

AVIS DE LA COMMISSION

8 décembre 2004

CERTICAN 0,10 mg - 0,25 mg, comprimé dispersible B/60

CERTICAN 0,25 mg- 0,50 mg- 0,75 mg comprimé B/60

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S.

évérolimus

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois

Date de l'AMM : 15 avril 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

évérolimus

1.2. Originalité

L'évérolimus est un nouvel immunosuppresseur dérivé du sirolimus indiqué dans la prévention du rejet d'organe dans le cadre de la transplantation rénale ou cardiaque chez les patients à risque immunologique faible à modéré.

1.3. Indications

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. CERTICAN doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.

1.4. Posologie

Le traitement doit être débuté et suivi exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre des transplantations d'organes et ayant accès au suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus.

Adultes

La posologie initiale recommandée pour la population générale de patients transplantés rénaux et cardiaques est de 0,75 mg deux fois par jour, à débiter dès que possible après la transplantation.

La dose journalière doit toujours être administrée par voie orale, en deux prises distinctes, en même temps que la ciclosporine sous forme de microémulsion (soit toujours pendant, ou soit toujours en dehors des repas).

CERTICAN est réservée à la voie orale.

Les patients 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 rejets aigus confirmés par biopsie a été plus élevée chez les patients de race noire que chez les autres patients. Les données disponibles indiquent que les patients de race noire peuvent nécessiter une dose plus élevée 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 d'évérolimus chez les patients de race noire.

Utilisation chez les enfants et les adolescents : l'expérience est insuffisante pour pouvoir recommander son utilisation chez les enfants et les 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 d'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 d'évérolimus dans le sang total est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de la classification de Child-Pugh), la dose doit être réduite de moitié par rapport à la dose normale lorsque deux des critères suivants s'appliquent : bilirubine $> 34 \mu\text{mol/l}$ ($> 2 \text{ mg/dl}$), albumine $< 35 \text{ g/l}$ ($< 3,5 \text{ g/dl}$), temps de prothrombine $> 1,3 \text{ INR}$ (allongement $> 4 \text{ sec}$). Tout ajustement ultérieur de la posologie doit être basé sur les résultats du suivi des concentrations du médicament. L'utilisation d'évérolimus n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh).

Suivi des concentrations thérapeutiques : une surveillance régulière des concentrations d'évérolimus dans le sang total est recommandée. L'analyse de la relation efficacité-exposition et tolérance-exposition a montré, tant en transplantation rénale que cardiaque, une incidence plus faible des rejets aigus confirmés par biopsie chez les patients atteignant des concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total $\geq 3 \text{ ng/ml}$, 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 d'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 d'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 d'évérolimus peuvent diminuer en cas d'exposition fortement réduite à la ciclosporine (concentration résiduelle $< 50 \text{ ng/ml}$).

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation rénale :

CERTICAN ne doit pas être utilisé au long cours avec des doses standard de ciclosporine.

Chez les patients transplantés rénaux, une exposition réduite à la ciclosporine améliore la fonction rénale. La réduction de l'exposition à la ciclosporine doit être débutée après le premier mois post-transplantation.

Sur la base des données de l'étude (A2306), les valeurs cibles recommandées d'exposition à la ciclosporine telles que définies dans le protocole (concentrations sanguines de ciclosporine mesurées 2 heures après l'administration de la dose : C2) sont les suivantes :

- semaines 0 à 4 : de 1000 à 1400 ng/ml,
- semaines 5 à 8 : de 700 à 900 ng/ml,
- semaines 9 à 12 : de 550 à 650 ng/ml,
- semaines 13 à 52 : de 350 à 450 ng/ml.

Au cours de cette étude, les valeurs des concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine (CO) ont été les suivantes (ng/ml) :

- mois 1 : 239 ± 134 ,
- mois 3 : 131 ± 85 ,
- mois 6 : 82 ± 60 ,
- mois 12 : 61 ± 28 .

Afin de minimiser les risques d'échec au traitement au cours de la période précoce post-transplantation, il est important de s'assurer que les concentrations sanguines tant d'évérolimus que de ciclosporine ne se trouvent pas en dessous des fourchettes thérapeutiques.

Avant toute réduction de dose de ciclosporine, il convient de s'assurer que les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total à l'état d'équilibre sont supérieures ou égales à 3 ng/ml.

Les données relatives à l'administration de CERTICAN en traitement d'entretien avec des concentrations résiduelles de ciclosporine inférieures à 50 ng/ml ou des valeurs de C2 inférieures à 350 ng/ml sont limitées.

Au cas où une réduction de l'exposition à la ciclosporine ne peut être envisagée, la poursuite de l'utilisation de CERTICAN doit être reconsidérée.

Recommandations posologiques pour la ciclosporine en transplantation cardiaque :

Chez les patients transplantés cardiaques en traitement d'entretien, la dose de ciclosporine doit être réduite autant que cela est cliniquement possible, afin d'améliorer la fonction rénale.

En cas de détérioration progressive de la fonction rénale ou de valeur calculée de la clairance de la créatinine < 60 ml/min, le traitement devra être ajusté.

Chez les patients transplantés cardiaques, la dose de ciclosporine peut être établie sur la base des valeurs des concentrations résiduelles de ciclosporine dans le sang.

Les données relatives à l'administration de CERTICAN à des concentrations résiduelles de ciclosporine
< 175 ng/ml au cours des 3 premiers mois,
< 135 ng/ml au 6^{ème} mois
< 100 ng/ml au-delà du 6^{ème} mois
sont limitées en transplantation cardiaque.

Avant toute réduction de la dose de ciclosporine, il convient de s'assurer que les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang total à l'état d'équilibre sont supérieures ou égales à 3 ng/ml.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

L	:	Immunomodulateurs
04	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs
AA	:	Immunosuppresseurs sélectifs
18	:	Évérolimus

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2. 2.1 Médicaments de comparaison

Transplantation rénale : (en association à d'autres immunosuppresseurs)

- IMUREL (azathioprine) - CELLCEPT (mycophénolate mofétil) - MYFORTIC (acide mycophénolique sous forme de sel de sodium) :en cours d'examen - RAPAMUNE (sirolimus) :en cours d'examen

Transplantation cardiaque (en association à d'autres immunosuppresseurs)

- IMUREL (azathioprine) – CELLCEPT (mycophénolate mofétil)

2.2.2 Evaluation concurrentielle (spécialités remboursables aux assurés sociaux)

- Le premier en nombre de journées de traitement :
CELLCEPT 250 mg gélules et 500 mg comprimés
- Le plus économique en coût de traitement journalier :
Non pertinent dans le cadre de spécialités systématiquement associées
- Les derniers inscrits :
CELLCEPT 250 mg gélules et 500 mg comprimé

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Transplantation rénale

- SANDIMMUN (ciclosporine) - NEORAL (ciclosporine micro émulsion)-
PROGRAF (tacrolimus)
- Corticoïdes à fortes doses

Transplantation cardiaque

- SANDIMMUN (ciclosporine) – NEORAL (ciclosporine micro émulsion)
- Corticoïdes à fortes doses

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 TRANSPLANTATION RENALE

3.1.1.1 Etudes en association avec des doses standard de ciclosporine

Deux études ont été réalisées comparativement à mycophénolate mofétil (CELLCEPT) : études B201 et B251.

CERTICAN a été administré à des doses fixes de 1,5 mg/jour ou de 3 mg/jour, en association à des doses standard (6 - 12 mg/kg/j) de ciclosporine sous forme de micro-émulsion et à des corticoïdes. CELLCEPT a été administré à une dose de 1 g deux fois par jour.

Critère principal de jugement :

Critère composite d'efficacité à 6 mois associant :

- rejet aigu confirmé par biopsie,
- perte du greffon,
- décès ou patients perdus de vue

Test statistique : l'équivalence était démontrée entre CERTICAN et CELLCEPT si la borne supérieure de l'IC à 97,5 % de la différence entre les 2 groupes (CERTICAN - CELLCEPT) était comprise entre 0 et 10 %.

Etude B201

1- Résultats en population ITT :

	CERTICAN 1,5 mg/j N(%)	CERTICAN 3 mg/j N(%)	CELLCEPT 2 g/j N(%)	p*	DIFFERENCE (%) et IC à 97,5% CERTICAN - CELLCEPT
A 6 mois					
	N=194	N=198	N=196		
Rejet aigu prouvé par biopsie, perte de greffon, décès ou perdus de vue	52 (26,8%)	52 (26,3%)	58 (29,6%)	0,572	-2,8 % [-13,0 ; 7,4]
Rejet aigu prouvé par biopsie	42 (21,6%)	36 (18,2%)	46 (23,5%)		
Perte de greffon ou décès	15 (7,7%)	24 (12,1%)	18 (9,2%)		
Perte de greffon	7 (3,6%)	17 (8,6%)	15 (7,7%)		
Décès	9 (4,6%)	7 (3,5%)	3 (1,5%)		
Perdus de vue	0	0	0		
A 12 mois					
	N=183	N= 188	N= 191		
Perte de greffon, décès ou perdus de vue	21 (10,8%)	33 (16,7%)	23(11,7%)	0,997	

*p CERTICAN 1,5 mg *versus* CELLCEPT 2 g /j

2 - Le résultat observé en population per protocole sur le critère composite à 6 mois a été le suivant : la différence entre les 2 groupes, CERTICAN (N =191) et CELLCEPT (N =186) est de : - 2,3% [-12,5 ; 7,9]

Etude B251

1 - Résultats en population ITT:

	CERTICAN 1,5 mg/j N(%)	CERTICAN 3 mg/j N(%)	CELLCEPT 2 g/j N(%)	p	DIFFERENCE (%) et IC à 97,5% CERTICAN - CELLCEPT
A 6 mois					
	N=193	N=194	N=196		
Rejet aigu prouvé par biopsie, perte de greffon, décès ou perdus de vue	42 (21,8%)	46 (23,7%)	51 (26,0%)	0,389	- 4,2 % IC[- 13,9 ;5,5]
Rejet aigu prouvé par biopsie	33 (17,1%)	39 (20,1%)	46 (23,5%)		
Perte de greffon ou décès	*18 (9,3%)	12 (6,2%)	9 (4,6%)		
Perte de greffon	15 (7,8%)	7 (3,6%)	7(3,6%)		
Décès	5 (2,6%)	6 (3,1%)	2 (1,0%)		
Perdus de vue	0	0	0		
A 12 mois					
	N=193	N=193	N=196		
Perte de greffon, décès ou perdus de vue	22 (11,4%)	15 (7,7%)	13 (6,6%)	0,088	

*p CERTICAN 1,5 mg *versus* CELLCEPT 2 g / j

2 - Le résultat observé en population per protocole sur le critère composite à 6 mois a été le suivant : la différence entre les 2 groupes, CERTICAN (N =185) et CELLCEPT (N =191) a été de : - 6,2% [-15 ,7 ; 3,3]

Conclusion

A 6 mois, CERTICAN a démontré une efficacité immunosuppressive équivalente à celle de CELLCEPT sur le critère composite évalué dans les 2 études¹

3.1.1.2 Etudes en association avec doses réduites de ciclosporine :

Compte tenu de la néphrotoxicité de la ciclosporine, 2 études complémentaires non comparatives ont été réalisées (A2306 et A2307) chez les patients transplantés, pour évaluer l'efficacité (critère secondaire) et la tolérance (critère principal de jugement) de CERTICAN 1,5 et 3 mg par jour en posologie initiale (les posologies ultérieures étant basées sur une concentration résiduelle cible ≥ 3 ng/ml) en association avec une exposition réduite à la ciclosporine, adaptée à la valeur de la concentration sérique de la ciclosporine 2 h après l'administration (cf. RCP).

Etude A 2306

Dans l'étude A 2306, la dose initiale de ciclosporine était de 8 mg/kg/j.

Le résultat à 6 mois sur le critère composite d'efficacité associant :

- rejet aigu confirmé par biopsie,
- perte du greffon,
- décès ou patients perdus de vue

a été dans le groupe CERTICAN 1,5 mg (N=112) : 31 (27,7%)

Le résultat à 6 mois de l'étude sur le critère secondaire rejet aigu confirmé par biopsie a été dans le groupe CERTICAN 1,5 mg (N=112) : 28 (25%)

Etude A 2307

Le schéma de l'étude A 2307 était similaire à celui de l'étude A 2306. Un traitement d'induction a été administré en complément à J0 et à J4 (deux doses de 20 mg de SIMULECT).

La dose initiale de ciclosporine était de 4 mg/kg/j.

Le résultat à 6 mois sur le critère composite d'efficacité associant :

- rejet aigu confirmé par biopsie,
- perte du greffon,
- décès ou patients perdus de vue

a été dans le groupe CERTICAN 1,5 mg (N=117) : 18 (15,4%)

Le résultat à 6 mois de l'étude sur le critère secondaire rejet aigu confirmé par biopsie a été dans le groupe CERTICAN 1,5 mg (N=117) : 16 (13,7%)

¹ Seule la posologie initiale de CERTICAN à 1,5 mg/j a été retenue dans l'AMM

3.1.2 TRANSPLANTATION CARDIAQUE

Une étude comparative (B253) a été réalisée par rapport à l'azathioprine (IMUREL) à des doses de 1 à 3 mg/kg/jour (N=214):

CERTICAN a été administré à une dose fixe de 1,5mg/jour (N=209) ou 3 mg/j (N=211) associée à des doses standard de ciclosporine sous forme de microémulsion et aux corticoïdes

Le critère principal de jugement à 6 mois était un critère composite, comprenant :

- le pourcentage de rejet aigu (\geq grade 3A de la classification ISHLT),
- le rejet aigu avec retentissement hémodynamique,
- la perte du greffon, le décès ou les patient perdu de vue .

CERTICAN 1,5 mg/j⁽¹⁾ a démontré une supériorité par rapport à IMUREL à 6 mois sur le critère composite : 36,4 % versus 46,7 % (p=0,031) et sur le pourcentage de rejet aigu confirmé par biopsie à 6 mois : 27,8 % pour le groupe CERTICAN et 41,6 % pour le groupe IMUREL (p = 0,003).

Aucune réduction systématique de la dose de ciclosporine n'avait été prévue dans cette étude.

Un amendement au protocole a prévu une diminution de l'exposition à la ciclosporine pour les patients ayant une dysfonction rénale.

Une analyse d'efficacité (non fournie par la firme) sur les patients concernés par l'amendement a été réalisée en fonction de la ciclosporinémie (58 patients dans le groupe CERTICAN et 51 patients dans le groupe IMUREL).

Sur la base des données d'échographies endocoronaires obtenues dans un sous-groupe de patients de l'étude, CERTICAN 1,5 mg/j a été statistiquement significativement plus efficace que l'azathioprine (IMUREL) dans la prévention de la maladie coronaire du greffon⁽²⁾, reconnue comme un facteur de risque important de la perte du greffon à long terme :

- à 12 mois

35,7 % dans le groupe CERTICAN (N =70) et 52,8 % dans le groupe IMUREL (N = 72) ont développé une maladie coronaire du greffon (p=0,045).

- à 24 mois

33,3 % dans le groupe CERTICAN (N = 45) et 58,3 % dans le groupe IMUREL (N = 60) ont développé une maladie coronaire du greffon (p=0,017).

*Rappel : Une étude complémentaire dans la greffe cardiaque doit être fournie par le Laboratoire, comparant l'efficacité et la tolérance d'évérolimus (CERTICAN) utilisé avec une dose réduite de ciclosporine à un traitement de référence micophénolate mofétil (CELLCEPT).

1 Seule la posologie initiale de CERTICAN à 1,5 mg/j a été retenue dans l'AMM

2 La maladie coronaire du greffon a été définie par une augmentation \geq 0,5mm de l'épaisseur maximale de l'intima par rapport à la valeur initiale mesurée dans les 6 semaines après la transplantation

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études comparatives en transplantation rénale et cardiaque sont les suivants :

Appareil	Incidence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infections virales, bactériennes et fongiques, septicémies
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique	Très fréquent	Leucopénie
	Fréquent	Thrombocytopénie, anémie, troubles de la coagulation, purpura thrombotique Thrombocytopénique / syndrome hémolytique et urémique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypercholestérolémie, hyperlipidémie
	Fréquent	Hypertriglycémie
Troubles vasculaires	Fréquent	Hypertension, lymphocèle, accident thrombo-embolique veineux
Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Pneumonie
Troubles gastro-Intestinaux	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Fréquent	Acné, cicatrisation post-opératoire anormale
Troubles rénaux et urinaires	Fréquent	Infection de l'appareil urinaire
Troubles généraux	Fréquent	Œdème, douleur

Les effets indésirables ont été, pour la plupart, ceux observés avec la ciclosporine et/ou d'autres traitements immunosuppresseurs adjuvants comme l'azathioprine (IMUREL) ou le micophénolate mofétil (CELLCEPT).

Cependant une fréquence plus élevée des effets indésirables suivants a été observée dans le groupe CERTICAN :

- les hyperlipidémies (cholestérol total et triglycérides) ont été plus fréquentes dans le groupe CERTICAN 1,5 mg que dans les groupes CELLCEPT (transplantation rénale) et IMUREL (transplantation cardiaque) malgré l'administration d'un traitement hypolipidémiant.
- les infections pulmonaires sévères (>3 % observées dans l'étude B253 ont été plus fréquentes dans le groupe CERTICAN que dans le groupe IMUREL : 13 (6,2%) versus 5 (2,3%)

- la créatininémie moyenne à 12 mois a été plus élevée chez les patients traités par CERTICAN (en association à des doses standard de ciclosporine) que chez les patients traités par IMUREL ou CELLCEPT.

Résultat

Créatininémie moyenne en $\mu\text{mol/l}$ à 12 mois dans les études comparatives :

	CERTICAN 1.5 mg	CELLCEPT	IMUREL
Etude B201	174 *	149	
Etude B251	168 *	148	
Etude B253	181 *		147

* la différence est significative entre groupe CERTICAN 1,5 mg et CELLCEPT ou IMUREL

De même, la baisse de la clearance a été plus importante chez les patients du groupe CERTICAN que celle des groupes CELLCEPT et IMUREL :

L'association de CERTICAN et ciclosporine a été à l'origine d'une néphrotoxicité plus importante à 12 mois que les associations CELLCEPT et ciclosporine ou IMUREL et ciclosporine

Dans les études en ouvert dans la greffe rénale (A 2306 et A 2307) avec des doses réduites de ciclosporine, les élévations de la créatinine sérique ont été moins fréquentes, et les valeurs moyennes et médianes de la créatinine sérique ont été plus basses que celles observées dans les études comparatives (valeurs médianes au 12^{ème} mois dans les études A 2306 et A 2307 :122 $\mu\text{mol/l}$ et 128 $\mu\text{mol/l}$ versus 146 $\mu\text{mol/l}$ et 150 $\mu\text{mol/l}$ dans les études B 201 et B 251).

- des hémorragies ont été observées plus fréquemment dans le groupe CERTICAN (3 mg/j) que dans les groupes CELLCEPT ou IMUREL.

En revanche à 12 mois,

- dans l'étude B 201 (transplantation rénale) les infections virales ont été moins fréquentes dans le groupe CERTICAN que dans le groupe CELLCEPT (10,8% versus 27 % : $p<0,05$) et en particulier les infections à CMV (5,2 % versus 19,4 % : $p<0,05$)
- dans l'étude B253 (transplantation cardiaque) les infections virales ont été moins fréquentes dans le groupe CERTICAN que dans le groupe IMUREL (14,8% versus 31,3% : $p<0,05$) et en particulier les infections à CMV (7,7% versus 21,5% : $p<0,05$)

3.3. Conclusion

Dans la prévention du rejet aigu de greffe après transplantation rénale, Il a été démontré que l'efficacité immunosuppressive de CERTICAN était équivalente à celle de CELLCEPT en association à des doses standard de ciclosporine. CERTICAN a été étudié en association avec des doses réduites de ciclosporine, dans deux études non comparatives. L'équivalence de l'efficacité immunosuppressive n'a pas été démontrée avec CELLCEPT dans une étude comparative avec des doses réduites de ciclosporine.

Dans la prévention du rejet aigu de greffe après transplantation cardiaque, Il a été démontré que l'efficacité immunosuppressive de CERTICAN était supérieure à celle d'IMUREL en association à des doses standard de ciclosporine. La supériorité de l'efficacité immunosuppressive n'a pas été démontrée dans une étude comparative avec des doses réduites de ciclosporine.

La prévention du rejet chronique a été étudiée dans un sous-groupe de patients par échographie endocoronaire à 1 an et 2 ans. La moindre augmentation de l'épaisseur de l'intima dans le groupe CERTICAN est en faveur d'un possible effet préventif du rejet chronique.

La tolérance lipidique (hypercholestérolémies et hyperlipidémies) et la tolérance rénale de CERTICAN en association à des doses standard de ciclosporine ont été moins bonnes que celles des comparateurs CELLCEPT et IMUREL. Cependant les infections virales (en particulier les infections à CMV dont le rôle pourrait favoriser l'apparition de la maladie affectant l'ensemble de la vascularisation du greffon) ont été moins fréquentes dans le groupe CERTICAN que dans le groupe IMUREL.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 allogreffe rénale ou cardiaque.

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.

En termes de santé publique, le fardeau représenté par le rejet de greffe rénale ou cardiaque peut être considéré comme modéré et constitué essentiellement par le rejet chronique.

Bien que le besoin thérapeutique soit partiellement couvert par différentes alternatives immunosuppressives, celles-ci sont peu nombreuses et la mise à disposition de CERTICAN devrait participer à la couverture de ce besoin qui est important en termes de Santé Publique.

Il n'y a pas d'effet démontré de CERTICAN sur la mortalité.

Dans le cas de la prévention du rejet de greffe rénale, les différences observées, en comparant les effets attendus des médicaments immunosuppresseurs disponibles, ne permettent pas de déduire que la spécialité CERTICAN représente un apport en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie.

Dans le cas de la prévention du rejet de greffe cardiaque, les résultats observés sur un critère de jugement indirect (épaississement de l'intima) dans un sous-groupe de patients permettent d'attendre une diminution du nombre de rejet chronique.

En conséquence et compte tenu des alternatives disponibles à ce jour, il y a un impact de santé publique attendu pour la spécialité CERTICAN. Cet impact est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

I - Chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale, CERTICAN présente par rapport à CELLCEPT les caractéristiques suivantes :

- une efficacité équivalente
- une tolérance lipidique, rénale et hématologique (thrombopénies) moins bonnes
- une tolérance meilleure concernant le risque d' infections virales

Il est à noter que les études comparatives ont été réalisées en association à des doses standard de ciclosporine, ce qui ne correspond pas à la stratégie thérapeutique actuelle.

Les études en ouvert réalisées en association à des doses réduites de ciclosporine afin de limiter le risque d'insuffisance rénale n'ont pas été réalisées comparativement à CELLCEPT.

En conséquence, dans le cadre des stratégies thérapeutiques utilisées, **CERTICAN ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à CELLCEPT.**

La Commission souligne que CERTICAN est une possibilité thérapeutique supplémentaire dans la stratégie actuelle chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale et représente comme les autres immunosuppresseurs un apport thérapeutique important.

Il - Chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe cardiaque, l'évérolimus (CERTICAN) présente par rapport à IMUREL notamment les caractéristiques suivantes :

- une efficacité supérieure sur le rejet aigu
- un impact probable sur la réduction de la fréquence et/ou de la sévérité du rejet chronique qui demande à être confirmé par de nouvelles études
- une tolérance lipidique et rénale moins bonne
- une tolérance meilleure concernant le risque d'infections virales (en particulier les infections à CMV dont le rôle pourrait favoriser l'apparition de la maladie affectant l'ensemble de la vascularisation du greffon)

Cependant l'étude comparative versus IMUREL a été réalisée en association à des doses standard de ciclosporine ce qui ne correspond pas à la stratégie thérapeutique actuelle.

En l'attente des résultats de l'étude complémentaire que doit réaliser le Laboratoire sur l'efficacité et la tolérance d'évérolimus (CERTICAN) utilisé avec des doses réduites de ciclosporine comparativement à un traitement de référence micophénolate mofétil (CELLCEPT), la Commission estime que **CERTICAN représente en l'état actuel du dossier, une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité potentielle dans la prévention du rejet chronique par rapport à azathioprine (IMUREL)**

Évérolimus (CERTICAN) n'est pas indiqué en pédiatrie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

CERTICAN s'intègre dans les protocoles utilisés en traitement préventif chez . adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque.

Dans une population limitée aux adultes recevant une allogreffe rénale, l'évérolimus (CERTICAN) peut être une alternative au CELLCEPT ou au sirolimus (RAPAMUNE) en association à d'autres immunosuppresseurs.

Dans une population limitée aux adultes recevant une allogreffe cardiaque, CERTICAN peut être une alternative à IMUREL et pourrait être une alternative à CELLCEPT si les résultats de l'étude attendue le confirment avec des doses réduites en ciclosporine.

La majoration de la toxicité rénale de la ciclosporine par CERTICAN rendra son utilisation prudente. En effet il existe une incertitude sur l'évolution à long terme de la néphrotoxicité liée à l'association ciclosporine et CERTICAN.

4.4. Population cible

Selon l'Etablissement Français des Greffes, 3 410 transplantations d'organes ont été réalisées en 2003, dont 2 127 transplantations rénales et 283 transplantations cardiaques.

La prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation rénale et cardiaque est un traitement à vie et concerne chaque année respectivement environ 2 100 et 300 nouveaux patients.

Selon l' Etablissement Français des Greffes, au 31 décembre 2003

- 21 982 malades étaient porteurs d'un greffon rénal
- 3 331 malades étaient porteurs d'un greffon cardiaque

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100 %