

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
26 juin 2013

**CERTICAN 0,1 mg, comprimé dispersible**

Boîte de 60 comprimés dispersibles (CIP : 34009 364 115 9 3)

**CERTICAN 0,25 mg, comprimé dispersible**

Boîte de 60 comprimés dispersibles (CIP : 34009 364 118 8 3)

**CERTICAN 0,25 mg, comprimé**

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 364 111 3 5)

**CERTICAN 0,50 mg, comprimé**

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 364 108 2 4)

**CERTICAN 0,75 mg, comprimé**

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 364 103 0 5)

Laboratoire NOVARTIS

DCI	évérolimus
Code ATC (année)	L04AA18 (Immunosuppresseurs sélectifs)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<b>« Prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique. En transplantation hépatique, CERTICAN doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Le SMR est important.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Bien qu'on ne dispose pas de comparaison à la trithérapie associant mycophénolate mofétil/tacrolimus à dose réduite/corticoïdes préconisée dans la prévention du rejet de greffe hépatique, compte tenu de la moindre diminution du débit de filtration glomérulaire mise en évidence avec CERTICAN/tacrolimus à dose réduite/corticoïdes, par rapport au tacrolimus à dose standard/corticoïdes, à 12 mois et à 24 mois, CERTICAN, associé au tacrolimus à dose réduite et aux corticoïdes, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique par rapport au tacrolimus à dose standard associé aux corticoïdes.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>CERTICAN, en association au tacrolimus à dose réduite et des corticoïdes, est une modalité thérapeutique de première intention dans la prévention du rejet du transplant hépatique, permettant de réduire la dose de tacrolimus.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (Procédure)	Date initiale (Reconnaissance mutuelle) : 15 avril 2004 Extension d'indication : 19 février 2013  Plan de Gestion des risques incluant un suivi des risques « importants » (cf 08.2 Tolérance).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Classification ATC	2012	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AA	Immunosuppresseurs sélectifs
	L04AA18	Évérolimus

## 02 CONTEXTE

En date du 8 décembre 2004, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable à l'inscription de CERTICAN 0,10 mg, 0,25 mg, 0,50 mg, 0,75 mg dans les indications "prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant **une allogreffe rénale ou cardiaque**. CERTICAN doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes", avec :

- un SMR important,
- une ASMR V par rapport à CELLCEPT chez les patients recevant une allogreffe rénale,
- une ASMR IV en termes d'efficacité potentielle dans la prévention du rejet chronique par rapport à azathioprine (IMUREL) chez les patients recevant une allogreffe cardiaque.

En date du 21 juillet 2010, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable au maintien de l'inscription (SMR important).

La présente demande d'inscription concerne une extension d'indication dans "la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique. En transplantation hépatique, CERTICAN doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes."

## 03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

---

### «Transplantation rénale et cardiaque

CERTICAN est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. En transplantation rénale et cardiaque, CERTICAN doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.

### Transplantation hépatique

**CERTICAN est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique. En transplantation hépatique, CERTICAN doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes.»**

## 04 POSOLOGIE

---

« La posologie de 1 mg deux fois par jour est recommandée pour la population de patients transplantés hépatiques, la dose initiale devant être administrée environ 4 semaines après la transplantation.

La dose journalière de CERTICAN doit toujours être administrée par voie orale, en deux prises distinctes, en même temps ...que le tacrolimus, et soit toujours pendant, soit toujours en dehors des repas.

CERTICAN est réservé à la voie orale.

Les comprimés de CERTICAN doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être écrasés avant utilisation.

Pour les patients qui ne peuvent avaler les comprimés entiers, des comprimés dispersibles de CERTICAN sont également disponibles.

Les patients recevant CERTICAN peuvent nécessiter des adaptations posologiques en fonction des concentrations sanguines atteintes, de la tolérance, de la réponse individuelle, d'une modification des médicaments associés et de la situation clinique.

Les ajustements de posologie peuvent être réalisés à 4-5 jours d'intervalle.

Patients de race noire : l'incidence des épisodes de rejet aigus confirmés par biopsie a été plus élevée chez les patients transplantés rénaux de race noire que chez les autres patients. Les données disponibles indiquent que les patients de race noire peuvent nécessiter une dose plus élevée de CERTICAN pour obtenir une efficacité similaire à celle des autres patients. Les données d'efficacité et de tolérance sont encore trop limitées à ce jour pour permettre des recommandations spécifiques quant à l'utilisation de l'évérolimus chez les patients de race noire.

Population pédiatrique : l'expérience est insuffisante pour pouvoir recommander l'utilisation de CERTICAN chez les enfants et adolescents. Les données disponibles concernant les patients pédiatriques transplantés rénaux sont limitées.

Sujets âgés (≥65 ans) : l'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Bien que les données soient limitées, il n'existe pas de différence apparente quant à la pharmacocinétique de l'évérolimus chez les patients âgés de plus de 65-70 ans.

Insuffisants rénaux : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisants hépatiques : une surveillance étroite des concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques. La dose doit être réduite à environ deux tiers de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), à environ la moitié de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de la classification de Child-Pugh) et à environ un tiers de la dose normale chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh). Tout ajustement ultérieur de la posologie doit être basé sur les résultats du suivi des concentrations du médicament. La dose de CERTICAN une fois réduite doit être arrondie au dosage du comprimé disponible le plus proche (cf RCP).

Suivi des concentrations thérapeutiques : une surveillance régulière des concentrations de l'évérolimus dans le sang total est recommandée. L'analyse de la relation efficacité-exposition et tolérance-exposition a montré, en transplantation rénale, cardiaque et hépatique, une incidence plus faible des rejets aigus confirmés par biopsie chez les patients atteignant des concentrations résiduelles de l'évérolimus dans le sang total  $\geq 3$  ng/ml, comparativement aux patients dont les concentrations résiduelles sont inférieures à 3 ng/ml. La limite supérieure de la fourchette thérapeutique recommandée est de 8 ng/ml. Des expositions supérieures à 12 ng/ml n'ont pas été étudiées. Ces fourchettes recommandées pour l'évérolimus ont été déterminées par méthode chromatographique.

Il est particulièrement important de surveiller les concentrations sanguines de l'évérolimus chez les patients présentant une insuffisance hépatique, lors de l'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, lors d'un changement de forme pharmaceutique de ciclosporine et/ou lorsque les doses de ciclosporine sont fortement réduites. Les concentrations de l'évérolimus peuvent être légèrement inférieures après administration du comprimé dispersible.

De façon optimale, les ajustements posologiques doivent reposer sur des valeurs de concentrations résiduelles obtenues plus de 4-5 jours après une précédente modification de dose. Il existe une interaction de la ciclosporine avec l'évérolimus, et par conséquent, les concentrations de l'évérolimus peuvent diminuer en cas d'exposition fortement réduite à la ciclosporine (concentration résiduelle  $< 50$  ng/ml).

Il est préférable que les concentrations résiduelles de l'évérolimus chez les patients insuffisants hépatiques soient dans la limite supérieure de l'intervalle des taux d'exposition de 3-8 ng/ml. Après initiation du traitement ou ajustement de la dose, une surveillance doit être effectuée tous les 4 à 5 jours jusqu'à ce que 2 mesures consécutives des concentrations sanguines résiduelles de l'évérolimus montrent leur stabilisation. En effet, la demi-vie prolongée de l'évérolimus chez les patients insuffisants hépatiques retarde le délai d'atteinte de l'état d'équilibre. Les ajustements posologiques doivent reposer sur des concentrations résiduelles sanguines de l'évérolimus stables.

#### Recommandations posologiques pour le tacrolimus en transplantation hépatique :

Chez les patients transplantés hépatiques, l'exposition au tacrolimus doit être réduite afin de minimiser la toxicité rénale liée à l'inhibiteur de calcineurine. La réduction de la dose de tacrolimus doit être initiée environ 3 semaines après le début de l'association avec CERTICAN et doit être établie sur la base de concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus (C<sub>0</sub>) comprises dans l'intervalle 3-5 ng/ml. Dans un essai clinique contrôlé, l'arrêt total du tacrolimus a été associé à un risque accru de rejets aigus.

Dans les essais cliniques contrôlés, CERTICAN n'a pas été évalué avec des doses standard (non réduites) de tacrolimus. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Après la transplantation hépatique, pour éviter le rejet du greffon, il est indispensable d'administrer au patient un traitement immunosuppresseur qui sera poursuivi à vie.

Les protocoles de traitement 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 afin de pouvoir, en diminuant leurs doses respectives, limiter les effets indésirables de chacun d'eux sans perdre pour autant en efficacité.

L'immunosuppression préventive initiale comprend en général une trithérapie (parfois une bithérapie) associant :

- un inhibiteur de la calcineurine : tacrolimus ou ciclosporine,
- un anti-prolifératif : mycophénolate mofetil ou azathioprine,
- un glucocorticoïde.

Ces molécules ont toutes un mécanisme d'action différent mais synergique et une toxicité propre. Le protocole antirejet tient compte du risque de rejet et des comorbidités du patient afin d'obtenir le meilleur compromis entre la prophylaxie antirejet et les effets indésirables des immunosuppresseurs. Le suivi doit donc être régulier, la dose adaptée en fonction des concentrations résiduelles.

Dans le cadre de la prévention du rejet aigu, les protocoles avec un traitement d'induction puis une association d'inhibiteur de la calcineurine et de mycophénolate mofetil ont contribué à diminuer l'incidence des rejets aigus, des rejets corticorésistants et des rejets réfractaires.

Si la posologie des immunosuppresseurs peut diminuer avec le temps, le traitement immunosuppresseur doit être maintenu à vie, et comporte le plus souvent la poursuite de l'inhibiteur de la calcineurine.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
<b>Immunosuppresseurs sélectifs (L04AA)</b>				
CELLCEPT 250 mg, gélules 500 mg, comprimés  (Mycophénolate mofétil)  <i>Roche Pharma</i>	En association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une <b>allogreffe</b> rénale, cardiaque ou <b>hépatique</b> .	18/12/2002	Important	Greffe rénale adulte et enfant, greffe cardiaque et hépatique adulte: ASMR II par rapport à l'azathioprine (IMUREL) en termes d'efficacité.
CELLCEPT 1 g / 5 ml, poudre pour suspension buvable  (Mycophénolate mofétil)  <i>Roche Pharma</i>	En association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une <b>allogreffe</b> rénale, cardiaque ou <b>hépatique</b> .	08/06/2005	Important	Malgré les contraintes, liées à la reconstitution de la poudre pour suspension buvable, imposées pour des raisons de sécurité, la Commission souligne que CELLCEPT sous cette forme galénique conserve tout son intérêt en transplantation rénale. Son intérêt est à souligner tout particulièrement chez l'enfant, notamment de 2 à 6 ans en raison de l'absence d'alternative et d'une forme galénique adaptée.
<b>Inhibiteurs de la calcineurine (L04AD)</b>				
SANDIMMUN 25 mg, 50 mg, 100 mg, capsule molle 100 mg/ml, solution buvable  (Ciclosporine)  <i>Novartis Pharma SAS</i>	Greffes d'organes et de tissus :  - <b>prévention du rejet du greffon</b> ,  - traitement du rejet, chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (pour éviter les risques associés à une immunodépression trop forte).	12/06/1991	Important	ASMR I dans la prévention du rejet de greffe.
NEORAL 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, capsule molle 100 mg/ml, solution buvable  (Ciclosporine)  <i>Novartis Pharma SAS</i>	Greffes d'organes et de tissus : - <b>prévention du rejet du greffon, y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique</b> ; - traitement du rejet, chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (pour éviter les risques associés à une immunodépression trop forte).	09/04/1998	Important	ASMR III (foie) et IV (autres organes) versus SANDIMMUN, en raison des avantages liés à la pharmacocinétique.

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
PROGRAF 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  (Tacrolimus)  Astellas Pharma SAS	<b>Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques</b> , rénaux ou cardiaques.  Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.	04/09/2002  09/05/2007	Important  Important	Greffe rénale et hépatique : ASMR III en terme d'efficacité et de tolérance par rapport à la ciclosporine (SANDIMMUN) et à la ciclosporine micro-émulsion (NEORAL).  EIT Greffe cardiaque : ASMR III, en termes d'efficacité et de tolérance, par rapport à la ciclosporine
ADVAGRAF 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule à libération prolongée  (Tacrolimus)  Astellas Pharma SAS	<b>Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés hépatiques</b> ou rénaux.  Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes	06/02/2008	Important	ADVAGRAF, gélule à libération prolongée administrée en 1 prise par jour, n'apporte pas d'ASMR par rapport à PROGRAF gélule administré en 2 prises/jour.  Cependant, la Commission souligne la simplification de ce schéma d'administration.
ADVAGRAF 3 mg gélule à libération prolongée  (Tacrolimus)  Astellas Pharma SAS	<b>Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés hépatiques</b> ou rénaux.  Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes	07/10/2009	Important	ADVAGRAF 3 mg, gélule à libération prolongée administrée en 1 prise par jour est un complément de gamme justifié qui n'apporte pas d'ASMR par rapport à ADVAGRAF 0,5, 1 et 5 mg gélule à libération prolongée.  Cependant la Commission souligne la simplification du schéma d'administration.
MODIGRAF 0,2 mg, 1 mg, granulés pour suspension buvable  (Tacrolimus)  Astellas Pharma SAS	<b>Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés</b> rénaux, hépatiques ou cardiaques.  Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes et enfants.	21/10/2009	Important	Du fait d'une amélioration des modalités d'utilisation susceptible de permettre une administration posologique plus précise avec conséquences cliniques, cette forme de tacrolimus en granulés apporte une ASMR mineure (de niveau IV) dans la stratégie thérapeutique de la prévention du rejet du greffon et du traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs en transplantation pédiatrique.  Dans ses indications d'AMM chez l'adulte, cette forme de tacrolimus en granulés n'apporte pas d'ASMR.
<b>Autres immunosuppresseurs (L04AX)</b>				
IMUREL 25 mg, 50 mg, comprimé pelliculé  (Azathioprine)  H.A.C Pharma	Transplantation d'organes : <b>prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs</b>	01/02/2006 (avis de RI)	Important	



## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

**Cependant, l'évérolimus étant utilisé en association avec le tacrolimus (inhibiteur de la calcineurine) à dose réduite afin de minimiser la toxicité rénale, les comparateurs les plus pertinents sont les anti-prolifératifs (mycophénolate mofetil ou azathioprine) ayant le même objectif thérapeutique.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Royaume Uni	Non
Allemagne	Oui
Espagne	Non demandée
Italie	Evaluation en cours
Etats-Unis	Non
Japon	Non

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de CERTICAN (évérolimus) dans la prévention du rejet de transplantation hépatique repose sur une étude de phase III (H2304), contrôlée, randomisée, ouverte, évaluant l'évérolimus en association au tacrolimus à dose réduite *versus* tacrolimus à dose standard après transplantation hépatique *de novo*. Cette étude a été conduite sur 24 mois, avec évaluation du critère principal à 12 mois.

Le laboratoire a aussi présenté deux études de phase III :

- PROTECT (HDE10), étude contrôlée, randomisée, ouverte, évaluant à 12 mois les effets sur la fonction rénale d'évérolimus associé à une élimination progressive de l'inhibiteur de la calcineurine (ICN) *versus* un traitement standard par ICN, en transplantation hépatique *de novo*,
- RESCUE (H2401), étude contrôlée, randomisée, ouverte, évaluant à 6 mois les effets sur la fonction rénale d'évérolimus associé à une diminution de dose ou un arrêt de l'ICN ± corticoïdes *versus* un traitement à dose standard par ICN ± mycophénolate ou azathioprine ± corticoïdes, à distance de la transplantation hépatique chez les patients présentant une altération de la fonction rénale liée à l'ICN (DFG ≤ 60 ml/min).

Les résultats de ces études ne seront pas pris en compte dans le cadre de cette évaluation dans la mesure où :

- dans l'étude PROTECT, CERTICAN a été administré à une posologie et dans un calendrier différents de ce qui est recommandé par l'AMM, à savoir une posologie de 1,5 mg x2/jour et en association soit au tacrolimus, soit à la ciclosporine. Huit semaines après la randomisation, le traitement par ICN était arrêté à condition qu'aucun rejet ne soit survenu dans les 4 dernières semaines. De plus les patients ont reçu du basiliximab (SIMULECT) à J0 et à J4. Or, le basiliximab n'est pas indiqué dans la prévention des rejets de transplantation hépatique mais uniquement dans la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique *de novo*.
- dans l'étude RESCUE, l'évérolimus a été administré à distance de la greffe, soit 12 à 60 mois après la greffe, à une posologie différente de la posologie recommandée par l'AMM, à savoir 1,5 mg x2/jour, et en association soit au tacrolimus, soit à la ciclosporine. Après une diminution progressive de la posologie, le traitement par tacrolimus ou ciclosporine était arrêté.

Ainsi, les modalités d'administration de CERTICAN dans ces 2 études, non conformes à son AMM, ne permettent pas une analyse de l'apport thérapeutique de l'évérolimus dans la prévention du rejet de transplantation hépatique.

Par ailleurs, le laboratoire fait état de données issues d'études non prises en compte en raison de leur méthodologie :

- deux études de pharmacocinétique (B202 et A2303) avec administration d'une dose unique d'évérolimus (7,5 mg ou 2 mg),
- une étude de recherche de dose (B158) dans laquelle l'évérolimus était associé à la ciclosporine et aux corticoïdes. L'évérolimus était administré à dose fixe sans adaptation en fonction du taux résiduel.

- une étude (H2301) ayant inclus 43 patients transplantés depuis au moins 6 mois a comparé l'everolimus en monothérapie (ce qui ne correspond pas aux conditions de l'AMM) à un traitement standard par ICN avec ou sans mycophénolate et/ou corticostéroïdes.

## 08.1 Efficacité : Etude H2304

Protocole de l'étude H2304	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la non-infériorité (seuil delta = 12%) à 12 mois de l'introduction de l'évérolimus 4 semaines après la transplantation hépatique associée à une diminution du tacrolimus en comparaison au traitement standard par tacrolimus sur un critère composite d'échec du traitement (rejet aigu de greffe prouvé par biopsie traitée, perte du greffon, décès).
<b>Méthode</b>	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, ouverte, en groupes parallèles
<b>Durée de l'étude</b>	24 mois.
<b>Critères d'inclusion</b>	<p><b>Principaux critères d'inclusion à la transplantation (sélection)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme ou femme, âgé de 18 à 70 ans, receveur d'une première transplantation hépatique d'un donneur décédé,</li> <li>- Instauration 3 à 7 jours après la transplantation d'un traitement immunosuppresseur comprenant du tacrolimus et des corticoïdes.</li> </ul> <p><b>Principaux critères d'inclusion à la randomisation (J30 post-greffe)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Greffon hépatique fonctionnel,</li> <li>- Fonction rénale : DFG<sub>e</sub> ≥ 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,</li> <li>- Taux résiduel de tacrolimus ≥ 8 ng/ml la semaine précédant la randomisation,</li> <li>- Possibilité de traitement par voie orale au moment de la randomisation.</li> </ul>
<b>Parmi les critères de non inclusion</b>	<p><b>Principaux critères de non inclusion à la transplantation (sélection)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transplantation multi-organe ou d'îlots ou patient ayant déjà reçu une transplantation d'organe ou de tissu,</li> <li>- Donneur vivant ou foie partagé,</li> <li>- Antécédent de cancer, au cours des 5 dernières années, autre que cancer basocellulaire ou spinocellulaire non métastatique ou carcinome hépatocellulaire (voir critère suivant),</li> <li>- Carcinome hépatocellulaire ne rentrant pas dans les critères de Milan au moment de la transplantation (1 nodule ≤ 5 cm, 2-3 nodules ≤ 3 cm) et après histologie du foie du receveur,</li> <li>- Traitement d'induction par anticorps.</li> </ul> <p><b>Principaux critères de non inclusion à la randomisation (J30 post-greffe)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rejet aigu nécessitant un traitement par anticorps, ou plus d'un traitement par corticoïdes pendant la période de sélection. Patients ayant un traitement du rejet aigu par corticoïdes dans les 7 jours précédant la randomisation,</li> <li>- Echo-Doppler révélant la présence d'une thrombose des artères hépatiques, des veines hépatiques, de la veine porte ou de la veine cave inférieure,</li> <li>- Hypercholestérolémie sévère (&gt;9 mmol/l) ou hypertriglycémie (&gt;8,5 mmol/l) dans les 6 mois précédant la transplantation. Les patients présentant une hyperlipidémie contrôlée pouvaient être inclus.</li> <li>- Patient HIV positif (résultats obtenus dans les 6 mois avant la randomisation),</li> <li>- Infection systémique cliniquement significative, nécessitant au moment de la randomisation l'utilisation d'antibiotiques IV.</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Groupe évérolimus (EVR) + tacrolimus à dose réduite (TAC réduit)</b> : instauration d'évérolimus 4 semaines après la transplantation avec réduction concomitante de la dose de tacrolimus. Les patients ont reçu une dose initiale d'évérolimus de 1 mg 2 fois/jour. La dose d'évérolimus était ensuite adaptée de façon à maintenir la concentration résiduelle entre 3 et 8 ng/ml. Une fois les concentrations cibles d'évérolimus atteintes, la posologie de tacrolimus était réduite jusqu'à obtention d'une concentration sanguine résiduelle entre 3 et 5 ng/ml (dans les 3 semaines suivant la randomisation).</li> <li>- <b>Groupe tacrolimus à dose standard (TAC standard)</b> : la concentration résiduelle de tacrolimus devait être maintenue entre 8 et 12 ng/ml jusqu'à la fin du 3<sup>ème</sup> mois puis comprise entre 6 et 10 ng/ml à partir du 4<sup>ème</sup> mois et jusqu'à la fin de l'étude.</li> <li>- <b>Groupe évérolimus (EVR) + arrêt complet du tacrolimus (TAC élimination)</b> : instauration d'évérolimus 4 semaines après la transplantation avec initialement réduction concomitante de l'exposition au tacrolimus, puis arrêt complet du tacrolimus 4 mois après la transplantation (soit 3 mois après la randomisation). A partir de M3 post-randomisation (soit M4 post-greffe), la</li> </ul>

	<p>concentration résiduelle d'évérolimus devait être augmentée jusqu'à 6 à 10 ng/ml.</p> <p>Des corticoïdes étaient administrés dans chacun des 3 groupes. Les corticoïdes ne pouvaient être arrêtés avant le 180<sup>ème</sup> jour post-transplantation.</p>												
Déroulement de l'étude	<p>Les patients étaient inclus à la transplantation et 4 semaines plus tard étaient randomisés (ratio 1:1:1) dans l'un des groupes, après stratification sur la sérologie de l'hépatite C et la fonction rénale. Durant la phase de sélection, tous les patients recevaient un traitement par tacrolimus à dose standard et corticoïdes, avec ou sans mycophénolate mofétil en fonction des habitudes du centre (arrêté dans tous les cas lors de la randomisation).</p> <p><b>TAC C0</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Randomisation ( 4 semaines)</th> <th>Mois 3</th> <th>Mois 4-Mois 24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TAC exposition réduite</td> <td>8 ng/ml</td> <td>3-5 ng/ml</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TAC standard</td> <td></td> <td>8-12 ng/ml</td> <td>6-10 ng/ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>L'élimination des corticoïdes s'est faite au plus tôt au 180<sup>ème</sup> jour</p>		Randomisation ( 4 semaines)	Mois 3	Mois 4-Mois 24	TAC exposition réduite	8 ng/ml	3-5 ng/ml		TAC standard		8-12 ng/ml	6-10 ng/ml
	Randomisation ( 4 semaines)	Mois 3	Mois 4-Mois 24										
TAC exposition réduite	8 ng/ml	3-5 ng/ml											
TAC standard		8-12 ng/ml	6-10 ng/ml										
Critère de jugement principal	<p>Critère composite d'échecs de traitement à 12 mois associant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rejet aigu prouvé par biopsie traité,</li> <li>- perte de greffon,</li> <li>- décès.</li> </ul>												
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Evolution de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire ou DFG) de la randomisation au 12<sup>ème</sup> mois et au 24<sup>ème</sup> mois post-greffe,</p> <p>Echecs de traitement à 24 mois,</p> <p>A 12 et à 24 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rejets aigus prouvés par biopsie traités,</li> <li>- Rejets aigus prouvés par biopsie,</li> <li>- Pertes du greffon,</li> <li>- Décès</li> </ul>												
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un effectif de 242 patients par groupe permettait de démontrer la non infériorité (seuil delta = 12%) du groupe EVR+TAC réduit en comparaison au groupe TAC standard, avec une puissance comprise entre 80 et 85%, un risque <math>\alpha</math> unilatéral de 0,0125, sur la base d'un pourcentage d'échec de la transplantation estimé entre 20% et 24%.</p>												
Analyse statistique	<p><b>Critère de jugement principal :</b></p> <p>La borne de non infériorité était définie à 12% pour le critère composite d'échec de traitement. La non infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence entre les 2 groupes était inférieure à 12%.</p> <p><b>Critères de jugement secondaires :</b></p> <p>DFG : Le groupe EVR+TAC réduit a été comparé à 12 mois au groupe TAC standard avec une borne de non infériorité définie à -6 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (risque <math>\alpha</math> unilatéral de 0,0125). La non infériorité était démontrée entre le groupe évérolimus + TAC réduit et le groupe TAC standard si la limite inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à -6. En cas de démonstration de la non infériorité, une analyse de supériorité était prévue par un test de covariance (ANCOVA).</p> <p>La population en intention de traiter (ITT) était constituée de tous les patients randomisés.</p> <p>La population per protocole (PP) était constituée de tous les patients randomisés ayant terminé l'étude sans déviation majeure au protocole. Les analyses ont été faites sur la population per protocole (PP) et la population en intention de traiter (ITT).</p>												

## Résultats de l'étude

Un total de 719 patients a été randomisé, dont :

- 245 dans le groupe **évérolimus + TAC réduit**,
- 243 dans le groupe **TAC standard**,
- 231 dans le groupe **évérolimus + TAC élimination**.

En avril 2010, le comité indépendant de surveillance des données de l'étude a décidé d'arrêter le recrutement dans le groupe **évérolimus + TAC élimination** en raison d'un surcroît de rejets aigus et d'arrêts de traitement observé après l'élimination du tacrolimus entre J120 et J180 post-randomisation. A cette date, 690 patients avaient été randomisés. Les patients qui restaient à inclure ont été randomisés à part égale entre les 2 groupes restants (EVR + TAC réduit ou TAC standard). Les résultats du groupe **évérolimus + TAC élimination** ne sont pas présentés.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

L'âge moyen des patients était de 54 ans, avec une prédominance masculine (> 70%). Un tiers des patients était séropositif pour le virus de l'hépatite C (VHC) et le DFG estimé moyen à la sélection était de 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> environ. Les indications les plus fréquentes de transplantation étaient l'hépatite C, la cirrhose alcoolique et le carcinome hépatocellulaire. Le score de MELD (Model for End-stage Liver Disease) moyen était de 19,2 et la durée médiane de l'ischémie froide de 7,3 heures. Le délai moyen entre la transplantation et la 1<sup>e</sup> dose de tacrolimus était de 1,9 jour.

Les effectifs des différentes populations de l'étude figurent dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Populations de l'étude H2304**

	<b>Évérolimus + TAC réduit</b>	<b>TAC standard</b>
Population ITT à 12 mois et à 24 mois	245 (100%)	243 (100%)
Population tolérance à 12 mois	245 (100%)	241 (99,2%)
Population tolérance à 24 mois	245 (100%)	242 (99,6%)
Population per protocole à 12 mois	157 (64,1%)	161 (66,3%)
Population per protocole à 24 mois	156 (63,7%)	160 (65,8%)

Le pourcentage d'arrêt de traitement a été, à 12 mois, de 26,9% dans le groupe évérolimus+TAC réduit versus 22,2 % dans le groupe TAC standard ; et à 24 mois de 42,4% versus 32,5% (tableau 2). Le motif principal d'arrêt de traitement a été la survenue d'un événement indésirable : 19,2% dans le groupe évérolimus +TAC réduit versus 11,1% dans le groupe TAC standard à 12 mois et 28,6% versus 18,1% à 24 mois.

**Tableau 2 : Arrêts de traitement et sortie d'étude à 12 et 24 mois (ITT)**

N(%)	A 12 mois		A 24 mois	
	EVR + TAC réduit (N=245)	TAC standard (N=243)	EVR + TAC réduit (N=245)	TAC standard (N=243)
Patients ayant terminé l'étude	220 (89,8%)	218 (89,7%)	202 (82,4%)	204 (84,0%)
Patients ayant suivi le traitement	179 (73,1%)	189 (77,8%)	141 (57,6%)	164 (67,5%)
Patients ayant arrêté le traitement	66 (26,9%)	54 (22,2%)	104 (42,4%)	79 (32,5%)
<i>Dont</i>				
<i>Evènement indésirable</i>	47 (19,2%)	27 (11,1%)	70 (28,6%)	44 (18,1%)
<i>Décès</i>	4 (1,6%)	5 (2,1%)	5 (2,0%)	7 (2,9%)
<i>Perte du greffon</i>	2 (0,8%)	0 (0%)	3 (1,2%)	2 (0,8%)

**Résultats sur le critère principal de jugement (tableau 3) :**

Dans l'analyse PP, le pourcentage d'échecs de traitement a été 1,9% dans le groupe EVR+TAC réduit versus 5,0% dans le groupe TAC standard, soit une différence de -3,1%, IC 97,5% [-7,6 ; 1,5]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence entre les traitements étant inférieure au seuil de non-infériorité de 12%, la non infériorité de l'EVR+ TAC réduit par rapport au TAC standard a été démontrée sur le critère composite du pourcentage d'échec de traitement (incluant rejet aigu prouvé par biopsie traité, perte de greffon, décès). Les résultats de l'analyse ITT confortent ceux de l'analyse PP.

**Tableau 3 : Résultats sur le critère principal : critère composite d'échec de traitement (incluant rejet aigu prouvé par biopsie traité, perte de greffon, décès) à 12 mois**

	Population PP		Population ITT	
	EVR + TAC réduit n=157	TAC standard n=161	EVR + TAC réduit n=245	TAC standard n=243
Nombre d'échecs de traitement	3	8	16	23
Pourcentage d'échecs de traitement	1,9%	5,0%	6,7%	9,7%
Différence (vs. TAC standard)	-3,1%		-3,0%	
IC 97,5%	(-7,6%, 1,5%)		(-8,7%, 2,6 %)	
p de non différence	0,133		0,230	
p de non-infériorité	<0,001		<0,001	

**Résultats sur les critères secondaires (tableau 4):**

**- Echecs de traitement à 24 mois**

La non infériorité de l'EVR + TAC réduit par rapport au TAC standard a été mise en évidence à 24 mois sur le critère composite d'échec de traitement (incluant rejet aigu prouvé par biopsie traité, perte de greffon, décès) avec un IC 97,5% de la différence de [-8,8%, 4,4%].

**- Perte du greffon, décès, rejet aigu par biopsie traité (= sous-critères du critère composite), rejet aigu par biopsie à 12 mois et à 24 mois**

Parmi les 3 sous-critères du critère composite d'échec du traitement, une différence statistiquement significative en faveur du groupe EVR + TAC réduit a été mise en évidence sur le seul critère rejet aigu confirmé par biopsie traité à 12 mois (2,9% dans le groupe EVR+TAC réduit versus 7,0% dans le groupe TAC standard, p=0,0345).

En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur les critères « perte du greffon » et « décès » à 12 mois et à 24 mois.

Par ailleurs, une différence statistiquement significative en faveur du groupe évérolimus + TAC réduit a été mise en évidence sur le critère secondaire « rejet aigu confirmé par biopsie » à 12 mois (4,1% dans le groupe EVR+TAC réduit versus 10,7% dans le groupe TAC standard,  $p=0,0052$ ) et à 24 mois (6,1% dans le groupe EVR+TAC réduit versus 13,3% dans le groupe TAC standard,  $p=0,010$ ).

**Tableau 4 : Comparaison des groupes de traitement en termes d'incidence des critères secondaires d'efficacité à 12 et 24 mois (Population ITT)**

	12 mois		24 mois	
	EVR + TAC réduit N=245 n (%)	TAC standard N=243 n (%)	EVR + TAC réduit N=245 n (%)	TAC standard N=243 n (%)
<b>Perte du greffon</b>	6 (2,4%)	3 (1,2%)	9 (3,9%)	7 (3,2%)
Différence (IC <sub>95%</sub> ) p	1,2% (-7,8, 10,2) 0,50		0,8% (-3,2, 4,7) 0,66	
<b>Décès</b>	9 (3,7%)	6 (2,5%)	12 (5,2%)	10 (4,4%)
Différence (IC <sub>95%</sub> ) p	1,2 (-7,8, 10,1) 0,60		0,8% (-3,7, 5,2) 0,70	
<b>RAPBt<sup>1</sup></b>	7 (2,9%)	17 (7,0%)	11 (4,8%)	18 (7,7%)
Différence (IC <sub>95%</sub> ) p	-4,1% (-8,0, -0,3) 0,0345		- 2,9% (-7,9, 2,2) 0,20	
<b>RAPB<sup>2</sup></b>	10 (4,1%)	26 (10,7%)	14 (6,1%)	30 (13,3%)
Différence (IC <sub>95%</sub> ) p	-6,6 (-11,2, -2,0) 0,0052		- 7,2% (-13,5, -0,9) 0,010	

1. RAPBt = Rejet aigu confirmé par biopsie traité.

2. RAPB = Rejet aigu confirmé par biopsie.

#### - Evolution du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé

Les résultats sur la fonction rénale ont mis en évidence une diminution moins importante du DFG dans le groupe EVR + TAC réduit que dans le groupe TAC standard à 12 mois et à 24 mois (Tableau 5 et tableau 6).

**Tableau 5 : Evolution du DFG estimé (MDRD4) à 12 mois (Population PP)**

	EVR + TAC réduit (n=156)	TAC standard (n=161)
<b>DFG à la randomisation (Moy ± ET)</b>	ND	ND
<b>Variation à 12 mois : Moyenne des moindres carrés (erreur standard)</b>	-0,5 (1,9)	-10,9 (1,8)
Différence des moyennes (erreur standard)	10,4 (2,5)	
IC <sub>97,5%</sub>	[4,8 ; 16,1]	
p de non-infériorité*	<0,0001	
p de supériorité**	<0,0001	

\* : test de non infériorité avec marge NI=-6ml/min/1,73m<sup>2</sup> au seuil de significativité unilatéral de 0,0125.

\*\* : test de supériorité au seuil de significativité bilatéral de 0,025.



**Tableau 6 : Evolution du DFG estimé (MDRD4) à 12 et 24 mois (Population ITT)**

	<b>EVR + TAC réduit (n=245)</b>	<b>TAC standard (n=243)</b>
<b>DFG à la randomisation</b> (Moy ± ET)	81,1 ± 32,6	78,1 ± 27,5
p	0,58	
<b>Variation à 12 mois</b> : Moyenne des moindres carrés (erreur standard)	-2,2 (1,5)	-10,7 (1,5)
Différence des moyennes (erreur standard)	8,5 (2,1)	
IC <sub>97,5%</sub>	[3,7 ; 13,3]	
p de non-infériorité*	<0,001	
p de supériorité**	<0,001	
<b>Variation à 24 mois</b> : Moy ± ET	-7,9 (1,5)	-14,6 (1,5)
Différence des moyennes (erreur standard)	6,7 (2,1)	
IC <sub>97,5%</sub>	[1,9 ; 11,4]	
p de non-infériorité*	<0,0001	
p de supériorité**	<0,0018	

Modèle ANCOVA ajusté sur les traitements, le statut VHC et le DFG estimé à la randomisation.

\* : test de non infériorité avec marge NI=-6ml/min/1,73m<sup>2</sup> au seuil de significativité unilatéral de 0,0125.

\* : test de supériorité au seuil de significativité bilatéral de 0,025.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données de tolérance de l'étude clinique H2304

L'incidence des événements indésirables a été de :

- 94,7% (n=232/245) dans le groupe EVR+TAC réduit versus 95,0% (n=229/241) dans le groupe TAC standard à 12 mois,
- 96,3% (n=236/245) dans le groupe EVR+TAC réduit versus 97,9% (n=237/242) dans le groupe TAC standard à 24 mois.

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour événement indésirable a été de :

- 19,2% dans le groupe EVR + TAC réduit versus 11,1% dans le groupe TAC standard à 12 mois,
- 28,6% dans le groupe EVR + TAC réduit versus 18,1% dans le groupe TAC standard à 24 mois.

Les événements indésirables d'intérêt ont été (tableau 7) :

**Tableau 7 : Incidence des EI d'intérêt (incidence >5%) à 12 mois et à 24 mois (Population tolérance)**

	<b>Everolimus + TAC réduit (N = 245)</b>	<b>Everolimus + TAC réduit (N = 245)</b>	<b>TAC standard (N= 241)</b>	<b>TAC standard (N= 242)</b>
	<b>12 mois</b>	<b>24 mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>24 mois</b>
Anémie	19 (7,8)	24 (9,8)	21 (8,7)	25 (10,3)
Apparition d'un diabète sucré	48 (19,6)	51 (20,8)	40 (16,6)	40 (16,5)
Ascites	10 (4,1)	11 (4,5)	8 (3,3)	11(4,5)
Complication de cicatrice	27 (11,0)	27 (11,0)	19 (7,9)	20 (8,3)
Epanchement pleural	11 (4,5)	15 (6,1)	11 (4,6)	13 (5,4)
Evénements cardiovasculaires	5 (2,0)	10 (4,1)	9 (3,7)	15 (6,2)
Evénements thromboemboliques	13 (5,3)	18 (7,3)	9 (3,7)	14 (5,8)
Hernie incisionnelle	17 (6,9)	24 (9,8)	13 (5,4)	19 (7,9)
Hyperlipidémie	58 (23,7)	66 (26,9)	23 (9,5)	28 (11,6)
Infection à CMV	11 (4,5)	12 (4,9)	12 (5,0)	13 (5,4)
Insuffisance rénale – protéinurie exclue	35 (14,3)	52 (21,2)	48 (19,9)	74 (30,6)
Neutropénie	34 (14,3)	38 (15,5)	17 (7,1)	19 (7,9)
Œdème périphérique	48 (19,6)	55 (22,4)	30 (12,4)	36 (14,9)
Pathologies malignes	6 (2,4)	19 (7,8)	11 (4,6)	17 (7,0)
Stomatite, ulcère buccal	23 (9,4)	26 (10,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Thrombocytopénie	14 (5,7)	20 (8,2)	5 (2,1)	7 (2,9)

Les événements considérés comme possiblement liés aux traitements à l'étude les plus fréquents ont été, à 12 mois (tableau 8) :

**Tableau 8 : Incidence (>5%) des EI possiblement en rapport avec le traitement (Population tolérance)**

	Everolimus + TAC réduit (N = 245) N (%)	TAC standard (N= 241) N (%)
Tout événement indésirable	160 (65,3)	132 (54,8)
Troubles sanguins et lymphatiques	37 (15,1)	7 (2,9)
<i>Leucopénie</i>	20 (8,2)	3 (1,2)
Troubles gastro-intestinaux	38 (15,5)	17 (7,1)
<i>Diarrhée</i>	15 (6,1)	13 (5,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	53 (21,6)	24 (10,0)
<i>Hypercholestérolémie</i>	13 (5,3)	0
<i>Hyperlipidémie</i>	16 (6,5)	4 (1,7)
Troubles du système nerveux	32 (13,1)	37 (15,4)
<i>Migraine</i>	13 (5,3)	15 (6,2)
<i>Tremblements</i>	17 (6,9)	22 (9,1)
Troubles rénaux et urinaires	27 (11,0)	29 (12,0)
<i>Insuffisance rénale</i>	13 (5,3)	17 (7,1)
Troubles vasculaires	20 (8,2)	20 (8,3)
<i>Hypertension</i>	16 (6,5)	17 (7,1)

L'incidence des EI graves a été de 49,8% dans le groupe EVR+TAC réduit versus 43,2% dans le groupe TAC standard à 12 mois et de 56,3% versus 54,1% à 24 mois. Entre la randomisation et le mois 12, 15 décès ont été rapportés (9 dans le groupe EVR+TAC réduit versus 6 groupe TAC standard), les causes de décès étant pour la plupart liées à des complications hépatiques ou à des infections et sepsis. La majorité de ces décès (14/15) a été considérée comme non liée au traitement.

Le pourcentage de survie globale du greffon a été de 98,1% (9/486). La perte du greffon a été rapportée chez 6 (2,4%) patients du groupe EVR + TAC réduit et 3 (1,2%) patients du groupe TAC standard. Aucune perte de greffon n'a été considérée comme liée au traitement. Parmi les 9 patients concernés, 7 sont décédés et 2 ont été re-transplantés avec succès.

### 8.2.2 Données de tolérance issues des PSUR

La majorité des effets indésirables d'intérêt particulier – risques importants identifiés et risques potentiels - faisant l'objet d'une surveillance de pharmacovigilance spécifique et collectés lors de l'utilisation d'évérolimus en transplantation hépatique (altération de la fonction rénale induite par les ICN, protéinurie, hyperlipidémie, microangiopathie thrombotique, angioedème, cancer) concerne moins de 5% de l'ensemble des cas de pharmacovigilance d'évérolimus en transplantation. Certains d'entre eux, notamment la thrombose du greffon, se rapportent spécifiquement à la transplantation rénale. En transplantation hépatique, les effets indésirables dont le pourcentage de notification, est compris entre 5% et 10% de l'ensemble des cas de pharmacovigilance d'évérolimus en transplantation, concernent : les pneumopathies interstitielles (5,3%), le diabète (7%), les troubles de la cicatrisation des plaies (8,5%), les tumeurs malignes (10%) et les infections (10,6%).

### 8.2.3 Plan de gestion des risques

Cette spécialité fait l'objet d'un Plan de Gestion des risques incluant notamment un suivi des risques « importants » suivants :

- Risques identifiés : altération de la fonction rénale induite par les inhibiteurs de la calcineurine, protéinurie, thrombose du greffon rénal, troubles de la cicatrisation, hyperlipidémie, diabète de novo, microangiopathie thrombotique, pathologie interstitielle pulmonaire, infections, tumeurs malignes, angioedème, œdème.
- Risques potentiels : tératogénicité.

### 8.2.4 Données de tolérance du RCP

Les événements indésirables observés au cours des essais cliniques de phase III, dont la relation de causalité avec CERTICAN est possible ou probable, mentionnés dans le RCP comme « très fréquents » sont :

- infections (virales, bactériennes, fongiques), infections des voies aériennes supérieures,
- leucopénie,
- hyperlipidémie (cholestérol et triglycérides), diabète sucré de novo,
- hypertension,
- épanchement péricardique (en transplantation cardiaque),
- épanchement pleural (en transplantation cardiaque),
- douleur abdominale (en transplantation hépatique),
- œdème périphérique, hernie incisionnelle (en transplantation hépatique).

## 08.3 Résumé & discussion

L'évérolimus (CERTICAN) dans son extension d'indication dans la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique a été évalué dans une étude de non infériorité, randomisée, ouverte. L'évérolimus associé au tacrolimus dont la dose était réduite jusqu'à obtention d'une concentration sanguine résiduelle entre 3 et 5 ng/ml (dans les 3 semaines suivant la randomisation) a été comparé au tacrolimus à dose standard (concentration résiduelle de tacrolimus maintenue entre 8 et 12 ng/ml jusqu'à la fin du 3<sup>ème</sup> mois puis comprise entre 6 et 10 ng/ml à partir du 4<sup>ème</sup> mois et jusqu'à la fin de l'étude). Tous les patients recevaient des corticoïdes.

Le critère principal de jugement de l'efficacité était un critère composite « d'échec du traitement » incluant le rejet aigu prouvé par biopsie traité, la perte de greffon, le décès. La borne de non infériorité était définie à 12% pour le critère composite d'échec de traitement. La non infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence entre les 2 groupes était inférieure à 12%.

#### **Efficacité : évérolimus + tacrolimus à dose réduite versus tacrolimus à dose standard :**

Dans l'analyse PP, après 12 mois de traitement le pourcentage d'échecs a été de 1,9% avec l'évérolimus + tacrolimus à dose réduite versus 5,0% avec le tacrolimus à dose standard, soit une différence de -3,1% IC 97,5% [-7,6 ; 1,5] démontrant la non infériorité de l'évérolimus + tacrolimus à dose réduite par rapport au tacrolimus à dose standard. Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT (6,7% versus 9,7% ; différence -3,0% IC 97,5% [-7,6 ; 1,5%]).

- le rejet aigu confirmé par biopsie traité a été réduit à 12 mois (2,9% versus 7,0%, p=0,0345) mais plus à 24 mois (4,8% versus 7,7%),
- la « perte du greffon » et les « décès » à 12 mois et à 24 mois n'ont pas été différents,

- le « rejet aigu confirmé par biopsie » a été réduit à 12 mois (4,1% versus 10,7%,  $p=0,0052$ ) et à 24 mois (6,1% versus 13,3%,  $p=0,010$ ),
- la diminution du débit de filtration glomérulaire a été moins importante à 12 mois (différence des moyennes de 8,50,  $p<0,001$ ) et à 24 mois (différence des moyennes de 6,66,  $p<0,0018$ ).

**Tolérance : évérolimus + tacrolimus à dose réduite versus tacrolimus à dose standard :**

- le pourcentage des patients ayant rapporté au moins un événement indésirable a été similaire : 94,7% vs 95,0% à 12 mois et 96,3% vs 97,9% à 24 mois,
- les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été plus fréquents à 12 mois (19,2% versus 11,1%) et à 24 mois (28,6% versus 18,1%),
- l'incidence des événements indésirables graves a été de 49,8 % versus 43,2%,
- l'incidence des événements indésirables possiblement liés aux traitements à l'étude suivants a été plus élevée : leucopénie (8,2% versus 1,2%), diarrhée (6,1% versus 5,4%), hypercholestérolémie (5,3% versus 0%), hyperlipidémie (6,5% versus 1,7%)
- l'incidence des événements indésirables possiblement liés aux traitements à l'étude suivants a été moins élevée : migraine (5,3% versus 6,2%), tremblements (6,9% versus 9,1%), insuffisance rénale (5,3% versus 7,1%), hypertension (6,5% versus 7,1%).

Les données du suivi de pharmacovigilance montrent qu'en transplantation hépatique, les effets indésirables dont le pourcentage de notification est compris entre 5% et 10% de l'ensemble des événements indésirables d'évérolimus en transplantation sont : pneumopathies interstitielles (5,3%), diabète (7%), troubles de la cicatrisation des plaies (8,5%), tumeurs malignes (10%), infections (10,6%).

CERTICAN fait l'objet d'un Plan de Gestion des risques.

Il n'y a pas d'étude comparant CERTICAN/tacrolimus à dose réduite/corticoïdes à une trithérapie immunosuppressive préconisée dans la prévention du rejet de greffe hépatique, contenant un anti-prolifératif (mycophénolate mofetil ou azathioprine), en association à un ICN et aux corticoïdes.

## 08.4 Programme d'études

Sans objet.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'immunosuppression préventive initiale comprend en général une trithérapie (parfois une bithérapie) associant :

- un inhibiteur de la calcineurine : tacrolimus ou ciclosporine,
- un anti-prolifératif : mycophénolate mofetil ou azathioprine,
- un glucocorticoïde.

Parmi les inhibiteurs de calcineurine, le tacrolimus réduit l'incidence des rejets aigus par rapport à la ciclosporine, et permet le contrôle des rejets chroniques débutants. Il est l'inhibiteur de calcineurine de choix en transplantation hépatique et est utilisé en association à un anti-prolifératif et aux corticoïdes.

Parmi les anti-prolifératifs, le mycophénolate mofetil est supérieur à l'azathioprine sur la prévention du rejet aigu à 6 mois ce qui est à l'origine de son utilisation en transplantation hépatique de préférence à l'azathioprine.

L'immunosuppression standard en transplantation hépatique comporte l'association de tacrolimus à dose réduite, de mycophénolate mofetil et de corticoïdes.

CERTICAN, en association au tacrolimus à dose réduite et à des corticoïdes, est une modalité thérapeutique de première intention dans la prévention du rejet du transplant hépatique, permettant de réduire la dose de tacrolimus.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les traitements immunosuppresseurs associés aux greffes d'organes sont administrés dans des situations cliniques graves, qui peuvent engager le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Ces spécialités sont un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par le rejet de greffe hépatique peut être considéré comme faible du fait du faible nombre de patients concernés.

L'amélioration de la prévention et du traitement du rejet de greffe constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorités du GTNDO<sup>1</sup>).

Au vu des données disponibles (essai de non-infériorité), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CERTICAN sur la morbi-mortalité des patients traités par rapport à la prise en charge associant tacrolimus et corticoïdes. Au vu des données disponibles, un impact sur la préservation de la fonction rénale est attendu, il est au mieux faible. En l'absence de données, l'impact de CERTICAN sur la qualité de vie des patients n'est pas quantifiable. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. La transposabilité des données à la pratique courante est acceptable.

La spécialité CERTICAN ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle du rejet de greffe, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CERTICAN dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CERTICAN est important en association au tacrolimus à dose réduite et aux corticoïdes, dans la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Bien qu'on ne dispose pas de comparaison à la trithérapie associant mycophénolate mofétil/tacrolimus à dose réduite/corticoïdes préconisée dans la prévention du rejet de greffe hépatique, compte tenu de la moindre diminution du débit de filtration glomérulaire mise en évidence avec CERTICAN/tacrolimus à dose réduite/corticoïdes, par rapport au tacrolimus à dose standard/corticoïdes, à 12 mois et à 24 mois, CERTICAN, associé au tacrolimus à dose réduite et aux corticoïdes, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique par rapport au tacrolimus à dose standard associé aux corticoïdes.

<sup>1</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

## 010.3 Population cible

La population cible de CERTICAN dans l'extension d'indication est représentée par la population adulte ayant bénéficié d'une greffe hépatique et par conséquent nécessitant un traitement préventif du rejet du greffon.

Selon les données de l'Agence de la Biomédecine, un total de 1 164 patients a bénéficié d'une greffe hépatique en 2011, dont 1079 adultes.

Pour information, au 1er janvier 2012, 941 patients étaient inscrits sur le registre des patients en attente de greffe de foie.

### **Estimation/conclusion**

La population cible de CERTICAN dans l'indication de la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes recevant une transplantation hépatique est d'environ 1 100 patients par an.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

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

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

### ► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.