

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

28 novembre 2001

**RAPAMUNE 1 mg/ml, solution buvable, flacon de 60 ml
avec 30 seringues pour administration orale**

RAPAMUNE 1 mg/1 ml, solution buvable, sachet B/30

RAPAMUNE 2 mg/2 ml, solution buvable, sachet B/30

Laboratoires WYETH-LEDERLE

Sirolimus

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois

Date de l'AMM : 13 mars 2001

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

Sirolimus

Originalité :

Nouvel immunosuppresseur.

Le sirolimus inhibe l'activation des cellules T induites par la plupart des stimuli en bloquant la transduction des signaux intracellulaires tant dépendante qu'indépendante du calcium. Ce mécanisme d'action est différent de celui du tacrolimus (PROGRAF), de la ciclosporine micro-émulsion (NEORAL) et des autres immunosuppresseurs.

Indication :

Rapamune est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.

Il est recommandé d'initier le traitement par Rapamune en association avec la ciclosporine micro-émulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois.

Rapamune peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine peut être arrêtée progressivement.

Posologie :

Le traitement doit être instauré et suivi sous la surveillance d'un spécialiste dûment qualifié en transplantation.

Adultes

Traitement préventif d'induction (pendant les 2 à 3 mois après la transplantation) :

Le schéma posologique usuel consiste en une dose de charge de 6 mg de Rapamune par voie orale, administrée dès que possible après la transplantation, suivie d'une dose de 2 mg une fois par jour.

La posologie de Rapamune doit ensuite être adaptée individuellement afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang total comprises entre 4 et 12 ng/ml (dosage chromatographique).

Le traitement par Rapamune doit être optimisé par diminution progressive de la posologie des stéroïdes et de la ciclosporine microémulsion. Les concentrations résiduelles limites conseillées de ciclosporine durant les 2 à 3 premiers mois après la transplantation sont de 150-400 ng/ml (dosage monoclonal ou méthode équivalente).

Traitement préventif d'entretien :

La ciclosporine doit être progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines et la posologie de Rapamune doit être ajustée afin d'obtenir des concentrations résiduelles dans le sang

total comprises entre 12 et 20 ng/ml (dosage chromatographique). Rapamune doit être associé à des corticoïdes.

Chez les patients pour lesquels l'arrêt de la ciclosporine est un échec ou ne peut être envisagé, l'association de ciclosporine et de Rapamune ne doit pas être poursuivie au-delà de 3 mois après la transplantation. Chez ces patients, Rapamune doit être arrêté et un autre protocole immunosuppresseur doit être instauré quand cela est cliniquement nécessaire.

Utilisation chez les enfants et les adolescents - Sujets âgés (> 65 ans)-Patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (cf. RCP)

II – MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC 2001

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
04 : Immunosuppresseurs
A : Immunosuppresseurs
A : Immunosuppresseurs sélectifs
10 : Sirolimus

Classement dans la nomenclature ACP

L : Anticancéreux et immunosuppresseurs
C1 : Maladies et réactions immunologiques
P3 : Immunosuppresseurs

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Dans le traitement préventif d'induction (2 à 3 spécialités associées)

SANDIMMUN (ciclosporine) – NEORAL (ciclosporine microémulsion) –
IMUREL (azathioprine) – CELLCEPT (micophénolate mofétil)-
PROGRAF (tacrolimus)- Corticoïdes fortes doses-

Avec éventuellement un traitement d'induction :

Sérums antilymphocytaires – ZENAPAX (daclizumab) – SIMULECT(basiliximab)

Dans le traitement préventif d'entretien (2 à 3 spécialités associées)

SANDIMMUN (ciclosporine) – NEORAL (ciclosporine microémulsion) – IMUREL

(azathioprine) – CELLCEPT (micophénolate mofétil)- PROGRAF (tacrolimus) -
Corticoides fortes doses

SANDIMMUN formes orales - NEORAL formes orales – IMUREL forme orale : spécialités remboursables au taux de 100%.

Evaluation concurrentielle

- . Médicaments de comparaison :
 - le premier en nombre de journées de traitement :
NEORAL
 - le plus économique en coût de traitement journalier : non pertinent dans le cadre de spécialités systématiquement associées.
 - les derniers inscrits :
NEORAL solution buvable et capsules molles SANDIMMUN solution buvable et capsules molles
- Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (2000)
Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

III - 1 Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

III -1-1 Traitement préventif d'induction :

2 essais en trithérapie ont comparé les traitements suivants administrés pendant 24 mois:

Etude 301

ciclosporine + corticoïdes + **sirolimus** (2 mg/j) (n=284)

ciclosporine + corticoïdes + **azathioprine** (n= 161)

Etude 302

ciclosporine + corticoïdes + **sirolimus** (2 mg/j) (n=227)

ciclosporine + corticoïdes + **placebo** (n= 130)

Le critère principal d'efficacité est le nombre d'échecs du traitement dans les 6 premiers mois. L'échec est défini par la survenue :

- d'un rejet aigu confirmé par biopsie
- de la perte du greffon
- du décès du patient

Un des critères secondaires est l'incidence du rejet aigu (à 3 mois – 6 mois –12 mois).

Résultats

Etude 301 Ciclosporine* +corticoïdes		Etude 302 Ciclosporine +corticoïdes		
	+sirolimus2 mg (n = 284)	+ azathioprine (n = 161)	+sirolimus 2 mg (n = 227)	+ placebo (n = 130)
Echec du traitement				
- A 6 mois p	53 (18,7 %) 0,002	52 (32,3 %) -	68 (30,0 %) 0,002	62 (47,7 %) -
- A 12 mois p	75 (26,4) 0,175	54 (33,5 %) -	75 (33,0 %) 0,004	65 (50,0 %) -
Incidence du rejet aigu				
- A 3 mois p	43 (15,1 %) 0,0004	48 (29,8 %) -	50 (22,0%) 0,0002	53 (40,8 %) -
- A 6 mois p	48 (16,9 %) 0,002	48 (29,8 %) -	56 (24,7 %) 0,003	54 (41,5 %) -
- A 12 mois p	62 (21,8 %) 0,046	50 (31,1 %) -	61 (26,9 %) 0,007	56 (43,1 %) -

* microémulsion

- 6 mois après la greffe l'association sirolimus – ciclosporine – corticoïdes :
 - . réduit plus fortement l'incidence de l'échec du traitement que l'association azathioprine – ciclosporine – corticoïdes (18,7 % versus 32,3%)
 - . réduit plus fortement l'incidence de l'échec du traitement que l'association placebo – ciclosporine – corticoïdes (30,0% versus 47,7%)
- 6 mois après la greffe l'association sirolimus – ciclosporine – corticoïdes :
 - . réduit plus fortement l'incidence du rejet aigu que l'association azathioprine – ciclosporine – corticoïdes (16,9 % versus 29,8 %)
 - . réduit plus fortement l'incidence du rejet aigu que l'association placebo – ciclosporine – corticoïdes (24,7% versus 41,5%)

Simultanément la fonction rénale a été suivie par le débit de filtration glomérulaire à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois après la transplantation.

Valeurs moyennes (+DS) du Débit de filtration glomérulaire (ml/mn) : Etudes 301 et 302 combinées

Ciclosporine* +corticoï des

Durée après transplantation	+sirolimus	+azathioprine	+placebo	Analyse de variance
1 Mois	43,09 ± 0,98 (496)	42,87 ± 1,90 (157)	43,66 ± 1,91 (124)	0,970
3 Mois	60,85 ± 0,84 (379)	66,04 ± 2,11 (91)	61,12 ± 1,39 (75)	< 0,001
6 Mois	61,25 ± 0,92 (323)	68,78 ± 2,13 (80)	62,58 ± 1,77 (66)	< 0,001
12 Mois	60,33 ± 0,95 (275)	67,51 ± 1,83 (78)	66,26 ± 1,86 (65)	< 0,001

* micro-émulsion

Les valeurs moyennes du débit de filtration glomérulaire sont plus faibles dans le groupe sirolimus associé à la ciclosporine et aux corticoï des que dans les autres groupes.

Au delà de 3 mois, la co-administration de sirolimus et de ciclosporine a un effet défavorable sur la fonction rénale par rapport à la co-administration d'azathioprine et de ciclosporine. C'est ce qui a conduit à limiter la co-administration de sirolimus et de ciclosporine à 3 mois maximum.

Conclusion

Dans le cadre du traitement préventif d'induction : la trithérapie associant sirolimus - ciclosporine et corticoï des est plus efficace que les traitements comparateurs sans atteinte majeure de la fonction rénale pendant une durée limitée de 3 mois.

III -1-2 Traitement préventif d'entretien

Après un traitement d'induction de 3 mois (incluant sirolimus-ciclosporine-corticoï des), les 525 patients ont été randomisés en deux groupes de 215 patients afin de comparer deux protocoles thérapeutiques en traitement d'entretien :

- Groupe A = prolongation du traitement d'initiation (trithérapie: sirolimus-ciclosporine-corticoï des) : posologies de ciclosporine réduites pour obtenir une concentration sérique de 75-200 ng/ml et sirolimus 2 mg/j pour obtenir une concentration sérique > 5 ng/ml.

- Groupe B = arrêt progressif de la ciclosporine dans les 4 à 6 semaines : posologie de sirolimus augmentée pour obtenir une concentration de 20 à 30 ng/ml (AMM : 12 à 20 ng/ml)

- 95 patients n'ont pas été randomisés (traitement non précisé) :
 - .présentant un rejet aigu de grade 3 selon la classification de Banf
 - .nécessitant une dialyse,
 - .ayant une créatinine sérique > 400 µmol/l
 - .ayant une fonction rénale ne permettant pas l'arrêt de la ciclosporine

Le critère principal d'efficacité est le taux de survie du greffon à 12 mois entre les deux protocoles thérapeutiques.

La perte du greffon se définit par la survenue :

- perte physique du greffon
- décès du patient
- perte de la fonction rénale
- retransplantation

Un des critères secondaires est l'incidence du rejet aigu (à 3 mois – 6 mois –12 mois).

Résultats

Critères	Non randomisé (n = 95)	Groupe A (avec ciclosporine*) (n = 215)	Groupe B (sans ciclosporine*) (n = 215)	Ensemble (n = 525)	
Survie du greffon	53 (55,8 %)	206 (95,8 %)	210 (97,7 %)	469 (89,3 %)	
<u>Causes de l'échec :</u>					
Perte du greffon avec Patient vivant	28 (29,5 %)	5 (2,3 %)	1 (< 1 %)	34 (6,5 %)	
Décès avec greffon vivant	13 (13,7 %)	4 (1,9 %)	4 (1,9 %)	21 (4 %)	
Perdus de vue	1 (1,1 %)	0	0	1 (<1%)	
Patients vivants	78 (82,1 %)	209 (97,2 %)	211 (98,1 %)	498 (94,9 %)	

*micro-émulsion

A 12 mois la survie du greffon est supérieure à 95 % dans les 2 groupes sans différence significative.

Dans les 2 groupes (sans différence significative) :

- la survie des patients est respectivement de 97,2% et 98,1%

Les principales causes de décès sont les événements cardiovasculaires et les infections.

- l'incidence du rejet est respectivement de 13,5% et 20%.

Fonction rénale du greffon (débit de filtration glomérulaire) (ml/mn)

DUREE après transplantation	Non-randomisés (n = 95)	GroupeA (avec ciclosporine*) (n = 215)	Groupe B (sans ciclosporine*) (n = 215)	Valeur de p
1 mois	36,24 ± 3,27 (57)	54,77 ± 1,37 (203)	54,69 ± 1,41 (201)	
2 Mois	42,15 ± 3,73 (35)	57,85 ± 1,23 (202)	56,24 ± 1,26 (191)	
3 Mois	35,23 ± 8,16 (8)	55,15 ± 1,21 (180)	55,75 ± 1,27 (182)	
6 Mois	-	55,71 ± 1,37 (177)	58,06 ± 1,38 (175)	< 0,001
9 Mois	-	56,10 ± 1,20 (176)	60,28 ± 1,48 (158)	< 0,001

12 Mois	-	55,89 ± 1,29 (176)	61,99 ± 1,52 (158)	< 0,001
24 Mois	-	54,68 ± 1,39 (140)	64,77 ± 1,48 (136)	< 0,001

Le débit de filtration glomérulaire est plus élevé dans le groupe B (groupe avec arrêt progressif de la ciclosporine) au 6^{ème} mois.

Les résultats de l'étude au 24^{ème} mois ont montré que cette différence en faveur du groupe B s'accroît par rapport au 12^{ème} mois.

Conclusion

Dans le cadre du traitement d'entretien, Rapamune (sirolimus) est efficace en bithérapie associée à des corticostéroïdes après diminution progressive et interruption de la prise de ciclosporine chez les patients présentant un risque immunologique faible à modéré et une fonction rénale permettant l'arrêt progressif de la ciclosporine en traitement d'entretien.

III –1- 3 Tolérance de l'association Rapamune (sirolimus) – ciclosporine micro-émulsion (NEORAL) et corticoïdes.

Les effets indésirables dont la fréquence est > à 10 % sont les suivants :

- Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
- Lymphocytose
- Tachycardie
- Douleur abdominale, diarrhée
- Anémie : thrombocytopénie
- Hypokaliémie
- Arthralgie
- Pneumonie
- Acné
- Infection urinaire

La fréquence d'élévation nette du cholestérol et des triglycérides sériques conduisent à mettre en route un traitement hypolipidémiant chez environ 70 % des patients.

Le suivi des patients à 24 mois, dans le cadre du traitement préventif d'entretien, ne permet pas de tirer de conclusion sur le risque potentiel cardiovasculaire associé. Il faut noter, par ailleurs, que le suivi des patients à 24 mois est insuffisant et que les patients inclus dans les 2 groupes A et B reçoivent RAPAMUNE (sirolimus).

Cet effet indésirable doit être pris en compte lors du choix de cet immunosuppresseur.

Les principales causes de décès durant le traitement d'entretien sont les événements cardiovasculaires et les infections.

Des cas de pneumopathies sans étiologie infectieuse identifiée, parfois de type interstitiel, sont survenus chez des patients recevant des protocoles immunosuppresseurs comprenant Rapamune (sirolimus). Dans certains cas, la pneumopathie a été résolutive à l'arrêt de Rapamune.

Une prophylaxie antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et une prophylaxie du

cytomégalovirus doivent être administrées après transplantation.

Service médical rendu

Les traitements immunosuppresseurs associés aux greffes d'organes sont administrés dans des situations cliniques présentant un caractère de gravité.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif associant d'autres immunosuppresseurs.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans le cadre d'une association est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

En traitement préventif d'induction la trithérapie associant sirolimus - ciclosporine et corticoïdes est plus efficace que le traitement comparateur incluant l'azathioprine sans atteinte majeure de la fonction rénale pendant une durée limitée de 3 mois **chez les patients présentant un risque immunologique faible à modéré.**

Il faut souligner que les comparateurs utilisés dans les essais cliniques ne sont pas considérés comme les plus efficaces en terme d'incidence de rejet.

En traitement préventif d'entretien, la bithérapie Rapamune - corticostéroïdes (après diminution progressive et interruption de la prise de ciclosporine) a une efficacité comparable à la trithérapie Rapamune – corticostéroïdes - ciclosporine tout en préservant davantage la fonction rénale **chez les patients présentant un risque immunologique faible à modéré et une fonction rénale permettant l'arrêt progressif de la ciclosporine en traitement d'entretien .**

En conséquence,

Dans le cadre de la population limitée en terme de risque immunologique, RAPAMUNE:

- enrichit l'arsenal thérapeutique des immunosuppresseurs

- représente en l'état actuel des données, un médicament efficace avec moins d'effets néphrotoxiques que la ciclosporine dans le cadre du traitement préventif d'entretien pour les patients chez qui l'arrêt de la ciclosporine est possible.

En conséquence, il représente comme les autres immunosuppresseurs un apport thérapeutique important dans la stratégie thérapeutique.

En revanche, compte tenu :

- de l'absence d'études comparatives par rapport à des associations actuellement utilisées (en particulier CELLCEPT- PROGRAF) en traitement préventif d'induction
- du faible recul notamment au regard d'éventuelles complications cardiovasculaires liées à une élévation du cholestérol et des triglycérides sériques dans les groupes RAPAMUNE,

sa place est actuellement difficile à préciser par rapport aux autres immunosuppresseurs. En l'état actuel des données, la Commission ne peut attribuer de niveau d'amélioration du service médical rendu.

Stratégie thérapeutique recommandée

Rapamune s'intègre dans les protocoles utilisés en traitement préventif :

Traitement préventif d'induction : associé à la ciclosporine micro-émulsion (NEORAL) et aux corticoïdes durant les 2 à 3 premiers mois suivant la transplantation chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré . En effet les patients à haut risque de rejet de greffe n'ont pas été étudiés en nombre suffisant.

Traitement préventif d'entretien : en association aux corticoïdes dans la population des patients pour lesquels l'arrêt de la ciclosporine peut être envisagé.

Pour information, la ciclosporine n'a pas été arrêtée chez les patients suivants : patients ayant présenté un rejet aigu de grade 3 selon la classification de Banff, patients nécessitant une dialyse, patients ayant une créatinine sérique > 400 µmol/l. , patients ayant une fonction rénale ne permettant pas l'arrêt de la ciclosporine.

Population cible

Les données dont on dispose pour estimer la population cible de RAPAMUNE sont les suivantes :

1 800 à 1 900 greffes de rein environ chaque année (EFS 1999)

70% à 75% des greffés ont un risque immunologique faible à modéré (avis d'expert) soit

1 260 à 1 425 patients greffés chaque année

un traitement d'entretien sur une période de 3 à 12 mois après la greffe est possible chez 80% environ des patients greffés présentant un risque immunologique faible à modéré (estimation de l'expert à partir de l'essai réalisé par la firme).

Sur ces bases, l'initiation du traitement par RAPAMUNE concernerait environ 1 260 à 1 425 patients chaque année. Un maintien du traitement sur une période de 3 à 12 mois après la greffe (traitement d'entretien) serait possible chez 1 010 à 1 140 d'entre eux.

On ne peut cependant pas estimer le nombre de patients susceptibles d'être traités au delà de 12

mois.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement : Le conditionnement des différentes présentations est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%