)

Laboratoire BMS

DCI	Bélatacept
Code ATC (2013)	L04AA28 (Immunosuppresseurs sélectifs)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission de la transparence. Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« NULOJIX, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (voir la rubrique 5.1 du RCP pour les données sur la fonction rénale). 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 ».

SMR	Important
ASMR	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 donnée comparative 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de sa moindre toxicité rénale, NULOJIX (bélatcept) pourrait présenter un intérêt particulier chez les patients avec greffon néphrolésé d'emblée ou chez les patients présentant une toxicité rénale sous anticalcineurines.
Recommandations	Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) ; 17 juin 2011 L'AMM initiale était assortie d'un PGR qui incluait des études post-AMM de pharmaco-épidémiologie (suivi du risque et des conséquences des syndromes lymphoprolifératifs, des conditions de d'utilisation, de l'évolution des grossesses exposées) ainsi que les extensions des études de phase III à 3 ans. La dernière version soumise du PGR aux autorités date du 28/02/2013.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments ayant bénéficié d'ATU nominatives avant sa mise sur le marché Médicament de prescription hospitalière	
Classification ATC	2013 L L04 L04A L04AA L04AA28	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs sélectifs Bélatacept

02 CONTEXTE

La spécialité NULOJIX (bélatacept) a obtenu une AMM le 17 juin 2011. Un avis de la Commission de la transparence a été rendu en date du 30 novembre 2011 avec les conclusions suivantes :

- SMR important,
- 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 issus de donneurs vivants ou décédés à critères standards,
- ASMR V chez les autres populations de patients.

Dans cet avis, la Commission a également précisé qu'elle souhaitait « réexaminer ce dossier dans 18 mois ». Ce réexamen est l'objet du présent avis.

A l'occasion de ce dépôt, le laboratoire sollicite une réévaluation de l'ASMR de NULOJIX.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« NULOJIX, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (voir la rubrique 5.1 du RCP pour les données sur la fonction rénale).

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. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 CONTRE-INDICATIONS

« Patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique inconnu pour le virus Epstein-Barr (EBV).

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ».

06 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale, repose, en partie sur la transplantation rénale qui est le traitement qui apporte à la fois la meilleure qualité de vie et la meilleure espérance de vie.

La greffe n'est pas synonyme de guérison ; elle nécessite un suivi médical régulier ainsi qu'un traitement immunosuppresseur à vie, qui doit être pris de manière très rigoureuse pour éviter le rejet du greffon. Elle expose le patient à des effets indésirables non négligeables.

Les protocoles de traitements sont en constante évolution et les associations thérapeutiques dépendent en grande partie des habitudes des centres et des profils du receveur (âge, pré-sensibilisation) et du donneur (greffon limite, compatibilité avec le receveur...).

A noter par ailleurs, que l'âge des donneurs augmente et que la qualité des greffons se dégrade.

Le traitement immunosuppresseur optimal combine plusieurs types d'immunosuppresseurs aux cibles pharmaco-thérapeutiques complémentaires, afin de pouvoir, en diminuant leurs doses respectives, limiter les effets indésirables de chacun d'eux sans perdre pour autant en efficacité. Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de vie du greffon soit environ 14 ans.

Les protocoles d'immunosuppression reposent sur deux phases de traitement :

- une phase initiale « d'induction » avec une immunosuppression plus forte, basée sur l'administration d'anticorps monoclonaux (anti-CD3) ou polyclonaux (sérum anti-lymphocytaire) déplétants ou non déplétants (basixilumab ou daclizumab),
- une phase de maintenance reposant sur 4 classes thérapeutiques, souvent associées :
 - o les corticoïdes ;
 - o les anticalcineurines : ciclosporine et tacrolimus ;
 - o les inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus ;
 - o les antimétaboliques : azathioprine, mycophénolate mofétil et acide mycophénolique.

¹ HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles Novembre 2007

² Woodroffe R et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. Health Technol Assess 2005;9) :1-179, iii-iv.

³ Rapport des états généraux du rein, maladie rénale. Juin 2013

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs sont les autres immunosuppresseurs pouvant être proposés au cours de la phase de maintenance.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Anticalcineurines				
NEORAL (ciclosporine) Novartis Pharma	Prévention du rejet du greffon, y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique	08/04/1998	SMR important, ASMR IV par rapport à Sandimmun	oui
SANDIMMUN (ciclosporine) Novartis Pharma	Prévention du rejet du greffon	08/04/1998	SMR important ASMR I	oui
AVDVAGRAF (tacrolimus) Astellas Pharma	Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés hépatiques, rénaux.	06/02/2008	SMR important ASMR V par rapport à Prograf	oui
MODIGRAF (tacrolimus) Astellas Pharma	Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques	21/12/2009	SMR important ASMR V par rapport à Prograf	oui
PROGRAF (tacrolimus) Astellas Pharma	Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques.	04/09/2004	SMR important ASMR III par rapport à la CsA	oui
Inhibiteurs de mTOR				
RAPAMUNE (Sirolimus) Wyeth-Lederle	Rapamune est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré, recevant une transplantation rénale.	06/07/2005	SMR important ASMR V par rapport à CERTICAN (évérolimus)	oui
CERTICAN (évérolimus) Novartis Pharma	Prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque.	08/12/2004	SMR important ASMR V par rapport à CELLCEPT	oui
Antimétaboliques				
IMUREL (azathioprine) H.A.C. Pharma	Prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs	19/09/1999	SMR important	oui
CELLCEPT (mycophénolate mofétil) Roche	En association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique	18/12/2002	SMR important ASMR II par rapport à l'azathioprine (IMUREL)	oui
MYFORTIC (acide mycophénolique) Novartis Pharma		28/01/2004	SMR important ASMR V par rapport à CELLCEPT	oui

07.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► **Conclusion :** Les comparateurs cliniquement pertinents sont les anticalcineurines (NEORAL, SANDIMMUN, ADVAGRAF, PROGRAF et MODIGRAF).

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Indication AMM
Autriche	Oui	Indication AMM
Irlande	Oui	Lorsque les thérapies conventionnelles (tacrolimus et ciclosporine) ne sont pas envisageables
Suède	Oui	Indication AMM
Suisse	Oui	Indication AMM
Angleterre	En cours	
Portugal	En cours	
Danemark	En cours	
Espagne	Non	Aucun accord sur les conditions économiques de prise en charge n'a pu être trouvé
Italie	Non	
Ecosse	Non	
Pays de Galle	Non	

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	30/11/2011 Inscription
Indication	« NULOJIX, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (voir la rubrique 5.1 du RCP pour les données sur la fonction rénale). 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 ».
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	NULOJIX (bélatacept) 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 issus 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).
Demandes de la CT	La commission de la Transparence souhaite réexaminer ce dossier dans 18 mois.

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance du bélatacept (NULOJIX) dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), fournies par le laboratoire reposent sur :

- Les données des phases d'extension à 5 ans des deux études cliniques de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bélatacept par rapport à la ciclosporine A (CsA), en termes de survie des patients et du greffon et de conséquence du traitement sur la fonction rénale à 12 mois chez des patients avec greffon issus de donneurs vivants ou décédés à critères standards (étude BENEFIT – IM 103 008)⁴ ou à critères élargis (étude BENEFIT-EXT – IM 103 207)⁵.

Les données à 12 mois et du suivi à 3 ans ont été prises en compte dans le premier avis rendu par la Commission en date du 30/11/2011.

- Les données de la phase d'extension à 10 ans de l'étude de phase II (IM 103 100), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bélatacept par rapport à la ciclosporine A en termes de prévention du rejet aigu à 6 mois chez des patients avec greffon issus de donneurs vivants ou décédés.

Les données à 6 mois et du suivi ont été prises en compte dans le premier avis rendu par la Commission en date du 30/11/2011.

- Les données issues des 4 derniers PSUR disponibles couvrant la période entre le 1/07/2010 et le 31/03/2013.
- Les données issues des PGR disponibles.

⁴ L. Rostaing et al. Long-Term Belatacept Exposure Maintains Efficacy and Safety at 5 Years: Results From the Long-Term Extension of the BENEFIT Study. American Journal of Transplantation 2013: 1–9.

⁵ B. Charpentier et al. Long-Term Exposure to Belatacept in Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys. American J Transplant 2013: 1–8.

010.1 Efficacité

10.1.1 Etude BENEFIT

Rappel des données à 12 et 36 mois (avis CT du 30/11/2011) :

« Méthode : étude de phase III, comparative bélatacept (NULOJIX) versus CsA, administrés en quadrithérapie en association au mycophénolate mofétil, des corticoïdes et du basiliximab, randomisée en double-aveugle réalisée chez 666 patients recevant une greffe de rein, suivis pendant 12 mois . Une phase d'extension à 3 ans a également été réalisée dans les deux études.

Cette étude a comparé le bélatacept et la ciclosporine en termes de survie des patients et du greffon, de rejet aigu et d'impact sur la fonction rénale :

- la non infériorité en termes de survie des patients et du greffon était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence était $> -10\%$,
- la non infériorité en termes de rejet aigu du greffon était admise si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence était $< 20\%$ (étude BENEFIT seulement),
- la supériorité du bélatacept par rapport à la ciclosporine en termes d'impact sur la fonction rénale.

Critères principaux de jugement : plusieurs critères principaux, ont été définis :

- un critère composite associant la survie globale du patient et la survie du greffon⁶ ;
- l'incidence de rejet aigu⁷ à 12 mois (seulement pour l'étude BENEFIT),
- le pourcentage de patients avec une altération de la fonction rénale définie par un DFG < 60 ml/min/1,73 m² à 12 mois et/ou une diminution du DFG ≥ 10 ml/min/1,73 m² de 3 à 12 mois ; critère évaluant la fonction rénale ;

Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans avec greffe rénale et un greffon issu de donneurs vivants ou décédés avec une durée d'ischémie froide prévue < 24 heures.

Traitements :

Les patients ont été randomisés en trois groupes selon une répartition 1 :1 :1 (bélatacept More Intensive LI, bélatacept Less Intensive LI, Ciclosporine). Seuls les résultats du schéma posologique validé par l'AMM (bélatacept LI) seront commentés.

Résultats :

Après 12 mois de traitement :

- la survie des patients et du greffon a été de 96,4% dans le groupe bélatacept LI et de 92,3% dans le groupe ciclosporine A, différence 4,1 $[-0,9 ; 9,6]$; la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence observée étant supérieure à -10% , la non-infériorité entre bélatacept LI et ciclosporine a été démontrée sur ce critère combiné.
- Le pourcentage de rejet aigu a été de 17,2% dans le groupe bélatacept LI et de 6,3% dans le groupe ciclosporine A, différence 10,9 $[4,2 ; 18,0]$, RR 2,8 $[1,4 ; 5,4]$; malgré un taux de rejet observé plus important dans le groupe bélatacept LI, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée étant inférieure à 20%, la non-infériorité entre bélatacept LI et ciclosporine a été démontrée sur ce critère.

Ces résultats ont été confirmés dans les analyses en intention de traiter et confirmés après 3 ans de suivi.

⁶ La perte du greffon était définie par :

- une perte fonctionnelle définie par le maintien d'un taux de créatinine $\geq 6,0$ mg/dl pendant au moins 4 semaines ou 56 jours consécutifs de dialyse ou une altération de la fonction rénale conduisant à une re-transplantation,
- ou une perte physique : néphrectomie

⁷ Le rejet aigu était défini comme un événement clinico-pathologique défini par :

- une augmentation inexpliquée de la créatinine sérique $\geq 25\%$ d'une part,
- une excrétion urinaire inexpliquée OU une fièvre associée à un greffon douloureux OU un taux de créatinine sérique restant élevé 14 jours après la transplantation d'autre part, et confirmé cliniquement par biopsie.

En ce qui concerne la fonction rénale évaluée par mesure du DFG (cf. critère principal de jugement) à 12 mois, une moindre altération a été observée avec bélatacept LI qu'avec la ciclosporine : 116 patients (54,2%) dans le groupe bélatacept LI versus 166 patients (77,9%) dans le groupe ciclosporine, différence -23,7 [-33,3 ; -13,7], $p < 0,0001$. Ces résultats ont été confirmés après 2 ans de suivi : la mesure du DFG n'était pas prévue à 3 ans. »

Nouvelles données à 5 ans⁴ :

La phase d'extension à 5 ans était proposée aux seuls patients qui avaient été suivis intégralement pendant les 3 premières années de l'étude. Ainsi, 165/226 patients (73%) du groupe bélatacept LI et 136/221 patients (62%) du groupe ciclosporine ont été suivis pendant 5 ans.

Au cours de ce suivi, des sorties d'essai ont été observées chez 8,5% des patients (n=14) du groupe bélatacept LI et 18,4% (n=25) du groupe ciclosporine. Les raisons principales de sortie d'essai ont été les effets indésirables (4 versus 7) et les décès (2 versus 6).

Après 5 ans de suivi :

- la survie des patients et du greffon a été de 98,8% dans le groupe bélatacept LI et de 92,6% dans le groupe ciclosporine A, différence 6,1 [0,8 ; 11,4], RR 1,07 IC97,3 % [1,01 ; 1,13].
- le pourcentage de rejet aigu a été de 0,6% dans le groupe bélatacept LI et de 0,7% dans le groupe ciclosporine A, différence -0,1 [-2,2 ; 2,0], RR 0,82, IC 97,3% [0,04 ; 18,57].
- Le DFG moyen calculé a été de $76,4 \pm 19$ ml/min/1,73 m² dans le groupe bélatacept LI et de $53 \pm 17,2$ ml/min/1,73 m² dans le groupe ciclosporine A : différence 22,9 [17,6 ; 28,2], $p < 0,0001$. Les résultats sur le DFG calculé montrent une augmentation artificielle de la différence à 5 ans du fait de la comparaison par rapport à l'inclusion et non au début de la phase de suivi (c'est-à-dire à l'issue des 3 ans de l'étude) et de la différence observée entre les groupes dès l'inclusion.
- Chez les patients avec DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² à 12 mois, 94% (33/35) des patients du groupe bélatacept LI et 77% (40/52) patients du groupe ciclosporine A ont maintenu ou amélioré leur DFG à 60 mois (*analyse post-hoc*).

Le pourcentage de patients développant des DSA (anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon) a également été moindre avec le bélécept, mais compte tenu des faibles nombres d'événements observés ces résultats sont difficilement interprétables : 6/165 (3,6%) versus 16/136 (11,8%).

Les données relatives au pourcentage de patients avec une altération de la fonction rénale tel que défini dans le critère principal de l'étude BENEFIT, ne sont pas disponibles à 5 ans.

Compte tenu de la proportion de patients inclus dans ce suivi, non comparables entre les groupes de traitement (73% versus 62%) et des biais d'inclusion, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

10.1.2 Etude BENEFIT-EXT

Rappel des données à 12 et 36 mois (avis CT du 30/11/2011) :

La méthodologie et les critères de jugement étaient identiques à ceux de l'étude BENEFIT (cf. supra). Le nombre de patients étudié dans cette étude était de 543 patients.

« Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans avec greffe rénale et un greffon issu de donneurs décédés avec critères élargis :

- âge du donneur ≥ 60 ans,
- $50 \leq$ âge du donneur ≤ 59 ans et ≥ 2 des affections suivantes : AVC, taux de créatinine $> 1,5$ mg/dl, HTA,
- une durée d'ischémie froide prévue ≥ 24 heures,
- donneurs avec décès d'origine cardiaque.

Résultats :

Après 12 mois de traitement :

- la survie des patients et du greffon a été de 87,6% dans le groupe bélatacept LI et de 85,2% dans le groupe ciclosporine A, différence 2,4 [-5,9 ; 10,6] ; la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence observée étant supérieure à -10%, la non-infériorité entre bélatacept LI et ciclosporine a été démontrée sur ce critère combiné. Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse en intention de traiter et confirmés après 3 ans de suivi.
- Aucune différence significative n'a été observée entre bélatacept LI par rapport à la ciclosporine en termes d'altération de la fonction rénale évaluée par mesure du DFG : 129 patients (76,3%) dans le groupe bélatacept LI versus 151 patients (84,8%) dans le groupe ciclosporine, différence - 8,5 [-18,0 ; 0,9], NS. Ces résultats ont été confirmés après 2 ans de suivi : la mesure du DFG n'était pas prévue à 3 ans. »

Nouvelles données à 5 ans⁵ :

La phase d'extension à 5 ans était proposée aux seuls patients qui avaient été suivis intégralement pendant les 3 premières années de l'étude. Ainsi, 113/175 patients (65%) du groupe bélatacept LI et 87/184 patients (47%) du groupe ciclosporine ont été suivis pendant 5 ans.

Au cours de ce suivi, des sorties d'essai ont été observées chez 11,5% des patients (n=13) du groupe bélatacept LI et 20,7% (n=18) du groupe ciclosporine. Les raisons principales de sortie d'essai ont été les effets indésirables (9 versus 3) et les décès (3 versus 5).

Après 5 ans de suivi, la survie des patients et du greffon a été de 91,1% dans le groupe bélatacept LI et de 88,5% dans le groupe ciclosporine A, différence 2,6 [-6,9 ; 12,2], RR 1,03 IC97,3 % [0,93 ; 1,15].

Une perte de greffon a été observée chez 1 patients du groupe bélatacept LI et 5 patients du groupe ciclosporine ; un décès a été observé chez respectivement 9 et 6 patients.

Le DFG moyen calculé a été de 59 ml/min/1,73 m² dans le groupe bélatacept LI et de 44,6ml/min/1,73 m² dans le groupe ciclosporine A : différence 14,4 [6,1 ; 19,9], p<0,0001. Les résultats sur le DFG calculé montrent une augmentation artificielle de la différence à 5 ans du fait de la comparaison par rapport à l'inclusion et non au début de la phase de suivi (c'est-à-dire à l'issue des 3 ans de l'étude) et de la différence observée entre les groupes dès l'inclusion.

Chez les patients avec DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² à 12 mois, 85% (63/74) des patients du groupe bélatacept LI et 76% (38/50) des patients du groupe ciclosporine A ont maintenu ou amélioré leur DFG à 60 mois (*analyse post-hoc*).

.

Le pourcentage de patients développant des DSA (anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon) a également été moindre avec le bélatacept, mais compte tenu des faibles nombres d'événements observés ces résultats sont difficilement interprétables : 1/113 (0,9%) versus 9/87 (10,3%).

Compte tenu du nombre de la proportion de patients inclus dans ce suivi, non comparables entre les groupes de traitement (65% versus 47%), des biais d'inclusion et du caractère *post-hoc* de certaines analyses ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

10.1.3 Etude 103-100

Rappel des données 6 mois (avis CT du 30/11/2011) :

« *Méthode* : étude de phase II, comparative bélatacept (NULOJIX) à doses multiples versus ciclosporine A, administrés en quadrithérapie en association avec du mycophénolate mofétil, des corticoïdes et du basiliximab, randomisée ouverte réalisée chez 218 patients recevant une greffe de rein, suivis pendant 6 mois.

Cette étude a cherché à démontrer la non-infériorité du bétalacept par rapport à la ciclosporine, en termes de rejet aigu du greffon dans les 6 mois suivants la transplantation ; la non infériorité était admise si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence était < 20%.

Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans avec greffe rénale issue de donneurs vivants ou décédés.

Critère principal de jugement : nombre de rejets aigus observés dans les 6 mois suivant la transplantation.

Le pourcentage de rejet aigu observé dans les six mois suivant la transplantation a été de 5,8% dans le groupe bélatacept LI et de 7,2% dans le groupe ciclosporine A, différence -1,4 [-9,7 ; 6,8] ; la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée étant inférieure à 20%, la non-infériorité entre bélatacept LI et ciclosporine a été démontrée sur ce critère. »

Nouvelles données à 10 ans :

La phase d'extension à 10 ans était proposée aux seuls patients qui avaient été suivis intégralement pendant les 5 premières années de l'étude. Ainsi, 74/152 patients (51%) traités par bélatacept quelle que soit la posologie choisie (MI ou LI) et 16/71 patients (23%) du groupe ciclosporine ont été suivis pendant 10 ans.

Au cours de ce suivi, des sorties d'essai ont été observées chez 7% des patients du groupe bélatacept et 19% du groupe ciclosporine.

Après 10 ans de suivi, le nombre de rejets aigus observé a été de 2 parmi les patients du groupe bélatacept et de 1 parmi les patients du groupe ciclosporine A.

Compte tenu de la faible proportion de patients inclus dans ce suivi, de la non comparabilité des groupes de traitement et de l'absence de différenciation entre les posologies de bélatacept proposées (sachant que seule la posologie LI est validée par l'AMM), ces résultats ne sont pas interprétables.

010.2 Tolérance

10.2.1 Données issues des études Cliniques

Etude BENEFIT

Après 5 ans de suivi, 124/165 patients (75,2%) du groupe bélatacept LI et 121/136 patients (89%) du groupe ciclosporine ont présenté des effets indésirables. Les plus fréquents (>8%) ont été :

- Infections urinaires : 13,9% versus 11,8%,
- Leucopénies : 12,7% versus 5,1%,
- Dyslipidémies : 11,5% versus 19,9%,
- Anémie : 8,5% versus 6,6%,
- Infection à CMV : 8,5% versus 3,7%.

Une infection grave a été rapportée chez 60/165 patients (36,4%) du groupe bélatacept LI versus 66/136 patients (48,5%) du groupe ciclosporine.

La survenue de tumeur maligne a été rapportée chez 12/165 patients (7,3%) du groupe bélatacept LI versus 18/136 patients (13,2%) du groupe ciclosporine.

Aucun cas de LEMP n'a été observé et 3 cas de SLPT avaient été observés au cours des 3 premières années de suivi (2 sous bélatacept et un sous ciclosporine).

Etude BENEFIT-EXT

Après 5 ans de suivi, 84/175 patients (74,3%) du groupe bélatacept LI et 74/184 patients (85,1%) du groupe ciclosporine ont présenté des effets indésirables. Les plus fréquents (>8%) ont été :

- Anémie : 12,4% versus 10,3%,
- Infections urinaires : 11,5% versus 11,5%,
- Diarrhée : 9,7% versus 5,7%.
- Augmentation de la créatinine : 8,8% versus 13,8%,
- Œdème périphérique : 8,8% versus 6,9%.

Une infection grave a été rapportée chez 56/113 patients (49,6%) du groupe bélatacept LI versus 50/87 patients (57,5%) du groupe ciclosporine.

La survenue de tumeur maligne a été rapportée chez 17/113 patients (15%) du groupe bélatacept LI versus 11/87 patients (12,6%) du groupe ciclosporine.

Aucun cas de LEMP n'a été observé et 3 cas de SLPT ont été observés (2 sous bélatacept et une sous ciclosporine) qui s'ajoutent au 4 cas observés (3 avec bélatacept LI et 1 avec ciclosporine A) au cours des 3 premières années.

Etude IM 103 100

Après 10 ans de suivi, 43/74 patients (58,1%) du groupe bélatacept et 8/16 patients (50%) du groupe ciclosporine ont présenté des effets indésirables. Les plus fréquents (>8%) ont été :

- Rhinopharyngites: 12 patients versus 1,
- Infections urinaires : 8 patients versus 1.

Une infection grave a été rapportée chez 29/74 patients (39,2%) du groupe bélatacept versus 6/16 patients (37,2%) du groupe ciclosporine.

La survenue de tumeur maligne a été rapportée chez 18/74 patients (24,3%) du groupe bélatacept versus 5/16 patients (31,3%) du groupe ciclosporine.

Aucun cas de LEMP n'a été observé et 4 cas de SLPT ont été observés (3 sous bélatacept et un sous ciclosporine).

10.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse des 4 PSUR disponibles couvrant la période du 15 juin 2011 au 14 juin 2013 permet de déterminer le nombre total de patients exposés à 863.

Au cours du premier PSUR (15/06/2011 au 14/12/2011) :

- 116 événements indésirables ont été observés dont 115 graves. Les plus fréquents ont été : pneumonie (11), infection des voies urinaires (11), carcinome spinocellulaire cutané (8), carcinome basocellulaire (7), septicémie (6), nécrose tubulaire rénale (4), diarrhée (4),
- 2 cas graves d'infection ont également été rapportés (événements indésirables faisant l'objet d'un suivi spécifique),
- 2 cas avec une issue fatale de cause inconnue ont été rapportés.

Après évaluation de ce PSUR par le CHMP, aucun signal n'a été évoqué et aucune demande de modification du RCP n'a été faite.

Au cours du second PSUR (15/12/2011 au 14/06/2012) :

- 134 événements indésirables ont été observés dont 128 graves. Les plus fréquents ont été : pneumonie (16), infection des voies urinaires (10), carcinome basocellulaire (8), carcinome spinocellulaire cutané (7), fièvre (8), septicémie (6), rejet de greffe (5), élévation de la créatininémie (4), cellulite (4), infection à cytomégalovirus (4), carcinome épidermoïde (4) et insuffisance cardiaque congestive (3),
- 2 cas graves d'infection ont également été rapportés (événements indésirables faisant l'objet d'un suivi spécifique),
- 3 cas avec une issue fatale (2 de cause inconnue et un IDM) ont été rapportés.

Après évaluation de ce PSUR par le PRAC, il a été demandé au laboratoire de :

- o poursuivre la surveillance des événements cardiaques,
- o présenter des données relatives aux sérologies EBV des patients exposés au bélatacept avec des données cumulées de syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SPLT) issues des essais,
- o présenter des données relatives à l'incidence des carcinomes basocellulaires et des carcinomes épidermoïdes.

Au cours du troisième PSUR (15/06/2012 au 14/12/2012) :

- seuls les événements indésirables de rejet de greffe de rein (63) et de rejet de greffe (11) ont été observés,
- 9 cas d'infections graves ont été rapportés dont un cas de tuberculose (sans signal identifié),
- deux signaux ont été identifiés : le premier lié au rejet aigu de greffe et le deuxième lié à la thrombose du greffon. Des modifications du RCP ont été effectuées :

- o ajout d'une mise en garde concernant la décroissance rapide des doses de corticoïdes chez les patients à haut risque immunologique,
- o information sur les doses de corticoïdes utilisées et les caractéristiques des populations incluses dans les études cliniques ayant soutenu l'AMM.

Au cours du quatrième PSUR (15/12/2012 au 14/06/2013) :

- 13 cas de rejet (6 graves et 7 non graves) ont été rapportés pour le rein (10) et de greffe (3),
- un cas de SLPT chez un patient dont le statut sérologique était EBV négatif, un cas d'encéphalite post-varicelle et un cas de tuberculose issus des essais cliniques ont été rapportés au cours de la période.

Sur la base de ce PSUR, le PRAC, en date du 9 janvier 2014, a émis une recommandation en faveur du maintien de l'AMM. Il n'y a eu aucune demande de modification du PGR, du RCP ou de la notice patient.

10.2.3 Données issues des PGR

Un PGR a été mis en place depuis la mise à disposition de NULOJIX. Les risques identifiés sont :

- Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT),
- Leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP),
- Infections,
- Rejets aigus associés à une décroissance rapide des doses de corticoïdes chez les patients présentant un risque immunologique élevé.

Les risques potentiels sont :

- Tumeurs malignes (autres que les SLPT), cancers cutanés autres que le mélanome inclus,
- Auto-immunité,
- Immunogénicité,
- Réactions liées à la perfusion,
- Hors AMM,
- Thrombose veineuse du greffon.

Cinq études pharmaco-épidémiologiques réalisées en Europe et aux Etats-Unis afin de suivre les risques identifiés et les autres tumeurs, sont actuellement en cours (pour les objectifs, se reporter au paragraphe 9.4).

10.3 Résumé & discussion

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance du belatacept (NULOJIX) dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), fournies par le laboratoire reposent sur les données des phases d'extension à 5 ans des deux études cliniques de phases III (étude BENEFIT et BENEFIT-EXT) et les données de la phase d'extension à 10 ans de l'étude de phase II (IM 103 100).

Principales données d'efficacité

Dans l'étude BENEFIT, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du belatacept 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 :

Démonstré, après 12 mois de traitement :

- la non-infériorité entre le belatacept LI et la ciclosporine A en termes de survie des patients et du greffon : 96,4% versus 92,3%, différence 4,1 [-0,9 ; 9,6] (borne de non-infériorité à -10%).
- la non-infériorité entre le belatacept LI et la ciclosporine A en terme de pourcentage de rejet aigu : 17,2% versus 6,3%, différence 10,9 [4,2 ; 18,0], RR 2,8 [1,4 ; 5,4] (borne de non-

infériorité à 20%). Le choix d'une borne supérieure à 20%, très élevée et favorisant la démonstration de la non-infériorité, est discutable.

Ces résultats ont été confirmés dans les analyses en intention de traiter et confirmés après 3 ans de suivi.

- une moindre altération de la fonction rénale évaluée par mesure du DFG (critère principal de jugement) avec bélatacept LI qu'avec la ciclosporine : 116 patients (54,2%) dans le groupe bélatacept LI versus 166 patients (77,9%) dans le groupe ciclosporine, différence -23,7 [-33,3 ; -13,7], $p < 0,0001$. Ces résultats ont été confirmés après 2 ans de suivi : la mesure du DFG n'était pas prévue à 3 ans.

Observé, après 5 ans de suivi :

- une survie des patients et du greffon de 98,8% dans le groupe bélatacept LI et de 92,6% dans le groupe ciclosporine A avec une différence de 6,1 [0,8 ; 11,4], $RR = 1,07$ IC 97,3 % [1,01 ; 1,13].
- un pourcentage de rejet aigu de 0,6% dans le groupe bélatacept LI et de 0,7% dans le groupe ciclosporine A, avec une différence de -0,1 [-2,2 ; 2,0], $RR 0,82$, IC 97,3% [0,004 ; 18,57].
- un pourcentage de patients ayant maintenu une fonction rénale définie par un DFG 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 (*analyse post-hoc*) de 94% (33/35) dans le groupe bélatacept LI et de 77% (40/52) patients du groupe ciclosporine.
- Un DFG moyen calculé de $76,4 \pm 19$ ml/min/1,73 m² dans le groupe bélatacept LI et de $53 \pm 17,2$ ml/min/1,73 m² dans le groupe ciclosporine A avec une différence de 22,9 [17,6 ; 28,2], $p < 0,0001$. Les résultats sur le DFG calculé montrent une augmentation artificielle de la différence à 5 ans du fait de la comparaison par rapport à l'inclusion et non au début de la phase de suivi (c'est-à-dire à l'issue des 3 ans de l'étude) et de la différence observée entre les groupes dès l'inclusion.
- un pourcentage de patients développant des DSA (anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon) moindre avec le bélatacept, mais qui compte tenu des faibles nombres d'événements observés difficilement interprétables : 6/165 (3,6%) versus 16/136 (11,8%).

Dans l'étude BENEFIT-EXT, dont l'objectif était identique et qui a été réalisée chez 543 patients avec greffons issus de donneurs vivants ou décédés à critères élargis, il a été :

Démonstré après 12 mois de traitement :

- la non-infériorité entre le bélatacept LI et la ciclosporine A en termes de survie des patients et du greffon : 87,6% versus 85,2%, différence 2,4 [-5,9 ; 10,6] (borne à -10%). Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse en intention de traiter et confirmés après 3 ans de suivi.
- l'absence de différence entre bélatacept LI par rapport à la ciclosporine en termes d'altération de la fonction rénale évaluée par mesure du DFG : 129 patients (76,3%) dans le groupe bélatacept LI versus 151 patients (84,8%) dans le groupe ciclosporine, différence - 8,5 [-18,0 ; 0,9], NS. Ces résultats ont été confirmés après 2 ans de suivi : la mesure du DFG n'était pas prévue à 3 ans.

Observé après 5 ans de suivi :

- une survie des patients et du greffon de 91,1% dans le groupe bélatacept LI et de 88,5% dans le groupe ciclosporine A, avec une différence de 2,6 [-6,9 ; 12,2], $RR = 1,03$ IC 97,3 % [0,93 ; 1,15].
- une perte de greffon chez 1 patients du groupe bélatacept LI et 5 patients du groupe ciclosporine et un décès chez, respectivement, 9 et 6 patients.
- un pourcentage de patients ayant maintenue une fonction rénale définie par un DFG estimé, chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² entre 12 et 60 mois (*analyse post-hoc*) de 85% (63/74) dans le groupe bélatacept LI et de 76% (38/50) patients du groupe ciclosporine.
- un DFG moyen calculé de 59 ml/min/1,73 m² dans le groupe bélatacept LI et de 44,6ml/min/1,73 m² dans le groupe ciclosporine A avec une différence de 14,4 [6,1 ; 19,9], $p < 0,0001$. Les résultats sur le DFG calculé montrent une augmentation artificielle de la différence à 5 ans du fait de la comparaison par rapport à l'inclusion et non au début de la phase de suivi (c'est-à-dire à l'issue des 3 ans de l'étude) et de la différence observée entre les groupes dès l'inclusion.

- Un pourcentage de patients développant des DSA (anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon) moindre avec le bélétacept, mais qui compte tenu des faibles nombres d'événements observés ces résultats sont difficilement interprétables : 1/113 (0,9%) versus 9/87 (10,3%).

Dans l'étude 103-100, dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité en termes d'efficacité et de tolérance du bélétacept par rapport à la ciclosporine A en termes de prévention du rejet aigu à 6 mois, celle-ci a été démontrée sur ce critère : 5,8% versus 7,2%, différence -1,4 [-9,7 ; 6,8] (borne à 20%).

Après 10 ans de suivi, des rejets aigus ont été observés chez 2 patients du groupe bélétacept et 1 patient du groupe ciclosporine A.

Il est regrettable que les modalités du rejet aigu en termes de médiation, cellulaire ou humorale, n'aient pas été documentées.

Principales données de tolérance

Dans les études cliniques les principaux effets indésirables observés ont été les infections, notamment urinaires, graves chez 40 à 50% des patients et les anémies.

Un PGR a été mis en place depuis la mise à disposition de NULOJIX. Les risques identifiés sont : les Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT), les leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP), les Infections et les rejets aigus associés à une décroissance rapide des doses de corticoïdes chez les patients présentant un risque immunologique élevé.

Cinq études pharmaco-épidémiologiques réalisées en Europe et aux Etats-Unis sont actuellement en cours afin de suivre les risques identifiés et les autres tumeurs.

Discussion

Compte tenu du nombre de patients inclus dans le suivi à 5 ans de l'étude BENEFIT, non comparables entre les groupes de traitement (73% versus 62% dans l'étude BENEFIT et 65% versus 47% dans l'étude BENEFIT-EXT) 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.

Dans l'étude 103-100, compte tenu de la faible proportion de patients inclus dans ce suivi, de la non comparabilité des groupes de traitement et de l'absence de différenciation entre les posologies de bélétacept proposées (sachant que seule la posologie LI est validée par l'AMM : dose initiale de 10 mg/ kg et phase d'entretien 5 mg/kg) ces résultats ne sont pas interprétables.

Il n'y a pas d'étude dont l'objectif était de comparer le bélétacept au tacrolimus, l'autre comparateur cliniquement pertinent considéré comme le traitement de référence après transplantation rénale.

Enfin, la Commission regrette les données parcellaires disponibles sur les DSA (anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon) dans les suivis à long terme et qui ne permettant pas de conclure.

010.4 Programme d'études

Cinq études de pharmaco-épidémiologies réalisées dans le cadre du PGR sont en cours :

- Deux études d'utilisation : européenne (IM103077) et américaines (IM103074),
- Trois études de suivi des risques identifiés et des tumeurs :
 - o Etude IM1030575, dont l'objectif est d'évaluer le risque de SPLT chez des patients transplantés rénaux aux Etats-Unis,
 - o Etude IM103076, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme (registre américain) notamment en termes de SPLT et de LEMP,
 - o Etude IM103189, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme (collaborative transplant study) notamment en termes de SPLT, d'incidence de tumeurs malignes et des infections nécessitant une hospitalisation.

Le traitement immunosuppresseur optimal combine plusieurs types d'immunosuppresseurs aux cibles pharmaco-thérapeutiques complémentaires, afin de pouvoir, en diminuant leurs doses respectives, limiter les effets indésirables de chacun d'eux sans perdre pour autant en efficacité.

Les protocoles d'immunosuppression reposent sur une phase initiale d'induction avec une immunosuppression plus forte suivie d'une phase de maintenance.

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-récepteur IL2) tels que le basixilimab (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 médications immunosuppressives. Le protocole le plus souvent utilisé associe une anticalcineurine et un antimétabolique.

Les protocoles d'immunosuppression sont prescrits en fonction de nombreux paramètres immunologiques, notamment la compatibilité initiale, la survenue de rejet ou d'infection, l'âge du receveur.

Place de NULOJIX dans la stratégie thérapeutique

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

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les traitements immunosuppresseurs, associés aux greffes d'organes, sont administrés dans des situations cliniques ayant un caractère de gravité.
- ▮ NULOJIX entre dans le cadre d'un traitement préventif associant d'autres immunosuppresseurs.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables chez les patients EBV+ et dans le cadre d'une association est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la ciclosporine et le tacrolimus.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids induit par le rejet de greffe après transplantation rénale est faible.

L'amélioration de la prévention et du traitement du rejet de greffe constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorités du GTNDO⁸).

Compte tenu de la prise en charge préventive actuelle du rejet de greffe, des résultats des études de non-infériorité versus ciclosporine et de l'absence de données comparatives versus tacrolimus, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour NULOJIX dans cette indication. Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté, du fait de phénomène de rejet aigu plus fréquents et de problème de tolérance (syndromes lymphoprolifératifs, et cancers en particulier).

La transposabilité de ces résultats à la pratique courante est acceptable.

En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie ne peut pas être déterminé. Du fait de sa voie d'administration (par voie intraveineuse alors que le tacrolimus s'utilise per os), un impact négatif sur l'organisation des soins peut être attendu (nécessité de consultations supplémentaires afin de recevoir le produit), mais en l'absence de données, cet impact n'est pas quantifiable.

Aussi, la spécialité NULOJIX n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, l'absence d'impact de NULOJIX sur la santé publique initialement identifiée lors de son inscription est confirmée.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NULOJIX est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « NULOJIX, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (voir la rubrique 5.1 du RCP pour les données sur la fonction rénale). 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 » et aux posologies de l'AMM.

⁸ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 donnée comparative 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.

012.3 Population cible

La population cible de NULOJIX est représentée par la population adulte ayant bénéficié d'une greffe rénale (de novo) et par conséquent requérant un traitement préventif du rejet du greffon.

Selon les données de l'Agence de la Biomédecine⁹, 3 044 patients ont bénéficié d'une greffe rénale en 2012 et 4 265 patients étaient inscrits sur le registre des patients en attente de greffe de rein. Selon cette agence, la population EBV négatifs serait de l'ordre de 10%.

Selon ces hypothèses, la population cible de NULOJIX peut être estimée à 2 740 patients.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁹ Le rapport médical et scientifique de la greffe en France. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique - 2011