

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
5 juin 2019***Date d'examen par la Commission : 15 mai 2019*

***Glutathion, mannitol, acide lactobionique, acide glutamique, hydroxyde de sodium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de potassium, chlorure de magnésium hexahydraté, histidine.***

**CELSIOR, solution pour conservation d'organes****B/4 poches d'1 L suremballée avec sachet absorbeur d'oxygène (CIP : 34009 550 495 1 7)**

Laboratoire INSTITUT GEORGES LOPEZ

Code ATC	<b>V07AB (solution de conservation d'organes)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Solution pour la conservation d'organes thoraciques (cœur et poumons) et d'organes abdominaux (rein, foie, pancréas) au cours d'une procédure de transplantation : depuis le prélèvement de l'organe chez le donneur, pendant le stockage et le transport de l'organe, jusqu'à sa greffe chez le receveur. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p><b>Prenant en compte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les faiblesses méthodologiques des études cliniques fournies mais la difficulté à évaluer le rôle de la solution de conservation dans la mesure où de nombreux paramètres influent sur la qualité et la prise de la greffe,</li> <li>- l'absence de démonstration d'une différence d'efficacité entre CELSIOR et les autres solutions de conservation d'organes,</li> <li>- l'usage établi et le recul sur l'utilisation de CELSIOR en tant que produit thérapeutique annexe depuis plus de 20 ans et la validation de cette utilisation par l'octroi d'une AMM,</li> <li>- le besoin vital de conserver l'organe dans les meilleures conditions possibles dans le cadre d'une procédure de transplantation,</li> </ul> <p>la Commission considère que CELSIOR n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les dispositifs médicaux (cf. chapitre 06).</p>
<b>ISP</b>	<b>CELSIOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>CELSIOR a une place de première intention dans le cadre d'une procédure de transplantation, au même titre que les autres solutions de conservation d'organes.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Commercialisation en France depuis avril 1996. <u>Statut Produit Thérapeutique Annexe - PTA<sup>1</sup></u> : Autorisation le 18/06/2007 renouvelée le 19/10/2012.  <u>Statut médicament</u> : Date initiale d'AMM : 17/01/2018 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière
Classification ATC	V Divers V07 Autres produits non thérapeutiques V07A Autres produits non thérapeutiques V07AB solvant et diluant y compris les solutions d'irrigation

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité CELSIOR, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Dans le contexte de la greffe, la conservation des organes est une étape critique. Les solutions de conservation, comme CELSIOR, doivent permettre de maintenir l'organe dans le meilleur état possible pendant la durée du transport du donneur vers le receveur.

La composition de CELSIOR comprend<sup>2</sup>:

- un agent anti-oxydant : le glutathion;
- des agents osmotiques : mannitol et acide lactobionique;
- un substrat énergétique : le glutamate;
- une solution tampon : l'histidine;
- des minéraux : concentration élevée en sodium et magnésium, concentration modérément élevée en potassium et faible concentration en calcium.

Commercialisé depuis avril 1996, CELSIOR a été enregistré en juin 2007 puis renouvelé en octobre 2012 sous le statut "Produit Thérapeutique Annexe", qui a été supprimé dans le cadre de la loi n°2016-41 de modernisation du système de santé (JO du 27 janvier 2016). CELSIOR a obtenu une AMM décentralisée en janvier 2018.

A ce jour, CELSIOR est la seule solution de conservation d'organes ayant obtenu le statut médicament, tandis que d'autres solutions de conservation ont été enregistrées en tant que dispositifs médicaux (DM) de Classe IIa et III<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> L'article L. 677 du CSP de la loi du 1er juillet 1998 avait donné un statut à part entière aux produits thérapeutiques annexes. Il s'agissait de tout produit, à l'exception des dispositifs médicaux, entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport, avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation.

<sup>2</sup> RCP de CELSIOR

<sup>3</sup> Réglementation des dispositifs médicaux EUR-lex. Regulation 2017/745. Directive 93/42/EEC. La classe IIa comprend les DM à risque potentiel modéré tandis que la Classe III correspond à la classe de risque la plus élevée incluant notamment les DM destinés à être en contact avec le cœur, le système circulatoire central (règle 6) ou ayant un effet biologique (règle 7).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Solution pour la conservation d'organes thoraciques (cœur et poumons) et d'organes abdominaux (rein, foie, pancréas) au cours d'une procédure de transplantation : depuis le prélèvement de l'organe chez le donneur, pendant le stockage et le transport de l'organe, jusqu'à sa greffe chez le receveur. »

## 04 POSOLOGIE

---

### **Posologie**

Le volume de solution de rinçage dépend du ou des organes transplantés.

Volumes minimum recommandés :

- Cœur : Adultes : 1-2 litres  
Enfants : 30 mL/kg
- Foie : 6-8 litres
- Poumon : 4-6 litres
- Rein : 4-5 litres
- Pancréas : 4 litres
- Multi-organes : selon les organes concernés

### **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de Celsior dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

## 05 BESOIN MEDICAL

---

La greffe d'organe est un enjeu majeur pour les patients, il s'agit souvent d'un traitement de dernier recours en cas de défaillance terminale d'un organe vital.

En France en 2017, 6105 greffes d'organes ont été réalisées<sup>4</sup> :

- 467 greffes cardiaques,
- 6 greffes cardio-pulmonaires,
- 378 greffes pulmonaires,
- 1374 greffes hépatiques,
- 3782 greffes rénales,
- 96 greffes pancréatiques,
- 2 greffes intestinales.

Dans le contexte de la greffe, la conservation des organes est une étape critique. Les solutions de conservation doivent permettre de maintenir la viabilité de l'organe ex vivo, dans le meilleur état possible, pendant la durée du transport du donneur vers le receveur, en vue d'assurer la meilleure réussite de la greffe<sup>5</sup>. En particulier, dans un contexte de pénurie d'organe, ces solutions doivent être de plus en plus performantes pour assurer le meilleur taux de réussite de chaque greffe.

Parmi les facteurs favorisant la réussite de la conservation d'un organe, on retrouve :

- le bon état de l'organe au moment du prélèvement (fonction de l'âge du donneur, patient vivant ou décédé),

---

<sup>4</sup> Agence de la biomédecine. Communiqué de presse du 22 mars 2018.

<sup>5</sup> [www.dondorganes.fr](http://www.dondorganes.fr)

- le délai le plus court possible entre le prélèvement et la greffe (durée maximale variable selon les organes et l'état de l'organe, 3 à 4 heures pour un cœur, 12 à 18 h pour un foie, 6 à 8 h pour un poumon, 24 à 36 h pour un rein<sup>5</sup>),
- la température de conservation aux alentours de 4°C, provoquant une ischémie froide dans le but de réduire de 95 % les besoins en oxygène des cellules et diminuant de la consommation énergétique<sup>6,7</sup>,
- la solution de conservation assurant la viabilité de l'organe.

La réussite de la greffe repose ensuite sur le choix de la technique chirurgicale de transplantation, la compatibilité des patients, la prise de la greffe, et enfin la prise en charge du patient à long terme avec notamment l'instauration de traitements immunosuppresseurs.

Des solutions de conservation d'organes existent depuis de nombreuses années. Précédemment, la plupart d'entre elles étaient enregistrées sous le statut "Produit Thérapeutique Annexe", qui a été supprimé dans le cadre de la loi n°2016-41 de modernisation du système de santé (JO du 27 janvier 2016).

A ce jour, CELSIOR est la seule solution de conservation ayant le statut de médicament, tandis que les autres solutions sont enregistrées en tant que dispositifs médicaux.

Le besoin médical est déjà couvert dans la conservation des organes lors des greffes, étant donné que les solutions de conservation d'organes incluant CELSIOR existent déjà depuis de nombreuses années.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents de CELSIOR sont les solutions de conservation utilisées pour les organes thoraciques (cœur et poumons) et/ou abdominaux (rein, foie, pancréas).

### 06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autres solutions de conservation d'organes ayant obtenu le statut de médicament.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

La plupart des solutions de conservation d'organes sont des dispositifs médicaux de classe IIa ou III<sup>3</sup> avec une prise en charge dans le forfait greffe en France, sans évaluation spécifique de la CNEDIMTS à ce jour.

Cette liste a été établie sur la base des données communiquées par le laboratoire Institut Georges Lopez et les données déclaratives collectées sur le site de l'ANSM<sup>8</sup>. L'exhaustivité et la précision de cette liste ne peuvent être garanties, en l'absence de référentiel unique des solutions de conservation utilisées et commercialisées en France.

<sup>6</sup> Guide de conditionnement des organes et des échantillons biologiques. Agence de la biomédecine. 2012

<sup>7</sup> Syndrome d'ischémie/reperfusion et préservation en transplantation hépatique

<sup>8</sup> Données extraites du document « Communication des dispositifs des classes IIa, IIb et III et des dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) (06/11/2018) » disponible sur <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Listes-et-repertoires-Dispositifs-medicaux>

NOM Laboratoire	Classe de DM	Indication	Prise en charge Oui/non
IGL-1 <i>Institut Georges Lopez</i>	III	Usage abdominal : foie, rein, pancréas	Aucune demande effectuée auprès de la CNEDIMTS en date du 12/04/2019
Organ Protex SERAG-WIESSNER GmbH & Co. KG.	IIa	Cœur et usage abdominal : foie, rein, pancréas	
BEL-GEN (générique UW Belzer) <i>Institut Georges Lopez</i>	III	Usage abdominal : foie, rein, pancréas	
HTK-Custodiol <i>Dr Franz Köhler Chemie.</i>	III	Cœur et usage abdominal : foie, rein, pancréas	
Cold Storage Solution ou CoStorSol <i>Bridge to life</i>	III	Usage abdominal : foie, rein, pancréas	
BELZER UW Cold Storage solution (University of Wisconsin Solution) <i>Bridge to life</i>	III	Usage abdominal : foie, rein, pancréas	
BELZER MPS ou MaPerSol (générique UW Belzer) <i>Bridge to life</i>	III	Conservation des reins	
PERFADEX <i>XVIVO Perfusion AB</i>	III	Usage pulmonaire	
PERFADEX PLUS <i>XVIVO Perfusion AB</i>	III	Usage pulmonaire	

#### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CELSIOR sont les solutions de conservation d'organes, ayant le statut de dispositifs médicaux, commercialisées en France citées dans le tableau. L'exhaustivité et la justesse de cette liste ne peut être garantie, en l'absence de référentiel unique des solutions de conservations utilisés et commercialisées en France.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

En Europe, il existe une prise en charge de la procédure de prélèvement ou de la transplantation d'organe qui inclut la solution de conservation mais pas de prise en charge spécifique de CELSIOR.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

CELSIOR est commercialisée en France depuis avril 1996 et utilisée comme solution de conservation d'organes. Le laboratoire a fourni 30 études qui ont évalué l'efficacité de CELSIOR comparativement à d'autres solutions de conservation. La composition de ces solutions était variable, leur statut et leur disponibilité en France sont incertains faute de précision suffisante.

Sur ces 30 études, 28 n'avaient pas de méthodologie robuste permettant de tirer de conclusion sur l'efficacité de CELSIOR, ces études ne sont donc pas détaillées (en transplantation cardiaque<sup>i,ii,iii,iv,v,vi,vii,viii</sup>, en transplantation pulmonaire<sup>ix,x,xi,xii,vi</sup>, en transplantation rénale<sup>xiii,xiv,vi,xv</sup>, en transplantation hépatique<sup>xvi,xiv,xvii,xviii,xix,xx,xxi,xxii,vi,xxiii,xxiv</sup> en transplantation pancréatique<sup>xxv,xxvi,xxvii,xxviii,xxix,vi,xxx</sup>). A titre indicatif, elles ne mettaient pas en évidence globalement de différence entre CELSIOR et les autres solutions de conservation évaluées notamment en termes de survie du greffon ou du patient, à J7 et jusqu'à 5 ans selon les études.

Au total, deux études seront détaillées, l'une dans la greffe cardiaque<sup>xxxi</sup>, et l'autre dans la greffe hépatique<sup>xxxii</sup>. Ces études ont une méthodologie, randomisée, comparative versus d'autres solutions de conservation, avec une puissance assurée par un calcul du nombre de patients nécessaires.

Enfin, une méta-analyse identifiée dans la littérature a été réalisée dans la greffe de foie en comparant 4 solutions : CELSIOR, la solution de Wisconsin, la solution HTK (histidine, tryptophane, ketoglutarate) et IGL-1 (Institut Georges Lopez), toutes commercialisées en France en tant que dispositif médicaux avec comme critères de jugement la non fonction primaire du greffon, et la survie du greffon à 1 an<sup>xxxiii</sup>. Cette méta-analyse est aussi décrite.

### 8.1.1 Greffe cardiaque

Une étude de non-infériorité, randomisée, contrôlée, multicentrique (18 centres aux Etats Unis), ouverte, réalisée entre 1997 et 1998 a évalué la tolérance et l'efficacité de CELSIOR par rapport à d'autres solutions de conservation en termes de survie à 7 jours (critère de jugement principal) après conservation d'organes dans le contexte de greffes cardiaques<sup>xxxi</sup>.

Les objectifs secondaires en termes de tolérance étaient : la survie des patients à J30, la survie du greffon à J30, les effets indésirables cardiaques ou non, les causes de décès. Les objectifs secondaires en terme d'efficacité étaient notamment : le sevrage de la circulation extracorporelle, le temps nécessaire pour obtenir une fonction cardiaque autonome, la durée de la reperfusion, durée de la ventilation mécanique, durée de séjour en unité de soins intensifs. Aucun ajustement du risque  $\alpha$  n'était prévu pour les critères de jugement secondaires, qui sont donc uniquement descriptifs.

Les patients devaient être âgés de 18 à 65 ans, et il devait s'agir de leur première greffe cardiaque. Pour une puissance de l'essai de 90 %, en considérant qu'une démonstration de non-infériorité était obtenue pour une différence  $\leq 20$  % entre CELSIOR et les autres solutions, et un risque  $\alpha = 0,05$  en unilatéral, le nombre de patients nécessaire a été estimé à 120, avec 60 patients dans chaque groupe. Il n'y avait pas d'estimation du nombre de perdu de vue. La marge choisie n'a pas été argumentée.

Au total, 133 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir CELSIOR (65 patients) ou d'autres solutions (68 patients, groupe contrôle).

Les solutions utilisées dans le groupe contrôle pouvaient être notamment les solutions VIASPAN, COLLINS, STANFORD, ROE'S, PLEGISOL, KREBS, St THOMAS, mais il n'est pas rapporté dans le rapport d'étude les solutions effectivement utilisées dans le groupe contrôle.

Les patients ont été suivis pour une durée de 30 jours après la greffe (évaluation à J0, J1, J2, J7, J14, J30). Dans chaque groupe 1 patient n'a finalement pas reçu de transplantation, la population en ITT modifiée était donc de 64 patients dans le groupe CELSIOR et 67 dans le groupe contrôle.

Le taux de survie des patients à J7 n'a pas été différent entre les 2 groupes : 97 % (62/64) dans le groupe CELSIOR et 94 % (63/67) dans le groupe contrôle. La valeur basse de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les 2 groupes était de 4,5 %, cependant, le calcul de la différence et la marge supérieure n'était pas disponible dans le rapport d'étude. L'analyse des résultats en *per protocole* n'a pas été fournie.

Les autres critères sont uniquement descriptifs car ayant été évalués sans ajustement du risque alpha et ne sont donc pas présentés.

### 8.1.2 Greffe hépatique

Une étude<sup>xxxii</sup> de supériorité, randomisée, contrôlée, monocentrique, ouverte, a comparé CELSIOR à VIASPAN (solution de Wisconsin, disponible en France) en termes de syndrome post-reperfusion<sup>9</sup> (critère de jugement principal) après une greffe hépatique.

Afin d'assurer une puissance de 80% et un risque  $\alpha = 5\%$  en bilatéral, et compte tenu d'une incidence moyenne du syndrome de reperfusion de 40% rapporté dans la littérature avec la solution de Wisconsin, il a été estimé à 48 le nombre de patients nécessaire par groupe pour détecter une différence de 25% entre les 2 groupes. Le pourcentage de perdus de vue était estimé à 5%, le nombre de patients à inclure était donc de 51 par groupe.

Parmi les critères secondaires étaient notamment explorés la non fonction primaire<sup>10</sup> ou dysfonction primaire<sup>11</sup> du greffon, et la survie du greffon et des patients, avec un suivi de 5 ans. Aucune répartition du risque  $\alpha$  n'était prévue pour les critères de jugement secondaires, qui sont donc uniquement descriptifs.

Au total, 102 patients, 51 dans chaque groupe, ont été inclus entre 2001 et 2003.

L'incidence du syndrome de reperfusion a été significativement plus faible dans le groupe CELSIOR (3/51 cas, 5,9 %) que dans le groupe VIASPAN (11/51 cas, 21,6 %)  $p=0,041$ .

Aucun décès n'est survenu pendant l'intervention. Concernant la mortalité à 30 jours, 2/51 patients sont décédés dans le groupe CELSIOR (3,92%, avec une embolie pulmonaire et un rejet aigu de greffe) et 1/51 patient dans le groupe VIASPAN (1,96%, avec une défaillance multi-organe dans un contexte de sepsis). Avec un suivi de 5 ans, les retransplantations ont concernés 6/51 patients dans le groupe CELSIOR (11,7%) et 5/51 patients dans le groupe VIASPAN (9,8%).

La survie des patients à 5 ans était de 82,0% dans le groupe CELSIOR et 66,6% dans le groupe VIASPAN.

Une méta-analyse<sup>xxxiii</sup> a été réalisée sur les solutions de conservations utilisées dans la greffe de foie à partir d'études randomisées, et contrôlées en suivant les recommandations PRISMA<sup>12</sup>. Un total de 4 solutions ont été comparées : CELSIOR, la solution de Wisconsin, la solution HTK (histidine, tryptophane, ketoglutarate) et IGL-1 (Institut Georges Lopez), toutes commercialisées en France comme DM. Le critère de jugement principal était la non fonction primaire du greffon, et la survie du greffon à 1 an était le critère de jugement secondaire.

Au total, 15 études, dont celle décrite ci-dessus, avec un total de 969 patients, ont été retenues pour l'évaluation du critère de jugement principal, la non fonction primaire du greffon.

Concernant la survie du greffon à 1 an, 4 études ne contenaient pas ces informations, le nombre d'étude était donc de 11 avec 753 patients. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 4 solutions sur ces 2 critères.

<sup>9</sup> Le syndrome post-reperfusion est défini par la diminution de la pression artérielle moyenne de plus de 30% par rapport à la valeur initiale pendant plus d'1 minute lors des 5 premières minutes après la reperfusion du greffon.

<sup>10</sup> La non fonction primaire du greffon est définie comme une insuffisance aiguë du foie transplanté, nécessitant une nouvelle transplantation ou entraînant le décès de patient dans les 7 jours après la greffe, sans cause identifiable de l'échec de la greffe.

<sup>11</sup> La dysfonction primaire est définie par une élévation des transaminases, supérieure à 30 fois la norme, avec une activité de la prothrombine < 50 % pendant 3 jours durant la première semaine après la greffe.

<sup>12</sup> Moher D, Liberati A et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009;21;6(7):e1000097.

## 08.2 Qualité de vie

Sans objet.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

Les principales données de tolérance ont été décrites avec les données d'efficacité (chapitre 08) des 2 études<sup>xxxix,xxxii</sup>, et de la méta-analyse<sup>xxxiii</sup> s'agissant de taux de succès ou de fonctionnalité de la greffe ainsi que de la survie des patients.

### 8.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR de CELSIOR, couvrant la période du 26 mars 2015 au 25 mars 2018. Il n'a pas été mis en évidence de nouvelles données modifiant le profil de tolérance déjà connu de CELSIOR.

### 8.3.3 Données issues du RMP

Le résumé des risques du PGR de CELSIOR est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques potentiels identifiés	Thrombose artérielle hépatique Dysfonction ventriculaire du greffon
Informations importantes manquantes	Contamination de la solution

### 8.3.4 Données issues du RCP

Rubrique 4.8 Effets Indésirables :

« La solution Celsior n'étant pas administrée directement aux receveurs des organes, aucun effet indésirable spécifique à la solution n'est attendu.

Des cas d'hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients peuvent survenir.

On ne peut exclure qu'un volume résiduel de solution passe dans la circulation systémique du receveur lors du déclampage, ce qui pourrait entraîner une arythmie cardiaque ou une hypotension. En cas de conservation non optimale du cœur, des troubles de la fonction cardiaque ne peuvent être exclus pendant la phase post-transplantation immédiate.

Si un volume relativement important entre dans la circulation systémique suite à une utilisation incorrecte de la solution, il peut en résulter une surcharge volumique ou des anomalies électrolytiques, en particulier chez les patients présentant des troubles cardiaques ou une insuffisance rénale. Dans de tels cas, un traitement intensif doit être instauré. »

## 08.4 Résumé & discussion

CELSIOR est une solution pour la conservation d'organes au cours d'une procédure de transplantation. Cette spécialité est commercialisée en France depuis avril 1996.

CELSIOR était enregistrée sous le statut "Produit Thérapeutique Annexe", qui a été supprimé dans le cadre de la loi n°2016-41 de modernisation du système de santé (JO du 27 janvier 2016). Depuis janvier 2018, CELSIOR dispose d'une AMM, tandis que d'autres solutions de conservation sont enregistrées en tant que dispositifs médicaux (DM). De plus, d'autres solutions de

conservation, sont en cours d'enregistrements sous le statut de médicament ou de dispositif médical.

Les solutions de conservation d'organes ont pour objectif de maintenir la viabilité de l'organe ex vivo, dans le meilleur état possible afin d'assurer la réussite de la greffe. De nombreux paramètres influent sur la qualité et la prise de la greffe ce qui limite la portée des études cherchant à évaluer l'efficacité d'une solution de conservation d'organe. Parmi les paramètres qui conditionnent la réalisation d'une greffe on peut citer :

- au moment du prélèvement de l'organe chez le donneur : état de l'organe, âge du donneur, patient vivant ou décédé,
- lors du transport :
  - o délai le plus court possible entre le prélèvement et la greffe,
  - o température de conservation,
  - o solution de conservation
- à partir de la transplantation chez le receveur : la technique chirurgicale de transplantation, la compatibilité des patients , la prise de la greffe et la prise en charge du patient à long terme avec notamment l'instauration de traitements immunosuppresseurs.

Au total, le laboratoire a fourni 30 études cliniques ayant évalué l'efficacité de CELSIOR comparativement à d'autres solutions de conservation. La composition de ces solutions était variable, leur statut et leur disponibilité en France incertains faute de précision suffisante. Globalement, il n'a pas été mis en évidence de différence entre CELSIOR et les autres solutions de conservation notamment en termes de survie du greffon ou du patient, à J7 et jusqu'à 5 ans selon les études. Ces études ont concerné 5 types de transplantation correspondant à l'AMM de CELSIOR : cardiaque, pulmonaire, rénale, hépatique et pancréatique. La méthodologie de la majorité de ces études (28/30) était peu robuste.

Seules deux études, l'une dans la greffe cardiaque<sup>xxxii</sup> et l'autre dans la greffe hépatique<sup>xxxiii</sup> ayant comparé CELSIOR à d'autres solutions de conservation ont pu être retenues et détaillées, car il s'agissait d'études randomisées, comparatives, avec une puissance assurée par un calcul du nombre de patients nécessaires.

Dans une étude de non-infériorité, randomisée, contrôlée, multicentrique, ouverte, réalisée dans la greffe cardiaque<sup>xxxii</sup>, il n' a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de taux de survie à 7 jours (critère de jugement principal) entre CELSIOR et le groupe contrôle (comprenant 7 solutions disponibles aux Etats-Unis en 1997, dont 5 préparations hospitalières). Toutefois, la méthodologie ouverte, l'absence d'argumentation du choix du seuil de non-infériorité et l'absence d'analyse en per protocole limitent le niveau de preuve de ces résultats. Dans la greffe hépatique<sup>xxxiii</sup>, dans une étude de supériorité, randomisée, contrôlée, monocentrique, ouverte, il a été mis en évidence une incidence du syndrome de reperfusion significativement plus faible dans le groupe CELSIOR (3/51 cas, 5,9 %) que dans le groupe VIASPAN (solution de Wisconsin, 11/51 cas, 21,6 %) p=0,041. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence compte tenu du caractère ouvert de l'étude.

Enfin, dans une méta-analyse<sup>xxxiii</sup> incluant 15 études dans la greffe hépatique, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre CELSIOR et les autres solutions de conservation (3 solutions de conservation commercialisées en France) évaluées sur le critère de jugement principal (la non fonction primaire du greffon) et la survie du greffon à 1 an évaluée comme critère de jugement secondaire.

Au total, les données cliniques disponibles ne permettent pas de distinguer les solutions de conservations entre elles.

En conséquence, CELSIOR, au même titre que les autres solutions de conservation d'organes, continue d'apporter une réponse au besoin médical.

## 08.5 Programme d'études

Sans objet.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Dans le contexte de la greffe, la conservation des organes est une étape critique. Les solutions de conservation ont pour rôle de maintenir la viabilité de l'organe ex vivo, dans le meilleur état possible, pendant la durée du transport du donneur vers le receveur, en vue d'assurer la meilleure réussite de la greffe<sup>5,6,13,14</sup>.

### **Place de CELSIOR dans la stratégie thérapeutique :**

**CELSIOR a une place de première intention dans le cadre d'une procédure de transplantation, au même titre que les autres solutions de conservation d'organes.**

**Les données cliniques ne permettent pas de distinguer CELSIOR des autres solutions de conservation disponibles ayant le statut de dispositif médical.**

---

<sup>13</sup> Agence de la biomédecine. Recommandations de 2009. [Internet] Disponible en ligne sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Recommandations-formalisees-d>

<sup>14</sup> Breda A, Budde K et al. Guidelines Renal Transplantation. European Association of Urology. Annual Congress Barcelona 2019. [Internet] Disponible en ligne sur: <https://uroweb.org/guideline/renal-transplantation/#3>

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La greffe d'organe est un traitement de dernier recours en cas de défaillance terminale d'un organe vital. Dans ce procédé de greffe, la conservation des organes est une des étapes critique.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée préventive : le rôle de la solution de conservation est d'assurer le maintien de l'organe dans les meilleures conditions de viabilité possible.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives, notamment d'autres solutions de conservation ayant le statut de dispositif médical.
- ▶ Il s'agit d'une solution de conservation de 1<sup>ère</sup> intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- le besoin vital d'avoir recours à la greffe,
- le nombre de greffes réalisé en France en 2017 de 6013 concernant les organes cibles de CELSIOR,
- le besoin médical déjà couvert dans la conservation des organes par les autres solutions de conservation existantes depuis de nombreuses années,
- la réponse au besoin identifié, permettant la conservation et la viabilité de l'organe lors de son transport,
- l'évaluation de l'impact sur la qualité de vie non applicable au vu de l'utilisation de CELSIOR,
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins étant donné que les solutions de conservation d'organes sont déjà inclus dans la prise en charge de la greffe.

CELSIOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CELSIOR est important dans l'indication de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les faiblesses méthodologiques des études cliniques fournies mais la difficulté à évaluer le rôle de la solution de conservation dans la mesure où de nombreux paramètres influent sur la qualité et la prise de la greffe,
- l'absence de démonstration d'une différence d'efficacité entre CELSIOR et les autres solutions de conservation d'organes,
- l'usage établi et le recul sur l'utilisation de CELSIOR en tant que produit thérapeutique annexe depuis plus de 20 ans et la validation de cette utilisation par l'octroi d'une AMM,
- le besoin vital de conserver l'organe dans les meilleures conditions possibles dans le cadre d'une procédure de transplantation,

la Commission considère que CELSIOR n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les dispositifs médicaux (cf. chapitre 06).

### 010.3 Population cible

La population cible est constituée par le nombre de patients, en France en une année, ayant bénéficié d'une greffe d'un des organes suivant : cœur, poumon, rein, foie, pancréas.

Cette population est approchée par le nombre de greffes d'organes réalisées en 2017, en France, à savoir<sup>4</sup>:

- 467 greffes cardiaques,
- 6 greffes cardio-pulmonaires,
- 378 greffes pulmonaires,
- 1374 greffes hépatiques,
- 3782 greffes rénales,
- 96 greffes pancréatiques,
- 2 greffes intestinales.

Les greffes intestinales ne faisant pas partie des indications de CELSIOR, le nombre de greffes d'organes potentiellement réalisées avec CELSIOR est de 6103.

## Conclusion

La population cible est estimée à 6103 patients. Il s'agit d'une surestimation car un même patient peut avoir reçu plusieurs greffes d'organes.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

<sup>i</sup> Etude LPO1. Comparaison des effets anti-radicaux libres et cardioprotecteurs de CELSIOR versus la solution de Ringer Lactate utilisés comme solutions de conservation en transplantation cardiaque humaine. Etude non publiée.

<sup>ii</sup> Etude LPO 02. Utilisation de CELSIOR pour la préservation du myocarde : évaluation clinique de l'efficacité et de la tolérance versus les protocoles standards de préservation. Etude non publiée.

<sup>iii</sup> Etude LPO 03. Utilisation de CELSIOR pour la préservation du myocarde : évaluation de l'efficacité et de la tolérance. Etude non publiée.

<sup>iv</sup> Etude LPO 04. Etude comparative de 2 solutions de conservation, CELSIOR versus Custodiol pour la préservation du myocarde en transplantation cardiaque. Etude non publiée.

<sup>v</sup> Vega JD, Ochsner JL et al. A multicenter, randomized, controlled trial of Celsior for flush and hypothermic storage of cardiac allografts. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1442-7.

<sup>vi</sup> Karam G, Compagnon P et al. A single solution for multiple organ procurement and preservation. *Transplant Int* 2005; 18:657-63.

<sup>vii</sup> Nakatani T. Heart Transplantation. *Circ J* 2009 Suppl A:A-55-A-60.

<sup>viii</sup> Nakatani T, Fukushima N et al. The registry report of heart transplantation in Japan (1999-2014). *Circ J*. 2016; 80: 44-50.

<sup>ix</sup> Thabut G, Vinatier I et al. Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1204-8.

<sup>x</sup> Baron O, Fabre S et al. Retrospective Clinical Comparison of Celsior Solution to Modified Blood Wallwork Solution in Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Prog Transplant*. 2002; 12:176-80.

<sup>xi</sup> Gohrbandt B, Simon AR et al. CELSIOR for graft preservation in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27 :S222,449

<sup>xii</sup> Gohrbandt B, Simon AR et al. Lung preservation with Perfadex or CELSIOR in clinical transplantation: a retrospective single-center analysis of outcomes. *Transplantation* 2015; 99:1933-9.

<sup>xiii</sup> Faenza A, Catena F et al. Kidney preservation with University of Wisconsin and CELSIOR solutions: a prospective multicenter randomized study. *Transplantation* 2001; 72:1274-7.

<sup>xiv</sup> Pedotti P, Cardillo M et al. A comparative prospective study of two available solutions for kidney and liver preservation. *Transplantation* 2004; 77:1540-5.

<sup>xv</sup> Nunes P, Mota A et al. Efficacy of renal preservation: comparative study of CELSIOR an University of Wisconsin solutions. *Transplant Proc* 2007; 39:2478-9.

<sup>xvi</sup> Nardo B, Bertelli R et al. Preliminary results of a clinical randomized study comparing CELSIOR and HTK solutions in liver presentation for transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:320-2.

<sup>xvii</sup> Lama C, Figueras J et al. Comparative study of CELSIOR and Belzer solutions for hepatic graft preservation: preliminary results. *Transplant Proc* 2002; 34:54-5.

<sup>xviii</sup> Cavallari A, Cillo U et al. A multicenter pilot prospective study comparing CELSIOR and University of Wisconsin preserving solutions for use in liver transplantation. *Liver Transplant* 2003; 9:814-21.

<sup>ix</sup> Garcia-Gil FA, Arenas J et al. Preservation of the liver graft with CELSIOR solution. *Transplant Proc* 2006; 38:2385-8.

<sup>xx</sup> Meneu Diaz JC, Vicente E et al. Prospective comparative study of the efficacy of CELSIOR solution for preservation in clinical liver transplant. *Transplant Proc* 2002; 34:49.

- 
- <sup>xxi</sup> Maggi U, Caccamo L et al. CELSIOR solution and clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 36-37.
- <sup>xxii</sup> Grandadam 2009, Compagnon P et al. Celsior preservation fluid in liver transplantation: one-year follow up of a prospective, multicenter, non-randomized study. Poster session III, S263, Abstract P-489.
- <sup>xxiii</sup> Adam R, Delvart V et al. Compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: a long-term graft outcome study from the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2015; 15:395-406.
- <sup>xxiv</sup> Nardo B, Beltempo P et al. Comparison of CELSIOR and University of Wisconsin solutions in cold preservation of liver from octogenarian donors. *Transplant Proc* 2004; 36:523-4.
- <sup>xxv</sup> Boggi U, Vistoli F et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a single center, prospective, randomized pilot study. *Transplantation* 2004; 77:1186-90.
- <sup>xxvi</sup> Nicoluzzi J, Macri M et al. Celsior versus Wisconsin solution in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40:3305-7.
- <sup>xxvii</sup> Boggi U, Coletti L et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions. *Transplant Proc* 2004; 36:563-5.
- <sup>xxviii</sup> Boggi U, Signori S et al. University of Wisconsin solution versus Celsior solution in clinical pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:1262-4.
- <sup>xxix</sup> Manrique A, Jiménez C et al. Pancreas preservation with the University of Wisconsin versus Celsior solutions. *Transplant Proc* 2006; 38:2582-4.
- <sup>xxx</sup> Karam et al. Sécurité d'utilisation de CELSIOR en transplantation rénale et pancréatique. *Prog Urol* 2003 ; 13:46-49.
- <sup>xxxi</sup> Etude SANG-96-6-H-CELS-OP – Etude comparative de la tolérance et de l'efficacité de CELSIOR versus des solutions de préservation standards en transplantation cardiaque. Vega JD et al. 2001
- <sup>xxxii</sup> García-Gil FA, Serrano MT et al. Celsior versus University of Wisconsin preserving solutions for liver transplantation : postreperfusion syndrome and outcome of a 5-year prospective randomized controlled study. *World J Surg* 2011; 35:1598-607.
- <sup>xxxiii</sup> Szilágyi ÁL, Mátrai P et al. Compared efficacy of preservation solutions on the outcome of liver transplantation: Meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24:1812-24.