

Rueil-Malmaison le 20 mars 2013

Lettre aux professionnels de santé

Information importante de pharmacovigilance :

Risque accru de rejets aigus de greffe avec Nulojix (belatacept) lié à une décroissance rapide des doses de corticoïdes, chez les patients à haut risque immunologique de rejet aigu.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Bristol-Myers Squibb, en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), souhaite vous communiquer des informations importantes de pharmacovigilance.

Résumé

- **Une augmentation du taux de rejets aigus de greffe rénale a été rapportée, avec Nulojix (bélatacept) depuis sa commercialisation en cas de diminution rapide des doses de corticoïdes, chez les patients à haut risque immunologique de rejet aigu.**
- **La décroissance des doses de corticoïdes doit être mise en place avec précaution, en particulier chez les patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA (*Antigène des Leucocytes Humains*)**
- **Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est mis à jour avec :**
 - **une mise en garde concernant la décroissance rapide des doses de corticoïdes chez les patients à haut risque immunologique et**
 - **une information sur les doses de corticoïdes utilisées et les caractéristiques des populations incluses dans les études cliniques ayant soutenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Nulojix.**

Information supplémentaire relative à la tolérance

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.

Après sa commercialisation en 2011, Nulojix, utilisé de façon concomitante au basiliximab en induction, au mycophénolate mofétil (MMF) et à une diminution des doses de corticoïdes à 5 mg/jour dès la 6^{ème} semaine post-transplantation, a été associé à une augmentation de la fréquence des rejets aigus, en particulier de Grade III. Ces derniers sont survenus chez des patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA. Cette décroissance de doses de corticoïdes était **plus rapide** que celle utilisée dans les études cliniques ayant soutenu l'AMM de Nulojix.

Le RCP de Nulojix est mis à jour avec une mise en garde concernant le risque de rejet aigu de greffe lors d'une décroissance rapide des doses de corticoïdes. Une information sera également ajoutée sur les doses de corticoïdes utilisées et les caractéristiques des populations incluses lors des études cliniques de l'AMM de Nulojix.

Information sur le schéma de décroissance des corticoïdes dans les études cliniques avec Nulojix

La tolérance et l'efficacité du bélatcept, administré dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur suite à une transplantation rénale, ont été évaluées dans 2 études de Phase III multicentriques et contrôlées (Etude 1 et 2). Ces 2 études ont permis d'évaluer deux schémas posologiques différents du bélatcept (l'un plus intensif [MI = more intensive] et l'autre moins intensif [LI = less intensive]) versus ciclosporine, chacun en association au basiliximab, au MMF et aux corticoïdes. Nulojix® doit être administré selon le schéma posologique LI (voir rubrique 5.1 du RCP).

Dans ces deux études, **les doses de corticoïdes ont été diminuées progressivement pendant les 6 premiers mois** suivant la transplantation.

- Dans l'Etude 1 (n=666 patients), les doses médianes de corticoïdes administrées avec le schéma posologique recommandé de Nulojix (LI) étaient de 20 mg, 12 mg et 10 mg aux mois 1, 3 et 6, respectivement.
- Dans l'Etude 2 (n=543 patients), les doses médianes de corticoïdes administrées avec le schéma posologique recommandé de Nulojix (LI) étaient de 21 mg, 13 mg et 10 mg aux mois 1, 3 et 6, respectivement.

L'Etude 1 a exclu les patients bénéficiant d'une première transplantation dont le PRA (Panel Reactive Antibodies) était $\geq 50\%$, les patients bénéficiant d'une retransplantation dont le PRA était $\geq 30\%$, les patients dont la perte du précédent greffon était due à un rejet aigu, et en cas de résultat positif du test de cross-match par technique de lymphocytotoxicité.

L'Etude 2 a exclu les patients transplantés avec un PRA $\geq 30\%$, les patients retransplantés, et en cas de résultat positif du test de cross-match par technique de lymphocytotoxicité.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) et dans les premières pages du Dictionnaire Vidal).

Information médicale

Si vous avez des questions ou pour toute information complémentaire, vous avez la possibilité de contacter notre Service d'Information Médicale au numéro Azur* :

0 810 410 500* (ou 01 58 83 84 96) ou infomed@bms.com/

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Frédéric Bassi
Pharmacien Responsable
Section B n° 102286

Mitra Boolell
Directeur Médical Executif France

* prix d'une communication locale