

N/Réf. : 6 703 542 1

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

**CICLOGRAFT 20mg/mL, collyre en solution en récipient unidose**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 30/09/2021, complétée le 27/12/2021

Nom du demandeur : LABORATOIRES KÔL

Dénomination du médicament : **CICLOGRAFT 20mg/mL, collyre en solution en récipient unidose**

DCI/nom de code : Ciclosporine

Indication thérapeutique revendiquée :

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

**Avis de l'ANSM :**

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «CICLOGRAFT 20mg/mL, collyre en solution en récipient unidose» dans l'indication thérapeutique :**

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

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **14 JAN. 2022**

Signature :



**Dr Caroline SEMAILLE**  
**Directrice générale adjointe**  
**chargée des opérations**

**Annexes :**

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

## Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été évalué et autorisé en France dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Le dossier pharmaceutique versé dans le cadre de cette demande d'accès précoce pour le médicament CICLOGRAFT est identique à celui évalué dans le cadre de la première demande d'ATU octroyée en décembre 2020 pour ce même médicament, hormis l'extension de la durée de conservation du produit, de 2 à 3 ans, pour laquelle le demandeur a fourni des données de stabilité suffisantes. Dans ce contexte, la qualité pharmaceutique du produit est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients.

Compte tenu de ces éléments, au plan qualité, les données versées à l'appui de la demande n'ont pas soulevé d'objection majeure; ces données sont suffisantes pour permettre une utilisation du médicament en accès précoce.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Compte-tenu des données de la littérature, de l'étude de la tolérance locale de 28j réalisée chez le lapin albinos et du recul clinique de la ciclosporine par voie locale dans l'indication revendiquée, au plan toxicologique/préclinique, les données sont estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce conformément aux modalités d'utilisation préconisées dans l'information produit.

- Au plan clinique :

En France, au 1er janvier 2021, 4070 patients étaient en attente d'une greffe de cornée. La cornée n'ayant pas de vaisseaux sanguins, le rejet tend à se produire moins fréquemment pour les greffes de cornée que pour d'autres organes. Cependant, il s'agit toujours d'une complication redoutée, car elle peut entraîner une perte de vision de l'œil touché. Ainsi, le rejet immunitaire demeure la principale cause d'échec de la greffe, représentant plus de la moitié des cas de décompensation de la greffe. 30% des cornées transplantées présentent au moins un épisode de réaction immunitaire et un tiers de ces cas entraînent une défaillance de la greffe.

Les données déposées par le laboratoire afin de justifier l'intérêt clinique de la ciclosporine 2% sont des données bibliographiques. Plusieurs études dans la prévention du rejet de greffe cornéenne étudiant le traitement topique par ciclosporine A (CsA) 2% sont reportées. Bien que la plupart des publications proposées manque de clarté méthodologique (séries de cas rétrospectives, petites séries, manque d'informations concernant la randomisation), les données montrent toutefois que la CsA topique à 2% en association aux stéroïdes locaux s'est avérée plus efficace pour prévenir les épisodes de rejet de greffe cornéenne que l'utilisation de corticostéroïdes locaux seuls.

Dans la majorité des études cliniques reportées, un schéma posologique de 4 fois par jour de CsA topique à 2 % pendant une durée de traitement d'au moins 6 mois était mis en œuvre.

Dans le cas particulier des enfants étudiés par Cosar et al (*Cosar CB, et al., Topical cyclosporin in pediatric keratoplasty. Eye Contact Lens 2003;29:103-107*), l'efficacité de la CsA 2 % a également été démontrée avec un taux de survie du greffon sans rejet significativement plus élevé dans le groupe traité.

Malgré les faiblesses des études publiées, il peut être conclu que la CsA topique à 2% en association avec des corticostéroïdes locaux est plus efficace dans la prévention et le traitement du rejet de greffe cornéenne que l'utilisation de corticostéroïdes locaux seuls.

Concernant l'efficacité de CICLOGRAFT, aucune étude n'a été menée par le laboratoire qui a repris et développé une formulation utilisée en préparation hospitalière. Sur la base du rapport périodique portant sur la période du 18 décembre 2020 au 17 juin 2021, des données exploitables de 131 patients traités par CICLOGRAFT dans le cadre des ATUn en prévention de rejet de greffe de cornée ont été reportées sur un total de 686 patients traités toutes indications confondues (dont 261 patients avec données exploitables). Le rapport périodique de synthèse, transmis par le laboratoire indique qu'un retour sur le bénéfice du traitement a été réalisé pour 90 patients, difficultés étant rencontrées pour récolter l'ensemble des données des patients dans le cadre de ce dispositif. L'efficacité en termes de prévention de rejet de greffe de cornée a été démontrée dans 89% des cas, dans 10% des cas le bénéfice a été non évaluable et dans 1% il n'y a eu aucun bénéfice.

En ce qui concerne la sécurité d'utilisation de CICLOGRAFT, les principaux effets indésirables rapportés dans la littérature avec l'utilisation de produits ophtalmiques à base de CsA de diverses formulations d'excipients étaient une sensation de brûlure, des douleurs oculaires et des démangeaisons. Les autres effets étaient des rougeurs, des picotements, une inflammation des paupières, un larmoiement, une vision trouble.

Aucun effet indésirable systémique n'a été observé avec les différents collyres CsA. Des études ont également montré l'absence de passage systémique et la très bonne tolérance rénale et hépatique du collyre CsA, y compris chez l'enfant.

Sur les 261 patients traités par CICLOGRAFT dans le cadre des ATUn quelle que soit l'indication considérée et pour lequel des fiches de suivi ont été récoltées, 6 effets indésirables ont été rapportés dont 1 cas d'intolérance au produit (inflammation, brûlure) et un cas d'« allergie » oculaire. Le traitement a été arrêté dans les 2 cas. L'évolution a été favorable dans les 2 cas. Ces effets sont assez proches de ceux observés avec le médicament IKERVIS (collyre de Ciclosporine à 0,1 %). Une étude concernant l'évaluation de la tolérance de CICLOGRAFT demandée par l'ANSM débutera au premier semestre 2022 dont les résultats finaux sont attendus à échéance du deuxième semestre 2023.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « CICLOGRAFT » dans l'indication thérapeutique « 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
- »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

## **Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice**

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CICLOGRAFT 20mg/mL, collyre en solution en récipient unidose**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution contient 20 mg de ciclosporine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution en récipient unidose

Solution huileuse limpide, incolore à légèrement jaune

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

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

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

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.

##### Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Il doit être recommandé au patient :

- de se laver les mains soigneusement avant et après l'instillation,
- d'éviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du récipient unidose,
- de jeter le récipient unidose après utilisation, et de ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

Indiquer aux patients de pratiquer une occlusion naso-lacrymale et de fermer les paupières pendant 2 minutes pour réduire le passage systémique. Cela peut contribuer à diminuer les possibles effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale du médicament.

En cas d'utilisation de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque administration. CICLOGRAFT doit être instillé en dernier.

### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la ciclosporine ou à l'excipient mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tumeurs oculaires ou périoculaires malignes ou lésions précancéreuses.
- Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

CICLOGRAFT n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents d'herpès oculaire et doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

#### Effets sur le système immunitaire

Les médicaments qui peuvent affecter le système immunitaire, notamment la ciclosporine, peuvent affecter les défenses de l'hôte contre les infections et les tumeurs malignes.

L'administration concomitante de CICLOGRAFT avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets de CICLOGRAFT sur le système immunitaire (voir 4.5).

#### Lentilles de contact

L'utilisation de CICLOGRAFT avec des lentilles de contact n'est pas recommandée.

#### 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.

### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec CICLOGRAFT.

#### Association avec d'autres médicaments qui affectent le système immunitaire

L'administration concomitante de CICLOGRAFT avec un collyre contenant des corticoïdes peut potentialiser les effets de la ciclosporine sur le système immunitaire.

### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'impact de CICLOGRAFT sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement.

#### Grossesse

*Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes :*

CICLOGRAFT n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

*Grossesse :*

CICLOGRAFT n'est pas recommandé pendant la grossesse.

#### Allaitement

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec CICLOGRAFT en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### Fertilité

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'impact de CICLOGRAFT sur la fertilité humaine.

### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament peut entraîner une vision trouble passagère ou autres troubles visuels pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines jusqu'à ce que leur vision soit redevenue nette.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés dans le cadre d'études cliniques ou après la mise sur le marché de Ikervis (1mg/mL RCP – version en vigueur au 20-Nov-2020). Ils sont listés par système-organe et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ )

| Classe de systèmes d'organes                            | Fréquence     | Effets indésirables                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                              | Peu fréquent  | Kératite bactérienne<br>Zona ophtalmique                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Affections oculaires                                    | Très fréquent | Douleur oculaire<br>Irritation oculaire                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                         | Fréquent      | Érythème palpébral<br>Augmentation du larmoiement<br>Vision trouble<br>Œdème palpébral<br>Hyperémie conjonctivale<br>Prurit de l'œil<br>Sensation de brûlure oculaire                                                                                                                                   |
|                                                         | Peu fréquent  | Œdème conjonctival<br>Trouble lacrymal<br>Sécrétion oculaire anormale<br>Irritation conjonctivale<br>Sensation de corps étranger dans l'œil<br>Dépôt oculaire<br>Kératite<br>Blépharite<br>Chalazion<br>Infiltrats cornéens<br>Cicatrice cornéenne<br>Prurit palpébral<br>Iridocyclite<br>Gêne oculaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Peu fréquent  | Réaction au site d'instillation                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Affections du système nerveux                           | Peu fréquent  | Céphalée                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Les observations cliniques et les événements indésirables suivants ont été rapportés dans la littérature lors de l'utilisation de collyres de différents dosages (0,5 mg/mL, 5 mg/mL et 20 mg/mL de ciclosporine), dans diverses indications thérapeutiques : effets indésirables de type brûlure (58%),

douleur (15%), démangeaisons (13%) et autres effets (15%) tels que rougeurs, picotements, inflammation des paupières, larmoiements, troubles de la vision (Kauss Hornecker et al, 2015).

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections. Des infections locales peuvent survenir. Les infections préexistantes peuvent également être aggravées.

A titre de précaution, des mesures doivent être prises pour réduire l'absorption systémique (voir rubrique 4.2).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté selon les modalités décrites dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (cf. Annexe D du PUT-RD).

### **4.9. Surdosage**

Un surdosage topique suite à l'application oculaire est peu probable. En cas de surdosage avec CICLOGRAFT, le traitement devra être symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments ophtalmologiques, Code ATC : S01XA18.

#### **Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques**

La ciclosporine (également connue sous le nom de ciclosporine A) est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés. Il s'agit d'un immunosuppresseur puissant.

Les études suggèrent que la ciclosporine inhibe les réactions immunitaires à médiation cellulaire, y compris l'immunité de l'allogreffe, l'hypersensibilité retardée cutanée, l'encéphalomyélite allergique expérimentale, l'arthrite à l'adjuvant de Freund, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et aussi la production d'anticorps dépendante des lymphocytes T. Au niveau cellulaire, elle inhibe la production et la libération de lymphokines, notamment l'interleukine 2 (facteur de croissance des lymphocytes T, TCGF). La ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire, et inhibe la libération de lymphokines par les lymphocytes T activés lors de la stimulation antigénique.

Les données disponibles suggèrent que l'action de la ciclosporine sur les lymphocytes est spécifique et réversible. Contrairement aux agents cytostatiques, elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'a pas d'effet sur les fonctions des cellules phagocytaires.

La ciclosporine, après administration oculaire, est passivement absorbée par les lymphocytes T. En se liant à la cyclophiline A, elle inactive la calcineurine et empêche la translocation du NF-AT dans le noyau, ce qui bloque la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2 et, ainsi, l'activation des lymphocytes T. Le blocage du NF-AT perturbe également le processus allergique. Il est également connu que la ciclosporine régule positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires.

#### **Efficacité et sécurité cliniques**

L'efficacité et la sécurité de la ciclosporine (CsA) collyre à 2% dans la prévention et le traitement du rejet de greffe de cornée ont été évaluées dans des études sur de petites séries, 3 études comparatives non randomisées et de 2 études cliniques randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo.

##### ***Efficacité***

#### **Essais non comparatifs chez des patients avec risque de rejet de greffe**

Dans une première série, en ouvert, non contrôlée [Hoffmann et al, 1985 ; Allemagne], une préparation topique de CsA à 2 % diluée dans de l'huile de ricin, associée à la dexaméthasone topique à 0,1 %, a été administrée 5 fois par jour pendant 3 mois, puis diminuée en fonction de l'évolution clinique chez 25 patients ayant eu une greffe de cornée. Dix mois après l'intervention, 84 % des patients n'ont pas eu d'opacification de leur cornée. Le taux de rejet de greffe a été de 16%. L'auteur indique que 11 des 25 patients traités présentaient une néovascularisation, potentiel facteur de risque de rejet. Il détaille également le taux de rejet de greffe attendu à cette époque : de 15% jusqu'à 30% sur l'ensemble des greffes et de 40 à 65% en cas de facteurs de risque.

Dans une seconde série [Belin et al, 1989 ; Etats-Unis], 11 patients à haut risque de développer un rejet de greffe de cornée ont reçu de la CsA à 2% diluée dans de l'huile d'olive, administrée 24 à 48 heures avant la kératoplastie, puis toutes les 2 heures pendant 4 jours. La CsA était associée avec un collyre corticoïde toutes les 6 heures pendant 3 mois. Un seul patient (9%) a présenté un rejet de greffe après 16 mois de traitement.

Dans l'analyse rétrospective de Alalwani et al [Alalwani et al, 2010 ; France], 15 yeux de 15 patients consécutifs ayant bénéficié d'une troisième kératoplastie transfixiante (KT) ont été étudiés. Une 3<sup>e</sup> kératoplastie transfixiante représente un risque très important de rejet de greffe de cornée. Tous les patients ont eu un traitement topique postopératoire associant une formulation de CsA collyre à 2 % comprenant de l'éthanol, de l'huile de maïs et de l'huile de ricin à raison de 4 instillations par jour pendant un mois puis 2 instillations tout au long du suivi, à un collyre de dexaméthasone à 0,1 % à raison de 4 instillations par jour, puis diminué en fonction de l'évolution clinique. Un taux de survie du greffon de 86,67 % a été rapporté à 20,5 ± 2 mois. Les 2 échecs (13 %) (opacification définitive) de greffes sont survenus à 3 et 6 mois de l'opération, secondaires à une décompensation endothéliale.

#### Essais comparatifs non randomisés

La première étude menée en France a porté sur 24 patients (25 yeux) présentant un risque de rejet cornéen élevé [Goichot-Bonnat et al, 1987 ; France]. Ces patients ont été traités par une association de CsA à 2% diluée dans l'huile de ricin et de collyre de dexaméthasone 1%, 48 heures avant l'intervention et en postopératoire. Un groupe témoin de 25 patients présentant les mêmes risques élevés de rejet traités uniquement par corticostéroïdes topiques a été suivi en parallèle. Un an après l'intervention, le taux de rejet de greffe de cornée chez les patients traités par CsA à 2% était de 12 % contre 65 % chez des patients non traités.

Dans une étude rétrospective [Inoue et al, 2000 ; Japon], un total de 83 patients (86 yeux) a reçu de la CsA à 2% diluée dans de l'huile d'olive à raison de 4 fois par jour en traitement adjuvant aux corticostéroïdes locaux en postopératoire. Une cohorte historique de patients (n = 97) traités uniquement par des corticoïdes locaux a été utilisée comme groupe témoin. Dans le groupe CsA 2%, 36 sur 86 (41,9%) étaient des transplantations à haut risque. Dans le groupe témoin, 34 (35,1%) étaient à haut risque sur un total de 97 cas.

Soixante mois après la chirurgie, les taux de survie sans rejet étaient statistiquement plus élevés dans le groupe CsA 2% (80,2%) que dans le groupe témoin (68,0%) (p = 0,049). Dans le groupe à haut risque, les taux de survie des greffons sans rejet étaient de 69,7% pour le CsA 2% et de 45,4% pour le groupe témoin, un taux plus élevé statistiquement significatif (p = 0,030). Dans le groupe à faible risque, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes CsA et témoin.

Dans une étude pédiatrique [Cosar et al, 2003 ; Etats-Unis], la survie de 22 greffons chez 16 enfants de moins de 12 ans ayant bénéficié d'une KT a été évaluée rétrospectivement. Le jeune âge constitue un facteur de risque de rejet du greffon. Le groupe CsA (n = 9) avait initialement reçu de la CsA à 2%, diluée dans de l'huile d'olive, en post-opératoire à raison de 4 fois par jour puis diminution progressive à une fois par jour sur 3 mois en complément du traitement corticostéroïde local administré à raison de 4 à 6 fois par jour avec diminution progressive en fonction de l'état clinique. Le groupe témoin (n = 13) a reçu le schéma thérapeutique postopératoire avec traitement corticostéroïde local seul. Le taux de survie du greffon sans rejet était de 88,9% dans le groupe CsA 2% et de 38,5% dans le groupe témoin. Cette différence entre les groupes était statistiquement significative (p = 0,0465).

#### Essais comparatifs randomisés

Un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo a été réalisé en Inde pour étudier l'effet d'une formulation « aqueuse » de ciclosporine à 2% dans la prévention des risques de rejets [Sinha, 2010 ; Inde]. Soixante-dix-huit (78) patients à haut risque de développer un rejet de greffe de cornée ont reçu de façon randomisée une goutte de CsA 2% diluée dans de l'alcool polyvinylique à 1,4% (n = 39) ou le véhicule (n = 39) 4 fois par jour pendant un an après la kératoplastie en complément d'un traitement par corticostéroïdes. Un an après l'intervention, le taux de rejet de greffe était identique dans les 2 groupes (17,9%). Cependant, la réversibilité complète des épisodes de rejet était significativement plus fréquente dans le groupe CsA 2% (86 %) que dans le groupe témoin (57%) (p = 0,03%).

Une autre étude, réalisée en Iran, a étudié l'effet d'une formulation huileuse dans le traitement curatif du rejet de greffe. Quarante-trois (43) patients à haut risque présentant un rejet soit sous-épithélial, soit endothélial ont reçu de façon randomisée une goutte 4 fois par jour pendant 6 mois après le rejet, soit de CsA à 2% diluée dans l'huile d'olive (n=22), soit du véhicule (n=21). Vingt mois après l'intervention, 34,8% des patients n'ont pas développé de rejet de greffe dans le groupe CsA à 2% par rapport à 31,7% dans le groupe véhicule [Javadi et al, 2010].

## Sécurité clinique

Un total de 235 patients a été traité par la CsA collyre à 2% dans les études publiées.

Dans ces publications, ont été rapportées une kératopathie ponctuée et une légère conjonctivite, retrouvées chez les 25 patients traités par Hoffmann et al [Hoffmann et al, 1985].

Une large étude de cohorte, menée en France, a recueilli des données d'utilisation clinique et de tolérance de préparations hospitalières de collyres de CsA à 0,05%, 0,5% et 2%, diluée dans l'huile de ricin, sur une période de 4 ans [Kauss Hornecker et al, 2015]. S'agissant de la CsA à 2%, 3616 patients ont été traités en 2013 – ils étaient 2198 en 2009. 33% (n = 730) des patients qui recevaient de la CsA à 2% en 2009 en recevaient toujours quatre ans plus tard. Sur un échantillon de 275 patients, 119 (61%) ont été traités par le collyre de CsA à 2% dans la prévention du risque de rejet de greffe de cornée pour les patients à haut risque.

Parmi la revue des différents essais cliniques publiés sur les préparations topiques de 0,05 % à 2 % administrées jusqu'à un an, les effets indésirables relevés incluent : sensation de brûlure oculaire, picotement, sécrétion oculaire, hyperhémie conjonctivale, vision trouble. Le traitement prolongé de préparation à 2 % a été associé à l'apparition de kératite épithéliale.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique conventionnelle n'a été menée chez l'homme avec CICLOGRAFT.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des effets ont été observés chez l'animal uniquement après une administration systémique ou à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Triglycérides à chaîne moyenne.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière

Jeter tout récipient unidose ouvert immédiatement après utilisation.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Unidose de 0,3 mL en polyéthylène basse densité (PEBD), conditionnée dans en sachet

Un sachet contient 10 récipients unidoses.

Boîte de 30 récipients unidoses.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ALEPT

9, CHEMIN DE SAINT GERMAIN  
38700 CORENC  
FRANCE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 589 035 9 5 : 0.3 ml de solution en récipient unidose (PEBD). Boîte de 30.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: JJ mois AAAA

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

JJ mois AAAA

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose  
Ciclosporine

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

1 ml de collyre en solution contient 20 mg de ciclosporine.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Triglycérides à chaîne moyenne.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en solution en récipient unidose.  
Boîte de 30 x 0.3 ml.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie ophtalmique.  
Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Ne pas avaler.  
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet

#### 8. DATE DE PEREMPTION

EXP MM/AAAA

#### 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Après ouverture du sachet, conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière.

Jeter tout récipient unidose ouvert ainsi que la solution restante immédiatement après utilisation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

**Titulaire**

**ALEPT**

9, CHEMIN DE SAINT GERMAIN  
38700 CORENC  
FRANCE

**Exploitant**

**LABORATOIRES KÔL**

22, ALLEE ALAN TURING,  
63000 CLERMONT-FERRAND  
FRANCE

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

PROJET

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Sachet

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CICLOGRAFT 20mg/mL, collyre en solution en récipient unidose.

Ciclosporine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

Sans objet

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**4. NUMERO DU LOT**

Lot : XX

**5. AUTRES**

Voie ophtalmique

10 récipients unidoses de 0,3 ml

Après ouverture du sachet, conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière.

Jeter tout récipient unidose ouvert ainsi que la solution restante immédiatement après utilisation.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Récipient unidose

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**CICLOGRAFT 20mg/mL,**

Ciclosporine

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP : MM/AAAA

**4. NUMERO DU LOT**

Lot : XX

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose

Ciclosporine

#### Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation d'Accès Précoce et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament** : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose ?
3. Comment utiliser CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### 1. QU'EST-CE QUE CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

##### Classe pharmacothérapeutique - S01XA : ciclosporine

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose contient un ingrédient actif, la ciclosporine. La ciclosporine fait partie d'un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs » utilisé pour prévenir le rejet par votre organisme de la cornée qui vous a été greffée.

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose est prescrit en même temps ou après d'autres médicaments comme les corticoïdes.

CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose est utilisé dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet dans les situations à risque suivantes :

- Présence de vascularisation anormale de la cornée, adhérence de l'iris
- Antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable
- Large diamètre du greffon, greffe excentrée
- Chirurgies de la partie antérieure de l'œil, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée
- Antécédents d'atteinte de la cornée dû à l'herpès
- Maladies de la surface oculaire, anomalie du système immunitaire, terrain atopique
- Enfants de moins de 12 ans

Vous devez consulter votre médecin selon la fréquence qu'il aura défini afin d'évaluer les effets de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose ?**

### **N'utilisez jamais CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose :**

Si vous êtes allergique à la ciclosporine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Si vous avez une infection oculaire.

Si vous avez ou suspectez une tumeur oculaire.

### **Avertissements et précautions**

N'utilisez CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose que pour mettre des gouttes dans l'œil.

### **Enfants et adolescents**

Sans objet.

### **Autres médicaments et CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Le collyre CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose doit être utilisé au moins 15 minutes après l'utilisation d'autres collyres.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Le collyre CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte.

Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une contraception pendant l'utilisation de ce médicament.

Le collyre CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose est susceptible d'être présent dans le lait maternel en très petites quantités.

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin pourra choisir soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Votre vision peut être floue immédiatement après l'utilisation de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose. Si cela se produit, attendez que votre vision revienne à la normale avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

### **CICLOGRAFT 20mg/mL, collyre en solution en récipient unidose contient :**

Sans objet.

## **3. COMMENT UTILISER CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose sera définie par votre médecin. La dose recommandée est d'une goutte de CICLOGRAFT, collyre en solution en récipient unidose dans l'œil ou les yeux atteint(s), deux à trois fois par jour.

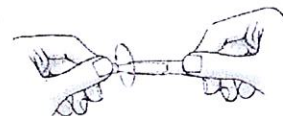
Il est recommandé de ne pas dépasser 6 gouttes par jour.

Une diminution progressive des doses peut être envisagée par votre médecin en fonction des signes cliniques.

Le flacon monodose de CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose ne contient pas de conservateur

**Il doit être jeté après son utilisation.**

1. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon puis placez-vous devant un miroir.
2. Ouvrez le sachet qui contient 10 unidoses
3. Sortez une unidose du sachet.
4. Ouvrez-la en tournant la partie supérieure.
5. Tirez doucement la paupière inférieure vers le bas et regardez vers le haut.
6. Instiller le (ou les) goutte(s) dans l'œil (selon la prescription du médecin).
7. Après utilisation, jetez le flacon monodose.



**Si vous avez pris plus de CICLOGRAFT 20mg/mL, collyre en solution en récipient unidose que vous n'auriez dû**

Un surdosage topique suite à l'application oculaire est peu probable. En cas de surdosage avec CICLOGRAFT, le traitement devra être symptomatique.

**Si vous oubliez d'utiliser CICLOGRAFT 20mg/mL, collyre en solution en récipient unidose**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez d'utiliser CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose** sans en parler à votre médecin, le processus de greffe de cornée pourrait être mis en péril.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Les effets indésirables suivants ont été rapportés :**

Les effets indésirables les plus fréquents sont situés dans et autour de l'œil :

**Très fréquent (affecte plus de 1 utilisateur sur 10) :**

- Douleur oculaire, irritation oculaire

**Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 sur 10 utilisateurs) :**

- Rougeur de la paupière, augmentation du larmoiement, vision trouble, œdème de la paupière, rougeur de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil), démangeaison de l'œil, sensation de brûlure oculaire, picotements oculaires.

**Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 sur 100 utilisateurs) :**

- Œdème de la conjonctive (fine membrane recouvrant la partie avant de l'œil), allergie oculaire, sécrétion oculaire anormale, irritation conjonctivale, sensation de corps étranger dans l'œil, dépôt oculaire, infection bactérienne ou inflammation de la cornée (partie avant transparente de l'œil), inflammation de la paupière, kyste de la paupière, érosion de la couche superficielle de la cornée, tache blanchâtre sur la cornée, démangeaison de la paupière, inflammation de l'iris (partie colorée de l'œil), gêne oculaire, éruption douloureuse autour de l'œil causé par le virus du zona.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du

médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER CICLOGRAFT 20mg/mL, collyre en solution en récipient unidose ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Après ouverture du sachet, conserver les récipients unidoses dans le sachet d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS**

### **Ce que contient CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose**

- La substance active est :

1 ml de collyre en solution contient 20 mg de ciclosporine.

- L'autre composant excipient est :

Triglycéride à chaîne moyenne.

### **Qu'est-ce que CICLOGRAFT 20 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de collyre en solution en récipient unidose. Il est conditionné en dose unique en polyéthylène à faible densité (LDPE). Chaque récipient unidose contient 0.3 ml de solution.

Les doses sont conditionnées en sachet (10 unidoses par sachet).

Une boîte contient 30 unidoses.

### **Titulaire de l'autorisation d'accès précoce**

**ALEPT**

9, CHEMIN DE SAINT GERMAIN  
38700 CORENC  
FRANCE

### **Exploitant de l'autorisation d'accès précoce**

**LABORATOIRES KÔL**

22, ALLÉE ALAN TURING,  
63000 CLERMONT-FERRAND  
FRANCE

### **Fabricant**

**LABORATOIRE UNITHER**

Z.I. LA GUERIE  
50211 COUTANCES CEDEX  
FRANCE

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

MM/AAAA