

Décision n°2022.0374/DC/SEM du 10 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation 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 novembre 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 KOL pour la spécialité CICLOGRAFT reçue le 2 août 2022 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 11, 16 et 17 août 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 11, 16 et 17 août 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 18 août 2022 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 12 et 19 septembre au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 20 septembre 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 23 septembre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 octobre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament CICLOGRAFT, 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) ».

Le laboratoire KOL 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.

La Commission de la Transparence (CT) a considéré que :

- 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 par voie locale, considérés comme le traitement de référence dans la prévention du rejet de greffe de cornée y compris chez les patients à risque de rejet.
- 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 étude clinique d'efficacité n'a comparé la spécialité CICLOGRAFT (ciclosporine) en association aux corticoïdes topiques par rapport aux corticoïdes topiques seuls, et qu'une telle étude n'est pas prévue malgré sa faisabilité. Par conséquent, CICLOGRAFT (ciclosporine) ne comble pas le besoin médical.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur le premier point.

En revanche, sur les trois derniers points, le collège considère que :

- Il n'existe pas de traitement approprié dans le cas où la corticothérapie locale en monothérapie est jugée insuffisante par le prescripteur dans la mesure où l'alternative au CICLOGRAFT (utilisé en association aux corticoïdes locaux) en pratique courante est l'utilisation de préparations hospitalières à base de ciclosporine. Ces préparations hospitalières ne peuvent être considérées comme un traitement approprié car étant elles-mêmes réalisées en l'absence de spécialités disponibles ou adaptées. De plus, leur utilisation génère une iniquité d'accès au sein du territoire, elles ne sont pas accessibles de façon homogène sur le territoire.
- La mise en œuvre du traitement par CICLOGRAFT (ciclosporine) ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié dans la prévention du rejet de greffe transfixiante de cornée chez les patients à haut risque de rejet pour laquelle la corticothérapie locale en monothérapie serait jugée insuffisante par le prescripteur.
 - CICLOGRAFT (ciclosporine) dans la prévention du rejet de greffe transfixiante de cornée chez les patients à haut risque de rejet, est susceptible d'être innovant. En effet, la présomption d'efficacité a été reconnue lors de l'évaluation du rapport bénéfice risque présumé par l'ANSM. En outre, l'usage établi et les données d'utilisation collectées dans le cadre de l'ATU, bien que non comparatives et très préliminaires, suggèrent cette présomption d'efficacité de l'association corticoïdes et CICLOGRAFT. CICLOGRAFT est susceptible de combler un besoin partiellement couvert et constitue la garantie d'une formulation de ciclosporine standardisée et de qualité homogène.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont remplis.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

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

du laboratoire KOL

dans l'indication « Prévention du rejet de greffe de cornée transfixiante chez les patients à haut risque de rejet en association avec les corticoïdes, dans les situations à risque suivantes et dès lors que le prescripteur juge la monothérapie de corticoïdes par voie locale non suffisante :

- 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) ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 novembre 2022.

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

**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 26 octobre 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,
- enfants de moins de 12 ans ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	4
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	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
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	8
5.	Conclusions de la Commission	16
6.	Recommandation de la Commission	17
7.	Informations administratives et réglementaires	18

1. Contexte

Il s'agit d'une 2^{ème} 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,**
- **enfants de moins de 12 ans ».**

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

Une première demande d'accès précoce pré-AMM de CICLOGRAFT (ciclosporine) a été évaluée par la Commission de la Transparence (CT) dans la même indication le 2 février 2022, pour laquelle la Commission a donné un avis défavorable.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le Collège a refusé cette demande et a considéré que l'ensemble des critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique n'étaient pas remplis¹.

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.

Dans le cadre de cette nouvelle demande d'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 23/09/2022.

La ciclosporine à 2 % en collyre est utilisée depuis plus de 25 ans dans la prévention de greffe de cornée chez les patients à risque. Depuis 1995², 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) a fait l'objet 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 **790 patients** ont été traités par CICLOGRAFT (ciclosporine) dans la prévention du rejet de greffe chez les patients à risque, dans le cadre de l'accès compassionnel.

CICLOGRAFT (ciclosporine) est la première spécialité à base de ciclosporine à 2 % développée dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet.

¹ HAS. Avis de la CT du 2 février 2022 et décision du Collège du 10 février 2022 relatifs à CICLOGRAFT. Disponibles sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/ciclograft_ap22_decision_collegeavisct.pdf

² 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.

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,
- 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 ».

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP en annexe de l'avis ANSM.

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 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

Les éléments relatifs à ce critère ont été présentés et détaillés dans la première demande d'accès précoce (cf. avis du 2 février 2022¹). Aucune nouvelle information n'a été apportée.

En France, 3751 actes de greffe ont été réalisés au bénéfice de 3521 receveurs³. 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 2020³.

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

La greffe de cornée peut être 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.

³ 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]

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 réceptrice⁴. Elle varie ainsi de 10 % à plus de 50 % si la néovascularisation est importante⁴. Les symptômes du rejet peuvent être une douleur, une rougeur, une photophobie, un larmoiement ou une baisse de la vision. Le type de greffe peut représenter également un facteur de risque de rejet. En effet, les greffes transfixiantes, qui sont de moins en moins pratiquées, sont plus à risque de rejet de greffe que les greffes lamellaires.

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 rejet⁵. 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 inflammé, 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 inflammée, ce qu'on appelle la transplantation cornéenne à risque élevé⁶.

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 1er janvier 2021³.

➔ Conclusion

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

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Dans pratique clinique française actuelle, la prévention du rejet de greffe de cornée repose sur la réduction des signes inflammatoires, qui sont des facteurs de risque de rejet de greffe, par les corticoïdes.

La prévention repose sur la corticothérapie locale débutée lors de la greffe, éventuellement associée à d'autres immunosuppresseurs comme la ciclosporine chez les patients à haut risque⁵.

La corticothérapie, par voie topique, est le traitement préventif de référence du rejet de greffe de cornée⁵. Pour des patients à faible risque de rejet (cornée avasculaire, pas d'antécédent de rejet), la corticothérapie topique est en général arrêtée après 6 à 24 mois de traitement, alors qu'une corticothérapie au long cours à faible dose est utilisée chez les patients à haut risque de rejet (vascularisation stromale sur deux quadrants ou plus, antécédent de rejet, patients pseudophakes ou aphakes)^{5,7}. La

⁴ SNOF (Syndicat National des Ophtalmologistes de France). Greffe de cornée. Disponible sur : <https://www.snof.org/encyclopedie/la-greffe-de-corne%C3%A9e-k%C3%A9ratoplastie-transfixiante> (consulté le 05/01/2022)

⁵ Guilbert E, Laroche L, Borderie V. Le rejet d'allogreffe de cornée. J Fr Ophtalmol 2011;34:331-48.

⁶ Di Zazzo A, Kheirkhah A, Tulio TB et al. Management of High-risk Corneal Transplantation Surv Ophthalmol. 2017 ; 62: 816–827

⁷ Borderie V, Delbosc B, Kantelip B, Laroche L. Rejection of the corneal allograft. J Fr Ophtalmol 1998;21:596-618

durée totale du traitement n'est pas déterminée. La poursuite d'un traitement corticoïde topique prolongé diminue le risque de rejet^{5,8}.

Chez les patients à risque de rejet de greffe de la cornée, la ciclosporine 2 %, collyre, est utilisée en association aux corticoïdes locaux depuis plus de 25 ans. En revanche, il n'existe pas de recommandations formulées ou de consensus international publié sur la prise en charge du rejet de greffe de cornée chez les patients à haut risque. L'utilité de la ciclosporine topique dans le rejet de greffe de cornée reste controversée (Guilbert et al. 2011)⁵. Il convient de noter qu'elle agit uniquement sur la surface oculaire du fait d'une faible pénétration liée à son caractère hydrophobe, contrairement aux corticoïdes qui diffusent dans les couches profondes de la cornée.

Le rapport de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO 1988)⁹ indique que « le collyre ciclosporine est utilisé en association à un collyre à la dexaméthasone, la posologie des deux produits étant dégressive en quelques mois. La protection vis-à-vis du rejet de greffe est manifeste tant que le traitement est appliqué. Le recul d'un an dans les publications ne permet pas de conclure à plus long terme, mais il est probable qu'un traitement prolongé est nécessaire. »

Un autre rapport plus récent de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO 2015)¹⁰ indique que : « la ciclosporine collyre est plutôt utilisée à 2 % dans les greffes de cornée en prévention de rejet dans les indications à risque ou en cas d'antécédents de rejet sur greffes itératives ». Dans ce rapport¹¹, il est mentionné que « la ciclosporine est utilisée en prévention primaire et secondaire du rejet de greffe. En prévention primaire du rejet dans les greffes à haut risque, une association à des corticoïdes est conseillée ainsi qu'en cas d'hypertonie cortico-induite. En prévention secondaire, les corticoïdes sont systématiquement associés à de la ciclosporine. »

Le rapport SFO (2017)¹² concernant l'ophtalmologie pédiatrique indique que l'introduction initiale d'un traitement immunosuppresseur local (ciclosporine collyre à 2 %) est indispensable pour réduire le risque de rejet, dans la greffe de cornée transfixiante chez l'enfant pour une dysgénésie du segment antérieur ou une opacité de cornée précoce.

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 1995². CICLOGRAFT (ciclosporine), collyre, est la première spécialité à base de ciclosporine 2 % développée dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet.

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 importante¹³, en particulier une hépatotoxicité et une néphrotoxicité dans le cas de la ciclosporine orale utilisée au long cours¹⁴.

⁸ Ross AH, Jones MN, Nguyen DQ, Jaycock PD, Armitage WJ, Cook SD, et al. Long-term topical steroid treatment after penetrating keratoplasty in patients with pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmology* 2009;116:2369-72.

⁹ Société Française d'Ophtalmologie. Immunopathologie de l'œil. Rapport 1988.

¹⁰ Société Française d'Ophtalmologie. Surface oculaire et greffes de cornée. Rapport 2015. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100024.html [consulté le 09/09/2022]

¹¹ Société Française d'Ophtalmologie. Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs dans les pathologies de la surface oculaire. Rapport 2015. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100029.html [consulté le 23/09/2022]

¹² Société Française d'Ophtalmologie. Ophtalmologie pédiatrique. Rapport 2017. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100029.html [consulté le 23/09/2022]

¹³ 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.

¹⁴ Abud TB, Di Zazzo A, Kheirhah A, Dana R. Systemic Immunomodulatory Strategies in High-risk Corneal Transplantation. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12:81-92.

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, en association aux corticoïdes.

4.2.2.1 Médicaments

Selon la pratique actuelle^{5,10} (non validée par des recommandations), la prévention repose sur la corticothérapie locale débutée lors de la greffe, éventuellement associée à d'autres immunosuppresseurs comme la ciclosporine topique chez les patients à haut risque. Aucun médicament n'est autorisé, en association aux corticoïdes locaux, dans la prévention du rejet de greffe chez les patients à risque de rejet.

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 mise sur le marché d'une spécialité à même composition en principe actif ou sa disponibilité par voie dérogatoire (accès précoce ou compassionnel) doit mettre fin à leur fabrication (article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique). Elles ne sont donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

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 importante¹³, en particulier une hépatotoxicité et une néphrotoxicité dans le cas de la ciclosporine orale utilisée au long cours¹⁴. Leur utilisation répond des cas particuliers par conséquent, ils ne sont pas considérés comme comparateurs cliniquement pertinents.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

➔ Conclusion

Les corticoïdes en monothérapie par voie locale, considérés comme le traitement de référence dans la prévention du rejet de greffe de cornée, 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

La corticothérapie, par voie topique, est le traitement préventif de référence du rejet de greffe de cornée⁵. La corticothérapie locale est débutée lors de la greffe, éventuellement associée à d'autres immunosuppresseurs comme la ciclosporine chez les patients à haut risque⁵.

Pour des patients à faible risque de rejet (cornée avasculaire, pas d'antécédent de rejet), la corticothérapie topique est en général arrêtée après 6 à 24 mois de traitement, alors qu'une corticothérapie au long cours à faible dose est utilisée chez les patients à haut risque de rejet (vascularisation stromale sur deux quadrants ou plus, antécédent de rejet, patients pseudophakes ou aphakes)^{5,7}. Il est à noter qu'aucun corticoïde topique n'a d'indication spécifique dans la prévention du rejet de greffe. Leur utilisation est consensuelle.

Il est à noter que l'utilisation prolongée des corticoïdes peut provoquer une cortico-dépendance et des événements indésirables qui doivent être surveillés (risque d'infections, cataracte, hypertension intraoculaire, glaucome...) et nécessite une décroissance des doses.

➔ Conclusion

Les corticoïdes en monothérapie par voie locale, considérés comme le traitement de référence dans la prévention du rejet de greffe de cornée, sont des traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, mais 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 23/09/2022 que l'efficacité et la sécurité de CICLOGRAFT (ciclosporine), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce : « 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), en association avec les corticoïdes, 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.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

➔ Rappel des données précédemment évaluées (avis du 2 février 2022¹) :

Lors de l'évaluation précédente, le laboratoire avait fourni un dossier bibliographique. Celui-ci a également contribué à l'attribution des ATU nominatives. Cette revue de littérature a été réalisée à partir d'une recherche des articles publiés sur PubMed, jusqu'en décembre 2019.

Parmi ces publications figurent :

- deux études prospectives^{15,16} ayant comparé la ciclosporine à 2 % au placebo, en association aux corticoïdes locaux, dans la prévention du rejet de greffe de cornée.
- 7 études rétrospectives dont :
 - six études^{17,18,19,20,21,22}, rétrospectives non comparatives ayant étudié l'efficacité de la ciclosporine à 2 % en association aux corticoïdes et ayant inclus environ 170 patients traités par ciclosporine 2 % en association aux 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 %²².
 - une étude de cohorte rétrospective monocentrique²³ ayant étudié les caractéristiques de prescription (entre 2009 et 2013) et la tolérance de la ciclosporine à 2 % en collyre.
- Un rapport de synthèse des ATU nominatives couvrant la période du 18/12/2020 au 17/06/2021.

Etudes prospectives versus placebo, en association aux corticoïdes topiques

- **L'étude de Javadi et al. (2010)**¹⁵ 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 après une kératoplastie pénétrante (transfixiante) 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 collyre²⁴, pendant 6 mois. Au total, 22

¹⁵ Javadi MA, Feizi S, Karbasian A, Rastegarpour A. Efficacy of topical ciclosporin A for treatment and prevention of graft rejection in corneal grafts with previous rejection episodes. Br J Ophthalmol. 2010 Nov;94(11):1464-7.

¹⁶ Sinha R, Jhanji V, Verma K, Sharma N, Biswas NR, Vajpayee RB. Efficacy of topical ciclosporine 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.

¹⁷ Hoffmann F, Wiederholt M. Lokale Behandlung des hornhaut transplantes beim menscheu mit cyclosporin A. Klin Monatsbl Augenheilkd 1985;187:92-96.

¹⁸ 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.

¹⁹ Belin MW, Bouchard CS, Frantz S, Chmielinska J. Topical cyclosporine in high-risk corneal transplants. Ophthalmology 1989;96:1144-1150.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² Cosar CB, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Topical cyclosporin in pediatric keratoplasty. Eye Contact Lens 2003;29:103-107.

²³ 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.

²⁴ 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.

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 1^{er} épisode de rejet : 5,8 mois (min-max : 2-12 mois) versus 6,6 mois (min-max : 2-16 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 ($p = 0,89$) à 20 mois. La durée moyenne de survie du greffon sans rejet a été respectivement de 10,5 mois versus 14,2 mois avec une médiane de 8 mois dans les deux groupes.

- **L'étude de Sinha et al. (2010)**¹⁶ 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 corne après une kératoplastie pénétrante (transfixiante) 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. Un rejet de greffe est survenu chez 7 patients 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 moyen avant rejet (7,9 mois $\pm$ 1,45 versus 6,5 mois $\pm$ 2,72 avec le placebo, $p = 0,20$),
- temps moyen nécessaire à la réversibilité de l'épisode de rejet (12,33 jours $\pm$ 2,94 versus 13,5 jours $\pm$ 3,1 avec le placebo, $p = 0,56$).

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 contrôle 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

Six études rétrospectives ont été fournies, dont trois études comparatives^{18,20,22} (de 9 à 83 patients ayant reçu la ciclosporine 2 % en collyre, en association avec les corticoïdes en collyre), et trois études de cas^{17,19,21} (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)¹⁸, Inoue et al. (2000)²⁰] et une chez l'enfant [Cosar et al. (2003)²²]. 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)^{18,20}], environ 107 patients ont reçu la ciclosporine 2 %, collyre, en association aux corticoïdes en collyre, après une greffe transfixiante. Dans l'étude réalisée chez l'enfant Cosar et al (2003)²², 16 enfants seulement ont été inclus pour lesquels 9 yeux ont reçu la ciclosporine 2 % collyre, en association aux corticoïdes en collyre, après une kératoplastie pénétrante (transfixiante).

Les résultats de ces études suggèrent un effet bénéfique de la ciclosporine dans la prévention du rejet de greffe de cornée. Néanmoins, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires compte-tenu des limites méthodologiques de ces études rétrospectives (études non randomisées, absence de justification de la taille de l'échantillon^{18,20,22}, nombre faible de patients inclus, absence d'hypothèses statistiques¹⁸, résultats descriptifs¹⁸).

Une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, française (Kauss Hornecker et al, 2015)² a été conduite 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 (sans définition précise du critère) dans la majorité des cas (89 %).

La Commission a conclu que ces études sont issues d'un dossier bibliographique de faible niveau de preuve : la plupart sont des études de cas ou des études rétrospectives ayant inclus un faible nombre 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. Par ailleurs, 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 limitées²² (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 à partir de ces études 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.

➔ Nouvelles données

La nouvelle demande d'accès précoce repose sur les données suivantes :

- Méta-analyse de Marques et al. (2022)²⁵ ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association ciclosporine et corticoïdes topiques versus les corticoïdes topiques dans la prévention et le traitement du rejet de greffe de cornée après une kératoplastie pénétrante.
- Un rapport de synthèse des données recueillies dans le cadre des ATU nominatives/accès compassionnels sur une période de 18 mois (du 18/12/2020 au 17/06/2022).

Méta-analyse de Marques et al. (2022)²⁵

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la ciclosporine en préparation hospitalière en association aux corticoïdes topiques versus les corticoïdes topiques seuls dans la prévention et le traitement du rejet de greffe de cornée après une kératoplastie pénétrante.

L'analyse a inclus 5 études [une étude rétrospective (Inoue et al. 2000)²⁰ et 4 études comparatives randomisées : Javadi et al. (2010)¹⁵, Sinha et al. (2010)¹⁶, Poon et al. (2008)²⁶, Unal et al. (2008)²⁷].

Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats de cette méta-analyse, considérés comme exploratoires, compte-tenu :

- du faible nombre d'études cliniques comparatives dans la prévention du rejet de greffe ;
- de l'hétérogénéité des critères de jugement ;
- de l'hétérogénéité des concentrations de ciclosporine utilisées (ciclosporine 0,05 %²⁷ non concernée par la demande d'accès précoce et ciclosporine 2 %) ;
- de l'hétérogénéité des indications de la ciclosporine (prévention du rejet de greffe^{20,16,27} et traitement du rejet^{26,15}) ;
- de l'hétérogénéité des patients inclus dans ces études (facteurs de risque) ;
- de l'hétérogénéité des durées de traitement par ciclosporine et des protocoles de corticothérapie locale utilisés.

Au total, les résultats sont peu informatifs et ne permettent pas de tirer de conclusions de haut niveau de preuve notamment quant à l'apport de l'association de la ciclosporine 2 % collyre en préparation hospitalière aux corticoïdes locaux par rapport à la corticothérapie locale seule.

Rapport de synthèse des données recueillies dans le cadre des ATU nominatives sur une période de 18 mois (du 18/12/2020 au 17/06/2022)

Au total, 2 061 patients ont été traités par CICLOGRAFT (ciclosporine) dans le cadre de l'accès compassionnel (ATUn) depuis le 18 décembre 2020 jusqu'au 17 juin 2022. Les données sont disponibles pour 92 % des patients traités.

Le pourcentage des patients traités par CICLOGRAFT (ciclosporine) dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque était de 42 %. Le pourcentage des patients âgés de 18 ans ou moins était de 10 % (cf. Tableau 1).

²⁵ Marques RE, Leal I, Guerra PS, Barão RC, Quintas AM, Rodrigues W. Topical corticosteroids with topical cyclosporine A versus topical corticosteroids alone for immunological corneal graft rejection. Eur J Ophthalmol. 2022 May;32(3):1469-1481.

²⁶ Poon A, Constantinou M, Lamoureux E, et al. Topical cyclosporin A in the treatment of acute graft rejection: a randomized controlled trial. Clin Exp Ophthalmol 2008; 36(5): 415–421.

²⁷ Unal M and Yücel I. Evaluation of topical cyclosporin 0.05% for prevention of rejection in high-risk corneal grafts. Br J Ophthalmol 2008; 92(10): 1411–1414.

Il est à noter que sur les 790 patients traités dans le cadre de la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet, l'information du type de greffe a été renseignée chez seulement 296 patients (37 %) :

- 214 patients (27 %) ont bénéficié d'une greffe transfixiante,
- 82 patients (10 %) ont bénéficié d'une greffe lamellaire (20 antérieures et 62 postérieures).

Tableau 1 : caractéristiques des patients traités par CICLOGRAFT (ciclosporine) dans le cadre des ATUn sur 18 mois

Effectifs	N (%)
– Total des patients exposés à Ciclograft	2 061
– Patients avec données exploitables	1 901
Indication	
– Prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque	790 patients (42%)
– Autres indications	1 064 (56%)
– Non connue	47 (2%)
Age à l'initiation du traitement	
– ≤ 18 ans	– 181 (10 %)
– 18 < x ≤ 65 ans	– 965 (51 %)
– > 65 ans	– 749 (39 %)
– Non connu	– 6 (<1 %)

Parmi les patients traités par CICLOGRAFT (ciclosporine) dans l'indication concernée par la demande d'accès précoce et pour lesquels on dispose de données (n = 702), le traitement a été considéré : bénéfique chez 84 % (n = 591) des patients et non bénéfique chez 0,4 % (n = 3). Le bénéfice a été considéré comme non évaluable chez 15 % (n = 108).

A noter que parmi les 3 patients chez lesquels le traitement a été considéré comme « non bénéfique », un signe précurseur de rejet de greffe de cornée a été déclaré pour un seul patient qui a ensuite évolué favorablement. Les 2 autres cas ont été vérifiés avec le médecin qui a déclaré qu'il s'agissait d'un cas non évaluable pour l'un et d'un cas ayant un bénéfice clinique pour l'autre.

Il est à noter qu'aucun cas de rejet de greffe de cornée n'a été observé chez les patients traités par CICLOGRAFT (ciclosporine).

Il reste une incertitude pour les 110 autres patients qui ont été classés comme non évaluable et pour les 88 patients pour lesquels on ne dispose pas de données.

Tableau 2 : bénéfice du traitement par CICLOGRAFT (ciclosporine) dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque (évalué par le médecin)

BENEFICE DU TRAITEMENT (702 fiches)	
OUI	591 (84 %)
NON EVALUABLE	108 (15 %)
NON	3 (0,4 %)

Données d'utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans

Au total, 8 enfants, âgés entre 4 et 12 ans, ont été traités par CICLOGRAFT (ciclosporine), dans la prévention du rejet de greffe de cornée, dans le cadre de l'accès compassionnel (ATUn) sur une période de 18 mois (du 18 décembre 2020 jusqu'au 17 juin 2022).

Un bénéfice du traitement a été rapporté dans 6 cas sur 7 (85,7%), un cas étant « non évaluable » pour une raison de doute sur l'observance du traitement. Le dernier patient n'ayant pas encore fait l'objet d'un suivi de traitement car l'instauration a eu lieu moins d'un mois avant la fin de la période du rapport de synthèse.

4.5.2.2 Tolérance

➔ Rappel des données précédemment évaluées (avis du 2 février 2022¹)

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 aveugle¹⁵ 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-aveugle¹⁶ 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)², 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 a été traitée 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).

➔ Nouvelles données

Rapport de synthèse des données recueillies dans le cadre des ATU nominatives sur une période de 18 mois (du 18/12/2020 au 17/06/2022)

Depuis le début de l'autorisation d'accès compassionnel CICLOGRAFT (ciclosporine), 37 EI non graves ont été rapportés chez 20 patients, toutes indications thérapeutiques confondues.

Dans l'indication de prévention de rejet de greffe de cornée chez les patients à risque, 10 EI non graves, de type oculaire, ont été rapportés chez 0,8 % des patients traités (n = 6/790 patients traités). Aucun EI systémique ou grave ou fatal n'a été rapporté. La tolérance a été jugée « satisfaisante » ou « assez satisfaisante » dans 95 % des cas.

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

Concernant la tolérance chez les enfants de moins de 12 ans, traités dans le cadre de l'accès compassionnel (n = 8), 4 réponses sur 7 étaient « satisfaisantes » (57,1%) et 3 réponses étaient « assez satisfaisante » (42,9%). Le dernier patient n'ayant pas encore fait l'objet d'un suivi de traitement car l'initiation a eu lieu moins d'un mois avant la fin de la période du rapport de synthèse. Aucun arrêt de traitement n'a été rapporté.

4.5.3 Plan de développement

L'étude non-interventionnelle demandée par l'ANSM, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance de CICLOGRAFT (ciclosporine), qui devrait commencer en 2022 et qui devrait inclure 60 patients (étude CICLOTOL), **a été annulée** du fait de contraintes administratives et de la rupture de stock des préparations hospitalières fabriquées par la PUI de l'hôpital des Quinze-Vingts.

Le laboratoire a indiqué qu'il va engager une étude à Nantes avec la participation conjointe du CHU et de la clinique Jules Vernes. Le type d'étude est en cours de discussion (rétrospective ou prospective, versus préparations hospitalières ou non). Il s'agira d'une étude de tolérance intégrant certains critères d'efficacité tels que la transparence de la cornée. La mise en place est espérée pour fin 2022. Aucun protocole validé n'a été fourni.

4.5.4 Conclusion

Au total, compte-tenu :

- des données disponibles, issues d'une revue de littérature, qui ont évalué différentes préparations hospitalières de ciclosporine 2 % en collyre, étant de faible niveau de preuve et ne permettant pas de conclure quant à l'efficacité de la ciclosporine dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque ;
- de l'absence d'une étude comparative, méthodologiquement recevable, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la spécialité CICLOGRAFT (ciclosporine) en association aux corticoïdes topiques versus les corticoïdes topiques seuls, alors que celle-ci était faisable (plusieurs études issues de la littérature avaient comme objectif de faire ce type de comparaison) ;

- de l'absence de données permettant de démontrer que la ciclosporine permet de réaliser une épargne cortisonique ;
- de l'expérience en pratique clinique chez les 790 patients français ayant bénéficié d'un accès compassionnel dans l'indication sollicitée, qui a montré un bénéfice clinique (absence de rejet ou de signe précurseur de rejet de greffe) chez 593 des 702 patients pour lesquels on dispose des données du PUT (soit 84,4 % des patients), et l'absence de rejet de greffe pour aucun de ces patients mais avec une incertitude pour les 110 autres patients classés comme « non évaluable » et pour les 88 patients pour lesquels on ne dispose pas de données ;
- de la tolérance évaluée dans le cadre de l'accès compassionnel sur une période de 18 mois qui est jugée « satisfaisante » ou « assez satisfaisante » chez 95 % des patients, avec un pourcentage faible de patients ayant rapporté un EI non grave de type oculaire (0,8 %) et de l'absence d'EI grave ou systémique ou fatal ;
- du plan de développement clinique de CICLOGRAFT (ciclosporine) qui prévoit la mise en place d'une étude de tolérance intégrant certains critères d'efficacité, fin 2022 (protocole en cours de discussion) mais ne prévoit pas d'étude clinique ayant pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité de CICLOGRAFT (ciclosporine) en association aux corticoïdes topiques par rapport aux corticoïdes topiques seuls dans la prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque ;

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 dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☐ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

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 que :

- ➔ 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 par voie locale, considérés comme le traitement de référence dans la prévention du rejet de greffe de cornée y compris chez les patients à risque de rejet.

- ➔ 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 étude clinique d'efficacité n'a comparé la spécialité CICLOGRAFT (ciclosporine) en association aux corticoïdes topiques par rapport aux corticoïdes topiques seuls, et qu'une telle étude n'est pas prévue malgré sa faisabilité. Par conséquent, CICLOGRAFT (ciclosporine) ne comble pas le besoin médical insuffisamment couvert.

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,
- enfants de moins de 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 : 18/08/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 23/09/2022 Date d'examen et d'adoption : 26/10/2022
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	S01XA18

CICLOGRAFT 20 mg/mL, 26 octobre 2022

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