

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

bélatacept

NULOJIX 250 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 21 septembre 2022

→ Prévention du rejet de greffe

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention du rejet du greffon, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique, chez les adultes EBV+ transplantés rénaux **dans le cadre d'une conversion à partir d'un traitement incluant un ICN au moins 6 mois après la transplantation.**

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique de prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale, en conversion à partir d'un traitement incluant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) au moins 6 mois après la transplantation.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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 (basiliximab ou daclizumab),
- une phase d'entretien reposant sur 5 classes thérapeutiques, souvent associées :
 - les corticoïdes ;
 - les anticalcineurines : ciclosporine et, de préférence, tacrolimus ;

- les antimétaboliques : azathioprine, mycophénolate mofétil et acide mycophénolique ;
- les inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus ;
- l'inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T : bélatacept.

La phase d'entretien de l'immunosuppression associe le plus souvent deux ou trois médicaments immunosuppresseurs, qui peuvent être modifiés selon la situation clinique. **Le protocole le plus souvent utilisé associe un anticalcineurine (de préférence le tacrolimus) 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.

D'après les recommandations de l'European Association of Urology de 2021, lorsqu'un arrêt de l'anticalcineurine en cours est jugé nécessaire par le praticien, différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées pour la conversion, selon la situation clinique justifiant l'arrêt : autre anticalcineurine, inhibiteurs de mTOR, antimétaboliques ou bélatacept.

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

Place du médicament

Compte-tenu des résultats observés dans les études IM103010 et IM103016, bien que de faible qualité méthodologique, la Commission considère que NULOJIX (bélatacept), en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est une option de 1^{ère} intention dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux en conversion d'un traitement d'entretien par ICN au moins 6 mois après la transplantation.

En l'absence de donnée comparative, la place de NULOJIX (bélatacept) par rapport aux autres options thérapeutiques pouvant être envisagées pour la conversion d'un ICN, conformément aux dernières recommandations européennes, ne peut être déterminée.

Compte tenu des données suggérant une moindre toxicité rénale chez les patients convertis au bélatacept en comparaison aux patients poursuivant l'ICN, déjà observée dans les études chez les patients transplantés de novo traités par bélatacept en comparaison à la ciclosporine, NULOJIX (bélatacept) pourrait présenter un intérêt particulier chez les patients présentant une néphrotoxicité.

Un risque plus élevé de rejet aigu a également été observé après conversion au bélatacept, notamment en début de traitement, en notant que les patients à haut risque immunologique étaient exclus des études. Conformément au RCP, la Commission souligne qu'une surveillance plus fréquente du rejet aigu est donc recommandée pendant au moins 6 mois après la conversion au bélatacept, et que la conversion chez les patients à haut risque immunologique ne doit être envisagée que si les éventuels bénéfices attendus sont considérés supérieurs aux risques.

Pour rappel, le bélatacept est contre-indiqué chez les patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique inconnu pour le virus Epstein-Barr (EBV) compte tenu du risque de développer un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT).

Motif de l'examen	Extension d'indication dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale en conversion à partir d'un traitement incluant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) au moins 6 mois après la transplantation.
Indication concernée	« NULOJIX (bélatcept), 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 » Selon la rubrique posologie, NULOJIX (bélatcept) peut être prescrit : – au moment de la transplantation (cf. avis de la Commission ^{Erreur ! Signet non défini.}, ^{2,Erreur ! Signet non défini.}), – en conversion à partir d'un traitement incluant ICN au moins 6 mois après la transplantation (extension d'indication faisant l'objet du présent avis).
SMR	IMPORTANT dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux en conversion à partir d'un traitement incluant un ICN au moins 6 mois après la transplantation.
ASMR	Compte tenu : – des études disponibles ayant évalué l'intérêt d'une conversion d'un ICN au bélatcept versus la poursuite d'un ICN, de faible qualité méthodologique s'agissant d'études uniquement descriptives sans comparaisons statistiques entre les groupes prévues au protocole, ne permettant aucune conclusion formelle quant à l'efficacité relative de ces 2 stratégies, – des résultats observés dans ces études, qui suggèrent notamment une amélioration de la fonction rénale suite à la conversion, mais l'absence de bénéfice en termes de survie de patient et du greffon et un risque accru de rejets aigus du greffon, – de l'absence de comparaison versus les autres options thérapeutiques pouvant être envisagées pour la conversion d'un ICN conformément aux dernières recommandations européennes, en particulier les inhibiteurs de m-TOR, la Commission de la transparence considère que NULOJIX (bélatcept) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention du rejet du greffon recevant une transplantation rénale dans le cadre d'une conversion d'un ICN.
ISP	NULOJIX (bélatcept) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu des résultats observés dans les études IM103010 et IM103016, bien que de faible qualité méthodologique, la Commission considère que NULOJIX (bélatcept), en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est une option de 1ère intention dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux en conversion d'un traitement d'entretien par ICN au moins 6 mois après la transplantation. En l'absence de donnée comparative, la place de NULOJIX (bélatcept) par rapport aux autres options thérapeutiques pouvant être envisagées pour la conversion d'un ICN, conformément aux dernières recommandations européennes, ne peut être déterminée. Compte tenu des données suggérant une moindre toxicité rénale chez les patients convertis au bélatcept en comparaison aux patients poursuivant l'ICN, déjà observée dans les études chez les patients transplantés de novo traités par bélatcept en comparaison à la ciclosporine, NULOJIX (bélatcept)

pourrait présenter un intérêt particulier chez les patients présentant une néphrotoxicité.

Un risque plus élevé de rejet aigu a également été observé après conversion au bélatacept, notamment en début de traitement, en notant que les patients à haut risque immunologique étaient exclus des études. Conformément au RCP, la Commission souligne qu'une surveillance plus fréquente du rejet aigu est donc recommandée pendant au moins 6 mois après la conversion au bélatacept, et que la conversion chez les patients à haut risque immunologique ne doit être envisagée que si les éventuels bénéfices attendus sont considérés supérieurs aux risques.

Pour rappel, le bélatacept est contre-indiqué chez les patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique inconnu pour le virus Epstein-Barr (EBV) compte tenu du risque de développer un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT).

Population cible

La population cible de NULOJIX (bélatacept) en conversion d'un traitement d'entretien incluant un ICN peut être estimée au maximum à 34 000 patients. En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement sera vraisemblablement plus restreint mais nous ne disposons pas de données robustes permettant d'estimer cette population de façon précise. Selon avis d'expert, un tiers de ces patients seraient susceptibles de recevoir du bélatacept dans le cadre d'une conversion aux ICN.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indication	6
3. Posologie	6
4. Contre-indication	7
5. Besoin médical	8
6. Comparateurs cliniquement pertinents	10
6.1 Médicaments	10
6.2 Comparateurs non médicamenteux	12
7. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	12
8. Rappel des précédentes évaluations	13
9. Analyse des données disponibles	15
9.1 Efficacité	16
9.2 Qualité de vie	30
9.3 Tolérance	30
9.4 Résumé & discussion	41
9.5 Programme d'études	45
10. Place dans la stratégie thérapeutique^{4,5,6,7,8}	45
11. Conclusions de la Commission	46
11.1 Service Médical Rendu	46
11.2 Amélioration du Service Médical Rendu	47
11.3 Population cible	47
12. Autres Recommandations de la Commission	48
13. Informations administratives et réglementaires	49
14. Annexe	50

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité NULOJIX (bélatcept) 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'extension d'indication « *en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale en conversion d'un traitement d'entretien incluant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) au moins 6 mois après la transplantation* ». Cette extension d'indication a été octroyée le 1^{er} juin 2021.

NULOJIX (bélatcept) est un immunosuppresseur sélectif qui bloque la costimulation des lymphocytes T médiée par le CD28 et inhibe l'activation des lymphocytes T.

Pour rappel, cette spécialité est déjà autorisée et disponible en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale, néanmoins son autorisation de mise sur le marché (AMM) initiale (datant du 17 juin 2011, selon une procédure centralisée) était restreinte **aux patients nouvellement transplantés**, conformément à la rubrique posologie du RCP. Dans cette indication, la Commission de la Transparence (CT) avait considéré que le service médical rendu (SMR) de la spécialité NULOJIX (bélatcept) était important et l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de moindre altération de la fonction rénale, dans la prise en charge des patients non immunisés avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr (avis d'inscription de 2011¹ et avis de réévaluation de 2014² et 2016³).

A noter que la Commission avait mentionné dans son dernier avis de 2016 que « NULOJIX pourrait présenter un intérêt particulier, compte tenu de sa moindre toxicité rénale, chez les patients avec greffon néphrolésé d'emblée **ou chez les patients présentant une toxicité rénale sous anticalcineurines** ».

2. 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 pour les données sur la fonction rénale). »

À la suite de l'extension d'indication du 1^{er} juin 2021, cette indication inclut les adultes transplantés depuis au moins 6 mois en conversion d'un traitement incluant un ICN, en plus des patients nouvellement transplantés (cf. paragraphe 3. Posologie de l'avis).

3. Posologie

« Instauration au moment de la transplantation »

Pour les patients mis sous traitement par NULOJIX au moment de la transplantation (« patients nouvellement transplantés »), il est recommandé d'ajouter un antagoniste du récepteur de l'interleukine 2 (IL 2).

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de NULOJIX du 30 novembre 2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/nulojix_30-11-2011_avis_ct11464.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la transparence de NULOJIX du 9 juillet 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/nulojix_reeval_pic_avis_post_audition_ct_13506_revuaa.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la transparence de NULOJIX du 9 novembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15121_NULOJIX_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15121.pdf

La dose recommandée est établie sur le poids du patient (kg). La dose et la fréquence du traitement sont données ci-après.

Tableau 1 : Posologie du bélatacept pour les patients transplantés rénaux

Phase initiale	Dose
Jour de la transplantation, avant l'implantation (Jour 1)	10 mg/kg
Jour 5, Jour 14 et Jour 28	10 mg/kg
Fin des Semaines 8 et 12 après la transplantation	10 mg/kg
Phase d'entretien	Dose
Toutes les 4 semaines ($\pm$ 3 jours), à partir de la fin de la semaine 16 après la transplantation	6 mg/kg

Pour plus de détails sur le calcul de la dose, voir rubrique 6.6.

Une prémédication des patients n'est pas nécessaire avant l'administration du bélatacept.

Au moment de la transplantation, NULOJIX doit être administré en association au basiliximab en induction, au mycophénolate mofétil et aux corticoïdes. La décroissance des corticoïdes chez les patients recevant du bélatacept doit être mise en œuvre avec précaution, en particulier chez les patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA (Antigènes des Leucocytes Humains) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Conversion à partir d'un traitement incluant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) au moins 6 mois après la transplantation

Pour la conversion d'un traitement d'entretien incluant un ICN à un traitement d'entretien par NULOJIX chez les patients au moins 6 mois après la transplantation, il est recommandé d'administrer une dose de 6 mg/kg de NULOJIX toutes les 2 semaines pendant les 8 premières semaines, suivie de la même dose toutes les 4 semaines par la suite. Après l'instauration du traitement par NULOJIX, il conviendra de poursuivre la prise de l'inhibiteur de la calcineurine, à doses décroissantes, pendant au moins 4 semaines après la perfusion de la première dose de NULOJIX (voir rubrique 5.1). Une surveillance plus fréquente du rejet aigu est recommandée, conformément aux standards locaux de soins, pendant au moins 6 mois après la conversion au NULOJIX (voir rubrique 4.4).

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées lors de l'administration de bélatacept dans les études cliniques. En cas de survenue d'une réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par le bélatacept doit être immédiatement arrêté et un traitement adapté doit être initié (voir rubrique 4.4).

Un suivi thérapeutique de bélatacept n'est pas nécessaire.

Lors des études cliniques, aucun ajustement de la dose de bélatacept n'a été effectué pour des modifications du poids corporel inférieures à 10%. »

4. Contre-indication

- « 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 ».

5. Besoin médical^{4,5,6,7,8}

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.

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, présensibilisation) 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 (basiliximab ou daclizumab),
- une phase d'entretien reposant sur 5 classes thérapeutiques, souvent associées :
 - les corticoïdes ;
 - les anticalcineurines : ciclosporine et de préférence, tacrolimus ;
 - les antimétaboliques : azathioprine, mycophénolate mofétil et acide mycophénolique ;
 - les inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus ;
 - l'inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T : bélatacept.

La phase d'entretien de l'immunosuppression associe le plus souvent deux ou trois médicaments immunosuppresseurs, qui peuvent être modifiés selon la situation clinique. **Le protocole le plus souvent utilisé associe un anticalcineurine (de préférence le tacrolimus) 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.

D'après les recommandations de l'European Association of Urology de 2021, lorsqu'un arrêt de l'anticalcineurine en cours est jugé nécessaire par le praticien, différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées pour la conversion, selon la situation clinique justifiant l'arrêt : autre anti-calcineurine, inhibiteurs de mTOR, antimétaboliques ou bélatacept.

⁴ HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles Novembre 2007

⁵ 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.

⁶ Rapport des états généraux du rein, maladie rénale. Juin 2013

⁷ Ebrahimi A, Rahim F. Recent immunomodulatory strategies in transplantation. Immunol Invest 2014;43:829-37.

⁸ EAU Guidelines on Renal Transplantation 2021 – A.Breda (chair), K.Budde, A.Figueiredo et al.

NULOJIX (bélatcept) est le seul immunosuppresseur mis à disposition sous forme de solution à diluer pour perfusion intraveineuse (perfusion mensuelle). Selon les recommandations européennes, le bélatcept peut être utilisé dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur chez les patients à faible risque immunologique, dont la sérologie du virus Epstein-Barr est positive.

Au total, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie du greffon et ayant un profil de tolérance plus favorable afin d'optimiser la prévention du rejet du greffon.

6. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'extension d'indication. Les CCP de NULOJIX (bélatcept) sont les **médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement d'entretien dans la prévention du rejet du greffon chez les patients transplantés rénaux depuis au moins 6 mois, en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA).**

6.1 Médicaments

D'après les recommandations de 2021 de l'European Association of Urology⁹, lorsqu'un arrêt de l'ICN en cours est jugé nécessaire par le praticien, différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées pour la conversion selon la situation clinique justifiant ce changement : autre anticalcineurine, inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus), acide mycophénolique ou bélatcept. A ce jour seul le bélatcept dispose d'une AMM spécifique dans en conversion.

6.1.1 ICN

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR Indiquer entre parenthèses lorsqu'il y a eu un ISP	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
ADVAGRAF (tacrolimus) Astellas Pharma <i>Gélule à libération prolongée</i>	Non	Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques. [...]	15/05/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			06/02/2008 (inscription)		ASMR V (par rapport à PROGRAF gélule administré en 2 prises/jour)	
PROGRAF (tacrolimus) Astellas Pharma <i>Gélule</i>	Non	Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. [...]	15/05/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			04/09/2002 (inscription)		ASMR III par rapport à la ciclosporine et à la ciclosporine micro-émulsion)	

⁹ EAU Guidelines on Renal Transplantation 2021 – A.Breda (chair), K.Budde, A.Figueiredo et al.

MODIGRAF (tacrolimus) Astellas Pharma <i>Granulés pour suspension buvable</i>	Non	Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. [...]	15/05/2019 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			21/10/2009 (inscription)		ASMR V	
ENVARUSUS (tacrolimus) Chiesi <i>Comprimé à libération prolongée</i>	Non	Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques [...]	18/03/2015 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de tacrolimus	Oui
ADOPORT (tacrolimus) Sandoz <i>Gélule</i>	Non	Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. [...]	10/01/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			03/10/2012 (inscription)		ASMR V par rapport à PROGRAF	
TACROLIMUS (tacrolimus) EG Labo <i>Gélule</i>	Oui	Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques [...]	04/03/2015 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à PROGRAF	Oui
CONFEROPOR (tacrolimus) Sandoz <i>Gélule à libération prolongée</i>	Non	Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques [...]	21/04/2021 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres présentations à base de tacrolimus	Oui
NEORAL (ciclosporine) Novartis Pharma <i>Capsule moelle</i>	Non	Greffes d'organes solides Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides. [...]	21/06/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			08/04/1998 (inscription)		ASMR IV par rapport à SANDIMMUN	
SANDIMMUN (ciclosporine) Novartis Pharma <i>Solution à diluer pour perfusion</i>	Non	Indications dans la greffe Greffes d'organes solides Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides. [...]	11/04/2012 (RI)	Important	Sans objet	Oui

RI : Renouvellement d'Inscription

A noter que certains génériques ne sont pas commercialisés : MENELRI (ciclosporine), ADEROLIO (évérolimus).

6.1.2 Inhibiteurs de m-TOR

Les spécialités à base de sirolimus (RAPAMUNE - Wyeth-Lederle) et d'évérolimus (CERTICAN - Novartis Pharma), qui ne disposent pas d'une AMM en conversion, sont citées par les recommandations⁹, parmi les options thérapeutiques pouvant être envisagées en association aux traitements standards dans le cadre d'une conversion à partir d'un traitement d'entretien par ICN ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

6.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de NULOJIX (bélatcept) dans l'extension d'indication sont celles présentées dans le tableau ci-dessus de même que les spécialités à base de sirolimus (RAPAMUNE) et d'évérolimus (CERTICAN).

7. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

➔ AMM aux Etats-Unis

La spécialité NULOJIX (bélatcept) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'AMM européenne, à savoir :

« NULOJIX (bélatcept) est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes recevant une transplantation rénale. NULOJIX doit être utilisé en association avec le basiliximab en phase d'induction, le mycophénolate mofétil et les corticostéroïdes.

NULOJIX ne doit être utilisé que chez les patients séropositifs pour le virus d'Epstein-Barr (voir contre-indications et mises en garde et précautions d'emploi).

L'utilisation de NULOJIX en prévention du rejet d'organes pour les organes transplantés autres que le rein n'a pas été établie (voir mises en garde et précautions) ».

A noter que le RCP américain mentionne¹⁰ :

« 5.10 Risque de rejet lors de la conversion d'un régime d'entretien à base d'ICN :

[...] **La conversion des transplantés rénaux stables d'un traitement d'entretien à base d'ICN à un traitement d'entretien à base de bélatcept n'est pas recommandée, sauf si le patient est intolérant aux ICN ».**

¹⁰ FDA. Highlights of prescribing information. NULOJIX (belatacept) for injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2011. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125288s101lbl.pdf

➔ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (non demandé)	-
Allemagne	Oui	Indication AMM
Pays-Bas	Oui	Indication AMM
Belgique	Non (non demandé)	-
Espagne	Non (non demandé)	-
Italie	Non (non demandé)	-

Pour information, la prise en charge de NULOJIX (bélatcept) dans la prévention du rejet du greffon chez les patients transplantés de novo (indication AMM initiale) avait fait l'objet d'un refus au Royaume-Uni, en Espagne et en Italie.

8. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	30 novembre 2011 (Inscription collectivité)
Indication	Pour rappel, AMM initiale limitée aux patients nouvellement transplantés « 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 bélatcept, il est recommandé d'ajouter un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2) pour l'induction thérapeutique. »
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par NULOJIX est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	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 jeunes, avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issu de donneurs vivants ou décédés à critères standards. Dans les autres populations de patients greffés, NULOJIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu des résultats observés dans les études BENEFIT et BENEFIT-EXT, NULOJIX (bélatcept) représente une alternative à la ciclosporine en particulier chez les patients jeunes, avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issu de donneurs vivants ou décédés à critères standards.

Autres recommandations	La Commission de la Transparence souhaite réexaminer ce dossier dans 18 mois.
Date de l'avis (motif de la demande)	9 juillet 2014 (Réévaluation du SMR à la demande de la Commission de la Transparence et réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire)
Indication	Pour rappel, AMM initiale limitée aux patients nouvellement transplantés « 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	La Commission considère que le service médical rendu par NULOJIX est important dans l'indication de l'AMM.
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 (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.
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
Date de l'avis (motif de la demande)	9 novembre 2016 (Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire)
Indication	Pour rappel, AMM initiale limitée aux patients nouvellement transplantés « 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	La Commission considère que le service médical rendu par NULOJIX est important dans l'indication de l'AMM.
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 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.
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.

9. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de NULOJIX (bélatacept) dans l'extension d'indication en conversion d'un traitement d'entretien incluant un ICN repose essentiellement sur :

- une étude de phase II **descriptive** (IM 103 010), multicentrique, contrôlée, en ouvert, randomisée, en groupes parallèles, réalisée chez 143 patients transplantés rénaux depuis au moins 6 mois, sous traitement d'entretien incluant un ICN, dont l'objectif principal était d'évaluer **l'effet sur la variation du débit de filtration glomérulaire calculé (DFGc)** de la conversion d'un ICN au bélatacept par rapport à la poursuite d'un traitement par ICN à 12 mois. Cette étude comprenait une période d'extension de 24 mois supplémentaires ;
- une étude de phase IIIb **descriptive** (IM 103 116), multicentrique, contrôlée, en ouvert, randomisée, en groupes parallèles, réalisée chez 446 patients transplantés rénaux depuis au moins 6 mois, sous traitement d'entretien incluant un ICN, dont l'objectif principal était d'évaluer **l'effet sur la survie des patients et sur celle du greffon** de la conversion d'un ICN au bélatacept par rapport à la poursuite d'un traitement ICN à 24 mois ;
- des données actualisées de la tolérance de pharmacovigilance.

Le laboratoire a également fourni une revue de la littérature, conduite jusqu'en octobre 2019, identifiant (Annexe 1) tous les résumés et articles liés à la conversion d'un traitement inhibiteur de la calcineurine (ICN) vers une immunosuppression à base de bélatacept, chez les patients ayant un greffon rénal. Compte tenu des limites méthodologiques (études de faible effectif, non comparatives, non contrôlées, etc...) que présentent les études identifiées, les résultats de cette revue de la littérature ne seront pas présentés dans cet avis.

9.1 Efficacité

9.1.1 Étude IM103010

Référence	Bélatacept Conversion Trial in Renal Transplantation ¹¹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00402168
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'effet sur la variation du débit de filtration glomérulaire calculé (DFGc) de la conversion au bélatacept comparé à la poursuite d'un traitement ICN à 12 mois.
Type de l'étude	Etude de phase 2, multicentrique, contrôlée versus ICN, en ouvert, en groupes parallèles. La randomisation était stratifiée selon le centre et le traitement ICN à l'inclusion (tacrolimus (TAC) versus ciclosporine (CsA)).
Date et durée de l'étude	Début de recrutement : 12 janvier 2007. Date d'extraction de base pour l'analyse principale : 3 juin 2009. Date d'extraction de base pour l'analyse des données de tolérance à long terme (36 mois) : 7 juin 2013. Cette étude a été conduite dans 34 centres dans 12 pays dont 2 centres en France.
Principaux critères d'inclusion	– Hommes ou femmes âgés de 18 ans ou plus, – Patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale issue de donneurs vivants ou décédés, transplantés depuis au moins 6 mois et jusqu'à un maximum de 36 mois avant l'inclusion, – Patients recevant un traitement immunosuppresseur à base d'ICN (CsA ou TAC), la dose d'ICN devant être stable au cours du mois précédent la randomisation, – Patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur d'entretien à base de mycophénolate mofétil (MMF), d'acide mycophénolique (MPA), de sirolimus (SRL) ou d'azathioprine (AZA), – Si le patient recevait des corticoïdes en association, la dose devait être stable au cours du mois précédent la randomisation, sans modification de dose prévue au cours des 12 mois suivants à moins qu'un changement d'état ne justifie un ajustement posologique, – Les patients devaient avoir un DFGc ≥ 35 et ≤ 75 ml/min/1,73 m² (selon la formule MDRD [Modification of Diet in Renal Disease formule]) au moment de la sélection.
Principaux critères de non-inclusion	– Patients à risque immunologique de rejet aigu¹² – Patient à risque de maladie rénale ou domaines pouvant affecter le DFG

¹¹ Rostaing L, Massari P, Duro garcia V et al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a bélatacept-based regimen in renal transplant recipients. ClinJAmSocNephrol, 2011 Feb ; 6(2):430-439

¹² Concerne les patients suivants : patients ayant entrepris un sevrage de traitements immunosuppresseurs au cours de la période de l'étude, patients ayant déjà perdu leur greffon en raison d'un rejet aigu, patients dont la créatinine sérique à la sélection était plus élevée de 30% que la valeur à 3 mois ($\pm$ 4 semaines) avant la randomisation, patients avec un épisode de rejet aigu prouvé par biopsie (RAPB) dans les 3 derniers mois avant la participation à l'étude, patients ayant un rejet cellulaire de grade IIA ou plus (d'après la classification de référence Banff 1997), ou un rejet aigu résistant aux corticoïdes ou un rejet aigu traité par des agents lymphodéplétants, une plasmaphérèse, ou du rituximab depuis l'allogreffe en cours, patients ayant un RAPB récurrent, patients

Référence	Bélatacept Conversion Trial in Renal Transplantation ¹¹
	– Patient à risque de problème de tolérance
Schéma de l'étude	* Le traitement immunosuppresseur d'entretien en association devait être maintenu à doses stables tout au long de l'étude. Les traitements immunosuppresseurs autorisés incluaient : mycophénolate mofétil (MMF), acide mycophénolique (MPA), sirolimus (SRL), azathioprine (AZA) ou corticoïdes quotidiens. CsA: ciclosporine A; ICN : inhibiteur de la calcineurine; TAC: tacrolimus
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir : Groupe immunosuppression à base de bélatacept : – bélatacept 5 mg/kg par voie intraveineuse (IV) à J1, 15, 29, 43, 57 et ensuite tous les 28 jours. La dose d'ICN était diminuée progressivement : 40-60% de la dose initiale à J15, 20-30% de la dose initiale à J22, et arrêt à J29. Groupe immunosuppression à base d'ICN : Les traitements immunosuppresseurs CsA et TAC devaient être administrés conformément aux posologies recommandées par leur AMM en 2 doses : – CsA : doses ajustées afin que les taux sanguins soient compris entre 100- 250 ng/mL, – TAC : doses ajustées afin que les taux sanguins soient compris entre 5- 10 ng/mL. Arrêt du traitement Le traitement devait être arrêté si les patients présentaient une perte fonctionnelle du greffon (définie ici comme la reprise de la dialyse pendant une durée supérieure à 56 jours consécutifs) ou s'ils étaient jugés par l'investigateur comme ne nécessitant plus d'immunosuppression. Le traitement par bélatacept devait être arrêté en cas de manquement de 2 perfusions consécutives, sauf si le patient recevait un traitement lymphodéplétant ou en cas d'acceptation par le comité médical de suivi. Traitements concomitants Dans les deux groupes de traitement, les patients recevaient un traitement immunosuppresseur d'entretien qui devait être à dose stable tout au long de l'étude : les traitements immunosuppresseurs autorisés incluaient : mycophénolate mofétil (MMF), acide mycophénolique (MPA), sirolimus (SRL), azathioprine (AZA) ou corticoïdes quotidiens.

avec une biopsie pour l'allogreffe en cours avec une coloration C4d positive, patients présentant un cross-match positif en lymphotoxicité au moment de la transplantation actuelle (cellules T ou cellules B).

Référence	Bélatacept Conversion Trial in Renal Transplantation ¹¹				
Critère de jugement principal	Fonction rénale évaluée par la variation du DFGc par rapport à l'inclusion à 12 mois après la randomisation. L'analyse principale portait sur la population ITT.				
Critères de jugement secondaires	Parmi les critères de jugement secondaires (exploratoires) : – Rejet aigu évalué par la fréquence des rejets aigus à 6 et 12 mois, défini par : • (a) si un des motifs de suspicion clinique du tableau suivant était rapporté et que l'épisode était prouvé par biopsie (classification de Banff de grade IA ou plus, évalué en aveugle par un laboratoire central d'histopathologie), • (b) si le motif de suspicion clinique ne correspondait pas aux motifs listés dans le tableau suivant, que l'épisode était prouvé par biopsie et que le patient était traité pour l'épisode. <table><tr><td>Critère de rejet aigu suspecté cliniquement :</td></tr><tr><td> – Augmentation inexpliquée de la créatinine sérique ≥ 25% par rapport à la créatinine à l'inclusion </td></tr><tr><td> – Diminution inexpliquée de l'excrétion urinaire </td></tr><tr><td> – Fièvre et sensibilité du greffon </td></tr></table> – Survie du patient avec greffon fonctionnel à 6 et 12 mois (population ITT). La perte fonctionnelle du greffon était définie par : • Un taux de créatinine sérique ≥ 6,0 mg/dL (530 µmol/L) maintenu pendant ≥ 4 semaines, • Dialyse régulière pendant une période de 56 jours, • Atteinte de la fonction rénale à un degré élevé nécessitant une nouvelle transplantation pour le patient. – Qualité de vie : questionnaires SF-36 et MTSOSD-59R (<i>Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale</i>)	Critère de rejet aigu suspecté cliniquement :	– Augmentation inexpliquée de la créatinine sérique ≥ 25% par rapport à la créatinine à l'inclusion	– Diminution inexpliquée de l'excrétion urinaire	– Fièvre et sensibilité du greffon
Critère de rejet aigu suspecté cliniquement :					
– Augmentation inexpliquée de la créatinine sérique ≥ 25% par rapport à la créatinine à l'inclusion					
– Diminution inexpliquée de l'excrétion urinaire					
– Fièvre et sensibilité du greffon					
Taille de l'échantillon	Il n'a pas été formulé d'hypothèse statistique pour calculer la taille de l'échantillon (étude descriptive). Avec 85 patients par groupe de traitement, la demi-largeur de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% (IC95%) pour la différence moyenne de la variation du DFGc entre le groupe bélatacept et le groupe ICN a été estimée à 5,71 mL/min/1,73 m², en supposant un écart type de 19 mL/min/1,73 m².				
Méthode d'analyse des résultats	Analyse finale L'analyse des critères de jugement était uniquement descriptive. Aucun test statistique n'a été mené, aucune méthode d'imputation n'a été appliquée. Le critère d'évaluation principal a été évalué par l'estimation de la différence et des intervalles de confiance à 95% entre les groupes de traitement à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA).				

Référence	Bélatacept Conversion Trial in Renal Transplantation ¹¹
	L'analyse du critère principal (variation du DFGc à 12 mois) a été menée en considérant la méthode d'imputation suivante : – Pour les patients décédés ou avec perte du greffon, le DFGc après décès ou perte du greffon a été imputé à 10 ml/min/1,73 m² jusqu'au mois 12, qu'il y ait eu ou non des mesures, – Pour les patients pour lesquels une évaluation du DFGc manquait à tout moment après l'inclusion, une régression linéaire du DFG en fonction du délai depuis la randomisation était extrapolée pour imputer à ces patients la valeur manquante du DFGc. Les conditions étaient d'avoir un DFGc disponible à l'inclusion et à au moins 2 moments après l'inclusion (distants d'au moins 120 jours). Analyses de sensibilité et en sous-groupes Ont notamment été menées les analyses complémentaires suivantes : – Les données observées de DFGc (sans la méthode d'imputation), – Une analyse (ANCOVA) sur la variation du DFGc à 12 mois par rapport à l'inclusion en considérant la dernière valeur du DFGc disponible comme valeur imputée, – Des analyses en sous-groupes pré-spécifiés (selon le délai de randomisation, le type de donneur [vivant/décédé], la cause de la maladie rénale terminale, l'âge du patient, le sexe, l'origine, la région, le statut diabétique), – Une analyse de sensibilité en remplaçant la valeur 10 par 0 ml/min/1,73 m² pour les patients décédés ou avec perte du greffon dans l'analyse principale, – La proportion de patients selon l'amplitude de la variation du DFGc moyen, Population d'analyse – Population ITT : tous les patients randomisés. – Population de Tolérance : tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 173 patients ont été randomisés dans l'étude (84 patients dans le groupe bélatacept et 89 patients dans le groupe ICN). Parmi eux, 81 patients dans le groupe bélatacept et 86 patients dans le groupe ICN ont complété les 12 mois d'étude. Deux patients dans chacun des groupes ont arrêté prématurément le traitement, du fait d'une efficacité insuffisante dans le groupe bélatacept, et du fait d'un décès et un autre motif dans le groupe ICN.

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IM103010 – population ITT

	Groupe bélatacept (N=84)	Groupe ICN (N=89)	Total (N=173)
Age, ans			
Médiane (Min-Max)	45,5 (19-72)	44 (18-71)	45 (18-72)
Sexe n (%)			
Homme	66 (78,6)	60 (67,4)	126 (72,8)
Nombre de transplantation précédente, n (%)			
0	74 (88,1)	77 (86,5)	151 (87,3)
1	10 (11,9)	10 (11,2)	20 (11,6)
2	0	2 (2,2)	2 (1,2)
DFGc à l'inclusion, (mL/min/1,73m²)			
Moyenne (écart type)	53,5 (11,0)	54,5 (10,3)	54,0 (10,6)
Médiane (Min-Max)	52,8 (28,9-81,4)	53,7 (34,7-75,3)	53,3 (28,9-81,4)
Délai entre la transplantation et la randomisation			
N	79	83	162
Moyenne (écart type), (mois)	19,4 (9,2)	20,1 (9,4)	19,8 (9,3)
Médiane (Min-Max), (mois)	19,3 (6,2-35,0)	20,6 (6,2-36,0)	20,0 (6,2-36,0)
Traitements concomitants à l'inclusion			
Tacrolimus	47 (55,9)	50 (56,2)	97 (56,0)
Cyclosporine	36 (43,0)	38 (42,7)	74 (42,3)
MMF	75 (89,3)	82 (92,1)	157 (90,7)
MPA	13 (15,5)	6 (6,7)	19 (11,0)
Azathioprine	6 (7,1)	5 (5,6)	11 (6,3)
Sirolimus	2 (2,4)	0 (0)	2 (1,1)
Corticoïdes systémiques	72 (85,7)	69 (77,5)	141 (81,5)
Statut EBV du receveur			
Négatif	7 (0,83)	8 (0,90)	15 (0,86)

➔ Critères de jugement principal : variation du DFGc par rapport à l'inclusion à 12 mois – population ITT

A 12 mois, la variation moyenne du DFGc par rapport aux valeurs initiales était de +7,0 [+/-12,0] mL/min/1,73 m² dans le groupe bélatacept et de +2,1 [+/-10,3] mL/min/1,73 m² dans le groupe ICN.

Tableau 3 : Principaux résultats du critère de jugement principal évaluant la variation du DFGc à 12 mois par rapport à l'inclusion (Population ITT) – Etude IM103010

	Groupe bélatacept (N=84)	Groupe ICN (N=89)
Analyse principale	N=82	N=87
DFGc à 12 mois (mL/min/1,73m²)		
Moyenne (écart type)	60,5 (16,2)	56,5 (14,4)
Variation par rapport à l'inclusion : moyenne (écart type)	7,0 (11,9)	2,1 (10,3)

Selon l'analyse de l'amplitude des variations du DFGc :

- 47 patients du groupe bélatacept versus 29 patients du groupe ICN ont eu une augmentation du DFGc ≥ 5 ml/min/1,73 m²,
- 8 patients du groupe bélatacept versus 3 patients du groupe ICN ont bénéficié d'une augmentation du DFGc ≥ 20 ml/min/1,73 m².

→ Critères de jugement secondaires (données descriptives)

Rejets aigus (RA)

A 6 mois post-randomisation, 6 des 84 patients (7,1 %) du groupe bélatacept ont présenté un RA confirmé par biopsie, contre aucun dans le groupe ICN. Les résultats à 12 mois étaient identiques. Selon la classification de Banff, aucun n'était de grade III, 4 étaient de grade II (modéré) et 2 de grade I (léger).

Une analyse a été réalisée en considérant les rejets aigus cliniquement suspectés, sans obligation de confirmation par biopsie. A 12 mois, 15 épisodes ont été observés dans le groupe bélatacept versus 2 dans le groupe ICN. La majorité des cas correspondait à une augmentation inexpliquée de la créatinine sérique supérieure à 25% depuis l'inclusion.

Survie du patient avec greffon fonctionnel

A 12 mois, la proportion de patients en vie avec un greffon fonctionnel a été de 100% dans le groupe bélatacept versus 98,9% dans le groupe ICN (un patient est décédé avec un greffon fonctionnel).

Anticorps spécifique du donneur (ASD)

Entre l'inclusion et 12 mois, un patient du groupe ICN a développé des anticorps anti-HLA, aucun dans le groupe bélatacept (Tableau 4).

Tableau 4 : Mesure des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur à l'inclusion, à 6 mois et 12 mois – Etude IM103010

	Groupe bélatacept (N=84)	Groupe ICN (N=89)
A l'inclusion		
Nombre de patients dans l'analyse*	80	82
Nombre de patients avec des anticorps anti-HLA (classe I ou II)**, n (%)	3 (3,8)	3 (3,7)
A 6 mois		
Nombre de patients dans l'analyse*	82	82
Nombre de patients avec des anticorps anti-HLA (classe I ou II)**, n (%)	3 (3,7)	4 (4,9)

A 12 mois		
Nombre de patients dans l'analyse*	82	83
Nombre de patients avec des anticorps anti-HLA (classe I ou II)**, n (%)	3 (3,7)	4 (4,8)

Il s'agit d'un résumé cumulatif, une fois qu'un patient est positif, ce sujet reste positif pour les points temporels ultérieurs.

* Seuls les sujets dont le résultat du test pour les anticorps HLA anti-donneurs de classe I ou de classe II n'était pas manquant ont été inclus dans l'analyse.

** Les sujets qui ont eu au moins un résultat de test ou une constatation non AN sont comptés.

→ Phase d'extension¹³

L'étude IM103010 comprenait une phase d'extension à 36 mois, dont l'objectif était **d'évaluer la tolérance à plus long terme**. Les patients éligibles à cette phase d'extension étaient les patients randomisés ayant terminé 12 mois de traitement de l'étude et ayant reçu au moins une dose de bélatacept ou de ICN au cours des 12 mois.

Au total, 93 % (n=162/173) ont poursuivi l'étude dans cette phase de suivi dont 81 patients dans chaque groupe de traitement. Les patients du groupe ICN pouvaient effectuer une conversion vers le bélatacept. Ainsi, 47% (n=38/81) des patients du groupe ICN ont réalisé une conversion par bélatacept au cours de cette phase.

A 36 mois, la variation moyenne [ET] de DFGc par rapport l'inclusion a été de +7,7 ml/min/1,73 m² [+/-15,91 ml/min/1,73 m²] dans le groupe bélatacept contre +3,9 ml/min/1,73 m² [+/-17,46 ml/min/1,73 m²] dans le groupe ICN (N = 57 patients pour le bélatacept, N = 52 patients pour ICN).

Compte tenu de l'objectif principal de cette phase de suivi, de la proportion de patients l'ayant arrêtée prématurément, et de l'hétérogénéité des durées de traitements reçus, les résultats d'efficacité sont à interpréter avec prudence et ne permettent pas d'établir des conclusions formelles.

9.1.2 Étude IM103016

Référence	Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to NULOJIX (bélatacept)-based Immunosuppression ¹⁴
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01820572
Objectif principal de l'étude	Évaluer la survie des patients et la survie fonctionnelle du greffon à 24 mois, chez des patients transplantés rénaux sous traitement d'entretien (6 à 60 mois après la transplantation) en cas de conversion d'un ICN vers le bélatacept par rapport au maintien de l'ICN.
Type de l'étude	Etude de phase IIIb, multicentrique, contrôlée versus ICN, en ouvert, randomisée, en groupes parallèles. La randomisation était stratifiée selon le centre et le débit de filtration glomérulaire calculé (DFGc15) au moment de la sélection avec un ratio 1 : 2 (≥ 30 à < 45 ml/min/1,73 m ² ou ≥ 45 à < 75 ml/min/1,73 m ²)

¹³ Grinyo, J.M., et al. Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Bélatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial. Am J Kidney Dis, 2017. 69: 587

¹⁴ Budde.K et al. Conversion from calcineurin inhibitor to bélatacept-based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients : a randomized phase 3b trial-JASN. 2021

¹⁵ DFGc défini comme le plus récent DFGc obtenu entre J-42 et J-1 avant la randomisation.

Référence	Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to NULOJIX (bélatcept)-based Immunosuppression ¹⁴
Date et durée de l'étude	Début de recrutement : 17 avril 2013. Date d'extraction de base pour l'analyse principale : 10 septembre 2019. Cette étude a été conduite dans 85 centres dans 10 pays (dont 10 centres en France).
Principaux critères d'inclusion	– Hommes ou femmes âgés entre 18 et 75 ans, – Patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale issue de donneurs vivants ou décédés (critères standards ou élargis), transplantés entre 6 et 60 mois avant l'inclusion, – Recevant un traitement stable d'ICN (CsA ou TAC), avec mycophénolate mofétil (MMF) ou mycophénolate sodium gastro-résistant (EC-MPS) ou acide mycophénolique (MPA) et une corticothérapie quotidienne depuis au moins 1 mois avant la randomisation. – La fonction rénale devait être maintenue stable au cours des 12 semaines avant la sélection, selon avis de l'investigateur et selon les critères suivants : • Absence de survenue nouvelle de protéinurie au cours des 12 semaines avant l'inclusion, définie par une valeur $\geq 1+$ protéine sur bandelette réactive ou si le ratio protéines/créatinine urinaires était $\geq 0,3$ mg protéines/mg créatinine, sans protéinurie diagnostiquée précédemment et en l'absence de maladie intercurrente, • Chez les patients avec une protéinurie documentée avant les 12 semaines précédant la sélection, l'excrétion urinaire de protéines au moment de la sélection devait être : - ≤ 500 mg/24h ou ratio protéines/créatinine urinaires (UPr/Cr) $\leq 0,5 : 1$ ($\leq 56,5$ mg de protéines/mmol de créatinine) lors de la sélection chez les patients ayant des antécédents de diabète ; ou - $\leq 1\,000$ mg/24h ou ratio protéines/créatinine urinaires $\leq 1,0 : 1$ (≤ 113 mg de protéines/mmol de créatinine) chez les patients non diabétiques, – DFGc selon l'équation MDRD ≥ 30 et ≤ 75 ml/min/1,73 m² lors de 2 mesures : une fois au moment de la sélection et à un autre moment entre 2 et 12 semaines avant la sélection. Si une valeur du DFGc n'était pas disponible, alors un deuxième DFGc devait être obtenu au moins 2 semaines plus tard au cours de la phase de sélection.
Principaux critères de non-inclusion	– Patients avec un statut EBV négatif ou inconnu, – Patients à risque immunologique de rejet aigu : • Rejet aigu prouvé par biopsie (RAPB) traité dans les 3 mois avant inclusion, • Rejet aigu médié par anticorps en cours, • RAPB récidivant de l'allogreffe en cours, • Rejet aigu cellulaire de grade IIA ou plus (d'après la classification de référence Banff 1997), résistant aux corticoïdes ou traitement du rejet de greffe par des agents lymphodépétants, une plasmaphérèse, ou le rituximab pour l'allogreffe en cours,

Référence	Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to NULOJIX (bélatcept)-based Immunosuppression¹⁴
	• Perte du greffon antérieure par RAPB, • Patients avec lymphocytotoxicité crossmatch positifs à cellules T au moment de la transplantation actuelle.
Schéma de l'étude	0 mois 12 mois 24 mois analyse principale ICN (TAC ou CsA)* N=440 R ratio (1:1) changement pour une immunosuppression à base de bélatcept * 5 mg/kg J1, J15, J29, J43, J57 puis tous les 28 jours arrêt de l'ICN sur 4 semaines (J29 ± 3) poursuite de l'immunosuppression à base d'ICN * taux sanguin de CsA : 50-250 ng/mL taux sanguin de TAC : 4-11 ng/mL * Le traitement immunosuppresseur d'entretien en association devait être maintenu à doses stables tout au long de l'étude sauf indication contraire au cas par cas. Les traitements immunosuppresseurs autorisés incluaient mycophénolate mofétil (MMF), mycophénolate sodium entéro-soluble (EC-MPS) ou acide mycophénolique (MPA), avec des corticoïdes quotidiens. CsA: ciclosporine A; ICN : inhibiteur de la calcineurine; TAC: tacrolimus
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir : Groupe immunosuppression à base de bélatcept : Bélatcept 5 mg/kg par voie intraveineuse (IV) à J1, 15, 29, 43, 57 et ensuite tous les 28 jours. La dose d'ICN était diminuée progressivement : 40-60% de la dose initiale à J15, 20-30% de la dose initiale à J22, et arrêt à J29. Groupe immunosuppression à base d'ICN : Les traitements immunosuppresseurs CsA et TAC devaient être administrés conformément aux posologies recommandées de leur AMM : – CsA : les doses étaient à ajuster afin que les taux sanguins soient compris entre 100- 250 ng/mL, – TAC : les doses étaient à ajuster afin que les taux sanguins soient compris entre 5-10 ng/mL. Arrêt du traitement Le traitement devait être arrêté dans les 2 groupes de traitements si les patients présentaient une perte fonctionnelle du greffon (définie ici comme la reprise de la dialyse pendant une durée supérieure à 56 jours consécutifs) et s'ils étaient jugés par l'investigateur comme ne nécessitant plus d'immunosuppression. Le traitement devait être arrêté dans le groupe bélatcept en cas de manquement de 2 perfusions consécutives de bélatcept, sauf si le patient recevait un traitement lymphodéplétant ou en cas d'acceptation par le comité médical de suivi. Traitements concomitants Les traitements immunosuppresseurs devaient être administrés conformément aux posologies recommandées dans leur AMM et limités à ceux précisés dans le protocole à savoir : CsA, TAC, Corticoïdes, Mycophenolate

Référence	Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to NULOJIX (bélatcept)-based Immunosuppression¹⁴
	Mofetil (MMF) ou l'Enteric-coated Mycophenolate Sodium/ Mycophenolic Acid (EC-MPS/MPA).
Critère de jugement principal	Survie du patient et du greffon évaluée par la proportion de patients en vie avec un greffon fonctionnel à 24 mois après la randomisation (population ITT). La perte de greffe est définie comme une perte fonctionnelle ou une perte physique. La perte fonctionnelle est définie comme : – un DFG < 15 ml/min/1,73 m² pendant 4 semaines déterminé par le laboratoire local, – OU la reprise de traitements de dialyse réguliers pendant une période de 56 jours, – OU Re-transplantation. Analyse intermédiaire : Survie du patient et du greffon évaluée par la proportion de patients en vie avec un greffon fonctionnel à 12 mois après la randomisation.
Critères de jugement secondaires	Parmi les critères de jugement secondaires (exploratoires) : – Rejet aigu confirmé par biopsie à 12 et 24 mois (fréquence et sévérité). – Variation du DFGc moyen selon l'équation MDRD à 12 et 24 mois par rapport à l'inclusion, – Proportion de patients avec une amélioration du DFGc > 5 % et > 10% à 24 mois par rapport à l'inclusion, – Proportion de patients ayant des anticorps spécifiques du donneur (ASD) à l'inclusion, à 12 mois et à 24 mois après la randomisation. – Qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire MTSOSD-59R
Taille de l'échantillon	Il n'a pas été formulé d'hypothèse statistique pour calculer la taille de l'échantillon de façon formelle (étude descriptive). Il a néanmoins été fait l'hypothèse qu'avec un niveau de confiance (unilatéral) de 0,975 et en supposant des taux réels de survie du patient et du greffon à 24 mois dans les deux groupes de traitement de 93%, une taille d'échantillon de 220 patients par bras permettrait une probabilité de 90% d'exclure une différence de 8,3% entre les groupes sur le critère principal. Cette taille d'échantillon fournirait une puissance de 93% pour détecter une différence absolue de 10% sur la variation moyenne du DFGc à 24 mois entre les deux groupes de traitement, en supposant un écart type de 30% (risque alpha 0,05 bilatéral).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse finale L'analyse des critères de jugement était uniquement descriptive. Aucun test statistique n'a été mené, aucune méthode d'imputation n'a été appliquée.

Référence	Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to NULOJIX (bélatcept)-based Immunosuppression ¹⁴
	Le critère de jugement principal composite évaluant la survie du patient et du greffon à 24 mois était évalué pour chaque groupe de traitement en utilisant des valeurs ponctuelles de ce critère, associées à leur intervalle de confiance (IC), de même pour la différence entre les deux groupes de traitement. Pour l'intervalle de confiance (IC) dans chaque groupe, une approximation normale était utilisée si le nombre d'événements était au moins supérieur à 5 ou le nombre de patients sans événement était au moins supérieur à 5 dans les deux bras. Sinon, une méthode exacte était utilisée et l'IC était ajusté. Pour l'intervalle de confiance (IC) de la différence entre les groupes de traitement l'intervalle de confiance à 95,1% était présenté (ajustement de la fonction de dépense alpha d'O'Brien et Fleming). Analyse intermédiaire Une analyse intermédiaire du critère principal était prévue à 12 mois. Celle-ci visait à « obtenir des données pour évaluer l'évolution du profil bénéfice/risque de la conversion au bélatcept à 12 mois ». Population d'analyse – Population ITT : tous les patients randomisés. – Population de Tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 446 patients ont été randomisés dans cette étude (223 patients dans chaque groupe de traitement). Parmi eux, 381 patients (soit 85,4%) ont complété les 24 mois de l'étude : 195 (87,5%) patients dans le groupe bélatcept et 186 (83,4%) patients dans le groupe ICN. La raison la plus fréquente d'arrêt de traitement a été la survenue d'un événement indésirable (EI) dans le groupe bélatcept (5,4%) et la demande du patient dans le groupe ICN (4,9%).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 5 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IM103016 – population ITT :

	Groupe bélatcept (N=223)	Groupe ICN (N=223)	Total (N=446)
Age, ans			
Médiane	55,0	54,0	54,0
(Min-Max)	(22-75)	(18-71)	(20-75)
Sexe n (%)			
Homme	150 (67,3)	151 (67,7)	301 (67,5)
Nombre de transplantation précédente, n (%)			
0	183 (82,1)	182 (81,6)	365 (81,8)

1	37 (16,6)	39 (17,5)	76 (17,0)
2	3 (1,3)	2 (0,9)	5 (1,1)

DFGc à l'inclusion, (mL/min/1,73m²)

Moyenne (écart type)	49,6 (12,1)	50,7 (11,6)	50,1 (11,9)
Médiane (Min-Max)	49,0 (25-89)	50,0 (30-78)	50,0 (25-89)

Stratification selon le DFG à l'inclusion (valeurs utilisées pour la stratification de la randomisation), n (%)

≥30 à <45 mL/min/1,73m ²	78 (35,0)	77 (34,5)	155 (34,8)
≥45 à <75 mL/min/1,73m ²	145 (65,0)	146 (65,5)	291 (65,2)

Traitement immunosuppresseur à l'inclusion

Cyclosporine + mycophénolate mofétil	13 (5,8)	15 (6,7)	28 (6,3)
Cyclosporine + mycophénolate sodique	10 (4,5)	10 (4,5)	20 (4,5)
Tacrolimus + mycophénolate mofétil	118 (52,9)	125 (56,1)	243 (54,5)
Tacrolimus + mycophénolate sodique	82 (36,8)	73 (32,7)	155 (34,8)
Corticoïde systémique	219 (98,2)	222 (99,5)	441 (99,0)

→ Critère de jugement principal : survie du patient et du greffon à 24 mois après la randomisation – population ITT

A 24 mois, les pourcentages de patients vivants avec greffon fonctionnel ont été similaires dans les deux groupes de traitement : 98,2% dans le groupe bélatcept et 97,3% dans le groupe ICN.

Tableau 6 : Survie du patient et du greffon à 24 mois (population ITT) – Etude IM103116

	Groupe bélatcept (N=223)	Groupe ICN (N=223)
Survie du patient et du greffon à 24 mois, n (%)	219 (98,2)	217 (97,3)
Différence avec les ICN (IC _{95,1%} OBF ^a)	0,9 (-8,6 ; 10,4)	-
<i>Perte du greffon, n (%)</i>	0	2 (0,9)
<i>Décès, n (%)</i>	4 (1,8)*	4 (1,8)*
<i>Imputé comme perte du greffon ou décès</i>	0	0

a Pour l'intervalle de confiance (IC) de la différence entre les groupes de traitement l'intervalle de confiance à 95,1% était présenté (ajustement de la fonction de dépense alpha d'O'Brien et Fleming).

*Les patients décédés avaient un greffon fonctionnel.

→ Critères de jugement secondaires (données descriptives)

Rejet aigue prouvé par biopsie (RAPB)

Une analyse sélective des rejets cellulaires aigus de grade 1A ou plus selon Banff, qui exclut les rejets aigus de niveau limite, cellulaires ou médiés par des anticorps, a montré que la proportion de sujets présentant un BPAP au 24^e mois était plus élevée dans le groupe bélatcept que dans le groupe CNI (18/223 [8,1 %] contre 6/223 [2,7 %] respectivement, au 24^e mois).

La proportion de patients ayant présenté un RAPB après 12 et 24 mois était plus élevée dans le groupe bélatcept que dans le groupe CNI. La majorité des cas de RAPB rapportés dans le groupe de conversion au bélatcept est survenue au cours des 6 premiers mois ; tous ont été traités efficacement

sans aucun cas ultérieur de perte du greffon. Dans l'ensemble, les événements de RAPB ont été plus sévères après la conversion au bélatacept que chez les patients dans le groupe de poursuite de l'ICN.

Il a ainsi été rapporté :

- RAPB défini par un rejet cellulaire aigu de grade 1A ou plus selon Banff, en excluant les rejets aigus médiés par des anticorps :
 - A 12 mois : 8,1% (n=18/223) des patients dans le groupe de conversion au bélatacept et 1,3% (n=3/223) des patients dans le groupe de poursuite de l'ICN ;
 - A 24 mois : 8,1% (n=18/223) des patients versus 2,7% (n=6/223).
- RAPB incluant les rejets humoraux :
 - A 12 mois : 8,1% (n=18/223) des patients versus 1,8% (n=4/223) ;
 - A 24 mois : 8,1% (n=18/223) des patients versus 4,0% (n=9/223).

Tableau 7 : Rejets aigus cliniquement suspectés et prouvés par biopsie à 12 et 24 mois (population ITT) – Etude IM103116

	Groupe bélatacept (N=223)	Groupe ICN (N=223)
A 12 mois		
Nombre de patients avec rejets aigus* confirmé par biopsie (rejet aigu cellulaire de grade de Banff $\geq$ IA), n (%)	18 (8,1)	3 (1,3)
Différence avec les ICN (IC99,69 % OBF^a)	6,3 (-7,5 ; 20,8)	-
Différence ajustée avec les ICN (IC99,69 % OBF^a)	6,3 (0,7 - 12,7)	-
Grade de Banff, n (%)	20 (9,0)**	3 (1,3)
<i>Faible aigu (IA)</i>	2 (0,9)	2 (0,9)
<i>Faible aigu (IB)</i>	1 (0,4)	0
<i>Modéré aigu (IIA)</i>	7 (3,1)	0
<i>Modéré aigu (IIB)</i>	6 (2,7)	0
<i>Sévère (III)</i>	4 (1,8)	1 (0,4)
A 24 mois		
Nombre de patients avec rejets aigus* confirmés par biopsie (rejet aigu cellulaire de grade de Banff $\geq$ IA), n (%)	18 (8,1)	6 (2,7)
Différence avec les ICN (IC95,1 % OBF^a)	5,4 (1,2 ; 9,6)	-
Différence ajustée avec les ICN (IC95,1 % OBF^a)	5,2 (1,0 ; 9,5)	-
Grade de Banff, n (%)	20 (9,0)**	6 (2,7)
<i>Faible aigu (IA)</i>	2 (0,9)	4 (1,8)
<i>Faible aigu (IB)</i>	1 (0,4)	0
<i>Modéré aigu (IIA)</i>	7 (3,1)	1 (0,4)
<i>Modéré aigu (IIB)</i>	6 (2,7)	0
<i>Sévère (III)</i>	4 (1,8)	1 (0,4)

*Si un patient avait plus d'un épisode de rejet aigu, il n'était compté qu'une seule fois et l'épisode ayant le plus mauvais grade était utilisé pour le calcul de la proportion de patients rapportant un rejet aigu cliniquement suspecté prouvé par biopsie.

** Parmi les 18 patients en conversion au bélatacept qui ont présenté un RAPB au 24e mois, 16 étaient des épisodes isolés; les 2 sujets restants ont chacun connu un deuxième épisode.

a Pour l'intervalle de confiance (IC) de la différence entre les groupes de traitement l'intervalle de confiance à 95,1% était présenté (ajustement de la fonction de dépense alpha d'O'Brien et Fleming).

Evolution de la fonction rénale

Après 24 mois, il a été observé une amélioration du DFGc dans le groupe en conversion sous bélatacept mais pas dans le groupe ayant poursuivi l'ICN pour lesquels les données suggèrent une diminution du DFGc (cf. tableau ci-dessous pour l'analyse principale sans imputation des données manquantes).

Selon l'analyse de sensibilité imputant à zéro le DFGc des décès et pertes du greffon, les valeurs du DFGc moyen ajusté à 24 mois étaient respectivement de 55,5 ml/min/1,73 m² dans le groupe de conversion au bélatacept et de 48,5 ml/min/1,73 m² dans le groupe de poursuite de l'ICN, soit une variation depuis l'inclusion de respectivement +5,2 et -1,9 ml/min/1,73 m².

Tableau 8 : Résumé de critères de jugement secondaires évaluant la fonction rénale (Population ITT) – Etude IM103116

	Groupe bélatacept (N=223)	Groupe ICN (N=223)
DFGc moyen ajusté à 24 mois (ml/min/1,73m²)		
N	189	171
Moyenne ajustée	56,5	49,3
IC95%	[55,0 ; 58,0]	[47,7 ; 50,8]
Variation absolue de la moyenne ajustée par rapport à l'inclusion [IC95%]	+6,2 [4,7 ; 7,7]	-1,0 [-2,6 ; 0,5]
Variation en % de la moyenne ajustée par rapport l'inclusion [IC95%]	+14,3 [11,3 ; 17,4]	-1,2 [-4,3 ; 2,0]
Proportion de patients avec une amélioration du DFGc par rapport à la valeur initiale à 12 et 24 mois après la randomisation, n (%)		
Amélioration > 5 %	121 (54,3)	66 (29,6)
Amélioration > 10 %	108 (48,4)	49 (22,0)

Anticorps spécifiques du donneur (ASD)

Ce critère de jugement a été mesuré chez 92% (207/223 patients) des patients du groupe bélatacept et chez 89% (199/223 patients) des patients du groupe ICN.

A l'inclusion, le pourcentage de patients ayant des ASD dans le groupe bélatacept était de 4,8% (10/207 patients) et de 13,1% (26/199 patients) dans le groupe ICN.

Au 24^{ème} mois, le pourcentage de patients ayant des ASD dans le groupe bélatacept était de 1,0% (2/207 patients) et de 7,0% (14/199 patients) dans le groupe ICN.

Tableau 9 : Incidence de novo de l'ASD à 12 mois et à 24 mois – étude IM103116

	Groupe Bélatacept (N = 221)					Groupe ICN (N = 219)				
	N	Classe I	Classe II	Classe I et II	Total	N	Classe I	Classe II	Classe I et II	Total
A l'inclusion (Anticorps pré-existant)	207	3 (1,5)	10 (4,8)	3 (1,5)	10 (4,8)	199	15 (7,5)	13 (6,5)	2 (1,0)	16 (13,1)
12 mois (de novo)	207	2 (1,0)	0	0	2 (1,0)	199	4 (2,0)	8 (4,0)	3 (1,5)	9 (4,5)
24 mois (de novo)	207	2 (1,0)	0	0	2 (1,0)	199	6 (3,0)	12 (6,0)	4 (2,0)	14 (7,0)

9.2 Qualité de vie

Concernant l'étude IM103010, la qualité de vie a été évaluée au travers du questionnaire générique SF-36 (*Medical Outcomes Study Short Form 36*) et du questionnaire MTSOSD-59R (*Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale*) évaluant les symptômes.

Concernant l'étude IM103116, la qualité de vie a été évaluée au travers du questionnaire MTSOSD-59R et du questionnaire TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication v2*) évaluant la satisfaction du patient pour le traitement.

S'agissant de critères de jugement secondaires exploratoires (données descriptives) et d'études en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses.

9.3 Tolérance

9.3.1 Données issues des études cliniques chez les patients en conversion d'un ICN

9.3.1.1 Étude IM103010 à 12 mois

L'analyse de la tolérance a été effectuée sur l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose des médicaments à l'étude, en ouvert, soit 83 patients traités par bélatacept et 88 patients traités par ICN.

La durée médiane de traitement a été de 364 jours (min-max : 85 – 364 jours) dans le groupe bélatacept et de 364 jours (min-max : 24 – 364 jours) dans le groupe ICN.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) au cours des 12 mois de l'étude a été de 94,0% (n=78/83) dans le groupe bélatacept versus 83,0% (n=73/88) dans le groupe ICN. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥5% des patients) dans l'un des 2 groupes ont été les suivants (tableau 9).

Tableau 10 : EI les plus fréquemment rapportés (≥5% des patients) – population tolérance - Étude IM103010

	Groupe bélatacept N = 83	Groupe ICN N = 88
Total de patients ayant eu un EI	78 (94,0)	73 (83,0)
Nasopharyngite	10 (12,0)	7 (8,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (13,3)	6 (6,8)
Infection des voies urinaires	10 (12,0)	4 (4,5)
Grippe	4 (4,8)	7 (8,0)
Pharyngite	2 (2,4)	7 (8,0)
Tinea versicolour	5 (6,0)	0
Diarrhée	15 (18,1)	14 (15,9)
Douleur abdominale	3 (3,6)	7 (8,0)
Vomissement	3 (3,6)	5 (5,7)
Constipation	1 (1,2)	5 (5,7)
Hypercholestérolémie	4 (4,8)	6 (6,8)
Hyperuricémie	3 (3,6)	7 (8,0)
Œdèmes périphériques	8 (9,6)	5 (5,7)
Pyrexie	8 (9,6)	3 (3,4)

Arthralgie	11 (13,3)	3 (3,4)
Maux de dos	5 (6,0)	5 (5,7)
Douleurs aux extrémités	5 (6,0)	3 (3,4)
Maux de tête	9 (10,8)	5 (5,7)
Tremblements	0	5 (5,7)
Toux	10 (12,0)	5 (5,7)
Hypertension	11 (13,3)	5 (5,7)
Anémie	7 (8,4)	3 (3,4)

Les taux d'incidence des EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau 10. On note notamment une incidence plus élevée d'infections, toutes gravités confondues, dans le groupe bélatacept en comparaison au groupe ICN (67,5% versus 45,5%), ainsi qu'une réaction liée à la perfusion chez près de 20% des patients sous bélatacept.

Tableau 11 : EI d'intérêt particulier à 12 mois - Population de Tolérance - Étude IM103010

	Groupe bélatacept (N=83)	Groupe ICN (N=88)
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD)	0	0
Tumeurs (incluant les carcinomes cutanés non-mélanomes)	2 (2,4)	2 (2,3)
Carcinome basocellulaire	1 (1,2)	2 (2,3)
<i>Sarcome de Kaposi</i>	1 (1,2)	0
Infections	56 (67,5)	40 (45,5)
<i>Rhinopharyngite</i>	10 (12,0)	7 (8,0)
<i>Infection des voies aériennes supérieures</i>	11 (13,3)	6 (6,8)
<i>Infection des voies urinaires</i>	10 (12,0)	4 (4,5)
<i>Grippe</i>	4 (4,8)	7 (8,0)
<i>Pharyngite</i>	2 (2,4)	7 (8,0)
<i>Pityriasis versicolor</i>	5 (6,0)	0
Réactions liées à la perfusion*	16 (19,3)	Non applicable
Hypertension	6 (7,2)	
Céphalée	3 (3,6)	
Arthralgie	3 (3,6)	
Toux	2 (2,4)	
Sensation vertigineuse	1 (1,2)	
Myalgie	1 (1,2)	
Douleur thoracique	1 (1,2)	
Fièvre	1 (1,2)	
Rhinite	1 (1,2)	
Pression artérielle augmentée	1 (1,2)	
Prurit	1 (1,2)	
Événement thrombotique ou embolique	0	0

* Les réactions liées à la perfusion correspondaient à tout EI survenant dans les 24 heures suivant le début de la perfusion

Le taux d'incidence des événements indésirables grave (EIG) à 12 mois a été de 24,1% (n=20/83) dans le groupe le groupe bélatacept et de 19,3% (n=17/88) dans le groupe ICN. Il s'agissait principalement d'infections et d'infestations, 10 (12%) du groupe bélatacept et 7 (8%) patients du groupe ICN. Les principaux EIG (rapportés chez > 1 patient) dans le groupe bélatacept ont été la pyélonéphrite (2,4%), l'infection du tractus urinaire (2,4%) et la pyrexie (3,6%), et dans le groupe ICN l'infection au cytomégalo virus (2,3%) et le carcinome basocellulaire (2,3%).

Au total, au cours des 12 mois d'étude, aucun décès n'a été rapporté dans le groupe bélatacept et 1 décès dans le groupe ICN. Le décès, dû à un infarctus du myocarde chez un homme de 58 ans ayant des antécédents d'hypertension et une insuffisance rénale de stade terminal secondaire à son hypertension, n'a pas été considéré comme lié au médicament de l'étude par l'investigateur.

Sur les 12 mois, 1 patient dans le groupe bélatacept versus aucun dans le groupe ICN a rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, la cause de cet arrêt était la survenue d'une néphropathie associée à un virus BK.

9.3.1.2 Etude IM103010 – phase d'extension à 36 mois

L'analyse de la tolérance a été effectuée sur la population de patients randomisés ayant reçu au moins dose du traitement à l'étude, qui ont terminé les 12 mois de traitement de l'étude, ayant consenti à poursuivre dans la phase d'extension à plus long terme, et ayant reçu au moins une dose de bélatacept ou d'ICN après 12 mois post-randomisation.

Au total, 93 % (n=162/173) ont poursuivi l'étude en phase d'extension dont 81 patients dans chaque groupe de traitement. Les patients du groupe ICN pouvaient réaliser une conversion vers le bélatacept. Ainsi, 47% (n=38/81) des patients du groupe ICN ont réalisé une conversion par le bélatacept au cours de la phase en extension. L'exposition a été d'environ 4,5 ans au cours de cette extension d'étude.

Les principaux résultats de tolérance sont présentés dans le tableau 11 :

Tableau 12 : Tolérance générale (données à 36 mois) (Population ITT-LT) - Étude IM103010 -phase extension

	Groupe bélatacept (N=81)	Groupe ICN (N=81)
Patients présentant au moins 1 EI, n (%)	79 (97,5)	77 (95,1)
Patients présentant au moins 1 EIG, n (%)	45 (55,6)	40 (49,4)
Patients présentant au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	1 (1,2)	3 (3,7)
Décès, n (%)	4 (4,9)	0

Au total, au cours de cette extension, 1 patient dans le groupe bélatacept (cas de néphropathie associée à polyovirus) et 3 patients dans le groupe ICN (cellulite liée à la toxicité de l'ICN, stomatite aphtheuse et cancer du poumon non à petites cellules) ont arrêté le traitement du fait de la survenue d'un EI, tous les cas ayant été considérés comme liés au traitement.

Au total 4 décès (tous dans le groupe bélatacept) sont survenus au cours de la phase d'extension : 3 considérés comme non liés au bélatacept (mort subite d'étiologie inconnue, ischémie myocardique et sepsis) et 1 considéré comme probablement lié (abcès cérébral d'intensité très sévère).

9.3.1.3 Étude IM103016

L'analyse de la tolérance a été effectuée sur l'ensemble des patients randomisés exposés aux médicaments de l'étude en ouvert, soit 221 patients traités par bélatacept et 222 patients traités par ICN.

La durée médiane de traitement a été de 756 jours (min-max : 28 – 775 jours) dans le groupe bélatacept et de 737 jours (min-max : 10 – 763 jours) dans le groupe ICN.

Dans le groupe bélatacept, la dose d'ICN était diminuée progressivement : 40-60% de la dose initiale à J15, 20-30% de la dose initiale à J22, et arrêté à J29.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) au cours des 24 mois de l'étude a été de 95,5% (n=211/221) dans le groupe bélatacept versus 91,9% (n=204/222) dans le groupe ICN.

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥5% des patients) dans l'un des 2 groupes ont été les suivants (tableau 12).

Tableau 13 : EI les plus fréquemment rapportés (≥5% des patients) – population tolérance - Étude IM103016

	Groupe bélatacept N = 221	Groupe ICN N = 222
Total de patients ayant eu un EI	211 (95,5)	204 (91,9)
Nasopharyngite	44 (19,9)	50 (22,5)
Infection des voies urinaires	42 (19,0)	34 (15,3)
Bronchite	23 (10,4)	18 (8,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	17 (7,7)	18 (8,1)
Grippe	11 (5,0)	11 (5,0)
Sinusite	11 (5,0)	8 (3,6)
Diarrhée	48 (21,7)	63 (28,4)
Douleur abdominale	13 (5,9)	14 (6,3)
Vomissement	10 (4,5)	13 (5,9)
Arthralgie	21 (9,5)	23 (10,4)
Maux de dos	18 (8,1)	22 (9,9)
Douleurs aux extrémités	11 (5,0)	20 (9,0)
Spasme musculaire	11 (5,0)	6 (2,7)
Douleur musculosquelettique	5 (2,3)	12 (5,4)
Œdème périphérique	22 (10,0)	35 (15,8)
Pyrexie	22 (10,0)	17 (7,7)
Fatigue	22 (10,0)	15 (6,8)
Asthénie	11 (5,0)	6 (2,7)
Contusion	11 (,0)	6 (2,7)
Maux de tête	27 (12,2)	23 (10,4)
Vertige	15 (6,8)	8 (3,6)
Tremblement	6 (2,7)	12 (5,4)
Toux	31 (14,0)	20 (9,0)
Douleur oropharyngée	10 (4,5)	12 (5,4)

Augmentation de la créatinine	22 (10,0)	18 (8,1)
Hypertension	29 (13,1)	21 (9,5)
Hypotension	12 (5,4)	5 (2,3)
Insomnie	9 (4,1)	12 (5,4)
Carcinome basocellulaire	11 (5,0)	5 (2,3)
Rejet de greffe rénale	21 (9,5)	8 (3,6)

Les taux d'incidence de EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : Événements indésirables d'intérêt particulier à 24 mois (Population de Tolérance) - Étude IM103116

	Groupe bélatacept (N=221)	Groupe ICN (N=222)
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD)	1 (0,5)	0
Tumeurs (incluant les carcinomes cutanés non-mélanomes)	17 (7,7)	12 (5,4)
<i>Carcinome basocellulaire</i>	11 (5,0)	5 (2,3)
<i>Cancer épidermoïde</i>	3 (1,4)	5 (2,3)
<i>Carcinome épidermoïde cutané</i>	4 (1,8)	1 (0,5)
<i>Maladie de Bowen</i>	2 (0,9)	1 (0,5)
<i>Adénocarcinome pulmonaire</i>	0	1 (0,5)
<i>Cancer papillaire de la thyroïde</i>	1 (0,5)	0
<i>Cancer de la prostate</i>	1 (0,5)	0
<i>Cancer de la prostate récidivant</i>	0	1 (0,5)
Infections graves*	37 (16,7)	44 (19,8)
<i>Infections virales</i>	5 (2,3)	9 (4,1)
Réactions liées à la perfusion	13 (5,9)	Non applicable
<i>Rash</i>	3 (1,4)	
<i>Erythème</i>	2 (0,9)	
<i>Hypersensibilité</i>	2 (0,9)	
<i>Dyspnée</i>	2 (0,9)	
<i>Bronchospasme</i>	1 (0,5)	
<i>Prurit</i>	1 (0,5)	
<i>Prurit généralisé</i>	1 (0,5)	
<i>Gonflement du visage</i>	1 (0,5)	

*Aucun cas de Leucoencéphalopathie multifocale progressive ou tu tuberculose

Après 24 mois, le taux d'incidence des EIG était de 48,4 % (n=107/221) dans le groupe le groupe bélatacept et de 42,8 % (n=95/222) dans le groupe ICN. Les principaux EIG (rapportés chez ≥ 2% des patients) dans le groupe bélatacept ont été : le rejet du greffon rénal (8,6 % versus 3,2% dans le groupe ICN), le carcinome basocellulaire (5,0% versus 2,3%), l'infection urinaire (3,2% pour les 2 groupes), l'urosepsis (2,7 % versus 1,4%), la pneumonie (2,3% versus 3,2%), l'insuffisance rénale aigue (1,8% versus 2,3%), le cancer épidermoïde (1,4% versus 2 ;3%, la diarrhée (0,5% versus 2,7%) et la gastroentérite (0,5% versus 2,7%).

Au total 9 décès ont été rapportés au cours de l'étude : 4 (1,8%) dans le groupe bélatacept et 5 (2,3%) dans le groupe ICN. Aucun décès n'a été considéré comme lié au médicament à l'étude par l'investigateur. Dans le groupe bélatacept, 3 décès ont été attribués à des événements coronariens aigus probables, dont 2 chez des patients qui présentaient des antécédents de maladie coronarienne. Le 4^{ème} décès est survenu après la participation à l'étude suite à des complications après un accident de la route. Dans le groupe ICN, les 4 décès rapportés étaient attribués à une septicémie à Gram négatif, une histoplasmosse disséminée, un infarctus aigu du myocarde, et une hernie abdominale incarcerated. Un décès supplémentaire est survenu après la participation à l'étude : ce patient diagnostiqué avec un adénocarcinome lors de la dernière visite de l'étude à la semaine 104 est décédé 3 mois après.

A 24 mois, 4,5% (n=10/221) des patients du groupe bélatacept versus 2,7% (n=6/222) du groupe ICN ont rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Dans le groupe bélatacept 3,2 % (7/221) des patients ont arrêté le traitement faisant suite à un rejet du greffon rénale.

9.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

D'après la dernière version du plan de Gestion des Risques (PGR) européen approuvé par l'EMA (v. 18 du 2 mai 2021) il n'existe plus de risque important identifié ou potentiel pour NULOJIX (bélatacept). La grossesse et l'allaitement restent des informations manquantes qui font l'objet d'activités de pharmacovigilance de routine et de mesure de minimisation du risque de routine.

9.3.3 Données issues des PSUR

La première AMM de NULOJIX (bélatacept) a été octroyée aux Etats-Unis le 15 juin 2011. Depuis le dernier avis de CT paru en date du 9 novembre 2016, 1 PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report) de 1 an et 1 PBRER de 3 ans ont été publiés entre le 15 juin 2015 et le 14 juin 2019, et ont été soumis à l'EMA.

PBRER n°9 : Période du 15/06/2015 au 14/06/2016 :

Les données d'exposition post-commercialisation estiment à 2 857 le nombre de patients exposés sur la période considérée par le PBRER.

Dans le rapport du 12 janvier 2017, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque du bélatacept restait inchangé. A noter que le PRAC a souhaité mettre à jour les sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP afin d'ajouter qu'un cas d'anaphylaxie pendant l'injection de bélatacept avait été rapporté.

PBRER n°10 : Période du 15/06/2016 au 14/06/2019 :

En cumulé entre le 19/11/1998 et le 14/06/2019, l'exposition au bélatacept au cours d'essais cliniques a été d'environ 2 037 patients. Les données d'exposition post-commercialisation sur la période du 01/04/2016 au 31/03/2019 estiment à 4 779 le nombre de patients exposés.

Durant la période couverte par ce PBRER, 2 nouveaux signaux ont été ouverts, évalués et clos pendant la période de référence :

- **Thrombose veineuse de l'allogreffe chez les patients recevant un sérum anti-lymphocytaire (SAL) de manière concomitante.** Le CCDS (Company Core Data Sheet) et le RCP ont été mis à jour pour décrire le risque potentiel de thrombose rénale de l'allogreffe lié à l'administration concomitante (au même moment ou presque) de SAL et de bélatacept chez des patients présentant des facteurs de risque de thrombose.

- **Infection par le virus BK.** Les infections sont un risque connu du bélatcept, et l'infection par le virus BK et la néphropathie associée au polyomavirus sont spécifiquement incluses comme des effets indésirables figurant dans le CCDS du bélatcept. L'infection par le virus BK était mentionnée comme fréquente dans le RCP en rubrique 4.8 « Effets indésirables ».

Dans le rapport du 19 décembre 2019, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque du bélatcept reste inchangé. Le rapporteur du PRAC a accepté que la carte alerte patient soit supprimée comme proposé par le laboratoire.

9.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Le profil de tolérance des immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation de nombreux traitements concomitants.

Dans des études conduites pour soutenir une utilisation chez les patients nouvellement transplantés, les événements indésirables graves les plus fréquents ($\geq 2\%$) rapportés dans les deux schémas thérapeutiques incluant du bélatcept (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 bélatcept 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 bélatcept chez $\geq 1\%$ des patients jusqu'à 3 ans étaient : thrombose veineuse rénale et infection à CMV.

Liste tabulée des effets indésirables

La liste des événements indésirables rapportés dans les études cliniques chez les patients nouvellement transplantés, en cumulatif jusqu'à 3 ans, avec au moins une relation de causalité suspectée, est présentée dans le Tableau 2 ci-après. Pour cette liste, les événements indésirables sont regroupés pour les deux schémas thérapeutiques de bélatcept (plus et moins intensifs), et sont classés par système-organe et fréquence.

Les fréquences sont définies ci-après : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les événements indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus au cours des études cliniques chez un patient nouvellement transplanté

Infections et infestations	
Très fréquent :	infection des voies urinaires, infection des voies aériennes supérieures, infection à cytomégalovirus*, bronchite
Fréquent :	septicémie, pneumonie, grippe, gastroentérite, zona, sinusite, herpès, candidose buccale, pyélonéphrite, onychomycose, infection à BK virus, infection des voies respiratoires, candidose, rhinite, cellulite, infection des plaies, infection localisée, infection à herpès virus, infection fongique, infection fongique cutanée

Peu fréquent :	leucoencéphalopathie multifocale progressive*, infection fongique cérébrale, colite à cytomégalovirus (CMV), néphropathie associée au polyomavirus, herpès génital, infection à staphylocoque, endocardite, tuberculose*, bronchiectasie, ostéomyélite, strongyloïdose, blastocystose, giardiase, lymphangite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)*	
Fréquent :	carcinome spinocellulaire cutané, carcinome basocellulaire, papillome cutané
Peu fréquent :	syndrome lymphoprolifératif associé à l'EBV**, cancer du poumon, cancer du rectum, cancer du sein, sarcome, sarcome de Kaposi, cancer de la prostate, carcinome du col de l'utérus, cancer laryngé, lymphome, myélome multiple, carcinome à cellules transitionnelles
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	anémie, leucopénie
Fréquent :	thrombocytopénie, neutropénie, leucocytose, polyglobulie, lymphopénie
Peu fréquent :	monocytopénie, érythroblastopénie chronique acquise, agranulocytose, hémolyse, hypercoagulation
Affections du système immunitaire	
Fréquent :	baisse du taux sanguin des immunoglobulines G, baisse du taux sanguin des immunoglobulines M
Peu fréquent :	hypogammaglobulinémie, allergie saisonnière
Affections endocriniennes	
Fréquent :	syndrome cushingoïde
Peu fréquent :	insuffisance surrénale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	hypophosphatémie, hypokaliémie, dyslipidémie, hyperkaliémie, hyperglycémie, hypocalcémie
Fréquent :	prise de poids, diabète sucré, déshydratation, perte de poids, acidose, rétention liquidienne, hypercalcémie, hypoprotéinémie
Peu fréquent :	acidocétose diabétique, pied diabétique, alcalose, diminution de l'appétit, carence en vitamine D
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	insomnie, anxiété
Fréquent :	Dépression
Peu fréquent :	rêves anormaux, troubles de l'humeur, troubles de l'attention -déficit /hyperactivité-, augmentation de la libido
Affections du système nerveux	

Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	tremblements, paresthésies, accident vasculaire cérébral, sensations vertigineuses, syncope, léthargie, neuropathie périphérique
Peu fréquent :	encéphalite, syndrome de Guillain-Barré*, œdème cérébral, augmentation de la pression intracrânienne, encéphalopathie, convulsions, hémiparésie, démyélinisation, paralysie faciale, dysgueusie, troubles cognitifs, troubles de la mémoire, migraine, sensation de brûlure, neuropathie diabétique, syndrome des jambes sans repos
Affections oculaires	
Fréquent :	cataracte, hyperhémie oculaire, troubles de la vision
Peu fréquent :	Rétinite, conjonctivite, inflammation oculaire, kératite, photophobie, œdème de la paupière
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige, douleur auriculaire, acouphènes
Peu fréquent :	Hypoacousie
Affections cardiaques	
Fréquent :	tachycardie, bradycardie, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, angor, hypertrophie ventriculaire gauche
Peu fréquent :	syndrome coronaire aigu, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, valvulopathie aortique, arythmie supraventriculaire
Affections vasculaires	
Très fréquent :	hypertension, hypotension
Fréquent :	choc, infarctus, hématome, lymphocèle, angiopathie, fibrose artérielle
Peu fréquent :	thrombose veineuse, thrombose artérielle, thrombophlébite, sténose artérielle, claudication intermittente, bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	dyspnée, toux
Fréquent :	œdème pulmonaire, sibilances, hypocapnie, orthopnée, épistaxis, douleur oropharyngée
Peu fréquent :	syndrome de détresse respiratoire aigu, hypertension pulmonaire, pneumonie, hémoptysie, bronchopneumopathie, respiration douloureuse, épanchement pleural, syndrome d'apnée du sommeil, dysphonie, formation de cloques oropharyngées
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	diarrhée, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales
Fréquent :	dyspepsie, stomatite aphteuse, hernie abdominale

Peu fréquent :	troubles gastro-intestinaux, pancréatite, ulcère du colon, méléna, ulcère gastroduodénal, hémorragie rectale, obstruction de l'intestin grêle, chéilite, hyperplasie gingivale, douleur d'une glande salivaire, selles décolorées
Affections hépato-biliaires	
Fréquent :	hépatite cytolytique, anomalie des tests de la fonction hépatique*
Peu fréquent :	cholélithiase, kyste hépatique, stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	acné, prurit, alopecie, lésion cutanée, rash, sueurs nocturnes, hyperhidrose
Peu fréquent :	psoriasis, croissance anormale des cheveux, onychoclasie, ulcération du pénis, gonflement du visage, trichorrhexie
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent :	arthralgies, douleurs dorsales, douleurs des extrémités
Fréquent :	myalgie, faiblesse musculaire, douleurs osseuses, gonflement articulaire, discopathie vertébrale, articulation bloquée, spasmes musculaires, ostéoarthrose
Peu fréquent :	troubles du métabolisme osseux, ostéite, ostéolyse, synovite
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent :	protéinurie, élévation de la créatininémie, dysurie, hématurie
Fréquent :	nécrose tubulaire rénale, thrombose de la veine rénale*, sténose de l'artère rénale, glycosurie, hydronéphrose, reflux vésico-urétéral, incontinence urinaire, rétention urinaire, nycturie
Peu fréquent :	thrombose de l'artère rénale, néphrite, néphrosclérose, atrophie tubulaire rénale, cystite hémorragique, fibrose rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	épididymite, priapisme, dysplasie du col utérin, masse du sein, douleur testiculaire, ulcération vulvaire, atrophie vulvo-vaginale, infertilité, œdème du scrotum
Affections congénitales, familiales et génétiques	
Fréquent :	Hydrocèle
Peu fréquent :	Hypophosphatasie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	œdème périphérique, fièvre
Fréquent :	douleur thoracique, fatigue, sensation de malaise, retard de cicatrisation
Peu fréquent :	réaction liée à la perfusion*, irritabilité, fibrose, inflammation, récurrence de la maladie, sensation de chaleur, ulcère
Investigations	

Fréquent :	élévation de la protéine C-réactive, augmentation de la parathormonémie
Peu fréquent :	augmentation des enzymes pancréatiques, augmentation de la troponine, déséquilibre électrolytique, augmentation de l'antigène spécifique prostatique, uricémie augmentée, diminution de la production d'urine, baisse de la glycémie, diminution des lymphocytes CD4
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent :	dysfonctionnement du greffon
Fréquent :	néphropathie chronique d'allogreffe (NCA), hernie cicatricielle
Peu fréquent :	échec de greffe, réaction à la transfusion, déhiscence de plaie, fracture, rupture tendineuse, hypotension liée aux procédures, hypertension liée aux procédures, hématome post-opératoire, douleur liée aux procédures, maux de tête liés aux procédures, contusion

Extension à long terme de l'Etude 1 et de l'Etude 2

Parmi les 1209 patients randomisés et nouvellement transplantés dans les deux études de Phase III (voir rubrique 5.1 du RCP « Propriétés pharmacodynamiques »), 761 patients ont continué de recevoir leur traitement au-delà de la 3ème année pendant une période d'extension allant jusqu'à 4 années supplémentaires conformément au traitement initial qui leur étaient assignés. Aucun nouvel effet indésirable ou augmentation de l'incidence des effets indésirables (listés ci-dessus depuis la période initiale de 3 ans) n'a été observé au cours des 4 années de l'extension à long terme en ouvert, comparativement aux résultats initiaux à 3 ans.

Études de conversion 1 et 2

Dans les deux études de conversion, le profil de tolérance global du bélatacept était cohérent avec le profil de tolérance connu au sein de la population clinique existante, issue des essais cliniques chez les patients nouvellement transplantés présentées dans le tableau ci-dessus. »

« 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conversion d'un traitement d'entretien incluant un ICN

Chez les patients cliniquement stables recevant un traitement d'entretien incluant un ICN, la conversion à un traitement incluant du bélatacept peut, dans un premier temps, accroître le risque de rejet aigu. Une surveillance plus étroite du rejet aigu est recommandée pendant au moins 6 mois après la conversion au bélatacept, conformément à la pratique locale. Il n'y a pas de données sur la conversion chez les patients considérés comme présentant un risque immunologique plus élevé car ceux-ci, car les études de conversion excluaient les patients qui, d'après les critères définis dans le protocole, étaient réputés à risque immunologique plus élevé, selon leurs antécédents de rejet (voir rubrique 5.1). Après la conversion au bélatacept, ces patients peuvent, dans un premier temps, courir un risque accru de rejet aigu par rapport à ceux qui ont été réellement inclus dans ces études. Chez les patients à haut risque immunologique, la conversion ne doit être envisagée que si les éventuels bénéfices attendus sont supérieurs aux risques ».

9.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité NULOJIX (bélatacept) 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale **en conversion d'un traitement d'entretien incluant un inhibiteur de la calcineurine (ICN)**.

Cette demande repose principalement sur 2 **études descriptives** ayant inclus des patients transplantés rénaux depuis 6 à 36 mois et sous traitement immunosuppresseur d'entretien incluant un ICN :

- une étude (IM 103 010) de phase II, multicentrique, contrôlée, en ouvert, randomisée, réalisée chez 143 patients, dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet sur la variation du débit de filtration glomérulaire calculé (DFGc) de la conversion au bélatacept par rapport à la poursuite d'un traitement par ICN à 12 mois de la randomisation ;
- une étude (IM 103 116) de phase IIIb, considérée comme l'étude pivot, multicentrique, contrôlée, en ouvert, randomisée, réalisée chez 446 patients transplantés rénaux en phase d'entretien dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet sur la survie des patients et du greffon de la conversion au bélatacept par rapport à la poursuite d'un traitement ICN à 24 mois après la randomisation ;

Aucun test statistique en vue de faire des comparaisons entre les 2 groupes n'était prévu dans ces études.

A noter que NULOJIX (bélatacept) est indiqué et pris en charge depuis 2011 dans le cadre de la prévention du rejet du greffon rénal chez les adultes **nouvellement transplantés**.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude (IM 103 010) de phase II :

Au total, 173 patients ont été randomisés dans l'étude (84 patients dans le groupe bélatacept et 89 patients dans le groupe ICN) et la majorité (> 95%) a complété les 12 mois de l'étude.

Pour être inclus, les patients devaient avoir un DFGc ≥ 35 et ≤ 75 ml/min/1,73 m² et ne pas être considérés à risque immunologique plus élevé. Les patients pouvaient avoir un statut EBV + ou EBV.

A l'inclusion 44% recevaient de la ciclosporine et 56% du tacrolimus. Les pourcentages de patients recevant des corticoïdes au cours de l'étude étaient de 87% dans le groupe bélatacept et 78% dans le groupe ICN. La majorité des patients recevait également du MMF (> 90%), et un nombre limité de patients a reçu le MPA en Europe (13 patients dans le groupe bélatacept et 6 dans le groupe ICN).

Au terme des 12 mois de l'étude, les valeurs moyennes du DFGc (critère de jugement principal) ont été de 60,5 ml/min/1,73m² [+/-16,2] dans le groupe bélatacept et de 56,5 ml/min/1,73m² [+/-14,4] dans le groupe ICN, avec une variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de +7,0 [+/-12,0] et +2,1 [+/-10,3] mL/min/1,73 m² respectivement.

A 12 mois, il a également été observé (critères secondaires) :

- que l'ensemble des 84 patients (100%) du groupe de conversion au bélatacept et 98,9% (n=88/89) des patients dans le groupe de poursuite de l'ICN étaient en vie avec un greffon fonctionnel (1 décès avec greffon fonctionnel dans le groupe ICN) ;
- des cas de rejets aigus confirmés par biopsie rapportés chez 7,1 % (n=6/84) des patients du groupe de conversion au bélatacept, mais chez aucun des patients dans le groupe de poursuite de l'ICN. Tous ces rejets sont survenus au cours des 6 premiers mois de l'étude. Selon la classification de Banff, aucun n'était de grade III (sévère), 4 étaient de grade II (modéré) et 2 de grade I (léger).

Entre l'inclusion et 12 mois, un patient a développé des anticorps spécifiques du donneur (DSA) dans le groupe ICN, aucun dans le groupe bélatacept.

L'étude (IM103116) de phase IIIb :

Au total, 446 patients ont été randomisés dans cette étude (223 patients dans chaque groupe de traitement) et 85,4% ont complété les 24 mois de l'étude.

Pour être inclus, les patients devaient avoir un DFGc ≥ 30 et ≤ 75 ml/min/1,73 m², un statut EBV + et ne pas être considérés à risque immunologique plus élevé.

A 24 mois, la proportion de patients en vie avec un greffon fonctionnel (critère principal) a été de 98,2% (n=219/223) dans le groupe bélatacept et de 97,3% (n=217/223) dans le groupe ICN. Quatre décès ont été rapportés dans chacun des deux groupes. Aucune perte du greffon n'a été rapportée dans le groupe bélatacept versus 2 dans le groupe ICN.

A 24 mois, les DFGc moyens étaient de 56,5 ml/min/1,73m² dans le groupe bélatacept versus 49,3 ml/min/1,73m² dans le groupe ICN et la variation absolue moyenne par rapport à l'inclusion (critère secondaire) de +6,2 (IC_{95%} : [4,7 ; 7,7]) ml/min/1,73m² pour le groupe bélatacept versus -1,0 (IC_{95%} : [-2,6 ; 0,5]) pour le groupe ICN.

A 24 mois, un rejet aigu prouvé par biopsie a été rapporté par 8,1% (n=18/223) des patients du groupe bélatacept contre 2,7% (n=6/223) des patients du groupe ICN, soit une différence moyenne ajustée de +5,2% (IC_{95,1%} [1,0 ; 9,5]) en défaveur du groupe bélatacept. Les rejets ont été globalement plus sévères dans le groupe bélatacept que dans le groupe ICN, avec notamment, selon la classification de Banff, 4 de grade III (sévère) versus 1 et 13 de grade II (modéré) versus 1. La majorité des cas rapportés dans le groupe de conversion au bélatacept est survenue au cours des 6 premiers mois.

A 24 mois, le pourcentage de patients ayant développé de novo des anticorps spécifiques contre le donneur (DSA) était de 1,0% (n=2/207 patients) dans le groupe converti vers bélatacept et de 7,0% (n=14/199 patients), dont 6,0% (n=12/219) de classe II, dans le groupe ayant poursuivi l'ICN.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au travers du questionnaire générique SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36), du questionnaire MTSOSD-59R (Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale) évaluant les symptômes et du questionnaire TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication v2) évaluant la satisfaction du patient pour le traitement. S'agissant de critères de jugement secondaires exploratoires (données descriptives) et d'études en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses.

→ Tolérance

Le profil de tolérance de NULOJIX (bélatacept) observé dans les études de conversion a été similaire à celui déjà connu chez les patients nouvellement transplantés.

Dans les 2 études cliniques, la majorité des patients des 2 groupes ont présenté au moins un EI (> 90%). Tous les EI signalés chez au moins 5 % des patients du groupe bélatacept dans l'une ou l'autre des études sont déjà mentionnés dans le RCP du bélatacept.

Les EI graves ont été légèrement plus fréquents dans le groupe bélatacept (48% pour le groupe bélatacept versus 43% pour le groupe ICN dans l'étude IM103010 ; 46% versus 44% dans l'étude IM103116) et avec un profil d'EI en cohérence avec celui déjà connu issu des études chez les patients nouvellement transplantés.

Parmi les EI d'intérêts, déjà mentionnés comme effets indésirables dans le RCP :

- Un cas de syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SPLT) a été rapporté dans le groupe bélatacept.
- L'incidence des infections graves a été globalement similaire entre les 2 groupes de traitement (taux d'exposition ajusté : 9,02/100 PA pour le groupe bélatacept et 9,58 /100 PA pour le groupe ICN dans l'étude IM103010 ; 10,2/100 PA versus 12,2/100 PA dans l'étude IM103116). Les infections les plus fréquemment rapportées ont été l'infection urinaire (3,2 %) et l'urosepsis (2,7 %) dans le groupe bélatacept, et l'infection urinaire et la pneumonie (3,2 % chacune) dans le groupe ICN.
- Les réactions liées à la perfusion de bélatacept ont été rapportées par près de 20% des patients dans l'étude IM103010 et 6% dans l'étude IM103016. Aucun cas n'a été considéré comme grave.

Dans l'étude IM103116, le taux d'interruption de traitement en raison d'un EI a été plus élevé dans le groupe bélatacept, tant pour les EIG (2,5 vs 1,5) que pour l'ensemble des EI (3,0 vs 2,0). La différence était principalement attribuable au rejet de greffe : 9 des 12 patients ayant interrompu le traitement en raison d'EI dans le groupe bélatacept, aucun des 7 patients dans le groupe ICN.

A noter que le PGR de NULOJIX (bélatacept) ne mentionne à ce jour plus de risque important identifié ou potentiel. La grossesse et l'allaitement restent des informations manquantes qui font l'objet d'activités de pharmacovigilance de routine et de mesure de minimisation du risque.

→ Discussion

Le bélatacept est déjà autorisé depuis 2011 et disponible en France pour la prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale « de novo », c'est-à-dire en association immédiate à la transplantation rénale, en substitution d'un ICN dans une trithérapie immunosuppressive. L'extension d'AMM validant son utilisation en conversion d'un traitement incluant un ICN au moins 6 mois après la transplantation a été octroyée par l'EMA en 2021 et fait l'objet de la présente demande d'inscription.

La portée des résultats des deux études cliniques sur lesquelles repose cette demande d'inscription est essentiellement limitée par leur faible niveau de preuve, du fait que ces études, bien que randomisées, soient **des études purement descriptives**, sans aucun test statistique prévu à priori et mené afin de comparer les 2 groupes de traitement. Lors des discussions pour l'octroi de l'AMM, l'absence de tests statistiques formels dans les études de conversion a néanmoins été jugée acceptable par le CHMP qui a considéré que la nouvelle population visée était similaire à celle déjà approuvée, sauf à avoir reçu des ICN depuis la transplantation, et que par conséquent l'extension d'indication était dans une large mesure soutenue par les données existantes chez les patients nouvellement transplantés¹⁶.

Les données de ces 2 études suggèrent un bénéfice de la conversion au bélatacept par rapport à la poursuite de l'ICN sur le principal paramètre à surveiller après la transplantation rénale, à savoir la fonction rénale. La survie du greffon et celle du patient à 24 mois sont apparues similaires dans les 2 groupes, avec néanmoins une incidence plus élevée de rejets aigus, essentiellement cellulaires, dans les groupes en conversion. Compte tenu des limites méthodologiques de ces études, **aucune conclusion formelle ne peut néanmoins être faite quant à l'efficacité relative de ces 2 stratégies. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans les études ayant évalué le bélatacept versus ciclosporine chez les patients nouvellement transplantés, traités dès la transplantation.** Pour

¹⁶ CHMP. EPAR de NULOJIX du 22 avril 2021. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nulojix-h-c-002098-ii-0070-epar-assessment-report_en.pdf

rappel (avis du 9 novembre 2016¹⁷), les données disponibles (études de comparaisons directes BENEFIT et BENEFIT-EXT et méta-analyses de Masson et Goring) avaient montré que la fonction rénale semblait améliorée avec le belatacept par rapport à la ciclosporine mais il n'avait pas pu être démontré de manière robuste de différence versus tacrolimus. Ces résultats étaient également observés au dépend d'une augmentation du risque de rejet aigu sous belatacept par rapport à la ciclosporine et au tacrolimus. Aucune différence significative n'avait été observée entre ces traitements en termes de perte de greffon, et les résultats étaient contradictoires en termes de décès.

Le profil de tolérance global du belatacept observé dans ces études en conversion est également apparu cohérent avec celui déjà connu chez les patients nouvellement transplantés. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

Une autre réserve sur les données disponibles repose sur la population incluse dans les études :

- On peut regretter que les critères de sélection n'aient pas ciblé plus spécifiquement des populations susceptibles de bénéficier d'une conversion au belatacept, en particulier les patients présentant une toxicité rénale sous ICN ou plus globalement intolérants aux ICN. Les critères de sélection sur la fonction rénale étaient assez larges, excluant uniquement les patients avec une DFGc <30 ou 35 et >75 mL/min/1,73m². Ces études ne permettent donc pas d'identifier avec certitude les populations de patients pouvant tirer un bénéfice particulier d'une conversion au belatacept.
- L'intérêt d'une conversion au belatacept chez les patients ayant des antécédents de rejets aigus et considérés à risque immunologique élevé n'a pas été évalué, conduisant à introduire une mise en garde dans le RCP : « **Il n'y a pas de données sur la conversion chez les patients considérés comme présentant un risque immunologique plus élevé car les études de conversion excluaient les patients qui, d'après les critères définis dans le protocole, étaient réputés à risque immunologique plus élevé en lien avec leurs antécédents de rejet. Après la conversion au belatacept, ces patients peuvent, dans un premier temps, courir un risque accru de rejet aigu par rapport à ceux qui ont été réellement inclus dans ces études. Chez les patients à haut risque immunologique, la conversion ne doit être envisagée que si les éventuels bénéfices attendus sont supérieurs aux risques.** »

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité (moindre toxicité rénale) au dépend d'une augmentation du risque de rejet aigu chez les patients en conversion d'un traitement incluant un ICN en comparaison à la poursuite du traitement par ICN. Néanmoins, la faiblesse méthodologique des études ne permet aucune conclusion robuste quant aux bénéfices attendus qui restent sources d'incertitudes.

En conséquence, NULOJIX (belatacept) apporte une réponse supplémentaire partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la transparence de NULOJIX du 9 novembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15121_NULOJIX_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15121.pdf

9.5 Programme d'études

9.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT04877288	Etude de phase III, comparative, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles. L'objectif principal est d'évaluer les bénéfices et les risques d'une conversion à partir d'un ICN vers une immunosuppression à base de bélatacept dans la prévention du rejet de greffe rénale chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.	02/12/2027*

*date prévue pour laquelle le dernier patient devrait être examiné pour collecter les données du critère de jugement principal (source : clinical trial.gov)

10. Place dans la stratégie thérapeutique^{4,5,6,7,8}

La greffe rénale nécessite un traitement anti-rejet immunosuppresseur à vie.

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, présensibilisation) et du donneur (greffon limite, compatibilité avec le receveur...).

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 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 (basiliximab ou daclizumab),
- une phase d'entretien reposant sur 5 classes thérapeutiques, souvent associées :
 - les corticoïdes ;
 - les anticalcineurines : ciclosporine et, de préférence, tacrolimus ;
 - les antimétaboliques : azathioprine, mycophénolate mofétil et acide mycophénolique ;
 - les inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus ;
 - l'inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T : bélatacept.

La phase d'entretien de l'immunosuppression associe le plus souvent deux ou trois médicaments immunosuppresseurs, qui peuvent être modifiés selon la situation clinique. **Le protocole le plus souvent utilisé associe un anticalcineurine (de préférence le tacrolimus) 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.

D'après les recommandations de l'European Association of Urology de 2021, lorsqu'un arrêt de l'anticalcineurine en cours est jugé nécessaire par le praticien, différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées pour la conversion, selon la situation clinique justifiant l'arrêt : autre anticalcineurine, inhibiteurs de mTOR, antimétaboliques ou bélatacept.

NULOJIX (bélatacept) est le seul immunosuppresseur mis à disposition sous forme de solution à diluer pour perfusion intraveineuse (perfusion mensuelle). Selon les recommandations européennes, le bélatacept peut être utilisé dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur chez les patients à faible risque immunologique, dont la sérologie du virus Epstein-Barr est positive.

Place de NULOJIX (bélatacept) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu des résultats observés dans les études IM103010 et IM103016, bien que de faible qualité méthodologique, la Commission considère que NULOJIX (bélatacept), en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est une option de 1^{ère} intention dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux en conversion d'un traitement d'entretien par ICN au moins 6 mois après la transplantation.

En l'absence de donnée comparative, la place de NULOJIX (bélatacept) par rapport aux autres options thérapeutiques pouvant être envisagées pour la conversion d'un ICN, conformément aux dernières recommandations européennes, ne peut être déterminée.

Compte tenu des données suggérant une moindre toxicité rénale chez les patients convertis au bélatacept en comparaison aux patients poursuivant l'ICN, déjà observée dans les études chez les patients transplantés de novo traités par bélatacept en comparaison à la ciclosporine, NULOJIX (bélatacept) pourrait présenter un intérêt particulier chez les patients présentant une néphrotoxicité.

Un risque plus élevé de rejet aigu a également été observé après conversion au bélatacept, notamment en début de traitement, en notant que les patients à haut risque immunologique étaient exclus des études. Conformément au RCP, la Commission souligne qu'une surveillance plus fréquente du rejet aigu est donc recommandée pendant au moins 6 mois après la conversion au bélatacept, et que la conversion chez les patients à haut risque immunologique ne doit être envisagée que si les éventuels bénéfices attendus sont considérés supérieurs aux risques.

Pour rappel, le bélatacept est contre-indiqué chez les patients transplantés séronégatifs ou de statut sérologique inconnu pour le virus Epstein-Barr (EBV) compte tenu du risque de développer un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT).

11. Conclusions de la Commission

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

11.1 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.
- ➔ La spécialité NULOJIX (bélatacept) entre dans le cadre d'un traitement préventif associant d'autres immunosuppresseurs.
- ➔ En conversion à partir d'un traitement incluant un inhibiteur de la calcineurine (ICN) au moins 6 mois après la transplantation, son rapport efficacité/effets indésirables **chez les patients EBV+** et dans le cadre d'une association est important.
- ➔ Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux en conversion d'un traitement d'entretien par ICN au moins 6 mois après la transplantation.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la ciclosporine et le tacrolimus.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du rejet de la greffe rénale et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients justifiant d'une conversion d'un ICN,
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié et notamment :
 - l'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité en termes de préservation de la fonction rénale, bien que la qualité méthodologique de la démonstration soit très faible et ne permette aucune conclusion robuste à ce jour, et d'augmentation du risque de rejet aigu,
 - l'absence de démonstration d'impact supplémentaire sur la qualité de vie.

NULOJIX (bélatcept) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NULOJIX (bélatcept) est IMPORTANT dans la prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux en conversion à partir d'un traitement incluant un ICN au moins 6 mois après la transplantation.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

11.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des études disponibles ayant évalué l'intérêt d'une conversion d'un ICN au bélatcept versus la poursuite d'un ICN, de faible qualité méthodologique s'agissant d'études uniquement descriptives sans comparaisons statistiques entre les groupes prévues au protocole, ne permettant aucune conclusion formelle quant à l'efficacité relative de ces 2 stratégies,
- des résultats observés dans ces études, qui suggèrent notamment une amélioration de la fonction rénale suite à la conversion, mais l'absence de bénéfice en termes de survie de patient et du greffon et un risque accru de rejets aigus du greffon,
- de l'absence de comparaison versus les autres options thérapeutiques pouvant être envisagées pour la conversion d'un ICN conformément aux dernières recommandations européennes, en particulier les inhibiteurs de m-TOR,

la Commission de la transparence considère que NULOJIX (bélatcept) **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la prévention du rejet du greffon recevant une transplantation rénale dans le cadre d'une conversion d'un ICN.

11.3 Population cible

La population cible de NULOJIX (bélatcept) est représentée par les patients adultes transplantés rénaux depuis au moins 6 mois sous traitement d'entretien incluant un ICN et pour lesquels une conversion vers le bélatcept est envisagée.

Selon les données de l'Agence de la Biomédecine¹⁸, 42 068 personnes étaient porteuses d'un greffon fonctionnel en France au 31/12/2020. Selon cette agence, la population EBV négatifs serait de l'ordre de 10%¹⁹, soit environ 37 900 patients EBV+ éligibles à un traitement par bélatacept conformément à son AMM. D'après une étude publiée par l'Agence de Biomédecine²⁰, environ 90% des personnes adultes porteuses d'un greffon fonctionnel depuis plus d'un an recevaient un traitement par anticalcineurine en France en 2007.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer la part des patients recevant un traitement d'entretien par ICN pouvant justifier d'une conversion vers bélatacept.

Au total, la population cible de NULOJIX (bélatacept) en conversion d'un traitement d'entretien incluant un ICN peut être estimée au maximum à 34 000 patients. En pratique le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement sera vraisemblablement plus restreint mais nous ne disposons pas de données robustes permettant d'estimer cette population de façon précise. Selon avis d'expert, un tiers de ces patients seraient susceptibles de recevoir du bélatacept dans le cadre d'une conversion aux ICN.

12. Autres Recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁸ Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe rein 2020. Agence de la Biomédecine.

¹⁹ Argumentaire HAS - Nov 2015 "Examens biologiques de recherche du virus Epstein-Barr dans le cadre d'un Syndrome Lymphoprolifératif Post Transplantation"

²⁰ Rapport QUALITE DE VIE – REIN Volet Greffe 2007. Surveillance de la qualité de vie des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. Agence de la Biomédecine.

13. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 9 septembre 2021. Date d'examen et d'adoption : 21 septembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	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)
Demandeur	BRISTOL-MYERS SQUIBB
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 juin 2011 Date des rectificatifs et teneur (variation II/0070/Extension d'indication) : 1 ^{er} juin 2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) avec une première administration en milieu hospitalier
Code ATC	L04AA28

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

14. Annexe

Ci-dessous les études identifiées dans la revue de la littérature mentionnée dans la partie : « Analyse des données disponibles » :

- Reynolds BC, Talbot D, Baines L, Brown A. Use of belatacept to maintain adequate early immunosuppression in calcineurin-mediated microangiopathic hemolysis post-renal transplant. *Pediatr Transplant*. 2014; 18(5):e140-5.
- Belliere J, Guilbeau-Frugier C, Del Bello A, et al. Beneficial effect of conversion to belatacept in kidney-transplant patients with a low glomerular-filtration rate. *Case Reports in Transplantation*. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/190516>
- Ulloa CE, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to belatacept in HLA-sensitized kidney transplant recipients with low-level donor-specific antibodies. *Transplantation*. 2019; 103(10):2150-2156.
- Malvezzi P, Fischman C, Rigault G, et al. Switching renal transplant recipients to belatacept therapy: results of a real-life gradual conversion protocol. *Transpl Immunol*. 2019; 56:101207
- Wojciechowski D, Chandran S, and Vincenti F. Early post-transplant conversion from tacrolimus to belatacept for prolonged delayed graft function improves renal function in kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 2017; 31(5): e12930.
- Koppula S, Yost SE, Sussman A, Bracamonte ER, Kaplan B. Successful conversion to belatacept after thrombotic microangiopathy in kidney transplant patients. *Clin Transplant*. 2013;27(4):591-7.
- Paz M, Roberti J, Mos F, Cicora F. Conversion to belatacept-based immunosuppression therapy in renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2014;46 (9):2987-90.
- Tatapudi VS, Lonze BE, Wu M, Montgomery RA. Early conversion from tacrolimus to belatacept in a highly sensitized renal allograft recipient with calcineurin inhibitor-induced de novo post-transplant hemolytic uremic syndrome. *Case Rep Nephrol Dial*. 2018;8(1):10-19.
- Ebcioğlu Z, Liu C, Shapiro R, et al. Belatacept conversion in an HIVpositive kidney transplant recipient with prolonged delayed graft function. *Am J Transplant*. 2016;16(11):3278-3281.
- Elhamahmi DA, Heilman RL, Smith B, et al. Early conversion to belatacept in kidney transplant recipients with low glomerular filtration rate. *Transplantation*. 2018;102(3):478-483.
- Nair V, Liriano-Ward L, Kent R, et al. Early conversion to belatacept after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(5). <https://doi.org/10.1111/ctr.12951>
- Gupta G, Regmi A, Kumar D, et al. Safe conversion from tacrolimus to belatacept in high immunologic risk kidney transplant recipients with allograft dysfunction. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2726-31.
- Snyder HS, Duhart BT, Krauss AG, Rao V. Belatacept conversion in African American kidney transplant recipients with severe renal dysfunction. *SAGE Open Med Case Rep*. 2016;4:2050313X16674865.
- Perez-Saez MJ, Yu B, Uffing A, et al. Conversion from tacrolimus to belatacept improves renal function in kidney transplant patients with chronic vascular lesions in allograft biopsy. *Clin Kidney J*. 2019;12(4):586-591.
- Sethi S, Najjar R, Peng A, et al. Outcomes of conversion from calcineurin inhibitor to belatacept-based immunosuppression in HLA sensitized kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2019. doi: 10.1097/TP.0000000000002976.
- Santeusano AD, Bhansali A, Weinberg A, et al. Conversion to belatacept within 1-year of renal transplantation in a diverse cohort including patients with donor-specific antibodies. *Clinical Transplantation*. 2020;00:e13823.
- Bertrand D, Chavarot N, Gatault P, et al. Opportunistic infections after conversion to belatacept in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:336-345.
- Gupta S, Rosales I, Wojciechowski D. Pilot Analysis of Late Conversion to Belatacept in Kidney Transplant Recipients for Biopsy- Proven Chronic Tacrolimus Toxicity. *J Transplant*. 2018: 1968029.
- Schulte K, Vollmer C, Klasen V, et al. Late conversion from tacrolimus to a belatacept-based immunosuppression regime in kidney transplant recipients improves renal function, acid-base derangement and mineralbone metabolism. *J Nephrol*. 2017;30:607-615.