

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 mai 2019

*tacrolimus***ADVAGRAF 0,5 mg, gélule à libération prolongée**

B/30 gélules à libération prolongée (CIP : 34009 380 692 7 3)

ADVAGRAF 1 mg, gélule à libération prolongée

B/30 gélules à libération prolongée (CIP : 34009 380 696 2 4)

ADVAGRAF 3 mg, gélule à libération prolongée

B/30 gélules à libération prolongée (CIP : 34009 395 346 2 6)

ADVAGRAF 5 mg, gélule à libération prolongée

B/30 gélules à libération prolongée (CIP : 34009 380 699 1 4)

MODIGRAF 0,2 mg, granulés pour suspension buvable en sachet

B/50 sachets-dose (CIP : 34009 395 948 2 8)

MODIGRAF 1 mg, granulés pour suspension buvable en sachet

B/50 sachets-dose (CIP : 34009 395 949 9 6)

PROGRAF 0,5 mg, gélule

B/50 gélules (CIP : 34009 358 958 8 2)

PROGRAF 1 mg, gélule

B/50 gélules (CIP : 34009 358 957 1 4)

PROGRAF 5 mg, gélule

B/50 gélules (CIP : 34009 358 757 2 3)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA

Code ATC	L04AD02 (inhibiteur de la calcineurine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« ADVAGRAF :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

MODIGRAF :

- Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques.
- Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes et enfants.

PROGRAF :

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date des AMM initiale (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none">• 23 Avril 2007 pour ADVAGRAF 0,5 mg, 1 mg et 5 mg• 27 Avril 2009 pour ADVAGRAF 3 mg• 15 mai 2009 pour MODIGRAF Date des AMM initiale (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none">• 21 août 1995 pour PROGRAF 1 mg et 5 mg• 24 février 1998 pour PROGRAF 0,5 mg
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AD Inhibiteurs de la calcineurine L04AD02 Tacrolimus

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 28/06/2018 pour la gamme PROGRAF, 16/04/2015 pour la gamme MODIGRAF, 30/04/2018 pour ADVAGRAF 0,5, 1 et 5 mg et 13/03/2015 pour ADVAGRAF 3 mg.

PROGRAF, ADVAGRAF, et MODIGRAF sont des spécialités à base de tacrolimus, différant entre elles par leurs présentations galéniques :

- PROGRAF est en gélule ;
- ADVAGRAF est en gélule à libération prolongée permettant une seule prise par jour ;
- MODIGRAF est en suspension buvable.

Dans son dernier avis de renouvellement du 03 avril 2013, la Commission a considéré que le SMR de PROGRAF, ADVAGRAF et MODIGRAF restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ADVAGRAF :

- 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

MODIGRAF :

- Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques.
- Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes et enfants.

PROGRAF :

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté les résultats de 18 études d'efficacité et de tolérance uniquement dans les transplantations rénales et hépatiques.

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles études versus placebo ou versus comparateurs actif de bonne qualité méthodologique dans l'indication de l'AMM.

Les études suivantes ne sont pas prises en compte dans cet avis:

- du fait de leurs **objectifs** qui ne permettent pas l'évaluer de la taille d'effet du tacrolimus versus placebo ou un comparateur actif :
 - o **cinq études sur l'adhérence** du tacrolimus chez des patients transplantés (Kuypers 2013)¹, (Beckebaum 2011)², (Cassuto 2016)³, (Sellares 2012)⁴, (Wiebe 2012)⁵ ;
 - o **quatre études de pharmacocinétiques** sur la variabilité intra-individuelle de l'exposition au tacrolimus lors d'un traitement par PROGRAF ou ADVAGRAF chez des patients transplantés rénaux (Vanhove 2016)⁶, (Shuker 2016)⁷, (Rodrigo 2016)⁸, (Wu 2011)⁹ ;
 - o **une étude ayant évalué l'effet de l'arrêt précoce de la corticothérapie** chez des enfants transplantés rénaux traités et ayant reçu l'association de traitements tacrolimus, mycophénolate et corticothérapie (Webb 2015)¹⁰ ;
 - o **cinq études ayant comparé l'efficacité de deux schémas posologiques selon deux formes pharmaceutiques de tacrolimus**, une gélule à prendre 2 fois par jour (PROGRAF) par rapport à une gélule à libération prolongée permettant une seule prise par jour (ADVAGRAF) chez des patients transplantés rénaux (Albano

¹ Kuypers D RJ et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013; 95: 333-340.

² Beckebaum S et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int.* 2011;24(7):666-75.

³ Cassuto E et al. Adherence to and acceptance of once-daily tacrolimus after kidney and liver transplant: results from OSIRIS, a French observational study. *Transplantation* 2016; 100: 2099-2106.

⁴ Sellares J et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and non adherence. *American Journal of Transplantation* 2012. 12/ 388-399.

⁵ Wiebe C et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012. 12/ 1157-1167

⁶ Vanhove T et al. High intra-patient variability of tacrolimus concentrations predicts accelerated progression of chronic histologic lesions in renal recipients. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 2954–2963.

⁷ Shuker N, et al. A high intra-patient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transplant International* 2016; 29: 1158–1167.

⁸ Rodrigo E et al. Within-patient variability of tacrolimus blood levels predicts kidney graft loss and donor-specific antibody development. *Transplantation* 2016; 100: 2479-2485.

⁹ Wu M-J et al. Lower Variability of Tacrolimus Trough Concentration After Conversion From Prograf to Advagraf in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2011;92:648–652.

¹⁰ Webb NJA et al. Corticosteroide-free kidney transplantation improves growth. *Transplantation* 2015; 99 : 1178-1185.

2013)¹¹, (Etude OPALE)¹², (Guirado 2011)¹³ et chez des patients transplantés hépatiques (Etude COBALT)¹⁴, (Adam 2015)¹⁵.

- du fait des limites méthodologiques sur le critère d'efficacité:
 - o une étude de suivi de patients transplantés rénaux issus d'une étude¹⁶ comparative randomisée, ouverte, dont l'objectif était d'établir, en termes d'efficacité, la non infériorité entre tacrolimus gélule, tacrolimus gélule à libération prolongée et ciclosporine (Silva 2014)¹⁷. Outre le fait que l'étude de non infériorité soit ouverte, on ne peut conclure en termes d'efficacité à l'issue de l'étude de 4 ans en raison du taux d'attrition important.
 - o une étude de suivi, pendant sept ans, ayant comparé deux groupes de patients issus d'une étude randomisée, ouverte, ayant comparé le tacrolimus et la ciclosporine, chez des patients transplantés rénaux, traités en combinaison avec de l'azathioprine et des corticoïdes (Krämer 2016)¹⁸. Il s'agit d'une étude descriptive (aucun test ni hypothèse statistique prévu au protocole) qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité du traitement.
 - o une étude observationnelle, non comparative, prospective, multicentrique, dont l'objectif a été de décrire les caractéristiques des patients et les conditions d'utilisation de tacrolimus sous forme de granule pour suspension orale (rapport de l'étude OPTIMOD non publié)¹⁹.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 10 avril 2012 au 31 mars 2015).

► Parmi les études fournies, le laboratoire a soumis des données concernant la tolérance de PROGRAF, ADVAGRAF, et/ou MODIGRAF :

- une étude de suivi (Silva 2014), pendant quatre ans, de trois groupes de patients transplantés rénaux, issus d'une étude de non-infériorité, randomisée, en ouvert, ayant comparé notamment la tolérance du tacrolimus gélule (n=113) et gélule à libération prolongée (n=129) et de la ciclosporine (n=79). Au moins un événement indésirable a été reporté chez la majorité des patients dans chaque groupe (65,9% dans le groupe tacrolimus, gélule à libération prolongée, 69,8% dans le groupe tacrolimus, gélule et 65,6% dans le groupe ciclosporine). L'incidence du taux de HbA1c $\geq 6,5\%$ a été supérieure dans les groupes tacrolimus (41,1% dans le groupe tacrolimus, gélule à libération prolongée,

¹¹ Albano L et al. OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus OD and BD in kidney transplantation. *Transplantation* 2013;96: 897-903.

¹² OPALE. French multicentre observational study of a prospective cohort of renal transplant patients converted from the twice per day form of Tacrolimus (Prograf) to the once per day form (Advagraf). Rapport intermédiaire de l'étude – Juin 2017

¹³ Guirado L, et al . Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11(9):1965-71

¹⁴ COBALT. A cohort study in liver transplant patients converted from a tacrolimus twice a day (Prograf) to tacrolimus once a day (Advagraf). French, multisite, observational study. Rapport intermédiaire de l'étude – Juin 2017

¹⁵ Adam R, et al. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant registry. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 1267–1282

¹⁶ Etude déjà prise en compte par la Commission de la transparence (Etude US 02-0-158). Avis du 06/02/2008 sur ADVAGRAF

¹⁷ Silva HT, et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in *de novo* kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014;97: 636-641.

¹⁸ Krämer B.K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A in renal transplantation: 7 year observational results. *Transplant International* 2016; 29: 307-314

¹⁹ OPTIMOD. Prospective, national, multicenter, observational study of the use of tacrolimus granules for oral suspension (Modigraf) in routine clinical practice in transplant patient. Rapport Clinique. Février 2016

- 33,6% dans le groupe tacrolimus, gélule et 21,3% dans le groupe ciclosporine) que dans le groupe ciclosporine;
- une étude de suivi (Krämer 2016), pendant 7 ans, de groupes de patients issus d'une étude randomisée, en ouvert, ayant comparé le tacrolimus (n=237) et la ciclosporine (n=208), chez des patients transplantés rénaux traités, en combinaison avec de l'azathioprine et des corticoïdes. Des événements cardio-vasculaires, de fractures osseuses et d'hirsutisme ont été plus importants dans le groupe ciclosporine (respectivement 15,9% 10,1% et 14,4%) que dans les groupes tacrolimus (respectivement 8,9%, 4,2% et 10,5%).
 - une étude observationnelle, prospective, multicentrique, non comparative, d'une durée de 6 mois, dont l'objectif a été de décrire les caractéristiques des patients (n=61) et les conditions d'utilisation de tacrolimus sous forme de granule pour suspension orale (MODIGRAF) chez l'enfant et chez les patients ayant des difficultés à avaler (rapport de l'étude OPTIMOD non publié). Les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux par rapport aux études cliniques déjà publiées. Cependant, il est à noter que le faible effectif peut impacter l'extrapolation des données et que la durée de l'étude est relativement courte pour observer des événements indésirables.

Ces données confirment le profil de tolérance connu du tacrolimus.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP de PROGRAF, ADVAGRAF et MODIGRAF ont été réalisées, notamment :

- **Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :**

- Ajouts de substances ayant un potentiel d'interaction :
 - « Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que télaprévir, bocéprévir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télichromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) [...] » ;
 - « Les préparations de phytothérapie [...] » ;
 - « Des apports élevés en potassium ou en diurétiques épargneurs de potassium doivent être évités (voir rubrique 4.5) » ;
- Ajout des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques avec certaines associations ;
- Vaccination : « Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination et la vaccination pendant le traitement par tacrolimus peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée » ;
- Troubles gastro-intestinaux : « Une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez des patients traités par du tacrolimus. Comme la perforation gastro-intestinale est un évènement médical important qui peut mettre la vie du patient en danger ou dans un état grave, des traitements adéquats devront être considérés immédiatement après l'apparition des symptômes ou des signes suspects. Comme les niveaux de tacrolimus dans le sang peuvent changer de façon significative pendant les épisodes de diarrhée, une surveillance accrue des concentrations du tacrolimus est recommandée au cours des épisodes de diarrhée » ;
- Ajout d'informations complémentaires sur le phénomène d'allongement de l'espace QT : « Le tacrolimus peut allonger l'espace QT et peut provoquer la survenue de torsades de pointe. La prudence s'impose chez les patients ayant des facteurs de risques de prolongation du QT, y compris les patients ayant des bradyarythmies et anomalie des électrolytes. Une attention doit aussi être apportée aux patients présentant un syndrome congénital du QT long diagnostiqué ou suspecté ou une prolongation du QT acquis ou les patients qui ont un traitement concomitant connu pour prolonger l'intervalle QT, induire des anomalies des électrolyte ou connu pour augmenter l'exposition au tacrolimus (voir rubrique 4.5) ».

- **Rubriques 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments » :**

- Ajout d'interactions avec le nelfinavir, saquinavir, les inhibiteurs de la protéase du VHC ;
- Ajout d'interactions avec l'amiodarone et des remèdes à base de plantes (chinoises) contenant des extraits de *Schisandra sphenanthera*.

- **Rubriques 4.8 « Effets indésirables » :**

- « Troubles du métabolisme et de la nutrition » : suppression de la fréquence fréquente de l'anorexie;
- « affections cardiaques » : « électrocardiogramme avec QT prolongé, torsade de pointes » dont la fréquence est considérée comme étant « très rares ».

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

► Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité ADVAGRAF est estimé à 34 327 et celui de la spécialité PROGRAF est estimé à 11 440.

Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permettent pas l'analyse qualitative des données

MODIGRAF n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prévention et le traitement du rejet de greffes et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{20,21,22,23,24,25,26}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 03/04/2013, la place de PROGRAF, ADVAGRAF et MODIGRAF dans la stratégie thérapeutique n'ont pas été modifiées.

Le traitement immunosuppresseur repose sur quatre classes pharmaco-thérapeutiques :

- anticalcineurines (**tacrolimus, ciclosporine**) ;
- antimétaboliques (**azathioprine, mycophénolate mofétil et acide mycophénolique**)²⁷;
- corticoïdes ;
- inhibiteurs de mTOR (**sirolimus et évérolimus**)²⁸.

Plusieurs types d'immunosuppresseurs sont combinés afin de pouvoir, en diminuant leurs doses respectives, limiter les effets indésirables de chacun d'eux sans perdre en efficacité.

La première ligne de traitement est constituée par les protocoles à base des inhibiteurs de la calcineurine. Le tacrolimus peut être l'inhibiteur de calcineurine de première intention en transplantation rénale et hépatique.

Ces protocoles d'immunosuppression sont prescrits en fonction de nombreux paramètres immunologiques, notamment la compatibilité initiale, la survenue de rejet ou d'infection, et l'âge du receveur.

²⁰ HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles Novembre 2007

²¹ Ebrahimi A, et al. Recent immunomodulatory strategies in transplantation. *Immunol Invest* 2014;43:829-37.

²² European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-85.

²³ Lucey MR, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3-26.

²⁴ Karam G, et al. Guidelines on Renal Transplantation [Internet]. European Association of Urology 2014. Disponible en ligne : http://uroweb.org/wp-content/uploads/27-Renal-Transplant_LRV2-May-13th-2014.pdf.

²⁵ The British Transplantation Society. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation 2015 [Internet]. Disponible en ligne : https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/02_BTS_Antibody_Guidelines-1.pdf.

²⁶ Breda A, et al. Eau Guidelines on Renal Transplantation. *European Urology* 2018

²⁷ Seul le mycophénolate mofétil a l'AMM en allogreffe hépatique.

²⁸ Ces traitements n'ont pas l'AMM pour le traitement de la greffe hépatique.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 03/04/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Le SMR doit être prononcé pour chacune des indications à l'inscription

- ▶ Le rejet de greffe met en jeu le pronostic vital des malades greffés.
- ▶ Le tacrolimus entre dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif du rejet du greffon.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du tacrolimus reste important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques notamment un autre inhibiteur de la calcineurine.
- ▶ Les spécialités à base de tacrolimus restent un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement ou la prévention du rejet de greffe.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PROGRAF, ADVAGRAF et MODIGRAF reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.