



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 juillet 2008

RAPAMUNE 1 mg, comprimé enrobé B/30 : 359 530-1
RAPAMUNE 2 mg, comprimé enrobé B/30 : 361 568-2
RAPAMUNE 1 mg/ml, solution buvable flacon 60 ml : 356 884-7

Laboratoire WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

Sirolimus

Liste I

Code ATC : L04AA10

Médicament soumis à prescription hospitalière de 6 mois

Dates des AMM :

RAPAMUNE 1 mg, comprimé enrobé – 12 avril 2002

RAPAMUNE 2 mg, comprimé enrobé – 10 janvier 2003

RAPAMUNE 1 mg/ml, solution buvable – 13 mars 2001

Motif de la demande : nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Sirolimus

1.2. Indication

« RAPAMUNE est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. Il est recommandé d'initier le traitement par RAPAMUNE en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. RAPAMUNE peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement. »

1.3. Posologie (cf. RCP)

Instauration du traitement (pendant les 2 à 3 mois après la transplantation) : le schéma posologique usuel consiste en une dose de charge de 6 mg de RAPAMUNE par voie orale, administrée dès que possible après la transplantation, suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour. La posologie de RAPAMUNE doit ensuite être adaptée individuellement afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 4 et 12 ng/ml (dosage chromatographique). Le traitement par RAPAMUNE doit être optimisé par diminution progressive de la posologie des stéroïdes et de la ciclosporine microémulsion. Les concentrations résiduelles limites conseillées de ciclosporine durant les 2 à 3 premiers mois après la transplantation sont de 150-400 ng/ml (dosage monoclonal ou méthode équivalente).

Traitement d'entretien : la ciclosporine doit être progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines et la posologie de RAPAMUNE doit être ajustée afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 12 et 20 ng/ml (dosage chromatographique). RAPAMUNE doit être associé à des corticoïdes. Chez les patients pour lesquels l'arrêt de la ciclosporine est un échec ou ne peut être envisagé, l'association de ciclosporine et de RAPAMUNE ne doit pas être poursuivie au-delà de 3 mois après la transplantation. Chez ces patients, RAPAMUNE doit être arrêté et un autre protocole immunosuppresseur doit être instauré quand cela est cliniquement nécessaire.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Immunosuppresseurs utilisés en association :

Anticalcineurines :

SANDIMMUN* (ciclosporine) – NEORAL* (ciclosporine micro émulsion)
PROGRAF*, ADVAGRAF* (tacrolimus)

Inhibiteurs de mTOR :

CERTICAN* (evérolimus)

Antimétaboliques :

IMUREL* (azathioprine)
CELLCEPT* (mycophénolate mofétil)
MYFORTIC (acide mycophénolique sous forme de sel de sodium)

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

ZENAPAX (daclizumab)
SIMULECT (basiliximab)
ORTHOCLONE OKT3* (muromonab)
LYMPHOLOBULINE* (immunoglobulines de cheval anti-thymocytes humains)
THYMOGLOBULINE* (immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains)

Corticoïdes à fortes doses

3 RAPPEL DES PRECEDENTS AVIS DE LA COMMISSION

3.1. Avis de la Commission du 28 novembre 2001

RAPAMUNE 1 mg/ml, RAPAMUNE 1 mg/1 ml, RAPAMUNE 2 mg/2 ml,

- Service médical rendu

Les traitements immunosuppresseurs associés aux greffes d'organes sont administrés dans des situations cliniques présentant un caractère de gravité. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif associant d'autres immunosuppresseurs. Le rapport efficacité/effets indésirables dans le cadre d'une association est important. Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses. Le service médical rendu par ces spécialités est important.

* indications plus larges que la greffe rénale

- Amélioration du service médical rendu

En traitement préventif d'induction, la trithérapie associant sirolimus, ciclosporine et corticoïdes est plus efficace que le traitement comparateur incluant l'azathioprine sans atteinte majeure de la fonction rénale pendant une durée limitée de 3 mois chez les patients présentant un risque immunologique faible à modéré.

Il faut souligner que les comparateurs utilisés dans les essais cliniques ne sont pas considérés comme les plus efficaces en terme d'incidence de rejet.

En traitement préventif d'entretien, la bithérapie Rapamune - corticostéroïdes (après diminution progressive et interruption de la prise de ciclosporine) a une efficacité comparable à la trithérapie Rapamune – corticostéroïdes- ciclosporine tout en préservant davantage la fonction rénale chez les patients présentant un risque immunologique faible à modéré et une fonction rénale permettant l'arrêt progressif de la ciclosporine en traitement d'entretien.

En conséquence, dans le cadre de la population limitée en terme de risque immunologique, RAPAMUNE:

- enrichit l'arsenal thérapeutique des immunosuppresseurs
- représente en l'état actuel des données, un médicament efficace avec moins d'effets néphrotoxiques que la ciclosporine dans le cadre du traitement préventif d'entretien pour les patients chez qui l'arrêt de la ciclosporine est possible.

En conséquence, il représente comme les autres immunosuppresseurs un apport thérapeutique important dans la stratégie thérapeutique.

En revanche, compte tenu :

- de l'absence d'études comparatives par rapport à des associations actuellement utilisées (en particulier CELLCEPT- PROGRAF) en traitement préventif d'induction
- du faible recul notamment au regard d'éventuelles complications cardiovasculaires liées à une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques dans les groupes RAPAMUNE, sa place est actuellement difficile à préciser par rapport aux autres immunosuppresseurs. En l'état actuel des données, la Commission ne peut attribuer de niveau d'amélioration du service médical rendu.

3.2. Avis de la Commission du 6 juillet 2005

RAPAMUNE 1 mg, RAPAMUNE 2 mg, RAPAMUNE 1 mg/ml

- Service médical rendu

Les traitements immunosuppresseurs associés aux greffes d'organes sont administrés dans des situations cliniques présentant un caractère de gravité.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif associant d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. Le rapport efficacité/effets indésirables dans le cadre d'une association est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Intérêt de santé publique : le poids de santé publique induit par le rejet de greffe rénale est modéré. La prévention du rejet représente un besoin thérapeutique important. En permettant de diminuer les doses de ciclosporine (et de les arrêter), RAPAMUNE devrait notamment diminuer les effets indésirables rénaux dans le cadre du traitement préventif d'entretien. L'impact attendu en termes de morbi-mortalité est faible. En conséquence il y a un intérêt de santé publique attendu pour la spécialité RAPAMUNE. Cet intérêt est faible. Le service médical rendu par ces spécialités est important.

- Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude comparative et au vu de son niveau d'efficacité, la Commission estime que RAPAMUNE (sirolimus) ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité CERTICAN (évérolimus) chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré dans le traitement préventif en transplantation rénale. Elle rappelle et confirme que RAPAMUNE (sirolimus) en association aux corticoïdes est un médicament efficace avec moins d'effets néphrotoxiques qu'en association à la ciclosporine et aux corticoïdes dans le traitement préventif d'entretien chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré et chez qui l'arrêt de la ciclosporine est possible.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Efficacité

A la demande de l'EMA, l'étude 310 a été poursuivie (amendement au protocole), les données à 5 ans sont présentées.

4.1.1 Rappel des principales données de l'étude pivot 310 selon les avis de la Commission de la transparence des 28 novembre 2001, 21 mai 2003 et 6 juillet 2005 (extraits)

Objectif de l'étude : évaluer l'équivalence en terme de survie du greffon entre 2 protocoles d'immunosuppression administrés en traitement d'entretien : corticostéroïdes + sirolimus + ciclosporine A à doses réduites *versus* corticostéroïdes + sirolimus sans ciclosporine.

Méthodologie : il s'agit d'une étude randomisée ouverte ; 525 patients ont été inclus après un traitement de 3 mois associant sirolimus + ciclosporine + corticoïdes et répartis en 2 groupes de 215 patients :

Groupe A = prolongation du traitement (trithérapie : sirolimus + ciclosporine + corticoïdes) : posologies de ciclosporine réduites pour obtenir une concentration sérique de 75-200 ng/mL et sirolimus 2 mg/j pour obtenir une concentration sérique > 5 ng/mL.

Groupe B = arrêt progressif de la ciclosporine dans les 4 à 6 semaines : posologie de sirolimus augmentée pour obtenir la concentration recommandée dans le RCP.

Dans l'analyse, les patients ont été comparés en fonction de leur groupe de randomisation initial, sans tenir compte des modifications ultérieures de traitement.

Critères d'inclusion :

- patients à risque immunologique faible à modéré
- patients ayant reçu une allogreffe rénale provenant d'un donneur mort ou vivant. De plus, les receveurs d'une seconde greffe, avec survie de la première greffe d'au moins 6 mois après la transplantation, ont été inclus.

Critère principal de jugement : le taux de survie du greffon à 12 mois.

L'équivalence entre le groupe A et le groupe B était admise si l'intervalle de confiance à 95% de la différence (A-B) incluait zéro et si sa borne supérieure était $\leq 7\%$ à 12 mois, à 24 mois et 10% à 36, 48 et 60 mois.

Critères secondaires de jugement : la survie du patient, le rejet de greffe confirmé par biopsie, la survenue d'événements indésirables dont la survenue de cancer, le taux de survie du greffon à 24, 36, 48 et 60 mois.

Résultats d'efficacité : survie du greffon (cf. tableau 1)

Tableau 1 : Résultats sur la survie globale du greffon

Critère de jugement	Analyse statistique	Avec ciclosporine° (groupe A) (n = 215)	Sans ciclosporine (groupe B) (n = 215)	A-B % (IC 95%)
Survie du greffon à 12 mois	Per protocole ITT	95,3 % (205)	97,2 % (209)	-1,9 (-5,4 ;1,7)
		95,3 % (205)	97,2 % (209)	-1,9 (-5,4 ;1,7)
Survie du greffon à 24 mois	Per protocole ITT	91,6 % (197)	94 % (202)	-2,3 (-7,2 ;2,6)
		91,6 % (197)	94 % (202)	-2,3 (-7,2 ;2,6)
Survie du greffon à 36 mois	Per protocole ITT	87 % (187)	91,6 % (197)	-4,7 (-10,5 ; 1,2)
		88,4 % (190)	92,6 % (199)	-4,2 (-9,7 ;1,4)
Survie du greffon à 48 mois	Per protocole ITT	75,3 % (162)	86 % (185)	-10,7(-18,1;-3)
		84,2 % (181)	91,2 % (196)	-7 (-13,2 ; -0,8)

°: ciclosporine micro-émulsion

Résultats : Impact sur la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire en ml/mn calculé selon la formule de Nankivell)

Tableau 2 : Fonction rénale (débit de filtration glomérulaire en ml/mn) :

Durée après transplantation	Avec ciclosporine ^o (groupe A) (n = 215)	Sans ciclosporine (groupe B) (n = 215)	Valeur de p
1 mois	54,77 ± 1,37 (203)	54,69 ± 1,41 (201)	
2 mois	57,85 ± 1,23 (202)	56,24 ± 1,26 (191)	
3 mois	55,15 ± 1,21 (180)	55,75 ± 1,27 (182)	
6 mois	55,35 ± 1,35 (189)	58,11 ± 1,31 (191)	<0,001
9 mois	56,10 ± 1,20 (176)	60,28 ± 1,48 (158)	
12 mois	53,17 ± 1,46 (208)	59,25 ± 1,46 (203)	<0,001
24 mois	48,38 ± 1,67 (203)	58,35 ± 1,60 (201)	<0,001
36 mois	47,01 ± 1,83 (196)	58,45 ± 1,89 (199)	<0,001
48 mois	43,50 ± 2,00 (185)	58,06 ± 1,97 (187)	<0,001

4.1.2 - Données complémentaires de l'étude pivot 310 dans le cadre du traitement préventif d'entretien, à 5 ans (Tableau 3)

Survie du greffon

La non équivalence sur la survie du greffon en faveur du groupe B (80 % *versus* 67,9 %) a été observée en analyse per protocole, mais pas en ITT (88,4% *versus* 83,3%).

Il est à noter une proportion importante de perdus de vue à 5 ans : 15,3 % (33) avec ciclosporine et 8,4 % (18) sans ciclosporine.

Tableau 3 : Survie du greffon à 5 ans

Critère de jugement	Avec ciclosporine ^o (groupe A) (n = 215)	Sans ciclosporine (groupe B) (n = 215)	A-B %(IC 95%)
survie globale du greffon ^o en per protocole	67,9% (146)	80 % (172)	-12,1 (-20,3 ; -3,9)
survie globale du greffon en ITT	83,3% (179)	88,4% (190)	-5,1 (-11,7 ; 1,5)

^oLa perte du greffon a été définie par la perte physique du greffon (néphrectomie), la perte de la fonction rénale nécessitant le maintien de la dialyse sur plus de 8 semaines, une re-transplantation, les perdus de vue ou le décès.

Critères secondaires :

- le taux de survie globale des patients a été de 68,8 % avec ciclosporine et de 80,9 % sans ciclosporine.
- l'incidence du rejet aigu a été de 15,8 % avec ciclosporine et de 20,5 % sans ciclosporine.

Fonction rénale

Le débit de filtration glomérulaire (en ml/mn calculé selon la formule de Nankivell) à 5 ans a été de $42,65 \pm 2,23$ (n=176) avec ciclosporine et de $58,04 \pm 2,13$ (n=193) sans ciclosporine. Il a été comparable à celui obtenu à 48 mois.

4.2. Tolérance

4.2.1. Rappel des résultats de l'étude pivot 310 selon les avis de la Commission de la transparence des 28 novembre 2001, 21 mai 2003 et 6 juillet 2005 (extraits)

Les effets indésirables provenant des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché de la spécialité, dont la fréquence est $\geq 10\%$, sont les suivants :

- Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie pouvant nécessiter un traitement hypolipidémiant.
- Hypokaliémie, élévation de la lactico-déshydrogénase (LDH)
- Lymphocèle
- Douleur abdominale, diarrhée
- Anémie, thrombocytopénie
- Arthralgie
- Acné
- Infection urinaire
- Œdème périphérique.

D'autres effets indésirables sont cités dans le RCP :

- Fièvre, augmentation des ASAT et des ALAT, pneumopathies, accidents thrombo-emboliques veineux, neutropénie, tachycardie, pneumonie ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)
- Pancytopénie ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)

Des cas de maladies interstitielles pulmonaires (pneumopathies, et rarement bronchiolites oblitérantes et fibroses pulmonaires), dont certaines fatales, sans étiologie infectieuse identifiée sont survenus chez des patients recevant des traitements immunosuppresseurs comprenant sirolimus.

Dans certains cas, la maladie interstitielle pulmonaire a été résolutive à l'arrêt ou à la diminution des doses de sirolimus.

Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés. De rares cas de nécrose hépatique fatale ont été rapportés associés à des concentrations résiduelles élevées de sirolimus.

Une cicatrisation altérée à la suite d'une transplantation a été rapportée.

4.2.2. Actualisation

Dans l'étude 310, à 5 ans, 88 % des patients ont arrêté le traitement dans le groupe avec ciclosporine et 50% dans le groupe sans ciclosporine[†]. Les effets indésirables ont été la première cause d'arrêt dans les 2 groupes (45 % avec ciclosporine et 33 % sans ciclosporine).

Parmi les événements indésirables les plus fréquents, il est à signaler un herpès chez 7,9% des patients avec ciclosporine (n=17) et 2,8 % (n=6) des patients sans ciclosporine.

L'incidence de l'hypertension artérielle a été de 27 % (n=58) avec ciclosporine contre 14,4 % (n=31) sans ciclosporine.

[†] Dans l'analyse, les patients ont été comparés en fonction de leur groupe de randomisation initial, sans tenir compte des modifications ultérieures de traitement. Les patients ont arrêté le traitement initial principalement pour effets indésirables, violation du protocole, réponse insuffisante au traitement, demande du sujet ou autres raisons

L'incidence des cancers non cutanés a été de 8,37 % (n=18) avec ciclosporine contre 3,7 % (n=8) sans ciclosporine (p=0,04-analyse en ITT) ; 8,8 % (n=19) des patients avec ciclosporine ont eu un cancer cutané contre 7,4% (n=16) des patients sans ciclosporine (p=0,59 - analyse en ITT). Le temps médian (IC 95 %) de survenue d'un premier cancer cutané a été de 491 jours (233 ;897) avec ciclosporine contre 1126 jours (629 ;1459) sans ciclosporine (p=0,007).

L'incidence des thrombocytopénies a été de 13 % (n=28) sans ciclosporine contre 5,6 % (n=12) avec ciclosporine. L'incidence des hypokaliémies a été de 11,2 % (n=24) sans ciclosporine contre 5,1 % (n=11) avec ciclosporine; celle des hyperlipidémies de 5,6 % (n=12) contre 1,4 % (n=3) avec ciclosporine.

Une fonction hépatique anormale a été observée chez 5,1 % (n=11) des patients sans ciclosporine contre 0,9 % (n=2) des patients avec ciclosporine.

Une augmentation de la créatininémie a été observée chez 36,3 % (n=78) patients avec ciclosporine contre 20,9 % (n=45) sans ciclosporine.

Une fonction rénale anormale engageant le pronostic vital a été observée pour 6,5 % (n=14) des patients avec ciclosporine contre 1,4 % (n=3) sans ciclosporine.

4.3. Conclusion

Les résultats à 5 ans confirment que la survie globale du greffon est supérieure lorsque la combinaison corticoïdes+sirolimus est administrée sans ciclosporine A en traitement d'entretien. Le fort pourcentage d'arrêt de traitement dans les deux groupes est à noter. Pour ce qui concerne la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire a été similaire à celui obtenu à 48 mois dans les deux groupes. Les résultats de cet essai ne permettent pas de documenter l'efficacité et la tolérance de RAPAMUNE en comparaison aux autres immunosuppresseurs.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

Le service médical rendu de ces spécialités reste important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Il n'y a pas lieu de modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu pour ces spécialités, par rapport au précédent avis de la Commission de la transparence.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La greffe nécessite un traitement à vie. La stratégie thérapeutique préconisée en traitement prophylactique du rejet lors d'une transplantation rénale est l'administration d'une bithérapie ou trithérapie avec ou sans traitement d'induction[‡].

La phase d'induction inclut l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux.

Les traitements immunosuppresseurs utilisés en traitement d'entretien se résument à quatre classes thérapeutiques :

- les corticoïdes ;
- les anticalcineurines : ciclosporine et tacrolimus ;
- les inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus ;
- les antimétaboliques : azathioprine, mycophénolate mofétil et acide mycophénolique.

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

La place du RAPAMUNE n'est pas totalement formalisée[§], mais peut s'intégrer dans les protocoles utilisés en traitement préventif :

En traitement initial (pendant les 2 à 3 mois après la transplantation), il est associé à la ciclosporine micro émulsion (NEORAL) et aux corticoïdes durant les 2 à 3 premiers mois suivant la transplantation chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré.

L'immunosuppression préventive en traitement initial comprend en général une trithérapie (ou parfois une bithérapie) associant :

- tacrolimus ou ciclosporine,
- mycophénolate mofétil (ou azathioprine, sirolimus, évérolimus)
- des corticoïdes

En traitement d'entretien, il est associé aux corticoïdes dans la population des patients pour lesquels l'arrêt de la ciclosporine peut être envisagé.

5.4. Population cible

Les traitements immunosuppresseurs associés aux greffes d'organes sont administrés dans des situations cliniques graves, qui peuvent engager le pronostic vital.

Selon l'Agence de Biomédecine, 2731 reins ont été greffés en 2006. En 2006, il y avait 6152

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

[§] Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, *et al.* Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005;9(21).

patients en attente de greffe de rein**.

La prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation rénale est un traitement à vie et concerne tous les patients greffés. Environ 75 % à 80 % des greffés ont un risque immunologique faible à modéré. On peut considérer que la population susceptible de recevoir RAPAMUNE est donc comprise entre 2100 et 2200 patients.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

5.5.2. Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription

5.5.3. Taux de remboursement : 100 %

** Agence de la Biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Rapport d'activité de l'Établissement Français des greffes. Année 2006