

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(juin 2004)

CERTICAN comprimé 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 mg ; comprimé dispersible, 0.25 et 0.1 mg

INTRODUCTION

Le 15 avril 2004 une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire Novartis Pharma S.A.S pour les spécialités *Certican comprimés 0,25 mg/0,5 mg/0,75 mg/1.0 mg* et *Certican comprimés dispersibles 0,25 mg et 0.1mg*, dans le cadre d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle, la Suède étant l'état membre de référence.

Certican est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. Certican doit être utilisé en association avec de la ciclosporine et des corticoïdes.

Le principe actif de Certican est l'évérolimus. L'évérolimus est un dérivé d'un autre composé immunosuppresseur, le sirolimus (Rapamune) disponible dans l'indication « transplantation rénale » mais pour lequel aucune demande n'a été déposée dans l'indication « transplantation cardiaque ».

Les principales questions d'évaluation liées à ce dossier ont été :

- l'existence d'une **néphrotoxicité** qui limite les possibilités d'association avec la ciclosporine. Le choix retenu a été d'utiliser la ciclosporine mais à une dose réduite pour limiter le risque d'insuffisance rénale.
- dans la transplantation cardiaque l'absence de données basées sur le schéma posologique retenu.

Malgré ces limites et compte tenu du fait que le rapport bénéfice risque pour les deux indications peut être estimé comme positif, l'AMM a été reconnue par la France :

- sur la base du dossier présenté,
- après obtention de renseignements supplémentaires sur ces données, en particulier en ce qui concerne le rapport bénéfice/risque en fonction des doses associées de ciclosporine dans la transplantation rénale ;
- sous condition que des données complémentaires soient fournies, en particulier une étude comparant le Certican utilisé avec une dose réduite de ciclosporine à un traitement de référence dans la transplantation cardiaque.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

L'évérolimus est un dérivé hydroxyéthylé de rapamycine (sirolimus), un macrolide produit en aérobie par fermentation de *Streptomyces hygroscopicus*.

Les données pharmaceutiques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de reproductibilité et de stabilité.

DONNEES TOXICOLOGIQUES

Lors des études de toxicité réalisées avec l'évérolimus, les principaux organes cibles identifiés ont été :

- chez plusieurs espèces : les systèmes de reproduction mâle et femelle (dégénérescence tubulaire testiculaire, diminution de la quantité de sperme dans les épидидymes et atrophie utérine),
- uniquement chez le rat : les poumons (prolifération de macrophages alvéolaires) et les yeux (opacités au niveau des fibres antérieures du cristallin).

Des modifications mineures ont été observées au niveau du rein chez le rat (exacerbation, liée à l'âge, de lipofuscine au niveau de l'épithélium tubulaire) et chez la souris (aggravation de lésions préexistantes). Aucune indication de néphrotoxicité n'a été mise en évidence chez le singe ou le mini-porc.

Il est à noter qu'une inhibition de la formation d'une néo-intima a été mise en évidence dans un modèle d'allotransplantation de l'aorte du rat.

Les autres données précliniques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de génotoxicité, de carcinogénicité et de reproduction

DONNEES PHARMACOLOGIQUES

L'évérolimus possède le même mécanisme d'action aux niveaux cellulaire et moléculaire que le sirolimus. Il exerce son effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération, et par conséquent l'expansion clonale, des cellules T activées par un antigène médié par des interleukines spécifiques de la cellule T, telles que l'IL-2 et l'IL-15. L'évérolimus inhibe une voie de signalisation intracellulaire qui est déclenchée par la fixation de facteurs de croissance des cellules T à leurs récepteurs respectifs, et qui conduit normalement à la prolifération cellulaire. Le blocage de ce signal par l'évérolimus provoque un blocage des cellules au stade G1 du cycle cellulaire.

DONNEES CLINIQUES

Résumé des essais cliniques				
Essai	Objectifs	Dose/j de Certican	Durée du traitement	Comparateur dose/j
Transplantation rénale de novo				
B201 (N = 588)	Efficacité/sécurité en association avec des doses standard de ciclosporine* et des corticoïdes versus MMF	Certican 1.5mg (0.75mg bid)	- 1 an double-insu	MMF 1g b.i.d.
B251 (N =583)		Certican 3.0mg (1.5mg bid)	- puis 2 ans en ouvert - 2 ans double-insu - puis 1 an en ouvert	
A2306 (N = 237)	Efficacité/sécurité en association avec des doses réduites de ciclosporine* et des corticoïdes	<u>Dose initiale :</u>		-
A2307** (N = 256)		Certican 1.5mg (0.75mg bid) Certican 3.0mg (1.5mg bid)	1 an en double-insu	
Transplantation cardiaque de novo				
B253 (N = 634)	Efficacité/sécurité en association avec des doses standard de ciclosporine* et des corticoïdes versus AZA	Certican 1.5mg (0.75mg bid) Certican 3.0mg (1.5mg bid)	2 ans en double-insu	AZA 1-3 mg/kg/j

MMF : mycophénolate mofétil (Cellcept) AZA : azathioprine

* sous forme de microémulsion

** + administration de 2 doses de basiliximab 20 mg au jour 0 et au jour 4

Effacité

Transplantation rénale (de novo)

Au cours de deux essais comparatifs versus MMF (B201 et B251), Certican a été administré à des doses fixes de 1,5 mg/jour et de 3 mg/jour, en association avec des doses standard (et non réduites) de ciclosporine et des corticoïdes. Dans un essai (B201), l'incidence des rejets aigus confirmés par biopsie à 6 mois était respectivement de 21,6 %, 18,2 % et 23,5 % pour les groupes Certican 1,5 mg/jour, Certican 3 mg/jour et MMF. Dans l'autre essai (B251), l'incidence était respectivement de 17,1 %, 20,1 % et 23,5 % pour les groupes Certican 1,5 mg/jour, Certican 3 mg/jour et MMF.

Une diminution de la fonction du greffon accompagnée d'une élévation de la créatininémie a été observée plus fréquemment chez les sujets recevant Certican en association avec une dose standard de ciclosporine que chez les patients sous MMF. Cet effet a été rapporté à une néphrotoxicité accrue de la ciclosporine, potentiellement réversible avec une réduction de sa dose.

C'est la raison pour laquelle, deux autres essais (A2306 et A2307) ont été mis en place pour évaluer l'efficacité et la tolérance de Certican administré à une posologie initiale de 1,5 et 3 mg par jour, les posologies ultérieures étant basées sur une concentration résiduelle cible ≥ 3 ng/mL, en association avec une exposition réduite à la ciclosporine adaptée sur la valeur de la concentration sanguine de ciclosporine mesurée 2 heures après l'administration de la dose (C2).

Dans l'essai A2306, les concentrations cibles de C2 étaient les suivantes : semaines 0 à 4 : de 1 000 à 1 400 ng/mL, semaines 5 à 8 : de 700 à 900 ng/mL, semaines 9 à 12 : de 550 à 650 ng/mL, semaines 13 à 52 : de 350 à 450 ng/mL. Dans l'essai A2307, les concentrations cibles de C2 étaient les suivantes : semaines 0 à 8 : de 500 à 700 ng/mL, semaines 9 à 52 : de 350 à 450 ng/mL.

Dans l'étude A2306, les résultats à 12 mois ont montré des incidences de rejet confirmé par biopsie, de 25,9 % pour le groupe 1,5 mg/jour et de 19,2 % pour le groupe 3 mg/jour. Des comparaisons inter-études ont fait apparaître une meilleure fonction du greffon que celle observée dans les études réalisées avec Certican associé à des doses standard de ciclosporine. Chez les patients traités, les valeurs médianes de la créatinine sérique au 12ème mois étaient de 122 μ mol/L pour le groupe Certican 1,5 mg et de 126 μ mol/L pour le groupe Certican 3 mg (moyenne : 126 et 134 μ mol/L). Les valeurs médianes de la clairance de la créatinine, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault, étaient de 69 et 62 mL/min pour les 2 groupes Certican (moyenne: 69 et 65 mL/min).

Dans l'étude A2307, les valeurs cibles de C2 de ciclosporine étaient plus faibles pendant les 8 premières semaines suivant la transplantation (semaines 0 à 8 : de 500 à 700 ng/mL, mois 3 à 12: de 350 à 450 ng/mL). L'analyse des résultats au 12ème mois a montré des incidences de rejet confirmé par biopsie de 13,7 % pour le groupe 1,5 mg/jour et de 15,8 % pour le groupe 3 mg/jour. Chez les patients traités, les valeurs médianes de la créatinine sérique au 12ème mois étaient de 128 μ mol/L pour le groupe Certican 1,5 mg et de 126 μ mol/L pour le groupe Certican 3 mg (moyenne: 132 et 132 μ mol/L). Les valeurs médianes de la clairance de la créatinine, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault, étaient de 64 et 65 mL/min dans les 2 groupes Certican (moyenne: 68 et 65 mL/min).

L'évaluation menée à l'Afssaps a conclu que les études effectuées avec intention de réduire les doses de ciclosporine ne permettaient pas d'estimer l'efficacité de ce schéma thérapeutique. Dans l'une de ces études, la moitié seulement des patients ont présenté des ciclosporinémies correspondant à une dose réduite. Dans l'autre étude, le traitement immunosuppresseur était différent de celui proposé dans l'étude comparative initiale. En réponse à ces objections la firme a présenté les résultats séparés dans différents groupes de patients en fonction de la ciclosporinémie observée. Cette présentation a confirmé d'une part que l'efficacité du Certican est d'autant plus importante que la ciclosporinémie est élevée. D'autre part, les patients dont la ciclosporinémie était réduite conformément aux objectifs du protocole présentaient une efficacité préservée du Certican. Il a donc été conclu que la réduction des doses de ciclosporine ne nuit pas significativement à l'efficacité du Certican.

Transplantation cardiaque

Au cours d'un essai comparatif, Certican 1,5 mg/jour et 3 mg/jour associé à des doses standard de ciclosporine et à des corticoïdes a été comparé à l'azathioprine (AZA) 1 à 3 mg/kg/jour.

Le critère combiné primaire d'évaluation était : le rejet aigu (\geq grade 3A de la classification ISHLT¹), le rejet aigu associé à des troubles hémodynamiques, la perte du greffon, les décès ou les patients perdus de vue à 6, 12 et 24 mois.

Les deux doses de Certican ont montré une supériorité comparativement à l'azathioprine à 6, 12 et 24 mois. L'incidence du rejet aigu confirmé par biopsie au 6ème mois était respectivement de 27,8 % pour le groupe 1,5 mg/j, 19 % pour le groupe 3 mg/j et 41,6 % pour le groupe AZA ($p = 0,003$ pour le groupe 1,5 mg comparé au groupe contrôle et $p < 0,001$ pour le groupe 3 mg comparé au groupe contrôle).

Sur la base des données d'échographie endocoronaire obtenues dans un sous-groupe de patients, les deux doses de Certican étaient significativement plus efficaces que l'AZA dans la prévention de la maladie coronaire du greffon (définie comme une augmentation $\geq 0,5$ mm de l'épaisseur maximale de l'intima par rapport à la valeur initiale sur au moins une coupe appariée de la séquence automatisée de retrait), reconnue comme étant un facteur de risque important de perte du greffon à long terme.

Ces résultats prometteurs ont été obtenus avec une pleine dose de ciclosporine associée au Certican. A la demande de l'Afssaps, la firme a fourni une analyse détaillée des données chez les patients dont la ciclosporinémie s'est trouvée en moyenne dans la fourchette réduite. Il a été considéré que ces résultats ne permettaient pas de conclure de façon certaine à l'efficacité du Certican associé à des doses réduites de ciclosporine. En effet, aucune réduction intentionnelle de la dose de ciclosporine n'a été prévue dans cet essai.

Tolérance

Néphrotoxicité

Au cours des transplantations rénales, une diminution de la fonction du greffon accompagnée d'une élévation de la créatininémie a été observée plus fréquemment chez les sujets recevant Certican en association avec une dose standard de ciclosporine que chez les patients sous MMF. Cet effet a été rapporté à une néphrotoxicité accrue de la ciclosporine, potentiellement réversible avec une réduction de la dose de ciclosporine. La réduction des doses de ciclosporine peut être basée sur les concentrations sanguines de ciclosporine mesurées 2 heures après l'administration de la dose.

Les données relatives à l'administration d'évérolimus avec des concentrations résiduelles de ciclosporine inférieures à 75 ng/mL sont encore limitées en transplantation rénale.

Les données complémentaires issues des essais avec dose réduite de ciclosporine (A2306 et A2307) dans la transplantation rénale ont permis de vérifier que cette réduction diminue bien comme prévu la néphrotoxicité du traitement immunosuppresseur.

En ce qui concerne la transplantation cardiaque, les données confirment une néphrotoxicité de l'association du Certican avec une dose standard de ciclosporine. Aucune étude prospective ne permet de déterminer si l'adoption d'une dose réduite de ciclosporine limite bien cet effet indésirable.

Compte tenu des résultats obtenus dans la transplantation rénale, il est probable qu'une telle réduction diminuera bien la néphrotoxicité de l'association.

Autres effets indésirables

Les effets indésirables de Certican sont pour la plupart ceux déjà observés avec la ciclosporine et/ou d'autres traitements immunosuppresseurs adjuvants comme l'azathioprine ou le MMF.

¹ ISHLT : International Society of Heart and Lung Transplant

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été : une leucopénie (un effet dose-dépendant ou une incidence significativement plus élevée ont été établis chez les patients recevant 3 mg/jour), une hypercholestérolémie, une hyperlipidémie. L'incidence de survenue d'effets indésirables, tels la thrombopénie sévère ($< 50 \times 10^9/L$), les hémorragies ou hématome, l'anémie, les troubles visuels, l'élévation des SGOT, a été soit numériquement soit statistiquement significativement plus importante chez les patients traités par des doses 3 mg de Certican par rapport aux patients traités par MMF ou AZA. De plus, à cette posologie, les effets indésirables graves ainsi que les infections graves ont été significativement plus fréquents.

En ce qui concerne les hémorragies, l'Afssaps a exigé que soit menée une étude rétrospective de l'ensemble des études versées au dossier pour mieux analyser cet effet indésirable. Un simple engagement de la firme d'avoir à fournir cette analyse a été considéré comme suffisant pour consentir à la délivrance d'une AMM.

Par ailleurs, la firme s'est engagé à présenter des rapport périodiques de pharmacovigilance pour préciser l'incidence des incidents liés en particulier à un défaut de cicatrisation (lymphocèle, déhiscences vasculaires et bronchiques), hémorragies, tumeurs malignes et pancréatites.

RAPPORT BENEFICE/RISQUE

L'efficacité immunosuppressive de Certican dans la prévention du rejet aigu de greffe de novo après transplantation rénale ou cardiaque a été démontrée, en association avec la ciclosporine à doses standard et corticoïdes. Toutefois la potentialisation de la néphrotoxicité de la ciclosporine par Certican impose une diminution de la dose de ciclosporine. Or le dossier n'apporte pas d'essai comparant à des produits de référence, l'association Certican et doses réduites de ciclosporine.

En transplantation rénale, les données recueillies à partir d'études non comparatives mais à doses réduites de ciclosporine ne font pas apparaître de perte significative d'efficacité à 12 mois pour les patients dont la ciclosporinémie (C2) était dans la fourchette recommandée par le RCP. Ces données permettent de considérer que le rapport bénéfice/risque du Certican est, dans cette indication, favorable.

En transplantation cardiaque, les données fournies ne permettent que de présumer que le bénéfice est supérieur au risque.

A la demande de l'Afssaps, la firme a dû s'engager à entreprendre une étude qui permette de vérifier que ce rapport reste favorable. Cet essai de non infériorité comparera le Certican associé à une dose réduite de ciclosporine au mycophenolate mofetil.

Par ailleurs, toujours en transplantation cardiaque, à la demande de l'Afssaps, il est recommandé de reconsidérer l'usage du Certican si la clearance de la créatinine est inférieure à 60mL/min.

CONCLUSION

Certican a montré une efficacité dans une pathologie où les choix thérapeutiques sont limités, notamment en raison de la mauvaise tolérance gastro-intestinale de CellCept.

La démonstration de cette efficacité est basée sur des essais comparatifs (2 en transplantation rénale et 1 en transplantation cardiaque) qui ont été réalisés avec des doses standard de ciclosporine, ce qui, en pratique, n'est plus recommandé. En effet, la découverte d'une potentialisation par Certican de la toxicité de la ciclosporine, en particulier rénale, nécessite une réduction des doses de ciclosporine par rapport aux doses standard.

Selon l'Afssaps, en transplantation rénale, le rapport bénéfice risque est favorable dans l'état actuel des données fournies.

En transplantation cardiaque, une plus grande incertitude a amené l'Afssaps à n'accorder l'AMM que sous la condition d'une surveillance étroite et après engagement de la firme d'entreprendre une nouvelle étude comparative.