

N/Réf. : 6 703 542 1

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT**

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

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCÈS PRÉCOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINÉA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 02/08/2022 complétée les 11/08/2022, 16/08/2022, 14/09/2022 et 20/09/2022

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 :

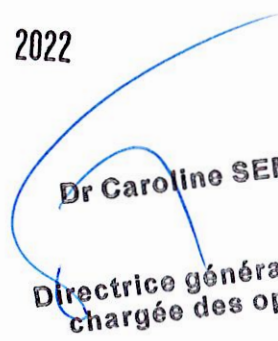
- Présence de néovascularisation cornéenne et synéchies antérieures
- Antécédents d'échec ou de rejet d'une greffe préalable
- Large diamètre du greffon, greffe excentrée
- Chirurgies du segment antérieur, et situation susceptible d'être génératrice d'inflammation prolongée
- Antécédents de kératite 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 :

23 SEP. 2022

Signature :


Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
-

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.

CICLOGRAFT a fait l'objet d'une précédente demande d'accès précoce dans la même indication pour laquelle l'ANSM a attesté de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament en date du 14 janvier 2022. Cette demande a été rejetée par la Haute Autorité de Santé en date du 10 février 2022. Le demandeur a donc redéposé une demande avec de nouveaux éléments à l'appui.

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

Au plan 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 tissus vascularisés ou pour les 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. Des profils de patients pour lesquels l'incidence des rejets est plus forte ont pu être identifiés de façon assez consensuelle. Les situations à risques sont les 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.

Il est à noter que les pathologies à l'origine d'une greffe de cornée étant très hétérogènes, le type de patients concerné est très variable ce qui rend les données d'efficacité des traitements de prévention du rejet difficilement exploitables dans des analyses statistiques robustes. De plus, la greffe de cornée étant déjà une intervention rare, la greffe de cornée dans des situations à risque est encore plus rare. Il est ainsi difficile de constituer un sous-groupe de patients homogène de taille suffisante, ce qui peut justifier l'absence d'essai clinique réalisé par le demandeur dans cette indication.

Les données déposées par le laboratoire afin de justifier l'intérêt clinique de la ciclosporine 2% sont des données bibliographiques. Ainsi, 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. Une méta-analyse publiée en 2021 par Marques et al., (*Marques RE et al., European Journal of Ophthalmology, 2021, volume 32, issue 3, 1-13*) a analysé l'effet de l'addition de ciclosporine topique à la corticothérapie topique par rapport à la corticothérapie seule dans la prévention des rejets de greffe cornéenne. Les auteurs ont résumé les résultats de 5 études (1 rétrospective, 4 essais cliniques randomisés) en utilisant les outils validés de la méta-analyse (méthodologie de ROBINS pour les essais de cohortes). Cette méta-analyse montre que la bithérapie immunosuppressive est associée à un taux de survie du greffon sans épisode de rejet plus élevé à 12 et à 24 mois.

La puissance de détection des différences était faible pour les concentrations autres que 2 %. La plupart des cas contribuant à cet effet appartenaient à des patients à haut risque traités avec ciclosporine 2% et correspondant aux indications de CICLOGRAFT. Les différences chez ces patients étaient statistiquement significatives :

- Sur une population de 109 patients, 85,7 % pour la bithérapie à 12 mois contre 66 % pour la corticothérapie seule (RR 1.30, 95% CI: 1.04–1.62, $p = 0.02$).
- Sur une population de 103 patients, 74.1% pour la bithérapie à 24 mois contre 49 % pour la corticothérapie seule (RR 1.52, 95% CI: 1.10–2.11, $p = 0.01$).

Dans la majorité des études cliniques reportées, un schéma posologique de 4 administrations 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, les données évaluées sont celles reportées 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 % y a également été démontrée avec un taux de survie du greffon sans rejet significativement plus élevé dans le groupe traité.

Sur la base de l'ensemble des éléments soumis, 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. Ces résultats vont dans le sens des recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie (1999, 2008, 2015, 2017) et des pratiques cliniques courantes actuellement en France.

Aucune étude clinique n'a été menée par le laboratoire KOL qui a repris et développé une formulation utilisée initialement dans le cadre de préparations hospitalières.

CICLOGRAFT a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) et d'AAC soumises à un protocole d'utilisation thérapeutique, de décembre 2020 à juin 2022. Sur la base des trois rapports périodiques de suivi mis en place dans le cadre de ces ATUn, rapportant des données cumulées exploitables de 790 patients traités par CICLOGRAFT en prévention de rejet de greffe de cornée (sur un total de 2061 patients traités toutes indications confondues, dont 1901 patients avec données exploitables). 702 fiches de suivi de traitement ont pu être collectées :

- l'efficacité évaluée par l'absence de rejet de greffe de cornée, a été démontrée dans 84% des cas,
- dans 12% des cas le bénéfice a été non évaluable
- dans seulement 0,4% des cas, soit 3 patients, le produit a été considéré comme non bénéfique.
- toutefois après investigation des résultats obtenus chez ces 3 patients, seul un patient sur les 3 a manifesté des signes précurseurs de rejet de greffe de cornée et à ce jour ce patient n'a plus de signes précurseurs (le traitement a été poursuivi et aucun rejet de greffe de cornée n'a été observé).

Globalement dans le cadre de ces ATUn et AAC, aucun cas de rejet de greffe de cornée n'a été remonté chez les patients sous CICLOGRAFT.

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 1901 patients traités par CICLOGRAFT dans le cadre des ATUn et AAC quelle que soit l'indication considérée et pour lequel des fiches de suivi ont été récoltées, un retour sur la tolérance du traitement a été réalisé pour 1390 patients. Les données cumulées indiquent que la tolérance est jugée satisfaisante ou assez satisfaisante dans plus de 93% des cas. Vingt patients ont reportés des effets indésirables non graves correspondant à 37 réactions. Les réactions ont été répertoriées dans les 4 disciplines médicales (System Organ Class (SOC)) suivantes : 24 réactions dans la SOC *Affections oculaires*, 9 réactions dans la SOC *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*, 3 réactions dans la SOC *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* et 1 réaction dans la SOC *Affections vasculaires*. A noter que 6 patients sur les 20 concernés ont été traités dans l'indication de prévention de rejet de greffe de cornée chez les patients à risque et les EIG correspondant étaient répertoriées dans les SOC cités précédemment à l'exception de la SOC *Affections vasculaires*.

Parmi les 20 patients présentant des effets indésirables non graves, le traitement a été arrêté pour 18. Parmi ces patients ayant arrêté CICLOGRAFT, 13 patients sur les 18 ont eu une évolution favorable ou les réactions se sont résolues mais le délai de régression n'a pas été rapporté. Dans 2 cas sur les 5 non résolus, les réactions (intolérance, sensation de brûlure dans l'œil, augmentation du larmoiement, photophobie) persistent après 3-6 mois d'arrêt du traitement. A noter que ces patients présentaient une sécheresse oculaire sévère ou une inflammation oculaire. Dans les trois cas restant, l'évolution des réactions est inconnue.

Aucun cas grave et aucun cas d'exposition pendant la grossesse n'ont été reçus. En cumulatif, seul un cas d'inefficacité a été reçu (présence de signes précurseurs de rejet mais aucun épisode de rejet avéré). L'ensemble des données de sécurité recueillies ne mettent donc pas en évidence de nouveau problème de tolérance par rapport aux données disponibles dans la littérature.

Une étude concernant l'évaluation de la tolérance de CICLOGRAFT demandée par l'ANSM devrait débuter au dernier semestre 2022. Cette étude intégrera également certains critères d'efficacité tels que la transparence de la cornée.

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
- Enfant de moins de 12 ans

»

