

Décision n° 2022.0058/DC/SEM du 10 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité CICLOGRAFT

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 février 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire KÔL pour la spécialité CICLOGRAFT (ciclosporine) reçue le 30 septembre 2021 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 8 octobre 2021 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 12 octobre 2021 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 21 octobre 2021 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 22 décembre 2021 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 27 décembre 2021 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 14 janvier 2022, figurant à l'annexe I ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 2 février 2022, figurant à l'annexe II ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament CICLOGRAFT, dans l'indication suivante : « prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les situations à risque suivantes :

- présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures,
- antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable,
- large diamètre du greffon, greffe excentrée,
- chirurgies du segment antérieur, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée,
- antécédents de kératite herpétique,
- pathologies de la surface oculaire / terrain dysimmunitaire et atopie,
- jeune âge (< 12 ans). »

Le laboratoire KÔL s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le rejet de la greffe de cornée est la complication la plus fréquente après une greffe et peut entraîner une perte de vision de l'œil concerné. Il concerne environ 15 % des greffes de cornée.
- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée à savoir les corticoïdes en monothérapie par voie locale et les préparations magistrales à base de ciclosporine.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car les données disponibles, issues d'une revue de la littérature et portant uniquement sur des préparations hospitalières non standardisées, ne permettent pas de démontrer qu'il apporte un changement substantiel aux patients dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque. Par ailleurs, le plan de développement présenté n'est pas adapté, puisqu'aucune nouvelle étude clinique d'efficacité prospective comparative n'a été mentionnée par le laboratoire pour étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 février 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXES :

Annexe I : avis de l'ANSM

Annexe II : avis de la CT

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Ciclosporine****CICLOGRAFT 20 mg/mL,****collyre en solution en récipient unidose****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 2 février 2022**

- Greffe de cornée
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« Prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les situations à risque suivantes :

- présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures,
- antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable,
- large diamètre du greffon, greffe excentrée,
- chirurgies du segment antérieur, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée,
- antécédents de kératite herpétique,
- pathologies de la surface oculaire / terrain dysimmunitaire et atopie,
- jeune âge (< 12 ans). »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	14
6.	Recommandation de la Commission	15
7.	Informations administratives et réglementaires	16

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de CICLOGRAFT (ciclosporine) 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose, dans l'indication « **prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les situations à risque suivantes :**

- présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures,
- antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable,
- large diamètre du greffon, greffe excentrée,
- chirurgies du segment antérieur, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée,
- antécédents de kératite herpétique,
- pathologies de la surface oculaire / terrain dysimmunitaire et atopie,
- jeune âge (< 12 ans) »,

en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

CICLOGRAFT (ciclosporine) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée en date du 14 janvier 2022.

CICLOGRAFT (ciclosporine) bénéficie d'une ATU nominative depuis le 18 décembre 2020 dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. D'après les données fournies par le laboratoire à la date d'évaluation, environ 350 patients ont été traités par CICLOGRAFT (ciclosporine) dans le cadre de l'accès compassionnel dans la prévention du rejet de greffe (sur un total de 686 patients traités, toutes indications confondues).

La ciclosporine à 2 % en collyre est utilisée depuis de nombreuses années dans la prévention de greffe de cornée chez les patients à risque. Depuis 1995¹, en l'absence de spécialité de ciclosporine disponible en collyre, différentes formulations de la ciclosporine à 2 % en collyre ont été mises à disposition dans le cadre de préparations hospitalières.

CICLOGRAFT (ciclosporine) 20 mg/ml est la première spécialité à base de ciclosporine développée dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les situations à risque suivantes :

- présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures,
- antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable,
- large diamètre du greffon, greffe excentrée,

¹ Kauss Hornecker M, Charles Weber S, Brandely Piat ML, Darrodes M, Jomaa K, Chast F. Collyres de ciclosporine : étude d'une cohorte de patients de 2009 à 2013 [Cyclosporine eye drops : A 4-year retrospective study (2009-2013)]. J Fr Ophtalmol. 2015;38:700-8.

- chirurgies du segment antérieur, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée,
- antécédents de kératite herpétique,
- pathologies de la surface oculaire / terrain dysimmunitaire et atopie,
- jeune âge (< 12 ans).

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP en annexe de l'avis ANSM.

« Le traitement par CICLOGRAFT doit être instauré et suivi par un ophtalmologiste.

Posologie

La dose recommandée est d'une goutte de CICLOGRAFT dans l'œil ou les yeux atteint(s), deux à trois fois par jour.

Une diminution progressive des doses peut être envisagée par l'ophtalmologiste en fonction de l'évolution clinique. Un traitement d'attaque peut être mis en place sans dépasser toutefois 6 instillations par jour.

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi normalement, à l'instillation suivante.

[...]

Durée du traitement

Des examens réguliers du ou des yeux sont recommandés.

Les pratiques peuvent varier mais sont proches du calendrier suivant :

- Toutes les semaines pendant le premier mois
- Puis tous les 15 jours pendant 1 mois
- Puis tous les mois pendant 3 mois
- Puis tous les 3 mois pendant 6 mois
- Puis 1 à 3 fois par an en fonction des patients si CICLOGRAFT est utilisé pendant plus de 12 mois.

[...] »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de CICLOGRAFT (ciclosporine) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

En France, 3751 actes de greffe ont été réalisés au bénéfice de 3521 receveurs². L'indication principale de greffe de cornée est la décompensation endothéliale primitive notamment la dystrophie de Fuchs qui représente 33 % des greffes et a concerné 1739 patients en 2020².

D'autres étiologies peuvent être retrouvées : le kératocône, les kératites infectieuses et les cicatrices post-traumatiques.

La greffe de cornée est le plus souvent de type lamellaire antérieure (stroma cornéen) ou postérieure (endothélio-descemet cornéen), ce qui consiste à un remplacement sélectif des parties pathologiques de la cornée du patient, tout en conservant les parties saines. Cependant, une ablation de toute l'épaisseur de la cornée malade peut être nécessaire dans certains cas : il s'agit de la kératoplastie transfixiante.

Les greffes de cornée sont majoritairement de type lamellaire postérieure (50 à 60 %), les kératoplasties transfixiantes représentant 30 à 35 % des cas et celles de type lamellaire antérieure, 5 à 20 % des cas (données 2021).

Le rejet de la greffe de cornée est la complication la plus fréquente après une greffe et peut entraîner une perte de vision de l'œil concerné. La fréquence des rejets dépend du niveau de néovascularisation de la cornée réceptrice³. Elle varie ainsi de 10 % à plus de 50 % si la néovascularisation est importante³. Les symptômes du rejet peuvent être une douleur, une rougeur, une photophobie, un larmoie-ment ou une baisse de la vision.

De nombreux facteurs de risque liés au donneur ou au receveur peuvent induire un rejet de greffe. La néovascularisation de la cornée du receveur est le principal facteur de risque de rejet⁴. Les autres facteurs de risques peuvent être : antécédents de greffe, jeune âge du receveur, chirurgie du segment antérieur, glaucome, synéchies antérieures et incompatibilité ABO entre le donneur et le receveur.

Un hôte cornéen avasculaire et non enflammé, appelé transplantation cornéenne à faible risque, peut s'attendre à un taux de survie de 90 % à 5 ans avec seulement un immunosuppresseur administré en topique. Cependant, le taux de survie diminue de façon importante à moins de 35 % dans les patients présentant une cornée vascularisée enflammée, ce qu'on appelle la transplantation cornéenne à risque élevé⁵.

Selon l'Agence de biomédecine, les patients devant recevoir une greffe de cornée à la suite d'un premier échec de greffe représentent 15,3 % soit environ 804 patients en 2020 et 4070 patients étaient en attente de greffe au 1^{er} janvier 2021².

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

² Agence de Biomédecine. Bilan d'activité 2020 de prélèvement, de greffe de cornée et d'inscription en attente de greffe. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-de-prelevement-de-greffe-de-cornee-et-dinscription-en-attente-de-greffe-0> [consulté le 05/01/2022]

³ SNOF (Syndicat National des Ophtalmologistes de France). Greffe de cornée. Disponible sur : <https://www.snof.org/encyclopedie/la-greffe-de-cornee-k%C3%A9ratoplastie-transfixiante> (consulté le 05/01/2022)

⁴ Guilbert E, Laroche L, Borderie V. Le rejet d'allogreffe de cornée. J Fr Ophtalmol 2011;34:331-48.

⁵ Di Zazzo A, Kheirkhah A, Tulio TB et al. Management of High-risk Corneal Transplantation Surv Ophthalmol. 2017 ; 62: 816–827

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de recommandations ou de consensus international sur la prise en charge du rejet de greffe de cornée. Dans pratique clinique française actuelle, la prise en charge repose sur la réduction des signes inflammatoires, qui sont des facteurs de risque de rejet de greffe, par les corticoïdes. Les corticoïdes administrés par voie locale, au long court (6 mois à 2 ans³) représentent le traitement de référence en post-opératoire, dans la prévention du rejet de greffe de cornée. Leur utilisation par voie locale permet une bonne immunosuppression grâce à une bonne pénétration intraoculaire sans les inconvénients de leur utilisation par voie systémique⁴. Leur fréquence d'administration et leur posologie sont définies en fonction du risque de rejet. Chez les patients à faible risque (ex : cornée avasculaire, absence d'antécédent de rejet), les corticoïdes par voie locale sont généralement utilisés pendant 6 mois à 2 ans. Cependant, la poursuite d'une corticothérapie locale au long cours à faible dose est recommandée chez les patients à haut risque de rejet (ex : antécédent de rejet, vascularisation touchant 2 quadrants ou plus). La dexaméthasone par voie locale est la corticothérapie la plus utilisée en France⁴.

Chez les patients à risque de rejet de greffe de la cornée, la ciclosporine 2 %, collyre, est utilisée en association aux corticoïdes locaux depuis de nombreuses années dans la prévention de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet.

En l'absence de spécialité de ciclosporine à 2 % en collyre ayant une AMM dans la prévention du rejet de greffe de cornée, des préparations hospitalières ciclosporine à 2 % en collyre ont été mises à disposition depuis 1995¹. CICLOGRAFT (ciclosporine), collyre, est la première spécialité à base de ciclosporine 2 % développée dans la prévention du rejet de greffe de cornée en association ou non aux corticoïdes chez les patients à risque. Il convient de noter qu'en pratique, la ciclosporine n'est jamais utilisée en monothérapie.

L'utilisation des immunosuppresseurs par voie systémique (ex : ciclosporine par voie orale) est d'une part, hors AMM et d'autre part, limitée, en raison de leur faible biodisponibilité oculaire et de leur toxicité importante⁶, en particulier une hépatotoxicité et une néphrotoxicité dans le cas de la ciclosporine orale utilisée au long cours⁷.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de CICLOGRAFT (ciclosporine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique pouvant être proposés, à la date de l'évaluation, au même niveau de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population que celle visée par l'indication concernée pour l'autorisation d'accès précoce, à savoir dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet.

4.2.2.1 Médicaments

Les corticoïdes administrés par voie locale au long court représentent le traitement de référence en post-opératoire, dans la prévention du rejet de greffe de cornée. La dexaméthasone par voie locale est la corticothérapie la plus utilisée en France⁴.

⁶ Shimazaki J, Den S, Omoto M, Satake Y, Shimmura S, et Tsubota K. Prospective, randomized study of the efficacy of systemic cyclosporine in high-risk corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 2011;152:33-39.

⁷ Abud TB, Di Zazzo A, Kheirkhah A, Dana R. Systemic Immunomodulatory Strategies in High-risk Corneal Transplantation. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12:81-92.

La ciclosporine à 2 % en collyre a été mise à disposition sous forme de préparations hospitalières, en l'absence de spécialité autorisée à base de ciclosporine à 2 % en collyre depuis 1995.

La spécialité CICLOGRAFT (ciclosporine) est disponible depuis le 18 décembre 2020 par le biais d'une ATU nominative.

Aucun autre médicament n'est autorisé à ce jour dans l'indication de la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet.

Les autres collyres de ciclosporine ayant actuellement une AMM sont moins dosés et ont des indications différentes : kératite sévère pour IKERVIS (ciclosporine à 0,1 %, non remboursable) et kérato-conjonctivite vernale pour VERKASIA (ciclosporine à 1 %).

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

➔ Conclusion

Les préparations hospitalières de ciclosporine 2 % collyre, toujours disponibles à ce jour en pratique, et les corticoïdes par voie locale en monothérapie sont des comparateurs cliniquement pertinents de CICLOGRAFT (ciclosporine), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Les corticoïdes administrés par voie locale au long court (6 mois à 2 ans³) représentent le traitement de référence en post-opératoire, dans la prévention du rejet de greffe de cornée. La poursuite d'une corticothérapie locale au long cours à faible dose est recommandée chez les patients à haut risque de rejet (ex : antécédent de rejet, vascularisation touchant 2 quadrants ou plus)⁴. La dexaméthasone par voie locale est la corticothérapie la plus utilisée en France⁴.

Conformément à l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique, la production de préparations hospitalières après la mise sur le marché d'un produit ayant une ATU ou une AMM doit être arrêtée.

CICLOGRAFT (ciclosporine) bénéficiant d'une ATU nominative, les préparations hospitalières de ciclosporine à 2 % ne devraient plus être fabriquées. Toutefois, en raison des formalités administratives contraignantes de l'ATU nominative et la nécessité d'administrer le traitement par ciclosporine dès la fin de l'acte chirurgical, le maintien de la fabrication des préparations hospitalières de ciclosporine à 2 % en collyre est toléré et certaines pharmacies à usage intérieur ont poursuivi leur fabrication.

Les préparations hospitalières de ciclosporine à 2 % en collyre ont l'inconvénient de ne pas être standardisées. Elles sont hétérogènes en termes de présentation galénique (flacons multidoses avec ou sans conservateur ou flacons unidoses) et de formulation avec l'utilisation d'excipients, tels que l'huile de ricin, pouvant être responsables d'effets indésirables. Elles sont préparées à partir de ciclosporine extraite d'une poudre de ciclosporine ou de capsules (NEORAL) ou même de ciclosporine extraite d'une solution injectable ou buvable (SANDIMMUN). Ces spécialités utilisées pour la préparation des collyres ne sont pas toujours stériles (capsules, solution buvable) et peuvent contenir des excipients à effet notoire (ex : alcool éthylique).

Le nombre d'unités par lot de fabrication est limité réglementairement du fait des installations nécessaires à une production stérile. Ainsi, il n'est pas possible de faire un stock d'avance et cela entraîne un retard dans l'approvisionnement de ce produit pour certains patients. Les préparations hospitalières de collyre n'étant réalisées que dans certaines pharmacies à usage intérieur, les patients qui habitent loin de l'hôpital, les reçoivent par la poste. Cela peut exposer à un risque d'altération du produit (traçabilité et température non contrôlées) et constitue une pratique qui ne respecte pas le cadre

réglementaire de dispensation (mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament).

Concernant les conditions de prescription, aucune donnée n'est recueillie sur les indications thérapeutiques, la posologie, la durée de traitement ni sur les caractéristiques des patients traités.

Il n'existe pas de système de pharmacovigilance pour ces préparations hospitalières. Il n'existe pas d'informations standardisées sur les risques liés à l'administration de ces collyres et aucun système n'est mis en place pour la remontée des événements indésirables.

En conclusion, les préparations hospitalières de ciclosporine à 2 % en collyre sont hétérogènes en termes de présentations galéniques (flacons multidoses avec ou sans conservateur ou flacons unidoses), de formulation (utilisation d'excipients différents, qui peuvent exposer à des problèmes de tolérance comme c'est le cas pour l'huile de ricin), du principe actif utilisé (détournement de spécialités de ciclosporine existantes pour une administration orale, qui ne sont pas stériles) et de conditions de conservation. Les contraintes liées au cadre réglementaire de la production de collyre en PUI peuvent rendre difficile la constitution d'un stock de ce produit et expose à un risque de rupture d'approvisionnement. Le circuit de délivrance (envoi des collyres par la poste) n'est pas optimal et ne respecte pas le cadre réglementaire. Enfin, les conditions de prescription ne sont pas recueillies et aucun système de pharmacovigilance n'est mis en place pour évaluer la tolérance de ces produits et assurer la sécurité des patients.

➔ Conclusion

Les corticoïdes par voie locale en monothérapie sont des traitements appropriés dans la prévention du rejet de greffe de cornée. Par ailleurs, dans la mesure où la fabrication des préparations hospitalières de ciclosporine à 2 % en collyre est maintenue malgré l'ATU nominative de CICLOGRAFT, celles-ci peuvent être considérées comme des traitements appropriés.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où le rejet de greffe de cornée est grave, rare et invalidant, et qu'il existe des traitements appropriés la mise en œuvre du traitement par CICLOGRAFT (ciclosporine) peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 14/01/2022 que l'efficacité et la sécurité de CICLOGRAFT (ciclosporine), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce suivante :

« Prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les situations à risque suivantes :

- présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures,
- antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable,
- large diamètre du greffon, greffe excentrée,
- chirurgies du segment antérieur, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée,
- antécédents de kératite herpétique,
- pathologies de la surface oculaire / terrain dysimmunitaire et atopie,
- enfants de moins de 12 ans.»

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

CICLOGRAFT (ciclosporine) 20 mg/ml, collyre, est la première spécialité développée dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque. Contrairement aux préparations hospitalières de ciclosporine à 2 % en collyre jusque-là disponible, CICLOGRAFT (ciclosporine) permet l'utilisation d'une formulation standardisée, spécifiquement développée pour la voie oculaire, sans excipients à effet notoire, dans un conditionnement unidose sans conservateur, avec un circuit de prescription et dispensation sécurisé et un suivi de la pharmacovigilance encadré. Dès lors que cette spécialité est mise à disposition des patients par le biais d'une ATU ou d'une AMM, les préparations hospitalières ne devraient plus être fabriquées conformément à l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique.

CICLOGRAFT (ciclosporine) représente une nouvelle modalité de prise en charge, en apportant une sécurité d'emploi par rapport aux préparations hospitalières, dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque, en association avec les corticoïdes.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

L'évaluation de cette demande d'accès précoce repose sur un dossier bibliographique fourni par le laboratoire. Celui-ci a également contribué à l'attribution des ATU nominatives. La revue de littérature a été réalisée à partir d'une recherche des articles publiés sur Pubmed, jusqu'à décembre 2019.

Parmi ces publications figurent :

- deux études prospectives^{8,9} ayant comparé la ciclosporine à 2 % au placebo en association avec les corticoïdes dans la prévention du rejet de greffe de cornée.
- six études^{10,11,12,13,14,15} rétrospectives ayant étudié l'efficacité de la ciclosporine à 2 % en association avec les corticoïdes et ayant inclus environ 170 patients traités par ciclosporine 2 % en association avec les corticoïdes. Parmi ces études, une étude a été réalisée chez les enfants et a inclus 16 enfants dont 9 yeux ont été traités par la ciclosporine 2 %¹⁵.

Ces études seront décrites ci-dessous à titre informatif.

⁸ Javadi MA, Feizi S, Karbasian A, Rastegarpour A. Efficacy of topical cyclosporin A for treatment and prevention of graft rejection in corneal grafts with previous rejection episodes. *Br J Ophthalmol*. 2010 Nov;94(11):1464-7.

⁹ Sinha R, Jhanji V, Verma K, Sharma N, Biswas NR, Vajpayee RB. Efficacy of topical cyclosporine A 2% in prevention of graft rejection in high-risk keratoplasty: a randomized controlled trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Aug;248(8):1167-72.

¹⁰ Hoffmann F, Wiederholt M. Lokale Behandlung des hornhaut transplantes beim menscheu mit cyclosporin A. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1985;187:92-96.

¹¹ Goichot-Bonnat L, Chemla P, Pouliquen Y. Cyclosporine-A collyre dans la prévention du rejet de greffe de cornée à haut risque. *J Fr Ophtalmol* 1987;10:213-216.

¹² Belin MW, Bouchard CS, Frantz S, Chmielinska J. Topical cyclosporine in high-risk corneal transplants. *Ophthalmology* 1989;96:1144-1150.

¹³ Inoue K, Amano S, Kimura C, Sato T, Fujita N, Kagaya F, et al. Long-term effects of topical cyclosporin A treatment after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:302-305.

¹⁴ Alalwani H, Saleh BO, Rocher N, Renard G, Bourges JL, et Legeais JM. Intérêt et limite de la greffe multiple (troisième kératoplastie) sous ciclosporine locale 2 p.100. *J Fr Ophtalmol* 2010;33:710-714.

¹⁵ Cosar CB, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Topical cyclosporin in pediatric keratoplasty. *Eye Contact Lens* 2003;29:103-107.

Les autres études fournies par le laboratoire n'ont pas été retenues et ne seront pas détaillées dans cet avis car elles ont évalué des collyres de ciclosporine à des concentrations inférieures à celle de CICLOGRAFT (ciclosporine à 2 %) :

- une étude *versus* placebo¹⁶ ayant étudié la ciclosporine 1 %,
- une étude rétrospective¹⁷ ayant étudié la ciclosporine 0,5 %.

Le laboratoire a également fourni :

- une étude de cohorte rétrospective monocentrique¹ ayant étudié les caractéristiques de prescription (entre 2009 et 2013) et la tolérance de la ciclosporine à 2 % en collyre.
- le rapport de synthèse des ATU nominatives couvrant la période du 18/12/2020 au 17/06/2021.

Etudes prospectives versus placebo

- **L'étude de Javadi et al. (2010)**⁸ était une étude prospective, randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité de la ciclosporine 2 %, collyre, dans le traitement et la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients ayant eu antérieurement des épisodes de rejet de greffe (médiane de 2 dans chaque groupe). A la survenue d'un nouvel épisode de rejet, les patients ont été traités par la ciclosporine 2 % en collyre ou par le placebo, en association avec les corticoïdes en collyre¹⁸, pendant 6 mois. Au total, 22 patients ont été inclus dans le groupe ciclosporine et 21 patients dans le groupe placebo. L'âge moyen des patients était de 32,5 ans dans le groupe ciclosporine et de 35,5 ans dans le groupe placebo.

Après 20 mois de suivi, le nombre moyen de rejets a été plus important dans le groupe ciclosporine que dans le groupe placebo : 2,7 ($\pm$ 1,8) dans le groupe ciclosporine versus 1,4 ($\pm$ 1,2) dans le groupe placebo ($p = 0,03$).

En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur :

- le temps moyen avant le 1er épisode de rejet : 5,8 mois versus 6,6 mois ($p = 0,57$),
- le temps de résolution du rejet : 25,6 jours versus 33,2 jours ($p = 0,22$),
- le taux de survie du greffon sans rejet (analysé par la méthode de Kaplan-Meier) : 34,8 % dans le groupe ciclosporine versus 31,7 % dans le groupe placebo ($p = 0,89$). La durée moyenne de survie du greffon sans rejet a été respectivement de 10,5 mois versus 14,2 mois.

- **L'étude de Sinha et al. (2010)**⁹ était une étude prospective, randomisée en double-aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la ciclosporine 2 % dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à haut-risque. Les patients ont été traités par ciclosporine 2 % en collyre ou par placebo, en association avec les corticoïdes en collyre, pendant 1 an. Dans chaque groupe ont été inclus 39 patients. Sept patients ont eu un rejet de greffe dans chacun des groupes et 2 épisodes de rejet sont survenus chez un même patient du groupe placebo, sans différence significative entre les groupes en termes d'incidence des rejets.

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée en termes de :

- temps avant rejet (7,9 mois versus 6,5 mois avec le placebo, $p = 0,20$),
- temps nécessaire à la réversibilité de l'épisode de rejet (12,3 jours versus 13,5 jours avec le placebo, $p = 0,56$).

¹⁶ Zhang YQ, Chen JQ, Zhou LH, Shi WY, Wang LY, Wang YQ, et al. The randomized, double blindness, multi-center clinical trial for Ciclosporine on rejection following PRK. Chinese Ophthalmic Research 2009;27(5):407-11.

¹⁷ Zhao JC, Jin XY. Local therapy of corneal allograft rejection with cyclosporine. Am J Ophthalmol 1995;119:189-194.

¹⁸ Les corticoïdes ont été administrés en collyre, seuls ou en association à des corticoïdes par voie systémique pendant 2 semaines dans certaines situations à risques.

Seule une différence significative a été observée en termes de taux de réversibilité de l'épisode de rejet, qui a été observée chez 6 patients du le groupe ciclosporine et chez 4 patients dans le groupe placebo ($p = 0,03$).

Les deux études comparatives présentées ci-dessus, bien que randomisées et en double-aveugle, comportent des faiblesses méthodologiques. En effet, il s'agit d'études monocentriques qui portent sur de faibles effectifs (aucun calcul de l'effectif pour l'étude Sinha et al, 2010) et aucune mesure de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests n'a été prévue au protocole. Par conséquent, ces résultats doivent être interprétés avec précaution.

Etudes rétrospectives

Il s'agit d'une série de 6 études rétrospectives, dont trois études comparatives^{11,13,15} (de 9 à 83 patients ayant reçu la ciclosporine 2 % en collyre, en association avec les corticoïdes en collyre), et trois études de cas^{10,12,14} (de 11 à 25 patients ayant reçu la ciclosporine 2 % en collyre, en association avec les corticoïdes en collyre) dans la prévention du rejet de greffe.

Parmi les études comparatives, deux ont été réalisées chez l'adulte [Goichot-Bonnat et al. (1987)¹¹, Inoue et al. (2000)¹³] et une chez l'enfant [Cosar et al. (2003)¹⁵]. L'objectif de ces études était de comparer le traitement par ciclosporine en association avec les corticoïdes aux corticoïdes seuls. Dans les deux études chez l'adulte [Goichot-Bonnat et al. (1987), Inoue et al. (2000)^{11,13}], environ 107 patients ont reçu la ciclosporine 2 %, collyre, en association aux corticoïdes en collyre. Dans l'étude réalisée chez l'enfant Cosar et al (2003)¹⁵, 16 enfants seulement ont été inclus pour lesquels 9 yeux ont reçu la ciclosporine 2 % collyre, en association aux corticoïdes en collyre.

Les résultats de ces études suggèrent un effet bénéfique de la ciclosporine dans la prévention du rejet de greffe de cornée (cf. annexe 1).

Néanmoins, ces résultats sont présentés à titre informatif et doivent être interprétés avec prudence compte-tenu des limites méthodologiques de ces études rétrospectives (études non randomisées, nombre faible des patients inclus, absence de calcul de l'échantillon^{11,13,15}, absence d'hypothèses statistiques¹¹, résultats descriptifs¹¹).

Etude observationnelle

Une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, monocentrique, française (Kauss Hornecker et al, 2015)¹ a été menée sur 4 ans (de 2019 à 2013) pour étudier les caractéristiques des patients et les indications de la ciclosporine en collyre. Dans cette étude, les patients traités par ciclosporine étaient âgés de 1 semaine de vie à 100 ans. Les résultats montrent que la prescription de la ciclosporine 2 %, collyre, est une pratique courante dans la prévention du rejet de greffe chez les patients à risque (61 % des cas).

Cette étude descriptive ne permet pas de tirer des conclusions sur l'efficacité de la ciclosporine 2 % en collyre.

Rapport de synthèse des ATU nominatives couvrant la période du 18/12/2020 au 17/06/2021

Le laboratoire a fourni le rapport de synthèse de CICLOGRAFT (ciclosporine), collyre, couvrant la période du 18 décembre 2020 au 17 juin 2021, dans le cadre des ATU nominatives. Au total, 686 patients ont été traités par CICLOGRAFT (ciclosporine) durant la période concernée. Les données

sont disponibles pour 261 patients (38 %). CICLOGRAFT (ciclosporine) a été prescrit dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez environ la moitié des patients (50 %). Le pourcentage des patients âgés de moins de 18 ans était de 16 %. Le prescripteur a déclaré que le traitement était bénéfique dans la majorité des cas (89 %). En revanche, aucune variable d'efficacité n'a été précisée dans le recueil des données d'efficacité.

En conclusion, ces études sont issues d'un dossier bibliographique de faible niveau de preuve et la plupart sont des études de cas ou des études rétrospectives ayant inclus un nombre faible de patients. Elles étaient destinées à étudier l'efficacité de la ciclosporine 2 %, collyre, dans la prévention du rejet de greffe de cornée. Les données issues des deux études prospectives comparatives, en association aux corticoïdes, ont été non concluantes. Certaines données issues des études rétrospectives suggèrent que la ciclosporine 2 %, collyre, serait efficace dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque, en association aux corticoïdes par voie locale, notamment en termes de survie de greffon sans rejet. Néanmoins, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la réduction des doses de corticoïdes chez les patients traités par la ciclosporine.

Chez l'enfant, les données sont limitées¹⁵ (9 yeux ont été traités par la ciclosporine 2 %, collyre) et ne permettent pas de tirer des conclusions formelles.

Les études présentées ont été réalisées uniquement dans le cadre de la kératoplastie transfixiante. On ne dispose donc pas de données pour les greffes des couches profondes de la cornée (stroma et endothélium) pour lesquelles on n'a aucune assurance que la ciclosporine puisse les atteindre du fait de son fort caractère hydrophobe.

Par conséquent, aucune conclusion ne peut en être tirée quant à l'efficacité de la spécialité CICLOGRAFT (ciclosporine) dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque, en association (simultanée ou non) aux corticoïdes. Aucun consensus n'a été établi concernant l'utilisation de la ciclosporine 2 % en collyre, dans cette indication.

4.5.2.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni une revue des événements indésirables (EI) liés à la ciclosporine en collyre, rapportés dans la littérature. Il est à noter que différentes formulations de ciclosporine 2 %, collyre, ont été utilisées dans les publications rapportées.

Le mode d'administration de la ciclosporine par voie locale limite son passage systémique dans le sang et limite ainsi la survenue des EI liées à l'administration systémique de ciclosporine.

Dans l'étude prospective de Javadi et al. (2010), randomisée en double aveugle⁸ ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la ciclosporine 2 %, collyre, dans le traitement et la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients ayant eu antérieurement des épisodes de rejet de greffe, aucune complication significative n'a été rapportée (22 patients traités par ciclosporine 2 %, collyre pendant 6 mois).

Dans l'étude prospective de Sinha et al. (2010), randomisée en double-aveugle⁹ ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la ciclosporine 2 % dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à haut-risque, la ciclosporine 2 % en collyre a été bien tolérée, aucun cas d'irritation oculaire et de toxicité épithéliale sous forme d'érosion de la cornée ou de kératite ponctuée superficielle n'a été signalé.

Dans l'étude de cohorte rétrospective, monocentrique, française de Kauss Hornecker et al. (2015)¹, ayant étudié la tolérance de ciclosporine 2 % en collyre, chez 388 patients traités entre 2009 et 2013, aucun EI n'a été rapporté chez la majorité des patients (63 %). Chez les autres patients (37 %), des EI de type brûlure ont été rapportés chez 58 % des patients. D'autres EI ont été rapportés dans cette étude : douleur (15 %), démangeaisons (13 %) et autres EI (15 %), tels que rougeurs, picotements,

inflammation des paupières, larmoiements, troubles de la vision. Aucun EI systémique n'a été rapporté dans cette étude.

Dans le rapport de synthèse des données d'ATU nominatives, couvrant la période du 18/12/2020 au 17/06/2021, 686 patients ont été traités par CICLOGRAFT (ciclosporine). Les données sont disponibles pour 261 patients (38 %) parmi lesquels la moitié ont été traités dans le cadre de la prévention du rejet de greffe de cornée. Au total, 6 EI non graves ont été rapportés chez 2 patients : un cas avec une sensation de brûlure, des picotements et une poussée inflammatoire, et l'autre cas avec une allergie oculaire et une inflammation de la paupière. Le traitement a été arrêté dans les 2 cas et l'évolution des EI a été favorable à l'arrêt du traitement. Aucun cas grave n'a été rapporté pendant la période concernée.

En conclusion, les événements indésirables rapportés dans la littérature et dans le rapport d'ATU chez les patients traités par ciclosporine 2 %, collyre, étaient de type oculaire. Aucun signal important n'a été rapporté dans la revue de littérature réalisée par le laboratoire. L'analyse des données recueillies des ATU nominatives ne met pas en évidence de risque lié à l'utilisation de CICLOGRAFT (ciclosporine).

Il est à noter qu'une étude non-interventionnelle demandée par l'ANSM et ayant pour objectif d'évaluer la tolérance de CICLOGRAFT (ciclosporine) devra commencer en 2022 et doit inclure 60 patients.

4.5.3 Plan de développement

Une étude non-interventionnelle demandée par l'ANSM et ayant pour objectif d'évaluer la tolérance de CICLOGRAFT (ciclosporine) devra commencer en 2022 et doit inclure 60 patients (étude CICLOTOL). Les résultats finaux sont attendus à échéance du 2^e semestre 2023.

Aucune autre étude d'efficacité comparative n'est prévue dans le plan de développement, à la date de la présente évaluation.

4.5.4 Conclusion

Au total, malgré l'intérêt de disposer d'une spécialité à base de ciclosporine produite de façon industrielle,

- on ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance obtenues spécifiquement avec la formulation de CICLOGRAFT (ciclosporine),
- les données disponibles issues d'une revue de littérature qui ont évalué différentes préparations hospitalières de ciclosporine 2 % en collyre, sont de faible niveau de preuve et ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de la ciclosporine dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque et
- le plan de développement clinique de CICLOGRAFT (ciclosporine) n'est pas adapté dans la mesure où aucune nouvelle étude clinique d'efficacité prospective comparative avec la formulation de CICLOGRAFT (ciclosporine) n'a été mentionnée par le laboratoire.

Critères présumant le caractère innovant

- ☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel)

☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient

☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard de l'ensemble de ces éléments, CICLOGRAFT (ciclosporine) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Le rejet de la greffe de cornée est la complication la plus fréquente après une greffe et peut entraîner une perte de vision de l'œil concerné.
- ➔ Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée à savoir les corticoïdes en monothérapie par voie locale ou encore les préparations hospitalières de ciclosporine à 2 % en collyre.
- ➔ La mise en œuvre du traitement par CICLOGRAFT (ciclosporine) peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque.
- ➔ CICLOGRAFT (ciclosporine) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car les données disponibles ne permettent pas de démontrer qu'il apporte un changement substantiel aux patients dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque. Actuellement, le plan de développement n'est pas adapté, puisqu'aucune nouvelle étude clinique d'efficacité prospective comparative n'a été mentionnée par le laboratoire pour étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de CICLOGRAFT 20 mg/mL (ciclosporine), collyre en récipient unidose, dans l'indication « prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes, dans les situations à risque suivantes :

- présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures,
- antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable,
- large diamètre du greffon, greffe excentrée,
- chirurgies du segment antérieur, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée,
- antécédents de kératite herpétique,
- pathologies de la surface oculaire / terrain dysimmunitaire et atopie,
- jeune âge (<12 ans). »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

Sans objet.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 21/10/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 14/01/2022 Date d'examen et d'adoption : 02/02/2022	
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non	
Expertise externe	Oui	
Présentations concernées	CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose Boîte de 30 unidoses de 0,3 mL UCD : 3400890009096	
Demandeur	Laboratoires KÔL	
Classification ATC	S	Organes sensoriels
	S01	Médicaments ophtalmologiques
	S01X	Autres médicaments ophtalmologiques
	S01XA	Autres médicaments ophtalmologiques
	S01XA18	Ciclosporine

Annexe 1 : Résumé des études rétrospectives

Référence	Indication	Type de l'étude, patients (n)	Traitements	Résultats
Goichot-Bonnat, 1987 ¹¹ (France)	Prévention du rejet de greffe de cornée à haut risque	Etude rétrospective comparative Résultats descriptifs Absence de calcul de l'échantillon N = 49 patients Âge : 18 – 81 ans	Groupe 1 : ciclosporine 2 % + dexaméthasone 1 % Groupe 2 : dexaméthasone 1 %	Groupe 1 : n = 24 Groupe 2 : n = 25 Durée du suivi : 12 mois Résultat rejet irréversible du greffon: Groupe 1 : 12 % Groupe 2 : 65 %
Inoue, 2000 ¹³ (Japon)	Prévention du rejet de greffe de cornée	Etude rétrospective comparative Etude de cas consécutifs (entre 1993 et 1995 pour le groupe traité par ciclosporine + corticoïde et entre 1989 et 1992 pour le groupe traité par les corticoïdes uniquement) Le taux de survie du greffon sans rejet a été déterminé par la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats ont été analysés par un test de log-rank. N = 178 patients	Groupe 1 : ciclosporine 2 % + corticoïde collyre Groupe 2 : corticoïde collyre 4x/jour Durée moyenne de traitement par ciclosporine 2 % : 13 mois	Groupe 1 : n = 86 dont 36 patients à haut risque Groupe 2 : n = 97 dont 34 patients à haut risque Suivi postopératoire moyen : • 45,8 mois pour le groupe ciclosporine (n = 83) • 64,3 mois pour le groupe témoin (n = 95) Résultats cliniques 6 mois après la chirurgie : Chez tous les patients : taux de survie de greffon sans rejet : 80,2 % dans le groupe 1 et 68 % dans le groupe 2 (p = 0,049). Chez les patients à haut risque (antécédents de rejet de greffe ou néovascularisation cornéenne) : taux de survie de greffon sans rejet 69,7 % dans le groupe 1 et 45,4 % dans le groupe 2 (p = 0,03).
Cosar, 2003 ¹⁵ (USA)	Prévention greffe de cornée en pédiatrie	Etude rétrospective comparative Etude de cas entre 1982 et 2000 (ayant un suivi minimum de 3 mois) Résultats analysés par un test de Mann-Whitney et méthode de Kaplan-Meier N = 22 yeux (16 patients) Âge : 1 mois à 5 ans (groupe 1) et 1 mois à 11 ans (groupe 2)	Groupe 1 : ciclosporine 2 % + corticoïde collyre Groupe 2 : corticoïde collyre uniquement	Groupe 1 : n = 9 yeux Groupe 2 : n = 13 yeux Durée de suivi : Groupe 1 : 16 mois Groupe 2 : 87 mois Taux de survie du greffon sans rejet : 88,9 % dans le groupe Ciclosporine et 38,5 % dans le groupe contrôle (p = 0,0465)
Hoffmann, 1985 ¹⁰ (Allemagne)	Traitement local post-opératoire de la greffe de cornée après kératoplastie	Etude de cas N = 25 patients	Ciclosporine 2 % + dexaméthasone 0,1%	Durée moyenne de suivi : 10 mois (5 à 14 mois) => Taux de rejet : 16 % (14/25 patients)

CICLOGRAFT 20 mg/mL, 2 février 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

		Âge moyen : 67 ans (31-84 ans)		Durée moyenne de suivi : 2 ans => Taux de rejet : 25 % (1/4 patients)
Belin, 1989 ¹² (USA)	Prévention de rejet de greffe de cornée chez les patients à haut risque	Etude de cas N = 11 patients Âge moyen : 44 ans (21-74 ans)	Ciclosporine 2 % + corticoïde par voie locale	Durée moyenne de suivi : 16 mois Rejet immunologique irréversible du greffon chez 1 patient
Alalwani, 2010 ¹⁴ (France)	Prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients ayant eu 2 échecs de greffe de cornée	Etude rétrospective N = 15 patients Âge moyen : 68,3 ± 5 ans	Ciclosporine 2 % + dexaméthasone 0,1 % collyre	Durée moyenne de suivi : 20,5 ± 2 mois Succès de la greffe dans 86,7 % des cas 2 échecs de greffe