

Médicament émergent

EVEROLIMUS



Dénomination générique

(commerciale) : Everolimus (Certican^{MC})

Fabricant : Novartis Pharmaceuticals

Indication : En association avec la cyclosporine, la prévention du rejet par suite d'une transplantation cardiaque ou rénale¹.

État actuel : En octobre 2003, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a diffusé un avis indiquant que Certican^{MC} serait de nature à être approuvé en association avec la cyclosporine dans la prévention du rejet à la suite d'une transplantation cardiaque ou rénale. L'approbation définitive repose sur les résultats de l'examen de la FDA des renseignements cliniques supplémentaires présentés par Novartis¹. Novartis a également présenté une demande d'utilisation en vertu de la procédure de reconnaissance mutuelle européenne en décembre 2003². Santé Canada examine actuellement Certican^{MC} dans la transplantation rénale ainsi que dans la transplantation cardiaque dans le cadre de la procédure accélérée¹. Au début de 2002, Novartis a annoncé la formation d'un partenariat avec Guidant Corporation afin d'obtenir l'indication supplémentaire de l'imprégnation de stents utilisés dans certaines affections coronaires ou vasculaires périphériques³.

Description : Immunosuppresseur oral, l'everolimus est un dérivé du sirolimus. Son mécanisme d'action consiste essentiellement en la suppression de l'activation et de la prolifération, stimulées par le facteur de croissance, des lymphocytes et des cellules mésenchymateuses⁴.

Traitements existants : Un excès d'immunosuppression, comme une insuffisance d'ailleurs, a des conséquences à la suite d'une transplantation. L'immunosuppression insuffisante peut provoquer un rejet aigu ou chronique, tandis que l'immunosuppression en excès peut compromettre la fonction rénale ou causer des complications infectieuses ou l'apparition de tumeurs malignes. En général, le choix des médicaments administrés aux transplantés est déterminé, dans chaque cas, en fonction du moment du traitement (c.-à-d., induction, entretien, rejet aigu)⁵⁻⁸. Les médicaments en question comprennent la cyclosporine, le tacrolimus, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le sirolimus, les corticostéroïdes ainsi que les anticorps monoclonaux et polyclonaux⁵⁻¹⁰. L'immunosuppression dans le cadre de l'allogreffe rénale ou cardiaque est abordée de façon approfondie ailleurs^{5-8,10}.

Coût : Au moment de la rédaction de la présente monographie, le coût de Certican^{MC} n'était pas connu.

Médicament émergent

EVEROLIMUS



Données probantes :

Un essai clinique de phase III, randomisé, multicentrique et à double insu évalue l'utilité de l'everolimus chez 634 transplantés du cœur. Les malades sont traités soit par l'everolimus à la dose de 0,75 mg ou de 1,5 mg deux fois par jour, soit par l'azathioprine à raison de 1 mg ou de 3 mg/kg/jour (maximum de 300 mg), en combinaison avec la cyclosporine, des corticostéroïdes et des statines. Des thérapies connexes, notamment la prophylaxie contre le cytomégalovirus (CMV), sont autorisées le cas échéant. Le principal critère de jugement est un paramètre composite formé du décès, du rejet de la greffe ou d'une retransplantation, de la perte de vue au suivi, d'un rejet démontré par biopsie (au moins de stade 3A) ou du rejet accompagné d'instabilité hémodynamique. Six mois après le début, le paramètre composite était manifeste chez respectivement 27 %, 36,4 % et 46,7 % des personnes traitées par l'everolimus à la dose de 1,5 mg, l'everolimus à la dose de 0,75 mg et de l'azathioprine [$p < 0,001$ (everolimus à la dose de 1,5 mg deux fois par jour comparativement à l'azathioprine); $p = 0,03$ (everolimus à la dose de 0,75 mg deux fois par jour comparativement à l'azathioprine)]. Douze mois après le début, le principal critère de jugement était satisfait dans une proportion respective de 32,2 %, 41,6 % et 52,8 % des participants [$p < 0,01$ (everolimus 1,5 mg deux fois par jour comparativement à azathioprine); $p = 0,02$ (everolimus 0,75 mg deux fois par jour comparativement à azathioprine)]. Le taux de mortalité ne diffère pas de façon remarquable entre les groupes. En tenant compte du rejet, la vasculopathie cardiaque est moins fréquente dans les groupes traités par l'everolimus que dans le groupe de l'azathioprine ($p = 0,02$ à dose basse; $p = 0,002$ à dose élevée)⁴.

La phase de prolongation ouverte de 12 mois de cet essai clinique fait l'objet d'un résumé. Vingt-quatre mois suivant le début, le principal paramètre d'intérêt est manifeste chez respectivement 36,0 %, 45,9 % et 57,5 % des malades traités par l'everolimus à la dose élevée, l'everolimus à la dose basse et l'azathioprine ($p < 0,001$ concernant la dose élevée; $p = 0,016$ concernant la dose basse comparativement à azathioprine). L'incidence du rejet aigu est moindre dans les groupes de l'everolimus ($p = 0,005$ quant à la dose basse, $p < 0,001$ quant à la dose élevée d'everolimus comparativement à azathioprine). L'incidence des infections par le CMV est beaucoup plus basse dans les groupes de l'everolimus que dans le groupe de l'azathioprine ($p < 0,001$ dans les deux cas). Le taux de mortalité, qui varie de 10 % à 13,7 %, ne diffère pas de façon remarquable entre les groupes. La vasculopathie par suite de l'allogreffe cardiaque est plus importante de façon statistique dans le groupe traité par l'everolimus à la dose de 1,5 mg/jour, par rapport au groupe de l'azathioprine ($p = 0,017$)¹¹.

Les résultats obtenus 36 mois suivant le début d'une étude de phase III examinant l'utilité de l'everolimus comparativement à celle du mycophénolate mofétil chez des transplantés rénaux *de novo* ont été publiés dans un résumé. Les participants au nombre de 588 ont été traités soit par l'everolimus (1,5 mg ou 3 mg/jour), soit par le mycophénolate (2 g par jour) en association avec la cyclosporine et des stéroïdes. Trente-six mois suivant le

Médicament émergent

EVEROLIMUS

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



début, le taux de mortalité est comparable dans les deux groupes (8 % ou 9 %). Le paramètre composite de survenue tardive formé du décès, du rejet de la greffe, du rejet aigu démontré par biopsie (RADB) ou de la perte de vue au suivi est moins fréquent dans le groupe de l'everolimus à la dose de 1,5 mg [1,2 % (everolimus 1,5 mg) contre 7,3 % (everolimus 3 mg) et 5,9 % (mycophénolate)]. L'incidence de décès ou de rejet de la greffe est plus élevée chez les patients traités par l'everolimus à la dose de 3 mg/jour (24,2 %) que chez les personnes traitées par l'everolimus à la dose de 1,5 mg/jour (13,9 %) ou par le mycophénolate (16,3 %). L'infection par le CMV est plus fréquente dans le groupe du mycophénolate (20 % par rapport à 6 % ou 7 %). Les auteurs concluent que l'everolimus est équivalent au mycophénolate chez les transplantés rénaux *de novo* et que la dose de 1,5 mg d'everolimus est la plus efficace et la plus sécuritaire¹².

Un autre essai clinique de phase III, mentionné dans un communiqué, compte 583 participants et compare le mycophénolate et l'everolimus aux mêmes doses que celles employées dans l'étude de phase III décrite ci-dessus. Au sixième et 12^e mois, le paramètre composite se manifeste dans la même proportion dans tous les groupes, et le taux de survie globale dans les deux groupes est de 96 %. La hausse de la créatinine sérique est plus fréquente dans le groupe de l'everolimus¹³.

Vitko et ses collaborateurs ont mis en relief les résultats obtenus après six mois dans deux études prospectives et randomisées où l'everolimus (1,5 et 3 mg/jour, dose déterminée pour obtenir une concentration sérique de creux de 3 ng/mL) associé à un corticostéroïde et à la cyclosporine en dose basse est évalué chez des transplantés rénaux *de novo*¹⁴. L'étude 1 compte 237 personnes qui n'ont pas été soumises à une induction, alors que l'étude 2 englobe 256 participants, traités par le basiliximab aux jours 0 à 4. Le principal paramètre d'intérêt est l'état de la fonction rénale six mois après le début. À ce moment, la créatinine sérique médiane va de 130 à 133 µmol/L dans les groupes des deux études. Il n'y a pas d'écart notable entre les groupes du point de vue du paramètre composite formé du RADB, du rejet de la greffe ou du décès. Dans l'étude 2, cependant, le RADB est beaucoup plus élevé chez les personnes dont la concentration sérique de creux d'everolimus est <3 ng/mL. Il n'y a pas de différence remarquable d'effets indésirables entre les études.

D'autres renseignements sur l'effet de l'everolimus dans la transplantation rénale sont présentés ailleurs¹⁵⁻²². Une étude Cochrane est en cours pour évaluer les bienfaits à court et à long termes ainsi que les risques du sirolimus et de l'everolimus en induction, en traitement du rejet réfractaire ou en immunosuppression dans un régime d'entretien chez des transplantés rénaux. Le protocole est connu et l'étude devrait être publiée en 2004²³.

L'everolimus est également évalué dans la transplantation pulmonaire^{24,25}. Les résultats d'une période de 12 mois d'un essai clinique de trois ans évaluant l'everolimus dans la transplantation cœur-poumon sont disponibles sous forme électronique²⁵.

Médicament émergent

EVEROLIMUS



Effets indésirables : Dans l'étude d'Eisen et ses collègues, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes sur le plan des abandons pour cause d'effets indésirables. Parmi les effets indésirables notés, l'infection bactérienne est plus fréquente dans le groupe sous everolimus à la dose élevée que dans le groupe traité par l'azathioprine ($p=0,001$), tandis que l'infection par le CMV et d'autres infections virales sont plus fréquentes dans le groupe traité par l'azathioprine ($p=0,001$ dans les deux groupes de l'everolimus comparativement à l'azathioprine). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes du point de vue de l'apparition du cancer. Dans tous les groupes, le cholestérol total et les triglycérides augmentent par rapport au moment de référence, quoique cette hausse soit statistiquement plus élevée dans les groupes traités par l'everolimus ($p=0,01$)⁴.

Dans les deux études prospectives mentionnées par Vitko, les infections, particulièrement des voies urinaires, sont fréquemment rapportées (de 50 % à 60 %), alors que la fréquence de l'infection par le CMV est basse (de 0,9 % à 3,2 %). Au chapitre des effets indésirables courants (≥ 10 % dans tous les groupes des deux études), mentionnons l'anémie (sans autre précision), l'hypertension (sans autre précision), la constipation, la hausse du cholestérol total (9,1 mmol/L) et l'élévation des triglycérides (4,5 mmol/L). Le diabète s'est également manifesté chez de 3 % à 5 % des participants pendant l'étude¹⁴.

Commentaire : L'immunosuppression est un équilibre fragile à maintenir. Le médicament parfait ou la combinaison parfaite de médicaments n'est pas encore connu. L'everolimus est un immunosuppresseur qui peut prévenir le rejet de greffe dans certains cas. Son efficacité est démontrée dans la transplantation cardiaque ou rénale, et son usage dans d'autres types de transplantations est à l'étude. La plupart des données disponibles le sont sous forme de résumé seulement ; certains de ces renseignements ne sont pas de nature comparative. La publication du compte rendu intégral de ces études permettrait une analyse approfondie. La faible incidence de l'infection par le CMV et de la vasculopathie coronaire serait un avantage.

- Références :**
1. FDA issues approvable letter for Certican (everolimus) for heart and kidney transplantation. *Doctor's Guide* [database online] 2003 Oct 21. Available: <http://www.docguide.com/news/content.nsf/NewsPrint/8525697700573E1885256DC600492E95> (accessed 2004 Mar 17).
 2. *Certican® successfully completes European mutual recognition procedure* [news release]. Basel (Switzerland): Novartis International; 2003 Dec 3. Available: <http://www.novartis.nl/pdf/nieuws/dec2003/03Certican.pdf> (accessed 2004 Mar 17).
 3. *Novartis licenses everolimus, the active ingredient in Certican™, to Guidant for use in drug eluting stents* [news release]. Basel (Switzerland): Novartis International; 2002 Mar 28. Available: <http://www.novartis.nl/pdf/nieuws/everolimus.pdf> (accessed 2004 Mar 17).
 4. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349(9):847-58.
 5. Kuypers DR, Vanrenterghem YC. Tailoring immunosuppressive therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(12):2051-4.

Médicament émergent

EVEROLIMUS



6. Taylor DO. Cardiac transplantation: drug regimens for the 21st century. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6 Suppl):S72-8.
7. Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):354-62.
8. Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 2: clinical applications and results. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):363-71.
9. *Drug product database* [database online]. Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Health Canada; 2004. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/dpd_index_e.html (accessed 2004 Mar 24).
10. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolloff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346(8):580-90.
11. *Certican™ (everolimus) vs azathioprine as adjunctive immunosuppression in heart transplant patients: 24 month results* [backgrounder]. Basel (Switzerland): Novartis Pharma; 2004. Available: <http://www.transplantsquare.com/zones/popupprint.jsp?cid=3t2t3112> (accessed 2004 Mar 17).
12. Neumayer HH, Oppenheimer F, Oyen O, Viljoen H, Vitko S, Budde K, et al. 36-month results of an international study with everolimus for the prevention of allograft rejection in de novo kidney transplant recipients [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 4:499. Available: http://ndt.oupjournals.org/cgi/reprint/18/suppl_4/493.pdf.
13. Transplant 2001: Certican (everolimus) effective in preventing acute rejection in renal transplant. *Doctor's Guide* [database online] 2001 May 16. Available: <http://www.docguide.com/news/content.nsf/NewsPrint/A9A24F321A71712485256A4E00689824> (accessed 2004 Mar 26).
14. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004;4(4):626-35.
15. Vester U, Kranz B, Wehr S, Boger R, Hoyer PF. Everolimus (Certican) in combination with neoral in pediatric renal transplant recipients: interim analysis after 3 months. *Transplant Proc* 2002;34(6):2209-10.
16. Pascual J, Tedesco H, Civati G, Magee J, Haas T, Bernhardt P. Excellent renal function with concentration-controlled Everolimus, reduced exposure to Neoral and steroids in de novo kidney transplant recipients: results of a 6 months efficacy and safety analysis [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 4:786. Available: http://ndt.oupjournals.org/cgi/reprint/18/suppl_4/779.pdf.
17. Kramer BK, Whelchel J, Eris J, Campbell S, Vitko S, Haas T, et al. Excellent graft function in de novo kidney transplant recipients treated with concentration controlled everolimus, reduced neoral exposure and basiliximab: 6 months analysis [abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 4:786. Available: http://ndt.oupjournals.org/cgi/reprint/18/suppl_4/779.pdf.
18. Vitko S, Margreiter R, Weimer W, and the RAD 2001 Study Group. International, double-blind, parallel group study for the safety and efficacy of Certican™ (RAD) versus mycophenolate mofetil (MMF) in combination with Neoral® and steroids [abstract]. *Am J Transplant* 2001;1 Suppl 1:474.
19. Tedesco H, Pascual J, Civati G, Filho G, Garcia V, Haas T. Efficacy and safety of 2 doses of everolimus combined with reduced dose Neoral in de novo kidney transplant recipients: 6 month analysis [abstract]. *Am J Transplant* 2003;3 Suppl 5:462.
20. Kaplan B, Tedesco-Silva H, Mendez R, Kahan B, Van Buren D, Boger R. North/South American, double-blind, parallel group study of the safety and efficacy of Certican™ (RAD) versus mycophenolate mofetil (MMF) in combination with Neoral® and corticosteroids [abstract]. *Am J Transplant* 2001;1 Suppl 1:475.
21. Curtis J, Nashan B, Ponticelli C, and the RAD 156 Study Group. One-year results of a multicenter, open-label trial on safety and efficacy of Certican™ (RAD) used in combination with Simulect®, corticosteroids and full or reduced dose Neoral® in renal transplantation [abstract]. *Am J Transplant* 2001;1 Suppl 1:474.

Médicament émergent

EVEROLIMUS

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



22. *Certican™ (everolimus, RAD)*. Basel (Switzerland): Novartis Pharma; 2004. Available: http://www.transplantsquare.com/zones/popup_print_pro.jsp?cid=3t2t14 (accessed 2004 Mar 17).
23. Webster AC, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Sirolimus and everolimus for kidney transplant recipients [Protocol for a Cochrane review]. In: *The Cochrane library, Issue 1*. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2004.
24. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, Hostettler K, Black J, Johnson P, et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation* 2004;77(2):275-80.
25. *Certican™ (everolimus) vs azathioprine as adjunctive immunosuppression in lung and heart/lung transplant patients: 24 month results* [backgrounder]. Basel (Switzerland): Novartis Pharma; 2004. Available: <http://www.transplantsquare.com/zones/popupprint.jsp?cid=3t2t3111> (accessed 2004 Mar 17).

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (enligne seulement)