

Décision n°2023.0462/DC/SEM du 7 décembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité CICLOGRAFT (ciclosporine)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 7 décembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0374 du 10 novembre 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire KÔL, reçue le 26 juillet 2023 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 4, 16 et 23 août 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 31 août et 4 septembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 septembre 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 10 octobre 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 27 octobre 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 9 novembre 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 novembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande de renouvellement d'accès précoce susvisée concerne le médicament CICLOGRAFT (ciclosporine) du laboratoire KÔL 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) »

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

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

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que 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 greffe de cornée concerne environ 3000 patients par an parmi lesquelles les greffes transfixiantes, les plus à risque de rejet, sont de moins en moins pratiquées.
- Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée qui est limitée aux patients en situation à risque et dès lors que le prescripteur juge la monothérapie aux corticoïdes par voie locale non suffisante

- Malgré l'absence de traitements appropriés, la mise en œuvre du traitement par CICLOGRAFT (ciclosporine) peut être différée, car cette spécialité ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes pour suggérer une perte de chance pour le patient en l'absence de traitement associé aux corticoïdes locaux.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car :
 - bien que CICLOGRAFT (ciclosporine) permette de disposer d'une formulation standardisée de ciclosporine de qualité pharmaceutique, tout en facilitant l'accès à ce traitement pour les patients, cette modalité de prise en charge n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la mesure où les données disponibles, concernant CICLOGRAFT (ciclosporine) ou les préparations hospitalières de ciclosporine à 2 %, reposent sur des données bibliographiques de faible niveau de preuve, insuffisantes pour présumer d'un bénéfice de la ciclosporine par rapport au placebo, associés aux corticoïdes locaux, dans l'indication concernée;
 - le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où l'on ne dispose pas d'études cliniques comparatives avec CICLOGRAFT (ciclosporine) et où seuls les résultats d'une étude de tolérance rétrospective comparant CICLOGRAFT (ciclosporine) à la ciclosporine 2 % en préparation hospitalière sont attendus ;
 - il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur le premier, deuxième et quatrième points.

En revanche, sur le troisième point, le collège considère que :

- 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.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont plus remplis.

En application du IV de l'article R. 5121-69-4 du même code, la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

La présente décision entre en vigueur le 15 décembre 2023. A cette date, l'autorisation d'accès précoce délivrée par décision n°2022.0374/DC/SEM du 10 novembre 2022 prend fin.

La continuité des traitements initiés est assurée dans les conditions visées à l'article L. 162-16-5-4 du code de la sécurité sociale.

Article 3

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

Fait le 7 décembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
 Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ciclosporine

CICLOGRAFT 20 mg/ml,

Collyre en solution en récipient unidose

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

→ Greffe de cornée

→ Adulte / Enfant

Synthèse

Avis défavorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de CICLOGRAFT 20 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose, dans l'indication suivante :

« 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). »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4.	Discussion	9
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	11
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	11
5.2	Absence de traitement approprié	11
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	11
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.5	Recommandations	12
6.	Annexes	12

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	ciclosporine (S01XA18) CICLOGRAFT 20 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose Boîte de 30 unidoses de 0,3 ml UCD : 3400890009096
Laboratoire	Laboratoire KÔL (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 10/11/2023 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹ dans l'indication suivante : « 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). » Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	CICLOGRAFT 20 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande 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.
Conditions et statuts	Sans objet
Posologie dans l'indication évaluée	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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine.

1

Informations au niveau international	Sans objet
Autre(s) indication(s) de l'AMM	Sans objet.
Evaluations précédentes	→ 1^{re} demande d'AP pré-AMM 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 ». Avis de la CT du 02/02/2023 (AP-22) : avis défavorable Avis du collège de la HAS du 10/02/2022 : avis défavorable → 2^e demande d'AP pré-AMM faisant suite à la modification de la doctrine de la CT, notamment sur les préparations hospitalières qui peuvent ne pas être considérées comme des traitements appropriés : Avis de la CT du 26/10/2022 : maintien de l'avis défavorable Avis du collège de la HAS du 10/11/2022 : avis favorable dans une indication restreinte à la « 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, – enfants de moins de 12 ans. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 22 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD n°1 de l'accès précoce sur la période du 01/12/2022 au 01/09/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	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, – enfants de moins de 12 ans.
Nombre de patients ayant complété :	– la fiche de demande : 593 patients – la fiche d'initiation : 593 patients – au moins une fiche de suivi : 185 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Durée médiane de traitement : 12 mois (données cumulatives depuis la mise à disposition en ATU nominative)
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	1809 patients toujours sous traitement sur les 1816 patients exposés à CICLOGRAFT (ciclosporine) entre le 18/12/2020 (début de l'accès nominatif) et le 01/09/2023 (fin de la période couverte par le rapport de synthèse de l'accès précoce).

Depuis la mise à disposition de CICLOGRAFT (ciclosporine), c'est-à-dire via l'ATU nominative depuis le 18/12/2020 et via l'accès précoce pré-AMM entre le 01/12/2022 et le 01/09/2023, le nombre de patients exposés ayant reçu au moins une dose de CICLOGRAFT (ciclosporine) a été de 1363 dont 679 pour lesquels des données ont été recueillies.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

– Critère d'éligibilité :

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)

- Critères de non-éligibilité :
 - Hypersensibilité à la ciclosporine ou à l'excipient
 - Tumeurs oculaires ou périoculaires malignes ou lésions précancéreuses
 - Infections oculaires ou périoculaires actives ou suspectées.
- Diagnostic et état du patient :
 - Réalisation d'une greffe de cornée,
 - Indication de la greffe de cornée,
 - Date de la greffe de cornée.
- Traitements de la greffe de cornée antérieurs à l'instauration de CICLOGRAFT (ciclosporine) : utilisation de ciclosporine en préparation hospitalière ?

Les données fournies concernent l'ensemble des patients traités par CICLOGRAFT (ciclosporine) depuis sa mise à disposition via l'ATU nominative pour lesquels on dispose de fiches de suivi, soit 679 patients dont 185 patients traités dans le cadre de l'accès précoce.

Les patients traités étaient majoritairement des adultes (98 % dont 53 % âgés de 18 à 64 ans et 45 % âgés de 65 ans et plus) avec un âge moyen de 64 ans.

Les patients étaient de sexe masculin dans 56 % des cas et de sexe féminin dans 43 % des cas (sexe non connu pour 6 patients soit 1 % de l'effectif).

Traitements de la greffe de cornée antérieurs à l'instauration de CICLOGRAFT (ciclosporine) :

- 35 % des patients ont reçu une préparation hospitalière de ciclosporine 2 %,
- 53 % étaient naïfs de traitement par collyre de ciclosporine,
- l'information est manquante pour 11 % d'entre eux.

Les 593 patients traités dans le cadre de l'accès précoce ont eu une greffe de la cornée conforme au critère d'éligibilité de l'accès précoce.

Cent quatre-vingt-dix-neuf (199) spécialistes en ophtalmologie ont inclus des patients, exerçant dans tous types d'établissements : établissement hospitalier public et privé (clinique, polyclinique, cabinets d'ophtalmologie, centre d'ophtalmologies, groupements hospitaliers, centres hospitaliers et centres hospitalo-universitaires).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- Traitement par CICLOGRAFT (ciclosporine) : posologie et durée de traitement (1 mois, 3 mois, 6 mois 12 mois).
- Traitements concomitants et/ou soins de support relatifs à la greffe de cornée :
 - Aucun traitement
 - Traitement par corticoïde topique
 - Traitement par corticoïde par voie générale
 - Substitut lacrymal
 - Antibiothérapie locale
 - AINS
 - Traitement antiviral.

Un total de 775 fiches (fiches d'initiation, de suivi, d'arrêt de traitement et d'effets indésirables) a été analysé pour les 679 patients pour lesquels on dispose de données (un patient pouvant avoir eu

plusieurs prescriptions). La posologie de CICLOGRAFT (ciclosporine) a été variable, entre 1 instillation 1 fois/jour et 1 instillation 6 fois/jour. Dans la majorité des cas, la posologie a été de 1 instillation 2 fois/jour (66 %) et de 3 fois/jour (21 %), avec une posologie moyenne de 2,21 instillations/jour. Par conséquent, la posologie a été respectée pour une grande majorité de patients. Pour rappel, la posologie recommandée est d'une instillation 2 à 6 fois/jour dans le projet d'annexe I (RCP).

La durée médiane de traitement est de 12 mois.

Arrêt et reprise du traitement :

- Sur les 185 patients pour lesquels les données de suivi ont été recueillies dans le cadre de l'accès précoce, 15 patients ont eu une interruption / arrêt ou modifications de la posologie (8 %). Parmi ces 15 patients, 3 (20 %) ont diminué la posologie pour des raisons de tolérance, 2 (13 %) ont interrompu temporairement le traitement, 4 (27 %) patients ont arrêté le traitement en raison d'une intolérance et pour 6 patients (40 %), l'interruption, l'arrêt ou la modification de la posologie a dû être effectué pour une autre raison : le patient n'est jamais venu chercher le traitement à la pharmacie (2), souhait patient pour praticité (2), sensations de brûlure oculaire (2).
- Une fiche d'arrêt définitif du traitement a été complétée pour 8 patients, un patient en raison d'un changement de stratégie, 2 patients en raison de la volonté du patient d'interrompre le traitement, 4 patients en raison d'un événement indésirable suspecté d'être lié au traitement et un patient en raison de la lourdeur administrative ;
- Deux patients ont repris CICLOGRAFT (ciclosporine) : l'un d'eux avait souhaité interrompre le traitement pour des raisons inconnues et l'autre l'avait arrêté en raison de lourdeurs administratives, la reprise de la préparation hospitalière de ciclosporine avait alors été envisagée.

Parmi les 765 prescriptions initiales et de suivi² de CICLOGRAFT (ciclosporine) relatives aux 679 patients pour lesquels on dispose de données de suivi (un patient pouvant avoir eu plusieurs prescriptions) :

- 21 (3 %) des prescriptions comportent CICLOGRAFT seul,
- 255 (33 %) associent CICLOGRAFT et des corticoïdes,
- 306 (40 %) associent CICLOGRAFT et des corticoïdes avec d'autres traitements,
- 66 (9 %) associent CICLOGRAFT avec des traitements autres que des corticoïdes,
- Pour 117 (15 %) prescriptions, l'information est manquante.

Données d'efficacité

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient les paramètres :

- Aucun signe de rejet de greffe
- Existence d'un signe précurseur de rejet de greffe de cornée (tels que baisse d'acuité visuelle, infiltrats sous-épithéliaux ou stromaux, néovaisseaux limbiques, opacification/œdème débutants du greffon, précipités rétrocornéens, ligne de rejet endothélial, œdème stromal avec plis descémétiques)
- Rejet de greffe de cornée.

Sur les 185 patients suivis dans le cadre de l'accès précoce, on dispose de données pour 117 patients. Parmi les 117 patients suivis : 84 patients (72 %) n'ont démontré aucun signe de rejet ; 3 patients (3 %) ont eu des signes de rejet ; pour 1 patient (< 1 %), la greffe a été rejetée ; pour 29 patients (25 %), l'information n'a pas été renseignée.

² Dont 580 prescriptions initiales et 185 prescriptions de suivi.

Ces patients ayant pu avoir plusieurs prescriptions et donc plusieurs fiches de suivi, on observe sur l'effectif des fiches de suivi :

- 147 (80 %) indiquant l'absence de signe de rejet de la greffe de cornée ;
- 6 (3 %) indiquant un signe précurseur de rejet ;
- 2 (1 %) indiquant un rejet de greffe de la cornée
- 30 (16 %) fiches de suivi sans mention relative au rejet.

Profil de tolérance

– Données des patients traités dans le cadre de l'accès précoce :

Dans le cadre de l'accès précoce, l'évaluation de la tolérance au traitement par le patient a été faite pour 57 patients parmi les 117 pour lesquels on dispose des données de suivi (49 %). La tolérance au traitement a été satisfaisante pour 31 patients (54 %) et pour 1 patient (2 %), elle a été assez satisfaisante. En revanche, pour 1 patient (2 %), la tolérance au traitement a été évaluée comme peu satisfaisante et pour aucun d'entre eux (< 1 %) comme pas satisfaisante. Pour 24 patients (42 %), l'information n'a pas été renseignée.

Selon les données nationales de pharmacovigilance recueillies au cours de la période concernée par le rapport, 5 cas dont un cas grave et 4 cas non-graves ont été rapportés à l'exploitant. Il s'agissait d'une sensation anormale de l'œil (1 cas), d'une irritation oculaire (1 cas), d'une douleur au site d'instillation (1 cas), d'une conjonctivite (1 cas), d'un prurit (1 cas) et d'un rejet de greffe lié à CICLOGRAFT (ciclosporine) (1 cas). Ces événements indésirables étaient attendus excepté le rejet de greffe lié à un manque d'efficacité de CICLOGRAFT (ciclosporine).

Les cas non-graves de douleur au site d'instillation, conjonctivite, et sensation de brûlure dans l'œil ont entraîné une modification du traitement vers une préparation hospitalière de la ciclosporine 2 % (formulation proche de celle de l'APHP). Les patients ont eu une bonne tolérance sous la préparation hospitalière avec une résolution rapide après le changement.

Dans le cas non grave restant, la démangeaison et la sensation de sécheresse exacerbée (réactions listées) sont survenues 1,5 mois après l'instauration du traitement et ont provoqué l'arrêt définitif du traitement. Ces réactions ont été résolues au moment de la notification du cas (2 mois après l'arrêt du traitement).

Dans la plupart des cas, la chronologie et la localisation des réactions sont suggestives d'un rôle causal de CICLOGRAFT (ciclosporine). Cependant, la maladie sous-jacente de greffe de cornée pourrait également expliquer la survenue de ces réactions. Il n'y a donc pas de signal de tolérance identifié à la suite de la revue des cas.

Aucun cas d'évolution fatale d'exposition pendant la grossesse n'a été reçu sur la période.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

– Autres informations :

Accès compassionnel :

Vingt-sept cas de pharmacovigilance survenus chez 27 patients et décrivant un total de 47 effets indésirables ont été reçus sur la période dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel. Vingt des 27 cas proviennent du même centre hospitalier pour des événements survenus entre janvier et octobre 2022 :

- Troubles oculaires : douleurs, irritations, prurit, picotement, troubles de la vision, larmoiement listés et photophobie non listée (résolue à l'arrêt du traitement) ;

- Troubles généraux et au site d'administration : 5 réactions d'intolérance non listées, une aggravation de la maladie et 5 cas de douleurs, brûlures au site d'instillation (listés) ;
- Troubles du système nerveux : 5 cas de céphalée (listée) ;
- Infections et infestations et troubles du tissu sous-cutané : conjonctivite (listée) et photosensibilité (non listée) mais chez un patient avec kératoconjonctivite à adénovirus.

A noter un cas grave de douleur oculaire importante pendant 1h30 après chaque instillation compromettant l'observation du traitement. Les symptômes ont disparu et la kératite s'est améliorée après le remplacement de CICLOGRAFT (ciclosporine) par une préparation hospitalière.

Données tardives :

Certaines données de suivi des patients traités ont été transmises aux Laboratoires KÔL après le 1^{er} août 2023 et seront analysées dans le rapport de synthèse périodique n°2. Parmi ces données, 4 cas de pharmacovigilances ont été remontés parmi lesquels, 3 patients avec une sensation brûlure à l'instillation évaluée comme non grave. Le traitement a été arrêté et les 3 patients guéris n'ont eu aucune séquelle. Le dernier cas concerne un patient avec des antécédents d'HTA, dyslipidémie, diabète et tabagisme sévère ayant eu une TVP mollet droit évalué comme non grave.

4. Discussion

On ne dispose pas de données cliniques permettant d'évaluer la spécialité CICLOGRAFT (ciclosporine) dans la prévention de la greffe de cornée chez les patients à risque de rejet.

L'évaluation initiale de CICLOGRAFT (ciclosporine) reposait sur des études publiées dans la littérature ayant évalué différentes préparations hospitalières de ciclosporine à 2 %, notamment les études Javadi et al. (2010)³ et Sinha et al. (2010)⁴, deux études comparatives versus placebo, en association aux corticoïdes locaux, randomisées, en double aveugle et monocentriques. La première étude avait été réalisée chez des patients ayant eu au moins un antécédent de rejet de greffe et traités par ciclosporine ou placebo, en association aux corticoïdes, lors d'un nouvel épisode de rejet (donc en curatif d'un rejet et non en prévention d'un rejet après une greffe). La seconde avait été réalisée chez des patients ayant eu une greffe de cornée transfixiante à haut risque de rejet en prévention du risque de rejet. Les résultats n'ont pas permis de conclure à la supériorité de l'association corticoïdes + ciclosporine par rapport à l'association corticoïde + placebo et comportaient des faiblesses méthodologiques (études monocentriques, 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). Les 7 autres études publiées étaient 6 études rétrospectives, dont 3 ayant comparé l'association corticoïde + ciclosporine vs les corticoïdes seuls chez des patients ayant eu une greffe transfixiante^{5,6,7}, et une étude de cohorte rétrospective monocentrique française sur 4 ans. Ces données sont en faveur de la supériorité de l'association corticoïde + ciclosporine par rapport aux corticoïdes seuls et l'étude de cohorte de 4 ans a montré que la ciclosporine était utilisée dans 61 % des cas mais ces données ne peuvent être

³ 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;94:1464-7.

⁴ Sinha R, Jhanji V, Verma K, Sharma N, Biswas NR, Vajpayee RB. Efficacy of topical cyclosporine A 2% in prevention of graft rejection in high-risk keratoplasty: a randomized controlled trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248:1167-72.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Cosar CB, Laibson PR, Cohen EJ, Rapuano CJ. Topical cyclosporin in pediatric keratoplasty. Eye Contact Lens 2003;29:103-107.

considérées comme probantes compte tenu des limites méthodologiques inhérentes à ce type d'étude (notamment : études non randomisées, rétrospectives, absence de justification de la taille de l'échantillon, nombre faible de patients inclus, absence d'hypothèses statistiques ou résultats purement descriptifs pour une étude). Par ailleurs, on ne dispose pas de données montrant une épargne cortisonique chez les patients traités par une association corticoïde + ciclosporine et les données chez l'enfant sont limitées (22 yeux opérés, dont 9 yeux traités par ciclosporine)⁷.

Les données fournies pour la demande de renouvellement de l'accès précoce pré-AMM ne comportent pas de nouvelles données cliniques, que ce soit avec la ciclosporine en préparation hospitalière ou avec CICLOGRAFT (ciclosporine).

Seules les données du 1^{er} rapport de synthèse faisant suite à l'autorisation d'accès précoce pré-AMM et couvrant la période du 01/12/2022 au 01/09/2023 ont été fournies.

Précédemment, le laboratoire avait fourni les données des rapports de synthèse des patients traités en accès compassionnel dans le cadre d'une ATU nominative (voir les avis de la Commission du 2 février 2022 et du 26 octobre 2022). Une absence de rejet de greffe avait été observée chez une majorité de patients à risque de rejet : 591/702 (84 %) patients sans rejet de greffe sur la période du 18/12/2020 au 17/06/2022 versus 3/702 (0,4 %) patients avec un rejet. Il y avait une incertitude pour 108/702 (15 %) patients non évaluables.

Les patients traités étaient principalement des adultes ou des adolescents, seuls 8 enfants âgés de 4 à 12 ans avaient été traités par CICLOGRAFT (ciclosporine). Chez l'enfant, ce constat avait été rapporté dans les mêmes proportions que chez l'adulte, 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'avait pas encore fait l'objet d'un suivi de traitement car l'instauration avait eu lieu moins d'un mois avant la fin de la période du rapport de synthèse.

Les données du 1^{er} rapport de synthèse de l'autorisation d'accès précoce confortent ces premiers résultats dans une population limitée aux greffes transfixiantes chez les patients à haut risque de rejet en association avec les corticoïdes (98 % d'adultes) conformément à l'indication octroyée par le collège de la HAS pour l'autorisation d'accès précoce.

Parmi les 117 patients suivis pour lesquels on dispose de données (correspondant à 185 fiches de suivi) : 84 patients (72 %) n'ont pas eu de rejet ; 3 patients (3 %) ont eu des signes de rejet ; 1 patient (< 1 %) a eu un rejet. Il y a une incertitude sur le pourcentage exacte de patients avec un bénéfice dans la mesure où l'information n'a pas été renseignée pour 29 patients (25 %).

Concernant la tolérance, le projet d'annexe I initial faisait mention d'effets indésirables principalement oculaires : douleur, irritation oculaire, prurit, sensation de brûlure oculaire, hyperémie conjonctivale, œdème et érythème palpébral, augmentation du larmoiement et vision trouble. Les données du nouveau rapport de synthèse ainsi que les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance. Il convient de noter cependant que, comme tout immunosuppresseur, la ciclosporine comporte un risque accru d'infections, notamment locales (kératite bactériennes, zona ophtalmique), et les infections préexistantes peuvent être aggravées.

Pour compléter les données de tolérance, le laboratoire a réalisé une étude de tolérance rétrospective comparant CICLOGRAFT (ciclosporine) à une préparation hospitalière de ciclosporine. Le critère principal de l'étude est l'évolution de la pachymétrie à M0, M3, M6, M9, M12, M18 et M24. Les critères secondaires sont la mesure de la microscopie spéculaire, la tolérance et l'évaluation des rejets de greffe. Les données sont en cours d'analyse par l'équipe statistique du CHU de Nantes. Le rapport final est attendu pour fin 2023.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- 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 greffe de cornée concerne environ 3000 patients par an, parmi lesquelles les greffes transfixiantes, les plus à risque de rejet, sont de moins en moins pratiquées.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée (limitée aux patients recevant un corticoïde en association dans les situations à risque et dès lors que le prescripteur juge la monothérapie de corticoïdes par voie locale non suffisante).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Malgré l'absence de traitement approprié pouvant être associé à la corticothérapie locale, la mise en œuvre du traitement par CICLOGRAFT (ciclosporine) peut être différée car cette spécialité ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes pour suggérer une perte de chance pour le patient en l'absence de traitement associé aux corticoïdes locaux.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée car :

- bien que CICLOGRAFT (ciclosporine) permette de disposer d'une formulation standardisée de ciclosporine de qualité pharmaceutique, tout en facilitant l'accès à ce traitement pour les patients, cette modalité de prise en charge n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la mesure où les données disponibles, concernant CICLOGRAFT (ciclosporine) ou les préparations hospitalières de ciclosporine à 2 %, reposent sur des données bibliographiques de faible niveau de preuve, insuffisantes pour présumer d'un bénéfice de la ciclosporine par rapport au placebo, associés aux corticoïdes locaux, dans l'indication concernée ;
- le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où l'on ne dispose pas d'étude clinique comparative avec CICLOGRAFT (ciclosporine) et où seuls les résultats d'une étude de tolérance rétrospective comparant CICLOGRAFT (ciclosporine) à la ciclosporine 2 % en préparation hospitalière sont attendus ;
- et il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de CICLOGRAFT 20 mg/ml (ciclosporine), collyre en solution en récipient unidose, 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). »

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. Annexes