



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 février 2008

ADVAGRAF 0,5 mg, gélule à libération prolongée
B/30 (CIP : 380 692 7)

ADVAGRAF 1 mg, gélule à libération prolongée
B/30 (CIP : 380 696 2)

ADVAGRAF 5 mg, gélule à libération prolongée
B/30 (CIP : 380 699 1)

Laboratoires ASTELLAS PHARMA SAS

Tacrolimus

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

Date de l'AMM : 23/04/2007

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tacrolimus.

1.2. Originalité

Il s'agit d'une nouvelle forme de gélule à libération prolongée de tacrolimus administrée en une seule prise quotidienne. Le principe actif tacrolimus est exploité actuellement dans la spécialité PROGRAF gélule administrée en 2 prises quotidiennes et en solution pour perfusion.

1.3. Indication

- Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés hépatiques, rénaux.
- 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

Généralités

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif.

Advagraf est administré en règle générale en association à d'autres immunosuppresseurs en période postopératoire initiale.

La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi. La posologie d'Advagraf doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines (voir ci-dessous "Recommandations sur les concentrations résiduelles cibles sur sang total").

En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Chez les patients transplantés rénaux et hépatiques "de novo", une surveillance fréquente et attentive des concentrations résiduelles du tacrolimus est recommandée au cours des deux premières semaines qui suivent la transplantation avec Advagraf afin de s'assurer d'une exposition adéquate au médicament dans la période post-transplantation immédiate. Etant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie, l'état d'équilibre d'Advagraf peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

Chez les patients stables convertis de Prograf (deux fois par jour) à Advagraf (une fois par jour) 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. Des ajustements de la posologie doivent être réalisés afin de s'assurer qu'une exposition systémique similaire est maintenue.

Pour les patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale pendant la période post-transplantation immédiate, un traitement par tacrolimus peut être initié par voie intraveineuse (Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) à la dose d'environ 1/5^{ème} de la dose orale recommandée pour cette indication

Recommandations posologiques

Transplantation rénale

Prévention du rejet du greffon

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

Adaptation posologique pendant la période post-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. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

Transplantation hépatique

Prévention du rejet du greffon

Le traitement par Advagraf par voie orale 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.

Adaptation posologique pendant la période post-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. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de la posologie.

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. 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.

Traitement du rejet

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 antilymphocytaires ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet.

Pour plus d'informations sur la substitution de la ciclosporine par Advagraf, se reporter ci-dessous au paragraphe " Adaptations de la posologie chez les populations particulières de patients ".

Transplantations rénale et hépatique

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

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.

Autres allogreffes

Bien qu'il n'y ait pas d'expérience clinique avec Advagraf en transplantation pulmonaire, pancréatique et 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.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

Classement ATC L04AA05

L : Immunomodulateurs
04 : Immunosuppresseurs
A : Immunosuppresseurs
AA : Immunosuppresseurs sélectifs
05 : tacrolimus

2.1. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.1.1 Médicament de comparaison

- PROGRAF (tacrolimus)*

* les indications ne sont pas superposables (PROGRAF a obtenu des indications complémentaires en prévention du rejet dans la transplantation cardiaque et en pédiatrie)

2.1.2 Evaluation concurrentielle (sans objet)

2.2. 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 :

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

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

2.2.2 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

Le dossier comporte notamment :

- des études de pharmacocinétique de phase II (FG-506-11-01 dans la transplantation hépatique et FG-506E-12-01 dans la transplantation rénale) dont l'objectif était de comparer la pharmacocinétique d'ADVAGRAF à celle de PROGRAF chez des patients traités *de novo*
- des études de pharmacocinétique de phase II chez des patients stables convertis de PROGRAF à ADVAGRAF en transplantation rénale (FG-506E-12-02) et en transplantation cardiaque (FG-506-15-02)

- une étude de phase III de non infériorité versus la ciclosporine dans le traitement préventif du rejet après transplantation rénale (US 02-0-158)
- les résultats intermédiaires d'une étude de suivi (FG-506-14-02) regroupant des patients inclus dans les études de phase II et l'étude de phase III.

3.1. Pharmacocinétique

Les études de phases II réalisées sont les suivantes :

- *de novo* dans la transplantation rénale (FG-506E-12-01, N=66) et hépatique (FG-506E-11-01, N=77)

- de conversion dans la transplantation rénale (FG-506E-12-02, N=60 et 02-0-131, N=67), dans la transplantation hépatique (02-0-152, N= 62) et dans la transplantation cardiaque (FG-506E-15-02, N=45).

- Chez les patients transplantés rénaux et hépatiques "de novo", l' ASC_{0-24} du tacrolimus pour ADVAGRAF le 1er jour était, respectivement de 30% et de 50% inférieure à celle obtenue pour PROGRAF à des doses équivalentes. Le 4ème jour, l'exposition systémique mesurée grâce aux concentrations résiduelles est similaire chez les patients transplantés rénaux et chez les patients transplantés hépatiques avec les deux formulations.

- Chez les patients stables convertis de PROGRAF (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 (ASC_{0-24}) pour ADVAGRAF était environ 10 % inférieure à celle de PROGRAF.

Le rapport entre les concentrations résiduelles de tacrolimus (C_{24}) et l'exposition systémique (ASC_{0-24}) est similaire entre les deux formulations ADVAGRAF et PROGRAF.

3.2. Efficacité

- une étude de phase III de non infériorité versus la ciclosporine dans le traitement préventif du rejet après transplantation rénale (étude US 02-0-158)
- les résultats intermédiaires d'une étude de suivi (étude FG-506-14-02) regroupant des patients inclus dans les études de phase II et l'étude de phase III

Etude US 02-0-158 (traitement préventif du rejet en transplantation rénale)

L'étude de phase III, de non infériorité, randomisée, en ouvert réalisée chez des patients transplantés rénaux, a évalué pendant 12 mois l'efficacité et la tolérance d'ADVAGRAF par rapport à NEORAL et de PROGRAF par rapport à NEORAL (N=638 en ITT et N=629 en per protocole).

Les patients candidats à une transplantation rénale étaient traités par quadrithérapie comprenant :

- un traitement d'induction par basiliximab (SIMULECT) (2 fois 20 mg IV),
- un inhibiteur de la calcineurine (ADVAGRAF, PROGRAF ou NEORAL en fonction de la randomisation) :
 - o ADVAGRAF, débuté par voie orale à une dose comprise entre 0,15 et 0,20 mg/kg (la posologie recommandée dans l'AMM est 0,20 à 0,30 mg/kg une fois par jour pour une transplantation rénale et les concentrations résiduelles recommandées de tacrolimus étaient entre 7 et 16 ng/ml de JO à J 90 puis entre 5 et 15 ng/ml après J90).
 - o PROGRAF, débuté par voie orale à une dose comprise entre 0,075 et 0,10 mg/kg deux fois par jour (la posologie recommandée dans l'AMM est 0,20 à 0,30 mg/kg en deux prises pour une transplantation rénale et les concentrations résiduelles recommandées de tacrolimus étaient entre 7 et 16 ng/ml de JO à J 90 puis entre 5 et 15 ng/ml après J90).

- ou NEORAL, débuté par voie orale à une dose comprise entre 4 à 5 mg/kg deux fois par jour et les concentrations résiduelles recommandées de ciclosporine étaient entre 125 et 400 ng/ml de JO à J 90 puis entre 100 et 300 ng/ml après J90).

- En association au mycophénolate mofétil (CELLCEPT) et à des corticoïdes.

Critère principal : pourcentage de patients présentant un échec d'efficacité à douze mois correspondant à un ou des événements suivants :

- décès,
- échec de la greffe (retour à la dialyse ou retransplantation),
- rejet aigu biopsie-prouvé (RAPB),
- perdus de vue.

Ce critère principal a été modifié en cours d'étude. Il s'agissait initialement de la survie patient/greffon à un an qui a été retenu ultérieurement comme critère secondaire.

La non infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence PROGRAF- NEORAL ou ADVAGRAF- NEORAL était inférieure à 10 %.

Résultats :

Critère principal : pourcentage de patients présentant un échec d'efficacité à douze mois

Tableau 1 : Résultats portant sur le critère principal d'efficacité

Résultats en ITT	Groupe de traitement		
	PROGRAF (n = 212)	ADVAGRAF (n = 214)	NEORAL (n = 212)
Décès	9	3	5
Echec de la greffe	9	5	4
RAPB	16	22	29
Perdus de vue	4	3	1
% de patients présentant un échec d'efficacité	32 (15,1%)	30 (14,0%)	36 (17,0%)
[95,2%CI] versus Neoral	[-8,9% ; 5,2%]	[-9,9% ; 4,0%]	/

En association au mycophénolate mofétil (CELLCEPT) et aux corticoïdes, l'efficacité de PROGRAF et ADVAGRAF a été non inférieure à celle de NEORAL en termes de pourcentage de patients présentant un échec d'efficacité à 12 mois (critère principal de l'étude).

Critères secondaires, notamment :

- Survie patient/greffon à 12 mois

Tableau 2 : Données de survie patients et survie greffon dans l'étude 02-0-158

Résultats en ITT	Groupe de traitement		
	PROGRAF (n = 212)	ADVAGRAF (n = 214)	NEORAL (n = 212)
Survie Patient	199 (93,9%)	208 (97,2%)	206 (97,2%)
[95%CI] vs Neoral	[-7,2% ; 0,6%]	[-3,1% ; 3,2%]	/
Survie Greffon	194 (91,5%)	204 (95,3%)	202 (95,3%)
[95%CI] vs Neoral	[-8,5% ; 0,9%]	[-4,0% ; 4,1%]	/

Les pourcentages des survies patient/greffon à 12 mois observés dans les groupes ADVAGRAF et PROGRAF étaient en faveur d'une non infériorité par rapport à celui observé dans le groupe NEORAL .

Etude FG-506-14-02 de suivi à long terme

Une étude de suivi à long terme (Phase III) ouverte non comparative est en cours de réalisation. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme chez les patients ayant participé aux études de phase II et à l'étude de phase III :

- *de novo* dans la transplantation rénale (étude de phase II :FG-506E-12-01) et hépatique (étude de phase II : FG-506E-11-01)
- de conversion dans la transplantation rénale (étude de phase II : FG-506E-12-02) et cardiaque (étude de phase II : FG-506-15-02)
- *de novo* dans la transplantation rénale (étude de phase III :US 02-0-158)

3.3. Tolérance

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.

La plupart des effets indésirables indiqués ci-dessous sont réversibles et/ou répondent à une réduction de la posologie. Les effets indésirables dont la fréquence est $\geq 10\%$ sont les suivants :

- tremblements, céphalées
- diarrhée, nausées
- anomalies de la fonction rénale
- hyperglycémie, diabète sucré, hyperkaliémie
- Hypertension
- Insomnie

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.

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 (cf. RCP).

Dans l'étude de phase III (étude US 02-0-158) réalisée en transplantation rénale, l'incidence des effets indésirables a été similaire entre les 2 groupes de traitement (ADVAGRAF-PROGRAF) et conforme à celle initialement observée avec PROGRAF et NEORAL.

3.4. Conclusion

Dans l'étude de phase III (étude US 02-0-158), l'efficacité d'ADVAGRAF et de PROGRAF a été non inférieure à celle du NEORAL dans le traitement préventif de la transplantation rénale en termes de pourcentage de patients présentant un échec d'efficacité à un an (critère principal de l'étude).

Bien qu'aucune étude de phase III n'ait évaluée ADVAGRAF dans le traitement préventif du rejet en transplantation hépatique, l'indication a été obtenue compte tenu de la similarité des caractéristiques pharmacocinétiques d' ADVAGRAF et de PROGRAF.

Il n'y a pas de données chez les patients à haut risque immunologique.

Le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes n'a pas été évalué .

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les traitements immunosuppresseurs, associés aux greffes d'organes, sont administrés dans des situations cliniques ayant un caractère de gravité.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif et curatif associant d'autres immunosuppresseurs.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans le cadre d'une association est important.

Ces spécialités sont des traitements de première intention (prévention du rejet) ou de deuxième intention après échec des autres traitements.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Intérêt de Santé Publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par le rejet de greffe hépatique et rénale peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prévention et du traitement du rejet de greffe constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorités du *Groupe Technique National de Définition des Objectifs /DGS-2003*)

Compte tenu de la prise en charge préventive et curative actuelle du rejet de greffe, notamment par PROGRAF, seule une amélioration de l'observance (qui n'est pas démontrée) pourrait être attendue du fait de la commodité d'emploi de ADVAGRAF. Mais en l'absence de démonstration des conséquences d'une telle amélioration (en traitement de novo et chez les patients qui bénéficient d'une conversion PROGRAF-ADVAGRAF), il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité dans cette indication.

La spécialité ADVAGRAF ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle du rejet de greffe, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ADVAGRAF dans ces indications.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu :

ADVAGRAF, gélule à libération prolongée administrée en 1 prise par jour, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à PROGRAF gélule administré en 2 prises/jour.

Cependant, la Commission souligne la simplification de ce schéma d'administration.

4.2. 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, pré-sensibilisation) 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 centres 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 en traitement préventif et en traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes.

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.

4.2. 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 Biomédecine¹, 2 731 patients ont reçu une greffe de rein et 1 037 ont reçu une greffe hépatique en 2006.

4.3. 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 posologies de l'AMM.

4.3.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.3.2. Taux de remboursement : 100 %

¹ Agence de la Biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Rapport d'activité de l'Etablissement Français des greffes. Année 2006