

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****9 novembre 2016***Date d'examen par la Commission : 25 mai 2016**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 8 juin 2016
a fait l'objet d'une audition le 9 novembre 2016.****bélatacept*****NULOJIX 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion****Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 580 415 7 0)****Boîte de 2 flacons (CIP : 34009 580 416 3 1)****Laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB**

Code ATC	L04AA28 (Immunosuppresseurs sélectifs)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale.
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 ».

ASMR	Compte tenu de : - la confirmation d'une moindre altération de la fonction rénale par rapport à la ciclosporine maintenue à 7 ans (étude BENEFIT), - l'augmentation du risque de rejet aigu par rapport à la ciclosporine, - l'absence de possibilité de conclure en termes d'efficacité et de tolérance entre le bélatacept et le tacrolimus sur les méta- analyses soumise, NULOJIX (bélatacept) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu des résultats observés dans les études BENEFIT et BENEFIT-EXT, NULOJIX (bélatacept) représente 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, NULOJIX (bélatacept) pourrait présenter un intérêt particulier chez les patients avec greffon néphrolésé d'emblée ou chez les patients présentant une toxicité rénale sous anticalcineurines.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure 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 25/08/2015.										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments ayant bénéficié d'ATU nominatives avant sa mise sur le marché 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.										
Classification ATC	2015 <table><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L04</td><td>Immunosuppresseurs</td></tr><tr><td>L04A</td><td>Immunosuppresseurs</td></tr><tr><td>L04AA</td><td>Immunosuppresseurs sélectifs</td></tr><tr><td>L04AA28</td><td>bélatacept</td></tr></table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L04	Immunosuppresseurs	L04A	Immunosuppresseurs	L04AA	Immunosuppresseurs sélectifs	L04AA28	bélatacept
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L04	Immunosuppresseurs										
L04A	Immunosuppresseurs										
L04AA	Immunosuppresseurs sélectifs										
L04AA28	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 issu 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.

En 2014, conformément à la demande de la commission, le laboratoire a soumis un dossier de réévaluation sollicitant une réévaluation de l'ASMR afin d'obtenir une AMSR III (modérée). Dans son avis en date du 9 juillet 2014, sur la base des données disponibles (données à 5 ans de l'étude BENEFIT notamment) la Commission a conclu à :

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 (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 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.

A l'occasion du présent dépôt, le laboratoire sollicite une nouvelle réévaluation de l'ASMR de NULOJIX (ASMR III) sur la base notamment des données suivantes :

- les données de l'étude BENEFIT à 7 ans,
- des données issues de 2 méta-analyses comparant notamment le bélatacept au tacrolimus.

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^{1,2,3,4}

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.

Néanmoins, malgré les avancées dans les méthodes de préservation, les procédés chirurgicaux et les protocoles d'immunosuppression, la transplantation d'organes est toujours suivie d'une survie non optimale à long terme. Ainsi, à l'heure actuelle, 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. Par ailleurs, elle expose le patient à des effets indésirables non négligeables.

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

⁴Ebrahimi A, Rahim F. Recent immunomodulatory strategies in transplantation. Immunol Invest 2014;43:829-37.

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 ou d'entretien reposant sur 4 classes thérapeutiques, souvent associées :
 - o les corticoïdes ;
 - o les anticalcineurines : ciclosporine et, de préférence, tacrolimus ;
 - o les inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus ;
 - o les antimétaboliques : azathioprine, mycophénolate mofétil et acide mycophénolique.

Les spécialités à base de tacrolimus étant disponibles en formes orales à deux ou une prise par jour, le besoin thérapeutique concernant cette molécule peut être considéré comme couvert.

En revanche, des nouveaux agents antirejet permettant d'améliorer la survie du greffon et ayant un profil de tolérance plus favorable sont nécessaires afin d'optimiser la prévention et le traitement du rejet du greffon.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs sont les autres immunosuppresseurs pouvant être proposés au cours du traitement d'entretien.

NOM (DCI) Laboratoire	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
ADOPORT (tacrolimus) Sandoz	Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques.	10/2012	SMR important ASMR V par rapport à Prograf	Oui
ENVARSUS (tacrolimus) Chiesi	Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques.	18/03/2015	SMR important ASMR V par rapport au tacrolimus	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, MODIGRAF, ADOPORT, ENVARSUS).

NULOJIX est le seul immunosuppresseur mis à disposition sous forme de solution à diluer pour perfusion intraveineuse.

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
Portugal	En cours	
Danemark	En cours	
Espagne	Non	Aucun accord sur les conditions économiques de prise en charge n'a pu être trouvé dans ces 5 pays
Italie	Non	
Ecosse	Non	
Pays de Galle	Non	
Angleterre	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	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.

Date de l'avis (motif de la demande)	09/07/2014 Réévaluation
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	Important
ASMR (libellé)	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 (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 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.

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 de suivi à 7 ans des patients de l'étude de phase III 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 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)⁵.
- Une analyse *a posteriori* des données de qualité de vie à 3 ans de l'étude BENEFIT⁶;
- Les données issues de 2 méta-analyses incluant une comparaison du belatacept au tacrolimus (revue Cochrane⁷ et Goring 2014⁸);
- Les données de pharmacovigilance issues des derniers PBRER disponibles.
- Selon les informations transmises par le laboratoire, les données au-delà de 5 ans ne sont pas disponibles, à ce jour, pour l'étude BENEFIT-EXT – IM 103 207)⁹.

010.1 Efficacité

10.1.1 Etude BENEFIT

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

« 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 belatacept LI qu'avec la ciclosporine : 116 patients (54,2%) dans le groupe belatacept 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.»

⁵ Vincenti F et al. Belatacept and long-Term outcome in Kidney Transplantation. NEJM 2016;374:333-43.

⁶ Dobbels F et al. Beneficial Effect of Belatacept on Health-Related Quality of Life and Perceived Side Effects: Results From the BENEFIT and BENEFIT-EXT Trials. Transplant2014 ; 98, 960–8.

⁷ Masson P., et al. Cochrane Database of Systematic Reviews (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2014). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010699.pub2>

⁸ Goring, S. M. et al. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. Curr Med Res Opin;30:1473–87.

⁹ B. Charpentier et al. Long-Term Exposure to Belatacept in Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys. American J Transplant 2013;13: 2884-91.

Rappel des données à 5 ans⁵ (cf. avis du 9/07/2014) :

Après 5 ans de suivi, il a été observé :

- « une survie des patients et du greffon de 98,8% dans le groupe belatacept 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 belatacept 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 belatacept LI et de 77% (40/52) patients du groupe ciclosporine.
- Un DFG moyen calculé de 76,4 ± 19 ml/min/1,73 m² dans le groupe belatacept LI et de 53 ± 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 belatacept, mais qui compte tenu des faibles nombres d'événements observés difficilement interprétables : 6/165 (3,6%) versus 16/136 (11,8%) ».

Nouvelles données à 7 ans⁵ :

Au total, 137/226 patients (60,6%) du groupe belatacept LI et 92/221 patients (41,6%) du groupe ciclosporine ont été suivis pendant 7 ans.

Au cours de ce suivi, des sorties d'essai ont été observées chez 39,8% des patients (n=90) du groupe belatacept LI et 55,7% (n=123) du groupe ciclosporine.

Après 7 ans de suivi la survie des patients avec greffon fonctionnel a été significativement améliorée dans le groupe belatacept LI par rapport au groupe ciclosporine A, HR 0,57 IC 95 % [0,35 ; 0,94], p=0,02 (Critère principal).

Pour les composants du critère principal, les résultats sont les suivants :

- 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/1,73 m² 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.

De plus,

- le taux de survie du greffon n'a pas été significativement différent entre les deux groupes : HR 0,59, IC 95% [0,268 , 1,25], NS.
- le taux de décès n'a pas été significativement différent entre les deux groupes : HR 0,55 IC 95 % [0,30 ; 1,04], NS.

Le pourcentage de patients développant des DSA (anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon) a également été moindre avec le belatacept (6/137 (4,6%) versus 16/92 (17,8%)). Compte tenu des faibles nombres d'événements observés ces résultats sont difficilement interprétables.

Les données relatives au pourcentage de patients avec une altération de la fonction rénale, tel que défini dans le critère de jugement principal de l'étude BENEFIT, ne sont pas disponibles à 7 ans.

Compte tenu de la proportion de patients inclus dans ce suivi, non comparables entre les groupes de traitement (60,6% versus 41,6%) et de la non comparabilité des groupes à l'inclusion, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Données de qualité de vie⁶ :

L'évolution de la qualité de vie, sous belatacept versus ciclosporine, a été étudiée chez les patients de l'étude BENEFIT et de l'étude BENEFIT-EXT, à l'aide du questionnaire générique, le SF-36 et les effets indésirables à l'aide du questionnaire MTSOSD-59R (Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale), pendant les trois premières années après une

transplantation rénale. Les patients complétaient le SF-36 à l'inclusion (dans les 30 jours après transplantation) et à 12, 24 et 36 mois. Le MTSOSD-59R était complété à 12, 24 et 36 mois.

Les données issues du SF-36 étaient disponibles dans respectivement 91,5%, 89,3%, 92,6% et 94,2% des cas de l'étude BENEFIT et dans 86,9%, 83,8%, 86,7% et 86,1% de l'étude BENEFIT-EXT. En revanche, les données issues du MTSOSD-59R ont été complétées dans 72,5%, 69,1% et 67,3% aux trois temps d'évaluation de l'étude BENEFIT. Aussi, le pourcentage trop important de données manquantes ne permet pas de prendre en compte les résultats obtenus avec ce questionnaire.

Dans l'étude BENEFIT (N=666), 226 patients recevaient du belatacept et 221 étaient traités par ciclosporine. Dans l'étude BENEFIT-EXT (N=543), 175 patients étaient traités par belatacept et 184 par ciclosporine.

Comparativement à l'inclusion, tous les patients de l'étude BENEFIT ont présenté une amélioration de la qualité de vie sur le SF-36, tant dans sa composante physique (PCS) (de 4,8 à 7 points d'amélioration) que dans sa composante mentale (MCS) (de 2,3 à 5,9 points) et leurs scores ont rejoint ceux de la population générale au bout de 12 mois de traitement. Cette amélioration a persisté à 3 ans après transplantation.

Dans l'étude BENEFIT-EXT, une amélioration a également été mesurée mais d'une moindre amplitude : de 0,2 à 4,1 points pour le score PCS et de 1,5 à 3,6 points pour le score MCS et les scores ont rejoint ceux d'une population générale pour la composante physique seulement.

Comparativement à la ciclosporine, les patients traités par belatacept ont présenté des différences statistiquement et cliniquement significatives sur la composante physique (PCS) de l'échelle SF-36, toujours en faveur du belatacept, à tous les temps d'évaluation post transplantation et ce dans les deux études. En revanche, les différences observées en faveur du belatacept sur la composante mentale (MCS) n'étaient pas statistiquement significatives.

En conclusion, les patients traités par ciclosporine ou belatacept retrouvent une qualité de vie similaire à la population générale au bout d'un an de traitement et cette amélioration persiste au bout de 3 ans. Les patients traités par belatacept montrent une amélioration significative sur la composante physique de la qualité de vie à tous les temps d'évaluation par rapport à ceux traités par ciclosporine.

10.1.2 Etude BENEFIT-EXT

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

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

Rappel des données à 5 ans (cf. avis CT du 9/07/2014) :

Après 5 ans de suivi, il a été observé :

- « une survie des patients et du greffon de 91,1% dans le groupe belatacept LI et de 88,5% dans le groupe ciclosporine A, avec une différence de 2,6 [-6,9 ; 12,2], RR = 1,03 IC 97,5 % [0,93 ; 1,15].
- une perte de greffon chez 1 patients du groupe belatacept 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 bélatacept, mais qui compte tenu des faibles nombres d'événements observés ces résultats sont difficilement interprétables : 1/113 (0,9%) versus 9/87 (10,3%). »

Résultats au-delà de 5 ans :

Selon les informations transmises par le laboratoire, les données ne sont, à ce jour, pas disponibles.

10.1.3 Méta-analyse Masson 2014 - Revue Cochrane⁷

Les objectifs principaux de cette méta-analyse étaient de comparer le bélatacept aux autres traitements immunosuppresseurs (ciclosporine et tacrolimus) en termes de :

- prévention du rejet aigu, maintien de la fonction rénale du greffon rénal et mortalité des patients,
- effets indésirables : syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT), autres événements cancéreux, infections, variation de la pression artérielle, glycémie et des paramètres lipidiques.
- influence de certains facteurs prédéfinis sur l'effet du traitement : statut EBV, dose de bélatacept, le type de donneur (vivant, critère standard ou étendus du greffon).

Ces critères de jugement n'ont pas été hiérarchisés.

Une recherche documentaire a été réalisée sur Medline, Embase et la Cochrane database depuis le 1^{er} septembre 2014 (études publiées ou abstracts). Les études sélectionnées étaient prospectives, randomisées, contrôlées versus autre immunosuppresseurs et concernaient des patients adultes et enfants avec transplantation rénale issue de donneur vivant ou décédé.

Sur ces bases, 4 études ont été incluses pour l'analyse des résultats pour un total de 1 516 patients :

- 3 études comparant le bélatacept à la ciclosporine (BENEFIT, BENEFIT EXT et Vincenti 2007¹⁰),
- 1 étude comparant le bélatacept au tacrolimus (Ferguson 2010, n=30).

Résultats

Après 3 ans de traitement post-transplantation, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes traités par bélatacept et ceux traités par anticalcineurines (4 études, n= 1 516) en termes de :

- nombre de décès : RR 0,75, IC 95% [0,39 ; 1,44], $I^2 = 38\%$,
- perte de greffon et retour en dialyse : RR 0,91, IC 95% [0,61 ; 1,38], $I^2 = 0\%$,
- épisode de rejet aigu : RR 1,56, IC 95% [0,85 ; 2,86], $I^2 = 63\%$.
- Survie avec greffon fonctionnel : RR 1,01, IC95% [0,96 ; 1,06], $I^2 = 42\%$.

¹⁰ Vincenti F et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *American Journal of Transplantation* 2007;7(6):1506–14

Une amélioration de la fonction rénale a été observée en termes de DFG mesuré, avec une différence de 10,89 ml/min/1,73 m² en faveur du bélatcept (3 études ; n=1 083); de même, qu'une diminution du risque de survenue de néphropathie chronique : RR 0,82, IC 95% [0,55 ; 0,94] (3 études ; n=1 360).

Conclusions des auteurs :

Les auteurs concluent à une absence de différence d'efficacité entre le bélatcept et les anticalcineurines, en termes de prévention du rejet, de perte du greffon et de décès mais à un risque moindre de survenue de néphropathie et d'atteinte de la fonction rénale (DFG).

Ils rappellent les incertitudes en termes de bénéfice ou d'inconvénient de l'utilisation du bélatcept vis-à-vis de la survenue de syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT) compte tenu du faible nombre de cas rapporté.

Ils précisent que même si l'efficacité à court terme semble se maintenir à moyen et long terme, ses conséquences cardiovasculaires ou sur la survie du greffon à long terme restent incertaines.

Des études comparative à long terme versus tacrolimus sont nécessaires afin de déterminer la population de patient qui pourrait bénéficier le plus de ce traitement.

Limites :

Dans la mesure où seule une étude versus tacrolimus incluant seulement 30 patients a été incluse dans cette méta-analyse, il est difficile de conclure de manière solide en termes d'efficacité et de tolérance du bélatcept par rapport au tacrolimus.

La recherche documentaire n'étant pas décrite ; l'exhaustivité de la méta-analyse n'est donc pas garantie.

10.1.4 Méta-analyse Goring 2014⁸

L'objectif cette méta-analyse était de comparer sur la base d'estimations indirectes l'efficacité et la tolérance du bélatcept, de la ciclosporine et du tacrolimus en termes de survie du greffon, survie des patients, rejet aigu et impact sur la fonction rénale. Ces critères de jugement n'ont pas été hiérarchisés. Deux méthodes de méta-analyse ont été réalisées successivement :

- Une approche classique pour estimer séparément les effets relatifs de chacun des molécules testées,
- Une approche Bayésienne pour estimer simultanément l'efficacité relative de chacune des molécules testées. Il s'agit d'une méthode à effets aléatoires) ce qui semble indiquer une hétérogénéité fréquemment retrouvée pour les effets thérapeutiques (non détaillée malheureusement pour chaque critère de jugement mais disponible pour l'EGFR (I²=55%)).

Une recherche documentaire a été réalisée sur Medline, Embase et la Cochrane database entre janvier 2010 et décembre 2013. Les études sélectionnées étaient des études cliniques randomisées, dès la phase I, réalisée chez des patients *de novo* de traitement par immunosuppresseurs (bélatcept, ciclosporine ou tacrolimus) après transplantation rénale.

Sur ces bases, 30 études ont été incluses (26 étude publiées, 2 issues d'abstract et 2 rapport d'étude transmis par BMS avant publication) ; le nombre total de patients inclus n'est pas renseigné. La durée des études était comprise entre 3 et 60 mois avec plus de la moitié des études de plus de 12 mois. La majorité de ces études n'ont pas été conduite à l'aveugle et les résultats en ITT ne n'étaient pas disponibles pour 3 essais

Par ailleurs, l'analyse descriptive de cette méta-analyse montre une disparité importante sur les caractéristiques suivantes :

- durée de suivi variant de 3 à 60 mois,
- ancienneté de certains essais (Vincenti 1996, Mayer 1997),
- doses de ciclosporine et de tacrolimus,
- pourcentage de donneurs décédés variant de 3 à 100%.

Au total 27/30 études comparaient le tacrolimus à la ciclosporine et seules 3/30 études comparaient le bélatcept à la ciclosporine ; aucune étude comparant le bélatcept au tacrolimus n'a été incluse.

Résultats

Méthode classique :

Dans cette analyse :

- Perte de greffon et décès : aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les traitements.
- Rejet aigu :
 - o Une diminution statistiquement significative du risque a été observée avec le tacrolimus par rapport à la ciclosporine : RR 0,73, IC 95% [0,65 ; 0,83],
 - o Une augmentation non significative du risque a été observée avec le bélatacept par rapport à la ciclosporine : RR 1,46, IC 95% [0,80 ; 2,66],
 - o Aucune donnée comparant le bélatacept au tacrolimus n'est disponible.
- Fonction rénale : Une amélioration significative du DFG a été observée versus ciclosporine pour les deux autres molécules :
 - o Tacrolimus versus ciclosporine : différence de 5,69 ml/min/1,73 m² IC 95% [3,09 ; 8,29],
 - o Bélatacept versus ciclosporine : différence de 10,29 ml/min/1,73 m² IC 95% [4,21 ; 16,36],
 - o Aucune donnée comparant le bélatacept au tacrolimus n'est disponible.

Méthode Bayésienne :

Dans cette analyse :

- Perte de greffon : les odds ratio n'ont pas atteint les seuils de significativité prédéfinis pour la comparaison.
- Décès :
 - o Une réduction statistiquement significative du risque a été observée avec le bélatacept par rapport à la ciclosporine : OR 0,41, IC 95% [0,15 ; 0,99],
 - o Une réduction statistiquement significative du risque a été observée avec le bélatacept par rapport au tacrolimus : OR 0,32, IC 95% [0,11 ; 0,85],
- Rejet aigu :
 - o Une augmentation statistiquement significative du risque a été observée avec le bélatacept par rapport à la ciclosporine : OR 1,58, IC 95% [0,82 ; 2,66],
 - o Une augmentation statistiquement significative du risque a été observée avec le bélatacept par rapport au tacrolimus : OR 2,50, IC 95% [1,21 ; 4,81],
- Fonction rénale :
 - o Amélioration du DFG sous Tacrolimus versus ciclosporine : différence de 6,03ml/min/1,73 m² IC 95% [1,60 ; 11,00],
 - o Amélioration du DFG sous Bélatacept versus ciclosporine : différence de 10,54 ml/min/1,73 m² IC 95% [3,55 ; 16,68],
 - o Absence de différence en termes de DFG entre Bélatacept et tacrolimus : différence de 4,51 ml/min/1,73 m² IC 95% [-4,21 ; 11,94].

Conclusions des auteurs :

Les auteurs concluent (sur la méthode Bayésienne) que le bélatacept présente un avantage par rapport au tacrolimus et à la ciclosporine en termes de préservation de la fonction rénale, de la survie des patients et du greffon mais aux dépens d'un risque augmenté de rejet aigu.

Limites :

Les résultats (comparaison bélatacept versus tacrolimus pour laquelle une comparaison directe n'est disponible) sont en faveur d'une supériorité significative du bélatacept pour les décès toutes causes mais avec un surcroît significatif de rejets aigus. Cependant, l'absence d'étude de comparaison directe (bélatacept/tacrolimus) alors qu'une étude était disponible, l'intégration d'études ouvertes et l'hétérogénéité observée pour le critère GFR ne permet pas de conclure avec un haut niveau de preuve.

Enfin, il est à noter que l'un des auteurs de cette méta-analyse fait partie du laboratoire BMS, titulaire du bélatacept.

010.2 Tolérance

10.2.1 Données issues des études cliniques

Etude BENEFIT

Après 7 ans de suivi, 155/226 patients (68,6%) du groupe bélatacept LI et 168/221 patients (76%) du groupe ciclosporine ont présenté des effets indésirables sévères. Les plus fréquents ont été :

- Infections : 10,7% versus 13,3%,
- troubles gastro-intestinaux : 2,2% versus 3,8%.

La survenue de tumeur maligne a été rapportée chez 3 patients du groupe bélatacept LI versus 2 patients du groupe ciclosporine.

Méta-analyse de Masson :

Après 3 ans de suivi, une augmentation non significative du risque de survenue de SLPT a été observée dans le groupe bélatacept et le groupe anticalcineurines : RR 2,79, IC95% [0,61 ; 12,66]. Aucune différence significative n'a été observée en termes de survenue de tumeurs malignes : RR 1,00, IC 95% [0,58 ; 1,72].

10.2.2 Données issues des PBRER

Depuis la commercialisation de NULOJIX, il a été observé :

- 567 événements indésirables dont 306 graves, issus de cas spontanés, de la littérature ainsi que de cas provenant des autorités,
- 568 événements indésirables graves, issus des études post-marketing.

Sur la période entre le 15 juin 2013 et le 14 juin 2015 il a été observé 992 événements indésirables dont 847 graves. Dans le cadre du suivi spécifique des risques importants, 12 cas de SLPT ont été observés et 6 infections.

10.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP : « Les événements indésirables graves les plus fréquents ($\geq 2\%$) rapportés dans les deux schémas thérapeutiques incluant du bélatacept (plus intensif (More intensive : MI) et moins intensif (Less Intensive : LI)) en cumulatif jusqu'à 3 ans étaient : infection des voies urinaires, infection à CMV, fièvre, élévation de la créatininémie, pyélonéphrite, diarrhée, gastroentérite, dysfonctionnement du greffon, leucopénie, pneumonie, carcinome basocellulaire, anémie et déshydratation.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) jusqu'à 3 ans chez les patients traités avec les deux schémas thérapeutiques (MI et LI) incluant le bélatacept étaient : diarrhée, anémie, infection des voies urinaires, œdème périphérique, constipation, hypertension, fièvre, nausées, dysfonctionnement du greffon, toux, vomissements, leucopénie, hypophosphatémie et céphalées.

Les événements indésirables entraînant une interruption ou un arrêt définitif du bélatacept chez $\geq 1\%$ des patients jusqu'à 3 ans étaient : thrombose veineuse rénale et infection à CMV. »

10.2.4 Données issues du PGR

Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques, les risques suivants font l'objet d'une surveillance particulière :

Risques importants identifiés :

- Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT), majoritairement au niveau du système nerveux central,
- Leuco-encéphalopathies multifocales progressives (LEMP),

- Infections,
- Rejets aigus associés à une décroissance rapide des doses de corticoïdes chez les patients présentant un risque immunologique élevé (patients présentant 4 à 6 incompatibilités de l'HLA).

Risques importants potentiels :

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

010.3 Données d'utilisation

D'après les données fournies par le laboratoire, NULOJIX® est commercialisé depuis le 7 novembre 2011. Selon leurs données de ventes internes, 10 026 UCD ont été vendus à fin janvier 2016 (Cumul mobile annuel), dont environ 50% à l'APHP.

010.4 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 de la phase d'extension à 7 ans de l'étude de phase III (BENEFIT), une sous analyse de la qualité de vies de patients dans cette étude et de deux méta-analyses.

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 observé, après 7 ans de suivi la survie des patients avec greffon fonctionnel a été significativement améliorée dans le groupe belatacept LI par rapport au groupe ciclosporine A, HR 0,57 IC 95 % [0,35 ; 0,94], p=0,02 (Critère principal).

Pour les composants du critère principal, les résultats sont les suivants :

- 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/1,73 m² 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.

De plus,

- le taux de survie du greffon n'a pas été significativement différent entre les deux groupes : HR 0,59, IC 95% [0,268, 1,25], NS.
- le taux de décès n'a pas été significativement différent entre les deux groupes : HR 0,55 IC 95 % [0,30 ; 1,04], NS.
- un pourcentage de patients développant des DSA (anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon) a également été moindre avec le belatacept (6/137 (4,6%) versus 16/92 (17,8%)). Compte tenu du faible nombre d'événement observé ces résultats sont à considérer avec précaution.

Pour les données observées à 12 mois et 5 ans de l'étude BENEFIT et de l'étude BENEFIT-EXT, se reporter aux avis précédents de la Commission.

Dans la méta-analyse de Masson, après 3 ans de traitement post-transplantation, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traités par bélatacept et ceux traités par anticalcineurines (4 études, n= 1 516) en termes de :

- nombre de décès : RR 0,75, IC 95% [0,39 ; 1,44], $I^2=38\%$,
- perte de greffon et retour en dialyse : RR 0,91, IC 95% [0,61 ; 1,38], $I^2=0\%$,
- épisode de rejet aigu : RR 1,56, IC 95% [0,85 ; 2,86], $I^2=63\%$.
- Survie avec greffon fonctionnel : RR 1,01, IC95% [0,96 ; 1,06], $I^2=42\%$.

Une amélioration de la fonction rénale a été observée en termes de DFG mesuré : différence de 10,89 ml/min/1,73 m² en faveur du bélatacept (3 études ; n=1 083) ; de même, qu'un moindre risque de survenue de néphropathie chronique : RR 0,82, IC 95% [0,55 ; 0,94] (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 bélatacept par rapport au tacrolimus. La recherche documentaire n'étant pas décrite ; l'exhaustivité de la méta-analyse n'est donc pas garantie.

Dans la méta-analyse de Goring, les résultats (comparaison bélatacept versus tacrolimus pour laquelle aucune comparaison directe n'est disponible) sont en faveur d'une supériorité significative du bélatacept pour les décès toutes causes mais avec un surcroît significatif de rejets aigus.

Cependant, l'absence d'étude de comparaison directe (bélatacept/tacrolimus) alors qu'une étude était disponible, l'intégration d'études ouvertes et l'hétérogénéité observée pour le critère GFR ne permet pas de conclure avec un haut niveau de preuve. La réalisation de comparaisons directes au cours d'essais cliniques de bonne qualité (en termes d'efficacité et de tolérance) est donc encore nécessaire pour l'évaluation de la supériorité du bélatacept par rapport au tacrolimus.

Enfin, il est à noter que l'un des auteurs de cette méta-analyse fait partie du laboratoire BMS, titulaire du bélatacept.

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.

Six études pharmaco-épidémiologiques réalisées en Europe et aux Etats-Unis sont actuellement en cours afin de suivre ces risques et la survenue éventuelle d'autres tumeurs.

Discussion

L'ensemble des données disponibles, issues de comparaisons directes (études BENEFIT et BENEFIT-EXT) et indirectes (méta-analyses de Masson et Goring) montrent que si la fonction rénale semblent améliorer avec le bélatacept par rapport à la ciclosporine, il n'a pas pu être démontré de manière robuste de différence versus tacrolimus.

En termes de décès, les résultats observés dans ces différentes études et méta-analyses sont contradictoires.

En termes de perte de greffon, aucune différence significative n'a été observée entre ces traitements.

Enfin, ces résultats sont observés au dépend d'une augmentation du risque de rejet aigu sous bélatacept par rapport à la ciclosporine et au tacrolimus.

Ces données ne permettent pas de positionner le bélatacept par rapport au tacrolimus ; des études de comparaisons directes sont donc encore nécessaires pour déterminer l'intérêt éventuel du bélatacept par rapport au tacrolimus.

010.5 Programme d'études

Les 6 études pharmaco-épidémiologiques, déjà décrites dans le précédent dossier, et en cours à ce jour sont les suivantes :

- deux études d'utilisation (rétrospectives) : en Europe (IM103-077) et aux Etats-Unis (IM103-074) ;
- un registre aux Etats-Unis permettant le suivi des grossesses des patientes traitées par NULOJIX (IM103-061) ;
- trois études permettant de suivre les risques identifiés et les autres tumeurs :
 - IM103-075 (étude rétrospective aux Etats-Unis) : évaluation du risque de syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT),
 - IM103-076 (registre ENLIST ; aux Etats-Unis) : évaluation de la tolérance à long terme,
 - et IM103-189 (étude rétrospective en Europe) : évaluation du risque de SLPT.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

Le traitement immunosuppresseur optimal associe 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 d'efficacité.

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 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 médicaments immunosuppresseurs. Le protocole le plus souvent utilisé associe un anticalcineurine et un antimétabolique.

Les protocoles d'immunosuppression sont prescrits en fonction de nombreux paramètres immunologiques, notamment la compatibilité initiale entre l'hôte et le greffon, la survenue de rejets ou d'infections, 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) 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, 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 menaçant le pronostic vital.
- ▮ 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 reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la ciclosporine et le tacrolimus.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

La greffe rénale représente la majorité des greffes d'organe réalisées en France (en 2012, 3044 greffes rénales ont été réalisées) et la survie du greffon continue de s'améliorer avec un effet cohorte significatif au profit des cohortes de malades greffés les plus récentes (taux de survie à 10 ans de 50,8 % [49,6 %-51,9 %] pour les patients greffés en 1985-89 et de 57,5 % [56,5 %-58,6 %] pour ceux qui l'ont été en 1990-1994)¹¹. Aussi, 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 GTNDO, objectifs du rapport annexé à la Loi du 9 août 2004 de santé publique).

Compte tenu des nouveaux résultats des études de non-infériorité versus ciclosporine à plus long terme et des méta-analyses ayant comparé notamment NULOJIX au tacrolimus, un impact en termes de morbi-mortalité pourrait être attendu pour NULOJIX dans cette indication. Cet impact est modéré (meilleure préservation de la fonction rénale avec cependant un taux de rejet aigu supérieur pour NULOJIX par rapport à la ciclosporine; efficacité non différente de celle des anticalcineurines en termes de survenue d'un décès, de risque de perte du greffon et du taux de survie avec greffon fonctionnel dans la méta-analyse de Cochrane et réduction de la mortalité par rapport au tacrolimus notamment dans la méta-analyse en réseau). Un impact négatif ne peut être écarté, du fait de rejet aigu plus fréquents que sous ciclosporine et de problèmes de tolérance (syndromes lymphoprolifératifs et cancers en particulier).

L'impact sur la qualité de vie a été étudié par rapport à la ciclosporine, à 3 ans, par l'intermédiaire du questionnaire générique SF-36 (les résultats obtenus par le biais du MTSOSD-59R ne peuvent être retenus compte tenu d'un nombre de données manquantes trop fréquentes). Ainsi, au vu de données présentées, il n'est pas attendu d'impact de NULOJIX par rapport à la ciclosporine sur la qualité de vie des patients traités.

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 anticipé, 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.

¹¹ Tendances et perspectives de la greffe rénale en France. Numéro thématique. L'insuffisance rénale chronique / Jacquelinet C in Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire [Bull Epidemiol Hebd], N° 37-38 (27/09/2005)

En conséquence, NULOJIX n'est toujours pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NULOJIX reste 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.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la confirmation d'une moindre altération de la fonction rénale par rapport à la ciclosporine maintenue à 7 ans (étude BENEFIT),
 - l'augmentation du risque de rejet aigu par rapport à la ciclosporine,
 - l'absence de possibilité de conclure en termes d'efficacité et de tolérance entre le bélatacept et le tacrolimus sur les méta- analyses soumises,
- NULOJIX (bélatacept) 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.

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 Biomédecine¹², 3 074 patients ont bénéficié d'une greffe rénale en 2013. Selon cette agence, la population EBV négatifs serait de l'ordre de 10%.

Estimation

Selon ces hypothèses, la population cible de NULOJIX peut être estimée à 2 770 patients.

¹² Le rapport médical et scientifique de la greffe en France. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique - 2013