

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

6 juillet 2005

Nouvel examen

RAPAMUNE 1 mg, comprimé enrobé B/30 : 359 530-1

RAPAMUNE 2 mg, comprimé enrobé B/30 : 361 568-2

RAPAMUNE 1 mg/ml, solution buvable flacon 60 ml : 356 884-7

Laboratoire WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

sirolimus

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière de 6 mois

Date de l'AMM :

RAPAMUNE 1 mg, comprimé enrobé - 12/04/2002 et rectificatif du 2 septembre 2004

RAPAMUNE 2 mg, comprimé enrobé - 10/01/2003 et rectificatif du 2 septembre 2004

RAPAMUNE 1 mg/ml, solution buvable - 13/03/2001 et rectificatif du 2 septembre 2004

Spécialités examinées par la Commission de la Transparence initialement en 2001.

Spécialités non inscrites sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités

Spécialités agréées à l'usage des Collectivités au titre de l'ATU.

Motif de la demande : Nouvel examen du dossier suite au dépôt de nouvelles données concernant le suivi de l'étude pivot 310 dans le traitement préventif d'entretien.

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sirolimus

1.2. Indications

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 de 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.

1.3 Posologie

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

Adultes

Traitement 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 ; voir Suivi des concentrations thérapeutiques).

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 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, voir Suivi des concentrations thérapeutiques). 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 trois mois après la transplantation. Chez ces patients, Rapamune doit être arrêté et un autre protocole immunosuppresseur doit être instauré quand cela est cliniquement nécessaire.

Patients de race noire, enfants, adolescents, sujets (>65 ans) insuffisants rénaux, patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée : se référer au RCP

Suivi des concentrations thérapeutiques : se référer au RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L04 : IMMUNOSUPPRESSEURS
L04A : IMMUNOSUPPRESSEURS
L04AA : IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS
L04AA10 : sirolimus

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison
(en association à d'autres immunosuppresseurs)

IMUREL* (azathioprine)
CELLCEPT* (mycophénolate mofétil)
MYFORTIC (acide mycophénolique sous forme de sel de sodium)
RAPAMUNE (sirolimus) : en cours d'examen
CERTICAN* (évérolimus) : en cours d'examen

* indications plus larges que la greffe rénale

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : non pertinent

Le plus économique en coût de traitement : non pertinent

Le dernier inscrit : MYFORTIC

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- SANDIMMUN (ciclosporine) - NEORAL (ciclosporine micro émulsion)-
- PROGRAF (tacrolimus)
- Corticoïdes à fortes doses

3 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

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

3.1.1 Rappel des résultats initiaux de l'étude pivot 310 selon les avis de la Commission du 28 novembre 2001 et du 21 mai 2003 (extrait)

525 patients ont été inclus après un traitement de 3 mois (sirolimus – ciclosporine* - corticoïdes), en 2 groupes de 215 patients :

groupe A = prolongation du traitement (trithérapie : sirolimus -ciclosporine - corticoïdes) : 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.

* ciclosporine

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 et à 24 mois

Résultats sur la survie du greffon à 12 mois et 24 mois :

<u>Critères</u>	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 %)

* ciclosporine micro-émulsion

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

A 24 mois, le taux de survie du greffon a été de 93,5 % dans le groupe B, sans différence significative entre les 2 groupes.

Dans les 2 groupes (sans différence significative) :

- la survie des patients a été respectivement de 97,2% et 98,1%
- l'incidence du rejet a été de 13,5% et 20% dans chacun des 2 groupes.

Les principales causes de décès ont été les événements cardiovasculaires et les infections

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

Durée après transplantation	Non randomisés (n = 95)	Groupe A (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 a été 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'accroissait par rapport au 12^{ème} mois

3.1.2 - Données complémentaires concernant l'étude pivot 310 dans le cadre du traitement préventif d'entretien:

L'étude pivot 310 a été poursuivie. Des résultats à 36 (EPAR 2003 - KREIS 2004 ⁽¹⁾ - MOTA 2004 ⁽²⁾) et à 48 mois OBERBAUER 2005 ⁽³⁾ ont été publiés. Les résultats portent sur :

- la survie du greffon
- l'impact sur la fonction rénale
- l'atteinte histologique du greffon
- les effets indésirables (autres que les effets indésirables néphrotoxiques)

Survie du greffon

Des résultats ont été obtenus à 36 et à 48 mois dans le groupe A traité par trithérapie (sirolimus- ciclosporine- corticostéroïde) et dans le groupe B (bithérapie, sirolimus - corticostéroïde) (EPAR2003 - OBERBAUER 2005):

Survie du greffon à 36 mois :

<u>Critère</u>	Groupe A (avec ciclosporine*) (n=215)	Groupe B (sans ciclosporine*) (n=215)	p
Survie du greffon à 36 mois	183 (85,1 %)	196 (91,2%)	NS

Survie du greffon à 48 mois :

<u>Critère</u>	Groupe A (avec ciclosporine*) (n=190)	Groupe B (sans ciclosporine*) (n=200)	p
Survie du greffon à 48 mois	84,1 %	91,5%	0,024

A 36 mois, le taux de survie est de 91,5% dans le groupe B (sans ciclosporine), sans différence significative entre les 2 groupes.

A 48 mois, le taux de survie du greffon a été de 7,4% supérieur dans le groupe B (sans ciclosporine) à celui du groupe A (avec ciclosporine).

⁽¹⁾ **Kreis H. et al.**, Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15: 1277-1285

⁽²⁾ **Mota A. et al.**, Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004, 4(6): 953-61

⁽³⁾ **Oberbauer R. et al.**, Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant International* 2005, 18: 22-28

Impact sur la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire en ml/mn calculé selon la formule de Nankivell)

Des résultats ont été obtenus à 36 et à 48 mois dans le groupe traité par trithérapie A (sirolimus- ciclosporine- corticostéroïdes) et dans le groupe bithérapie B (sirolimus- corticostéroïdes).

Débit de filtration glomérulaire en ml/mn :

- à 36 mois, résultats en per protocole (KREIS 2004)

Groupe A (avec ciclosporine) :	55,09	±	1,52	(N=119)	
Groupe B (sans ciclosporine) :	67,01	±	1,80	(N=132)	p < 0,001

- à 36 mois, résultats en intention de traiter (KREIS 2004)

Groupe A (avec ciclosporine) :	47,26	±	1,83	(N=194)	
Groupe B (sans ciclosporine) :	59,38	±	1,82	(N=194)	p < 0,001

- à 48 mois, résultats en intention de traiter (OBERBAUER 2005)

Groupe A (avec ciclosporine) :	43,76	±	2,01	(N=183)	
Groupe B (sans ciclosporine) :	58,34	±	1,96	(N=185)	p < 0,001

A 36 et 48 mois, le débit de filtration glomérulaire a été plus élevé dans le groupe B (sans ciclosporine) que dans le groupe A (avec ciclosporine).

Atteinte histologique du greffon (MOTA 2004)

A 36 mois, une biopsie rénale a été réalisée chez 63 patients à 0, 12, et 36 mois. Les biopsies ont été analysées selon le score de CADI (Chronic Allograft Damage Index) évaluant 4 compartiments : l'interstitium, les glomérules, les tubules et les vaisseaux, 6 à 10 paramètres sont évalués dans chaque compartiment (plus le score est élevé plus l'atteinte est sévère). (MOTA 2004)

Résultats de la biopsie rénale (score CADI)

Score CADI	Groupe A (avec ciclosporine)	Groupe B (sans ciclosporine)
12 mois	3,74 ± 1,84	3,53 ± 1,66
36 mois	4,70 ± 1,86	3,20 ± 1,85 p= 0,003

A 36 mois, le score CADI a été inférieur dans le groupe B (sans ciclosporine) par rapport au groupe A (avec ciclosporine), de même que 6 des composants inclus dans le score CADI.

Les composants, inflammation et atrophie tubulaires, du score CADI ont significativement diminué entre le 12ème et le 36ème mois dans le groupe B (sans ciclosporine).

Effets indésirables (autres que les effets indésirables néphrotoxiques)

- A 36 mois, les effets indésirables rapportés comme étant significativement plus fréquents dans le groupe B (sans ciclosporine) que dans le groupe A (avec ciclosporine) ont été les suivants :

thrombocytopénies	(5,6 % versus 12,1%	p=0,026)
hypokaliémie	(3,3 % versus 10,2 %	p=0,006)
élévations des transaminases ALAT	(5,1% versus 16,3 %	p<0,001)
élévations des transaminases ASAT	(3,7 % versus 12,6 %	p=0,001)
retard de cicatrisation	(1,4 % versus 5,6 %	p=0,032)

- A 36 mois, les effets indésirables rapportés comme étant significativement plus fréquents dans le groupe A (avec ciclosporine) que dans le groupe B (sans ciclosporine) ont été les suivants :

hyperuricémie	(16,7 % versus 7,4%	p=0,005)
oedèmes	(10,2 % versus 4,2%	p=0,024)
hypertrophie gingivale	(7,0% versus 2,3%	p=0,037)
hyperkaliémie	(2,8 % versus 0%	p=0,030)

- Pression artérielle moyenne :

A 48 mois la pression artérielle moyenne a été significativement plus basse dans le groupe sans ciclosporine (97,6 mmHg) que dans le groupe avec ciclosporine 101 mmHg : différence 3,4 mmHg (p=0,046) (Oberbauer 2005)

- Cholestérol total à 36 mois (KREIS 2004)

Groupe A (avec ciclosporine) : 5,9 $\pm$ 0,2 mmol/l

Groupe B (sans ciclosporine) : 6,3 $\pm$ 0,1 mmol/l (NS)

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

- Triglycérides à 36 mois (KREIS 2004)

Groupe A (avec ciclosporine) : 2,3 $\pm$ 0,1 mmol/l

Groupe B (sans ciclosporine) : 2,4 $\pm$ 0,1 mmol/l (NS)

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

- Cancers

A 36 mois, la fréquence de survenue de cancer n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes, groupe A (avec ciclosporine) et groupe B (sans ciclosporine) : 11,2 % versus 5,6 % (NS).

3.2 Tolérance (actualisation)

Les effets indésirables provenant des essais cliniques et des données rapportées depuis la mise sur le marché de la spécialité , dont la fréquence est >10 %, ont été les suivants :

- Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie pouvant nécessiter un traitement hypolipidémiant.
- Hypokaliémie, élévation de la lactico-déshydrogénase (LDH)
- Lymphocèle
- Tachycardie

- Douleur abdominale, diarrhée
- Anémie, thrombocytopénie
- Arthralgie
- Pneumonie
- Acné
- Infection urinaire

Des effets indésirables ont été ajoutés dans le résumé des caractéristiques du produit depuis 2001:

- Oedème périphérique ($\geq$ ou égal à 10 %)
- Fièvre, augmentation des ASAT et des ALAT, pneumopathies, accidents thrombo-emboliques veineux, neutropénie (1 % et < 10 %)
- Pancytopénie ($\geq$ 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 rapportées avec des concentrations résiduelles élevées de sirolimus.

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

3.2 Conclusion

Dans le traitement préventif d'entretien (phase de traitement où la ciclosporine doit être progressivement supprimée sur une période de 4 à 8 semaines), les résultats de l'étude pivot à 36 et 48 mois comparant le groupe A traité par trithérapie (sirolimus- ciclosporine- corticoïdes) au groupe B traité par bithérapie (sirolimus – corticoïdes) ont montré notamment que :

- le taux de survie du greffon a été de 91,5% dans le groupe B (sans ciclosporine), sans différence significative entre les 2 groupes à 36 mois et a été significativement supérieur à celui du groupe A (avec ciclosporine) à 48 mois

- le débit de filtration glomérulaire a été plus élevé dans le groupe B (sans ciclosporine) à 36 et 48 mois (de l'ordre de 14 ml/mn à 48 mois).

La Commission précise que le débit de filtration glomérulaire n'a pas été mesuré par une méthode directe mais calculé selon la formule de Nankivell.

- le taux moyen de cholestérol total et le taux moyen de triglycérides n'ont pas été statistiquement différents à 36 mois dans les 2 groupes. Cependant, l'impact à long terme sur le risque cardiovasculaire n'a pas été établi.

- la fréquence de survenue des cancers n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes jusqu'à 36 mois.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.2 Service médical rendu

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif associant d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale.

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.

Intérêt de santé publique :

Le poids de santé publique induit par le rejet de greffe rénale est modéré.

La prévention du rejet représente un besoin thérapeutique important.

En permettant de diminuer les doses de ciclosporine (et de les arrêter), RAPAMUNE devrait notamment diminuer les effets indésirables rénaux dans le cadre du traitement préventif d'entretien.

L'impact attendu en termes de morbi-mortalité est faible.

En conséquence il y a un intérêt de santé publique attendu pour la spécialité RAPAMUNE. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités est important

4.3 Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude comparative et au vu de son niveau d'efficacité, la Commission estime que RAPAMUNE (sirolimus) ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité CERTICAN (évérolimus) chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré dans le traitement préventif en transplantation rénale.

Elle rappelle et confirme que RAPAMUNE (sirolimus) en association aux corticoïdes est un médicament efficace avec moins d'effets néphrotoxiques qu'en association à la ciclosporine et aux corticoïdes dans le traitement préventif d'entretien chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré et chez qui l'arrêt de la ciclosporine est possible.

4.4 Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

4.4 Population cible

Selon l'Etablissement Français des Greffes, 2 423 transplantations rénales ont été réalisées en 2004.

La prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation rénale est un traitement à vie et concerne chaque année environ 2 100 nouveaux patients.

Selon l'Etablissement Français des Greffes, au 31 décembre 2003, 21 982 malades étaient porteurs d'un greffon rénal.

4.4 Recommandations de la commission de la transparence

La Commission confirme l'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 %