



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

7 octobre 2009

**ADVAGRAF 3 mg gélule à libération prolongée**  
**B/30 (CIP : 395 346 2)**

**Laboratoires ASTELLAS PHARMA SAS**

Tacrolimus

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois

Date de l'AMM : 27 avril 2009

Motif de la demande : Inscription à la Sécurité Sociale et aux Collectivités

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

tacrolimus

## 1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouveau dosage de tacrolimus sous forme de gélule à libération prolongée

## 1.3. Indication

«Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques.  
Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes».

## 1.4. Posologie

(Se référer au RCP)

« ADVAGRAF est une formulation orale en une prise par jour de tacrolimus. Le traitement par Advagraf nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires

**La substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, est risquée. Cela peut entraîner un rejet du greffon ou une augmentation de l'incidence des effets indésirables, y compris sous-immunosuppression ou sur-immunosuppression, en raison de différences cliniquement significatives en termes d'exposition systémique au tacrolimus Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du tacrolimus avec le schéma posologique quotidien correspondant ; la formulation ou le schéma posologique ne doivent être modifiés que sous la supervision étroite d'un spécialiste en transplantation. A la suite de la conversion à tout autre formulation, une surveillance thérapeutique médicamenteuse doit être effectuée et des ajustements de posologie instaurés afin d'assurer le maintien de l'exposition systémique au tacrolimus.**

### Prévention du rejet du greffon rénal

Le traitement par Advagraf débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter 24 heures après la transplantation.

En général, la posologie d'Advagraf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Advagraf en monothérapie.

### Prévention du rejet du greffon hépatique

Le traitement par Advagraf débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, une fois par jour le matin. Le traitement doit débuter 12 à 18 heures environ après la transplantation.

En général, la posologie d'Advagraf est réduite pendant la période post-transplantation. Il est possible dans certains cas d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs concomitants et d'utiliser ainsi Advagraf en monothérapie.

### Substitution par Advagraf des patients sous Prograf

La substitution par Advagraf une fois par jour chez les patients transplantés maintenus à la posologie de Prograf gélules deux fois par jour, devra se faire sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1:1 (mg : mg). Advagraf doit être administré le matin.

Chez les patients stables convertis de Prograf gélules (deux fois par jour) à Advagraf (une fois par jour) sur la base d'une posologie quotidienne totale de 1:1 (mg : mg), l'exposition systémique au tacrolimus (ASC0-24) pour Advagraf était environ 10% inférieure à celle de Prograf.

Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C24) et l'exposition systémique (ASC0-24) pour Advagraf est similaire à celui de Prograf. Lors de la substitution des gélules de Prograf par Advagraf, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être mesurées avant la substitution et au cours des deux semaines qui suivent la substitution. Après la substitution, les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées et si nécessaire des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de maintenir une exposition systémique similaire. Des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de s'assurer qu'une exposition systémique similaire est maintenue.

#### Substitution de la ciclosporine par le tacrolimus

Une surveillance accrue est recommandée lors de la substitution d'un protocole à base de ciclosporine par un protocole à base de tacrolimus. L'administration concomitante de ciclosporine et de tacrolimus n'est pas recommandée.

#### Traitement du rejet du greffon allogénique

L'augmentation de la posologie du tacrolimus, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet. En cas d'apparition de signes de toxicité tels que des effets indésirables graves, il peut être nécessaire de réduire la dose d'Advagraf.

#### *Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation rénale ou hépatique*

En cas de substitution d'un autre immunosuppresseur par Advagraf une fois par jour, le traitement doit débiter à la dose orale initiale recommandée en prévention du rejet du greffon, respectivement en transplantation rénale et hépatique.

#### *Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation cardiaque*

Chez les patients adultes convertis à Advagraf, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour doit être administrée une fois par jour, le matin.

#### *Traitement du rejet du greffon allogénique après transplantation d'autres greffons*

Bien qu'il n'y ait pas d'expérience clinique avec Advagraf en transplantation pulmonaire, pancréatique ou intestinale, Prograf a été utilisé aux doses orales initiales de 0,10 – 0,15 mg/kg/jour en transplantation pulmonaire, de 0,2 mg/kg/jour en transplantation pancréatique, et de 0,3 mg/kg/jour en transplantation intestinale.

#### Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients

*Insuffisance hépatique* : Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère de façon à maintenir les concentrations résiduelles sanguines de tacrolimus dans les limites recommandées.

*Insuffisance rénale* : Comme la pharmacocinétique du tacrolimus n'est pas affectée par la fonction rénale, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Cependant, en raison du potentiel néphrotoxique du tacrolimus, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale (notamment par des dosages de la créatininémie, le calcul de la clairance de la créatinine et la surveillance du débit urinaire) ».

#### Surveillance thérapeutique médicamenteuse

La posologie doit être basée essentiellement sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance pour chaque patient à l'aide de la surveillance des concentrations résiduelles du tacrolimus sur sang total ».

## 2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

L : Immunomodulateurs  
L04 : Immunosuppresseurs  
L04A : Immunosuppresseurs  
L04AA : Immunosuppresseurs sélectifs  
L04AA05 : tacrolimus

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

- ADVAGRAF (tacrolimus) gélule à libération prolongée 0,5 mg, 1 mg et 5 mg
- PROGRAF (tacrolimus) : les indications ne sont pas superposables

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les médicaments utilisés dans la prévention du rejet du greffon après transplantation rénale et/ou hépatique et en traitement du rejet.

2.3.1 Médicaments à même visée thérapeutique indiqués en prévention et en traitement du rejet :

- SANDIMMUN (ciclosporine)
- NEORAL (ciclosporine micro-émulsion)

2.3.2 Médicaments à même visée thérapeutique indiqués en prévention du rejet :

- Transplantation rénale : (en association à d'autres immunosuppresseurs)
- IMUREL (azathioprine) - CELLCEPT (mycophénolate mofétil) - MYFORTIC (acide mycophénolique sous forme de sel de sodium) - RAPAMUNE (sirolimus)- CERTICAN (évérolimus)
  - Corticoïdes
- Transplantation hépatique (en association à d'autres immunosuppresseurs)
- IMUREL (azathioprine) – CELLCEPT (mycophénolate mofétil)
  - Corticoïdes

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Sur la base des données pharmacocinétiques et cliniques évaluées pour les autres dosages de gélules à libération prolongée 0,5 mg, 1 mg et 5 mg et des similitudes qualitatives du contenu des gélules, aucune étude pharmacologique ou clinique supplémentaire n'a été réalisée avec la gélule dosée à 3 mg.

### 3.2. Tolérance

Selon le RCP, « Le profil des effets indésirables liés aux traitements immunosuppresseurs est souvent difficile à établir en raison de la pathologie sous-jacente et de l'utilisation concomitante de nombreux autres médicaments.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez > 10 % des patients) sont tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.

### Infections et infestations

Comme avec d'autres immunosuppresseurs puissants, les patients recevant du tacrolimus présentent fréquemment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques, à protozoaires). L'évolution des maladies infectieuses préexistantes peut être aggravée. Des infections généralisées ou localisées peuvent se développer.

### Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquent : dysfonction primaire du greffon

Des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontairement ou en l'absence de supervision entre des formulations à libération immédiate ou à libération prolongée contenant du tacrolimus, ont été observées. Un nombre de cas de rejet de l'organe transplanté associés ont été rapportés (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### Tumeurs bénignes, malignes et non précisées

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur présentent un risque accru de développer des tumeurs malignes. Des tumeurs bénignes mais aussi malignes, incluant des syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV et des cancers cutanés, ont été décrites en relation avec le traitement par tacrolimus ».

### **3.3. Conclusion**

Aucune étude pharmacocinétique, d'efficacité ou de tolérance n'a été réalisée avec ce nouveau dosage.

ADVAGRAF 3 mg gélule à libération prolongée est complément de gamme adapté aux posologies utilisées notamment en post-transplantation.

## **4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

ADVAGRAF 3 mg, gélule à libération prolongée administrée en 1 prise par jour est un complément de gamme justifié qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ADVAGRAF 0,5, 1 et 5 mg gélule à libération prolongée.

Cependant la Commission souligne la simplification du schéma d'administration.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La greffe nécessite un traitement anti-rejet immunosuppresseur à vie.

Le traitement immunosuppresseur optimal combine plusieurs types d'immunosuppresseurs aux cibles pharmaco-thérapeutiques complémentaires afin de pouvoir, en diminuant leurs doses respectives, limiter les effets indésirables de chacun d'eux sans perdre pour autant en efficacité.

Les traitements d'induction associés que sont les anticorps polyclonaux ou monoclonaux administrés en per/post transplantation, visent à bloquer l'activation lymphocytaire et/ou à induire une lymphopénie afin de réduire le risque de rejet durant la phase d'équilibration des immunosuppresseurs de maintenance.

Les protocoles de traitements sont en constante évolution et les associations thérapeutiques dépendent en grande partie des habitudes des centres et des profils du receveur (âge, présensibilisation) et du donneur (greffon limite, compatibilité avec le receveur...).

L'immunosuppression préventive initiale comprend en général une trithérapie (ou parfois une bithérapie) associant :

- tacrolimus ou ciclosporine,
- mycophénolate mofetil (ou azathioprine, sirolimus, évérolimus) en transplantation rénale et mycophénolate mofetil (ou azathioprine) en transplantation hépatique,
- des corticoïdes

L'administration d'une induction dépend des pratiques des centres de transplantation et du profil du receveur et/ou du donneur.

En cas de survenue d'un épisode de rejet, l'administration de fortes doses de corticoïdes et parfois, en cas de rejet cortico-résistant des anticorps anti-lymphocytaires monoclonaux ou polyclonaux peuvent être utilisés.

#### Place d'ADVAGRAF dans la stratégie thérapeutique

ADVAGRAF est une alternative à la spécialité PROGRAF en transplantation rénale et hépatique qui pourrait être prescrite préférentiellement en raison de son schéma d'administration simplifié.

La conversion de PROGRAF à ADVAGRAF en transplantation rénale et hépatique peut être réalisée. Cependant elle peut entraîner un risque de rejet aigu tardif inhérent à toute modification tardive de l'immunosuppression. En conséquence, la conversion doit être réalisée avec prudence chez ces patients. Les concentrations résiduelles de tacrolimus doivent être surveillées et si nécessaire des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de maintenir une exposition systémique similaire.

#### **4.4. Population cible**

La population cible d'ADVAGRAF est représentée par les patients bénéficiant d'une greffe rénale et hépatique. Selon les données de l'Agence de la Biomédecine<sup>1</sup>, 2 937 patients ont reçu une greffe de rein et 1 011 ont reçu une greffe hépatique en 2008.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

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 les indications et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

---

<sup>1</sup> Agence de la Biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Rapport d'activité de l'Etablissement Français des greffes. Année 2008 [http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/som/som\\_organes\\_6.htm](http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/som/som_organes_6.htm)