

AVIS DE LA COMMISSION

21 mai 2003

RAPAMUNE 2 mg, comprimé enrobé
Boîte de 30 comprimés

Laboratoires WYETH-LEDERLE

sirolimus

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois

Date de l'AMM : 24 janvier 2003

Motif de la demande :
Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

sirolimus

1.2 Originalité

Il s'agit d'un nouveau dosage à 2 mg de la présentation comprimé (actuellement commercialisée à 1 mg).

1.3 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.

1.4 Posologie

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

Adultes

Traitement préventif d'initiation (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 micro émulsion. 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.

Après l'arrêt de la ciclosporine, la posologie de sirolimus doit être 4 fois plus élevée pour tenir compte à la fois de l'absence d'interaction pharmacocinétique avec la ciclosporine (augmentation d'un facteur 2) et de l'augmentation du besoin en immunosuppresseur liée à l'absence de ciclosporine (augmentation d'un facteur 2).

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 sujets âgés (> 65 ans) -Patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC 2003-1

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

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Dans le traitement préventif d'initiation, avec éventuellement un traitement d'induction (2 à 3 spécialités associées):

SANDIMMUN (ciclosporine) – NEORAL (ciclosporine micro émulsion) – IMUREL (azathioprine) – CELLCEPT (micophénolate mofétil) – PROGRAF (tacrolimus) – RAPAMUNE (sirolimus) – Corticoïdes à fortes doses

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

SANDIMMUN (ciclosporine) – NEORAL (ciclosporine micro émulsion) – IMUREL (azathioprine) – CELLCEPT (micophénolate mofétil) – PROGRAF (tacrolimus) – RAPAMUNE (sirolimus) – Corticoïdes à fortes doses

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

2.2.2 Evaluation concurrentielle (spécialités remboursables aux assurés sociaux)

- Le premier en nombre de journées de traitement :
NEORAL 100 mg, capsules molles B/60
- Le plus économique en coût de traitement journalier :
Non pertinent dans le cadre de spécialités systématiquement associées
- Les derniers inscrits :
NEORAL et SANDIMMUN

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

Efficacité dans le traitement préventif d'entretien (étude 310)

Pour information, dans le cadre du traitement d'entretien, la firme a fourni des résultats complémentaires de l'étude examinée lors du dossier initial (résultats à 24 mois).

Rappel :

- 525 patients inclus
- après un traitement d'initiation de 3 mois (sirolimus – ciclosporine - corticoï des),
- 2 groupes de 215 :
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 recommandée dans le R.C.P.

critère de jugement : taux de survie du greffon à 12 mois (rappel) et à 24 mois

Résultats

Critères	Non randomisé (n=95)	Groupe A (avec ciclosporine*) (n=215)	Groupe B (sans ciclosporine*) (n=215)
Survie du greffon à 12 mois	53 (55,8 %)	206 (95,8 %)	210 (97,7 %)
Survie du greffon à 24 mois	47 (49,5 %)	196 (91,2 %)	201 (93,5 %)

* micro émulsion

A 12 mois, le taux de survie du greffon est supérieur à 95 % dans les 2 groupes sans différence significative.

A 24 mois, le taux de survie du greffon s'est maintenu dans plus de 91 % des cas, sans différence significative entre les 2 groupes.

3.2 Effets indésirables

Les effets indésirables notifiés comprennent l'association de Rapamune à la ciclosporine et aux corticoï des.

Rappel : Effets indésirables : (fréquence > 10 %)

- Hypercholestérolémie, hypertriglycémie
- Hypokaliémie, élévation de la lactico-déshydrogénase (LDH)
- Lymphocytose
- Tachycardie
- Douleur abdominale, diarrhée
- Anémie, thrombocytopénie
- Arthralgie
- Pneumonie
- Acné
- Infection urinaire

La fréquence d'élévation nette du cholestérol et des triglycérides sériques conduisent à mettre en route un traitement hypolipémiant.

- **Des effets indésirables supplémentaires** ont été notifiés dans le résumé des caractéristiques du produit depuis 2001:

- Oedème périphérique (> ou égal à 10 %)
- Fièvre, augmentation des ASAT et des ALAT, pneumopathies (1 % et < 10 %)
- Pancytopenie (> ou égal à 0,1 % et < 1 %)

Des cas de pathologies interstitielles pulmonaires (pneumopathies, et plus rarement bronchiolites oblitérantes et fibroses pulmonaires), dont certaines fatales, sans étiologie infectieuse identifiée sont survenues chez des patients recevant des traitements immunosuppresseurs comprenant Rapamune. Dans certains cas, la pathologie interstitielle pulmonaire a été résolutive à l'arrêt ou à la diminution des doses de sirolimus.

Une hépatotoxicité a été rapportée. De rares cas de nécrose hépatique fatale ont été rapportés avec des concentrations résiduelles de sirolimus élevées.

Une cicatrisation anormale à la suite d'une transplantation a été rapportée, incluant une déhiscence des fascias et une rupture anastomotique.

L'incidence des effets indésirables peut augmenter avec l'élévation de la concentration résiduelle de sirolimus.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 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.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Ce nouveau dosage est un complément de gamme qui permet une diminution du nombre de comprimés par prise (3 comprimés au lieu de 6 le 1^{er} jour et 1 comprimé au lieu de 2 les jours suivants, dans le cadre d'un traitement préventif d'initiation)

Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à la forme comprimé à 1 mg.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

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

Traitement préventif d'initiation : 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.

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.

4.4 Population cible

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

- 2022 greffes de rein réalisées en 2001, dont 1932 chez des patients adultes (source : Etablissement Français des Greffes)

- 70 à 75 % des greffés ont un risque immunologique faible à modéré (avis d'expert de 2001), soit 1350 à 1450 patients greffés chaque année.

Sur ces bases, l'initiation du traitement par RAPAMUNE concernerait environ 1350 à 1450 patients chaque année.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

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

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100 %