

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****CERTICAN** (évérolimus), immunosuppresseur**Progrès thérapeutique mineur dans la prévention du rejet de transplant hépatique****L'essentiel**

- ▶ CERTICAN, co-administré avec du tacrolimus et des corticoïdes, a désormais l'AMM dans la prévention du rejet d'organe après une transplantation hépatique.
- ▶ En association au tacrolimus à dose réduite et aux corticoïdes, il représente un progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de ces patients, compte tenu de la moindre diminution du débit de filtration glomérulaire observée avec l'association CERTICAN, corticoïdes et dose réduite de tacrolimus, par rapport au tacrolimus à dose standard et corticoïdes.
- ▶ Il n'a pas été comparé à l'immunosuppression standard en transplantation hépatique, qui associe tacrolimus à dose réduite, mycophénolate et corticoïdes.

**Indication préexistante**

- CERTICAN avait déjà l'AMM dans la prévention du rejet de transplant rénal ou cardiaque.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

**Stratégie thérapeutique**

- Pour éviter le rejet du greffon hépatique, un traitement immunosuppresseur est indispensable après la transplantation et sera poursuivi à vie.
  - L'immunosuppression initiale comprend en général une trithérapie (parfois une bithérapie) associant :
    - un inhibiteur de calcineurine : tacrolimus (éventuellement à dose réduite) ou ciclosporine ;
    - un anti-prolifératif : mycophénolate, azathioprine ;
    - un glucocorticoïde.
  - Le tacrolimus est l'inhibiteur de calcineurine de choix en transplantation hépatique, car il réduit plus que la ciclosporine l'incidence des rejets aigus. Il permet le contrôle des rejets chroniques débutants. Le mycophénolate mofétil est préféré à l'azathioprine en transplantation hépatique, car il lui est supérieur en termes de prévention du rejet aigu à 6 mois.
  - L'immunosuppression standard en transplantation hépatique associe donc tacrolimus à dose réduite, mycophénolate et corticoïdes.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

CERTICAN, en association au tacrolimus à dose réduite et à des corticoïdes, est une modalité thérapeutique de première intention dans la prévention du rejet du transplant hépatique.

**Données cliniques**

- Une étude de non infériorité randomisée ouverte a comparé l'évérolimus associé au tacrolimus à dose réduite au tacrolimus à dose standard. Tous les patients recevaient également des corticoïdes. Le groupe contrôle n'a pas reçu le traitement de référence (tacrolimus à dose réduite, mycophénolate, corticoïdes).

La non infériorité de l'évérolimus + tacrolimus à dose réduite + corticoïdes a été démontrée avec une marge de non infériorité définie à 12 % par rapport au tacrolimus à dose standard + corticoïdes sur l'échec du traitement incluant : le rejet aigu prouvé par biopsie et traité, la perte de greffon et le décès à 12 mois (1,9 % vs 5,0 %). Par ailleurs, la diminution du débit de filtration glomérulaire a été moins importante avec évérolimus + tacrolimus à dose réduite + corticoïdes qu'avec tacrolimus à dose standard + corticoïdes à 12 mois (différence 8,50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, p < 0,001) et à 24 mois (différence 6,66, ml/min/1,73m<sup>2</sup>, p < 0,0018).

- Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été plus fréquents avec évérolimus/tacrolimus à dose réduite/corticoïdes qu'avec tacrolimus à dose standard/corticoïdes : arrêts de traitement pour événement indésirable à 12 mois (19,2 % *versus* 11,1 %) et à 24 mois (28,6 % *versus* 18,1 %).

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquents avec évérolimus/tacrolimus à dose réduite/corticoïdes qu'avec tacrolimus à dose standard/corticoïdes : leucopénie (8,2 % *versus* 1,2 %), diarrhée (6,1 % *versus* 5,4 %), hypercholestérolémie (5,3 % *versus* 0), hyperlipidémie (6,5 % *versus* 1,7 %).

Les événements indésirables suivants ont été moins fréquents avec évérolimus + tacrolimus à dose réduite + corticoïdes qu'avec tacrolimus à dose standard + corticoïdes : migraine (5,3 % *versus* 6,2 %), tremblements (6,9 % *versus* 9,1 %), insuffisance rénale (5,3 % *versus* 7,1 %), hypertension (6,5 % *versus* 7,1 %).

- On ne dispose pas de comparaison CERTICAN + tacrolimus à dose réduite + corticoïdes à la trithérapie associant mycophénolate + tacrolimus à dose réduite + corticoïdes préconisée en prévention du rejet de greffe hépatique.

## Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par CERTICAN, co-administré avec du tacrolimus à dose réduite et des corticoïdes, est important dans la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes recevant une transplantation hépatique.
- Compte tenu de la moindre diminution du débit de filtration glomérulaire mise en évidence avec CERTICAN + tacrolimus à dose réduite + corticoïdes, par rapport au tacrolimus à dose standard + corticoïdes, à 12 mois et à 24 mois, et en dépit de l'absence de comparaison à la trithérapie standard dans la prévention du rejet de greffe hépatique, CERTICAN, associé au tacrolimus à dose réduite et aux corticoïdes, apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique, par rapport au tacrolimus à dose standard associé aux corticoïdes.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

