



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 octobre 2009

**MODIGRAF 0,2 mg, granulés pour suspension buvable
B/ 50 sachets-dose (CIP : 395 948-2)**

**MODIGRAF 1 mg, granulés pour suspension buvable
B/50 sachets-dose (CIP : 395 949-9)**

Tacrolimus

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

Date de l'AMM : 15 mai 2009

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tacrolimus

1.2. Originalité

Cette forme granulée, spécifiquement adaptée à un usage pédiatrique permet une meilleure précision dans la posologie administrée pour un produit aux marges thérapeutiques étroites.

1.3. Indication

« 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. »

1.4. Posologie

« Seuls les médecins habitués à manier les médicaments immunosuppresseurs et ayant l'expérience de la prise en charge des patients transplantés sont à même de prescrire ce médicament et d'instaurer les modifications du traitement immunosuppresseur. Modigraf est une formulation de tacrolimus sous forme de granulé, pour une administration deux fois par jour. Le traitement par Modigraf nécessite une surveillance étroite par un personnel médical disposant des compétences et des équipements nécessaires.

Posologie

Les recommandations posologiques initiales présentées ci-dessous ne sont données qu'à titre indicatif. Modigraf est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs en période postopératoire initiale. La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi. La posologie de Modigraf doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de tolérance pour chaque patient, aidée par la surveillance des concentrations sanguines résiduelles (voir ci-dessous « Surveillance thérapeutique médicamenteuse »). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Une surveillance fréquente et attentive des concentrations sanguines résiduelles du tacrolimus est recommandée au cours des 2 premières semaines qui suivent la transplantation 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'adaptation de posologie, l'état d'équilibre de Modigraf peut n'apparaître qu'après plusieurs jours [...].

Prévention du rejet du greffon rénal

Adultes

Le traitement par Modigraf par voie orale débutera à 0,20-0,30 mg/kg/jour, administré en 2 prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Le traitement doit débuter 24 heures après la transplantation.

Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,05 – 0,10 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Enfants

Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,075-0,100 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures. [...].

Prévention du rejet du greffon hépatique

Adultes

Le traitement par Modigraf par voie orale débutera à 0,10-0,20 mg/kg/jour, en 2 prises séparées (par exemple, le matin et le soir). Le traitement doit débuter 12 heures environ après la transplantation.

Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,01 – 0,05 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures.

Enfants

Une dose orale initiale de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Si l'état clinique du patient ne permet pas une administration par voie orale, une dose initiale de 0,05 mg/kg/jour par voie intraveineuse (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) sera administrée en perfusion continue sur 24 heures. [...].

Prévention du rejet du greffon cardiaque

Adultes

Modigraf peut être utilisé soit en association avec un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de tacrolimus) soit sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.

Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par Modigraf par voie orale débutera à la dose de 0,075 mg/kg/jour, administré en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir). Le traitement doit débuter dans les 5 jours suivant la transplantation, dès que l'état du patient est stabilisé. Si l'état clinique du patient ne permet pas d'administrer la dose par voie orale, le médicament doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,01 à 0,02 mg/kg/jour (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) en perfusion continue sur 24 heures. [...].

Enfants

Le tacrolimus a été utilisé avec ou sans induction par anticorps chez l'enfant transplanté cardiaque.

Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction par anticorps, si le tacrolimus est administré initialement par voie intraveineuse, la dose initiale recommandée est de 0,03-0,05 mg/kg/jour (avec Prograf 5 mg/ml solution à diluer pour perfusion) en perfusion continue sur 24 heures, afin d'atteindre des concentrations sanguines résiduelles de tacrolimus comprises entre 15-25 ng/ml. Le passage au traitement par voie orale doit débuter dès que l'état clinique du patient le permet. La première dose du traitement oral doit être de 0,30 mg/kg/jour, en débutant 8 à 12 heures après l'arrêt du traitement par voie intraveineuse.

Après un traitement d'induction par des anticorps, si Modigraf est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en 2 prises séparées (par exemple le matin et le soir).

Adaptation posologique pendant la période post-transplantation chez les adultes et les enfants

En général, la posologie du tacrolimus est réduite pendant la période post-transplantation. L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique du tacrolimus et nécessiter des adaptations ultérieures de posologie. [...]

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 sanguines résiduelles dans les limites recommandées.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du tacrolimus n'étant pas affectée par la fonction rénale (voir rubrique 5.2), 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).

Ethnie

En comparaison avec les patients caucasiens, les patients noirs peuvent nécessiter des doses de tacrolimus supérieures pour atteindre des concentrations sanguines résiduelles similaires.

Sexe

Les données actuellement disponibles ne montrent pas que les hommes et les femmes nécessitent des doses différentes pour atteindre des concentrations sanguines résiduelles similaires.

Enfants

En général, les doses nécessaires chez l'enfant sont 1,5 à 2 fois plus élevées que chez l'adulte pour obtenir des concentrations sanguines résiduelles similaires.

Patients âgés

Les données actuellement disponibles ne montrent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les patients âgés. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

L :	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04 :	Immunosuppresseurs
L04A :	Immunosuppresseurs
L04AD :	Inhibiteurs de la calcineurine
L04AD02 :	Tacrolimus

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres médicaments à base de tacrolimus sont :

* dans l'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 » :

- ADVAGRAF 0,5mg gél LP
- ADVAGRAF 1mg gél LP
- ADVAGRAF 5mg gél LP
- ADVAGRAF 3 mg gél LP

* dans les mêmes indications que 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 0,5mg gél
- PROGRAF 1mg gél
- PROGRAF 5mg gél
- PROGRAF 5mg/1ml solution à diluer pour perfusion

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/ou cardiaque et en traitement du rejet.

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

- SANDIMMUN (ciclosporine)-adultes et enfants
- NEORAL (ciclosporine micro-émulsion)-adultes et enfants

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

Transplantation rénale : (en association à d'autres immunosuppresseurs)

- IMUREL (azathioprine)-adultes et enfants ; CELLCEPT (mycophénolate mofétil) –adultes et enfants ; MYFORTIC (acide mycophénolique sous forme de sel de sodium) – adultes- ; RAPAMUNE (sirolimus)- adultes ; CERTICAN (évérolimus) –adultes ; SIMULECT (basiliximab) -adultes et enfants ; Corticoïdes-adultes et enfants

Transplantation hépatique (en association à d'autres immunosuppresseurs)

- IMUREL (azathioprine) adultes et enfants ; CELLCEPT (mycophénolate mofétil) adultes et enfants ;
- Corticoïdes -adultes et enfants ;

Transplantation cardiaque : (en association à d'autres immunosuppresseurs)

- IMUREL (azathioprine)- adultes et enfants ; CELLCEPT (micophénolate mofétil) –adultes et enfants ; CERTICAN (évérolimus) adultes.
- Corticoïdes à fortes doses–adultes et enfants.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comprend :

- une étude de bioéquivalence (95-0-001). Il s'agit d'une étude de phase I ouverte, de quatre périodes en cross-over réalisée chez des volontaires sains adultes, comparant le tacrolimus granulés (MODIGRAF) au tacrolimus gélules (PROGRAF). Les résultats ont montré que la biodisponibilité de MODIGRAF était environ 20 % supérieure à celle de PROGRAF.

- Deux études de phase III réalisées avec tacrolimus gélule en transplantation rénale pédiatrique:

- - L'étude FG-506-02-03 (1999) comparant tacrolimus *versus* ciclosporine microémulsion, tous deux associés à azathioprine/corticoïdes. Le critère principal était le rejet à 6 mois ; 204 enfants ont été randomisés, 196 analysés en ITT, 103 dans le groupe PROGRAF *versus* 93 dans le groupe NEORAL. Plus d'enfants ont été indemnes de rejet aigu à 6 mois (61,4 % *versus* 34,6 %, $p = 0,007$) dans le groupe tacrolimus que dans le groupe NEORAL. Par ailleurs, le taux de rejet cortico-résistant a été plus faible dans le groupe PROGRAF (7,8 % *versus* 25,8 %, $p = 0,001$) que dans le groupe NEORAL.
- - L'étude FG-506-02-43 comparant daclizumab + corticoïdes pendant 4 jours *versus* corticoïdes prolongés, ces deux traitements étant associés à tacrolimus/MMF. Le critère principal a été l'évolution de la croissance appréciée par l'évolution de la taille selon le score de déviation standard (de taille initiale à celle en fin d'étude). Sur 200 patients randomisés, 184 ont été analysés en ITT, 93 dans le groupe daclizumab + corticoïdes pendant 4 jours *versus* 91 dans le groupe corticoïdes prolongés. Dans la mesure où les patients inclus dans les deux groupes recevaient du tacrolimus, cette étude ne sera pas prise en compte dans cet avis.

- Une étude comparative de phase III (FG 506- 01-13) réalisée en transplantation hépatique avec le tacrolimus granulés, chez l'enfant, évaluant l'efficacité et la tolérance de MODIGRAF (cf 3.1).

3.1. Efficacité

Etude FG 506- 01-13

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par tacrolimus granulés *versus* ciclosporine microémulsion (ME) + azathioprine tous deux associés à des corticoïdes chez des enfants bénéficiant d'une primo transplantation hépatique.

Méthode : étude ouverte comparative randomisée.

Critères de jugement

Le critère principal d'évaluation : incidence et délai de survenue du premier rejet aigu du greffon après transplantation. Tous les rejets aigus ont été confirmés par biopsie.

Les critères secondaires d'efficacité ont été :

- incidence et délai de survenue du premier rejet aigu cortico-résistant,
- survie du greffon et du patient,
- dose cumulée de corticoïdes tout au long de l'étude.

Critères d'inclusion : Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés de 16 ans ou moins. Ils devaient peser moins de 40 kg.

Traitements dispensés :

Le tacrolimus a été administré *per os* à la dose initiale de 0,3 mg/kg/j en 2 prises puis ajustée pour obtenir un taux sanguin entre 10 et 20 ng/mL de J0 à J 30 puis entre 5 et 10 ng/mL à partir de J30.

La méthylprednisolone a été administrée à la dose de 10 mg/kg/j.

La ciclosporine a été administrée par voie orale à la dose initiale de 10 mg/kg/j puis ajustée pour obtenir un taux sanguin de 250 à 300 ng/mL pendant les 6 premières semaines puis de 100 à 200 ng/mL jusqu'à la fin de l'étude.

Résultats

Sur 185 patients randomisés, 181 ont été analysés en ITT, 91 dans le groupe tacrolimus granulés et 90 dans le groupe ciclosporine ME. La moyenne d'âge des patients dans les 2 groupes était de 3 ans. La proportion de patients dans le groupe ciclosporine ME positifs à Epstein Barr Virus (EBV) sur les IgG était de 37/71 soit 52,1 % alors qu'elle était de 24/75 soit 32 % dans le groupe tacrolimus. Les décès pendant l'étude ont été de 6 dans le groupe traité par tacrolimus granulés et 7 dans le groupe traité par ciclosporine ME. Les principales causes de sortie d'essai ont été la survenue d'événements indésirables : 10 patients dans le groupe traité par tacrolimus granulés et 35 dans le groupe traité par ciclosporine ME.

Critère principal

Le pourcentage de patients sans rejet aigu à 12 mois a été statistiquement plus élevé dans le groupe tacrolimus granulés (55,5%) que dans le groupe ciclosporine (40,2%, $p=0,029$) (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Incidence et délai du premier rejet aigu (estimation par Kaplan-Meier)

	Tacrolimus granulés N = 91		Ciclosporine ME N=90		p‡
	Rejets aigus	Incidence (%)	Rejets aigus	Incidence (%)	
Semaine 1	10		21		
Semaine 2	17		9		
Semaine 3	4		6		
Semaine 4	1		2		
Mois 2	3		5		
Mois 3	1		2		
Mois 4-6	0		3		
Mois 7-9	1		1		
Mois 10-12	1		0		
> mois 12 jusqu'à la fin de l'étude	0	0,555	0	0,402	0,029

Population en intention de traiter

p‡ Test de Wilcoxon pour la différence entre les groupes de traitement dans le délai de survenue de l'événement sur les 12 mois de l'étude

Tous les rejets aigus ont été confirmés par biopsie.

Critères secondaires

L'incidence à 12 mois de survenue du premier rejet aigu corticorésistant a été de 94 % dans le groupe tacrolimus granulés et de 70,4 % dans le groupe ciclosporine ($p<0,001$).

Il y a eu davantage de rejets du greffon cortico-résistants dans le groupe cyclosporine ME (26,7 %) que dans le groupe tacrolimus (5,5 %) à 12 mois ($p<0,001$).

La survie des patients à 12 mois a été de 93,4 % dans le groupe tacrolimus granulés et de 92,2 % dans le groupe ciclosporine ($p=0,773^1$).

A un an, la survie du greffon a été de 92,3% dans le groupe tacrolimus granulés et de 85,4% dans le groupe ciclosporine ME ($p=0,555^1$).

La dose cumulée de corticoïdes à 12 mois n'a pas été significativement différente entre les groupes tacrolimus granulés et ciclosporine.

3.2. Tolérance

L'incidence globale des événements indésirables a été similaire dans les deux groupes de traitement ; dans l'étude FG-506-01-13, 97,8% des patients du groupe tacrolimus granulés et

¹ Test de Wilcoxon

du groupe ciclosporine ME ont eu au moins un événement indésirable ; 94,4% des patients du groupe tacrolimus granulés ont eu un événement indésirable évalué par les investigateurs comme imputable au traitement en cours d'étude et 90% dans le groupe ciclosporine émulsion.

Les effets indésirables survenus en cours d'étude les plus fréquents sont résumés dans le tableau 2, les plus fréquents ayant été l'hypertension artérielle, la fièvre, l'acidose. Significativement plus de patients du groupe tacrolimus granulés ont eu une infection à EBV et une acidose tandis que plus de patients du groupe ciclosporine émulsion ont eu un hirsutisme et une hyperplasie gingivale (0 % versus 8,9 %, $p=0,003$ selon le test exact de Fisher).

Tableau 2 : résumé des EI les plus fréquemment rapportés considérés comme imputables* au traitement à l'étude –nombre de patients (%)

Effets indésirables	Tacrolimus granulés N = 91 (%)	Ciclosporine ME N = 90 (%)
Hypomagnésémie	33 (36,3)	23 (25,6)
Hypertension artérielle	30 (33,0)	37 (41,1)
Fièvre	30 (33,0)	32 (35,6)
Anomalies des tests de la fonction hépatique	27 (29,7)	21 (23,3)
Infection à EBV**	23 (25,3)	9 (10,0)
Infection	16 (17,6)	17 (18,9)
Acidose**	14 (15,4)	3 (3,3)
Infection à CMV	13 (14,3)	21 (23,3)
Sepsis	13 (14,3)	14 (15,6)
Hirsutisme**	0	24 (26,7)

Population en intention de traiter

* Définis comme d'imputabilité très probable, probable, possible, inconnue ou manquante au médicament de l'étude

** ($p < 0,05$), selon le test exact de Fisher

Deux patients (2,2%) sont décédés en cours d'étude dans le groupe tacrolimus (N=91) et 3 (3,3%) dans le groupe ciclosporine (N=90).

Pour ce qui concerne les complications infectieuses, parmi les 181 patients de la population en ITT, 154 (85,1 %) ont eu au moins une infection en cours d'étude. Il y a eu plus d'infections à EBV ($p = 0,013$, test exact de Fisher) dans le groupe tacrolimus granulés (25,3 %), que dans le groupe ciclosporine ME (10 %). A l'inclusion, dans le groupe tacrolimus granulés, 32 % des patients étaient positifs pour les Ig G anti EBV-VCA et 52,1 % dans le groupe ciclosporine ME. Les patients du groupe tacrolimus granulés avaient donc plus de probabilité d'acquérir de nouvelles infections à EBV au cours de l'étude.

Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation associés à l'EBV ont été avérés chez 2/91 (2,2 %) et 0/90 patients respectivement des groupes tacrolimus granulés et ciclosporine. Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation associés à l'EBV ont été suspectés chez 3/91 (3,3 %) et 1/90 (1,1%) patients respectivement des groupes tacrolimus granulés et ciclosporine.

3.3. Conclusion

En transplantations hépatique dans une étude de phase III comparative *versus* ciclosporine ME réalisée chez 181 enfants de moins de 16 ans, le tacrolimus granulés associé aux corticoïdes s'est montré plus efficace en transplantation hépatique que la ciclosporine ME associée à l'azathioprine et aux corticoïdes sur le nombre de patients sans rejet aigu prouvé par biopsie (55,5 % sous tacrolimus granulés *versus* 40,2 % sous ciclosporine, $p = 0,029$).

Pour la tolérance, le nombre de patients ayant eu des événements indésirables évalués comme imputables au traitement ont été similaires dans les deux groupes de traitement. La fièvre et l'hypertension artérielle ont été les effets indésirables les plus fréquents. Il y a eu plus d'infection à EBV et d'acidose dans le groupe traité par tacrolimus que dans le groupe

traité par ciclosporine. MODIGRAF a eu un profil de tolérance similaire à celui de ciclosporine ME.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les greffes d'organe constituent des situations cliniques présentant un caractère de particulière 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 médicaments de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Intérêt de santé publique : en termes de santé publique, le fardeau induit par le rejet de greffe hépatique, rénale et cardiaque peut être considéré comme modéré. Le fardeau de la pathologie correspondant à la population qui relèverait d'un traitement par Modigraf spécifiquement (enfants, adultes ayant des difficultés à avaler ou en cas de co-prescription avec des médicaments inducteurs/inhibiteurs des enzymes hépatiques, antiprotéases, antifongiques triazolés,..) serait toutefois faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prévention des rejets de greffe constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (priorités du GTNDO liée à l'insuffisance rénale chronique- 2003).

Compte tenu de la marge thérapeutique étroite du tacrolimus et des ajustements précis de dose permis par la formulation pour suspension buvable, il est attendu pour Modigraf une meilleure adaptation posologique du traitement chez l'enfant de faible poids tout particulièrement. Modigraf devrait limiter les variabilités intra-individuelles et les risques potentiels de sous ou sur-dosage liée à la forme gélule et pourrait contribuer au long cours à un impact sur le risque de rejet du greffon.

Toutefois, en l'absence de démonstration des conséquences d'une moindre variabilité et compte tenu du faible nombre de patients concernés, il n'est pas attendu d'impact populationnel sur la morbi-mortalité pour la spécialité Modigraf.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Modigraf.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Du fait d'une amélioration des modalités d'utilisation susceptible de permettre une administration posologique plus précise avec conséquences cliniques, cette forme de tacrolimus en granulés apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la stratégie thérapeutique de la prévention du rejet du greffon et du traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs en transplantation pédiatrique.

Dans ses indications d'AMM chez l'adulte, cette forme de tacrolimus en granulés n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

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...).

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.

Greffe cardiaque :

Les anticalcineurines (ICNs) (tacrolimus et ciclosporine) sont les premiers immunosuppresseurs à faire l'objet de ces associations. L'association ICN + mycophénolate mofétil (MMF) est à ce jour l'association de choix même si, dans une moindre mesure, l'azathioprine reste utilisée.

Les anticorps polyclonaux ou monoclonaux associés en traitement d'induction en per/post transplantation, visent à induire une lymphopénie afin de réduire davantage le risque de rejet.

L'immunosuppression préventive comprend en général une trithérapie associant :

- un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine),
- un anti-prolifératif (mycophénolate mofétil ou azathioprine),
- des corticoïdes à dose décroissante (puis arrêt quand cela est possible).

En cas de survenue d'un épisode de rejet, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux peuvent être utilisées.

Greffes hépatique et rénale^{2,3}

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.

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

- inhibiteur de la calcineurine : tacrolimus ou ciclosporine,
- mycophénolate mofétil (ou azathioprine, sirolimus, évérolimus) en transplantation rénale et mycophénolate mofétil ou azathioprine en transplantation hépatique
- un glucocorticoïde

L'administration d'une induction dépend 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.

Les deux populations susceptibles de tirer plus particulièrement bénéfice de tacrolimus granulés, du fait de sa galénique permettant un ajustement thérapeutique plus précis, sont

² HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles Novembre 2007

³ Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. Health Technol Assess 2005;9(21) :1-179, iii-iv.

les enfants et également les adultes bénéficiant d'une co-prescription de médicaments inhibiteurs du métabolisme du tacrolimus : antifongiques triazolés et inhibiteurs de la protéase par exemple.

4.4. Population cible

La population cible de MODIGRAF est représentée par la population adulte et enfant ayant bénéficié d'une greffe cardiaque, hépatique ou rénale, et par conséquent requérant un traitement préventif du rejet du greffon. La population-cible est également représentée par les patients adultes et enfants ayant un rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Les deux populations susceptibles de tirer plus particulièrement bénéfice du tacrolimus sous forme de granulés, du fait de sa galénique permettant un ajustement thérapeutique plus précis, sont les enfants et également les adultes bénéficiant d'une coprescription de médicaments inhibiteurs du métabolisme du tacrolimus : antifongiques triazolés et inhibiteurs de la protéase.

Selon les données de l'Agence de la Biomédecine⁴, les patients adultes greffés en 2008 ont été au nombre de 360 (cœur), 1011 (foie) et 2937 (rein). Pour information, au 1^{er} janvier 2009, 300 patients adultes étaient inscrits sur le registre des patients en attente de greffe de cœur, 669 patients en attente de greffe de foie et 6859 en attente de greffe de rein.

Il est actuellement impossible de quantifier la population cible des adultes la plus à même de bénéficier de MODIGRAF.

En 2008, le nombre maximal de nouveaux patients adultes pouvant bénéficier de MODIGRAF s'élève à 3900. Il n'est pas possible d'estimer précisément la population-cible adulte compte tenu du fait que le traitement immunosuppresseur est instauré à vie et concerne donc l'ensemble des patients transplantés du cœur, foie, rein (donnée manquante).

Pour ce qui concerne la population pédiatrique, laquelle pourrait plus particulièrement tirer bénéfice du tacrolimus sous forme de granulés pour suspension buvable, 18 enfants ont bénéficié d'une greffe de cœur en 2008, 71 enfants d'une greffe de foie et 71 enfants d'une greffe de rein. Pour information, au 1^{er} janvier 2008, 12 enfants étaient inscrits sur le registre des patients en attente de greffe de cœur, 39 enfants en attente de greffe de foie et 61 en attente de greffe du rein.

En 2008, le nombre maximal de nouveaux patients pédiatriques pouvant bénéficier de MODIGRAF s'élève à 160. De même, il n'est pas possible d'estimer précisément la population-cible pédiatrique compte tenu du fait que le traitement immunosuppresseur est instauré à vie et concerne donc l'ensemble des patients transplantés du cœur, foie, rein (donnée manquante).

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 posologies de l'A.M.M.

4.5.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100 %.

⁴ Agence de la Biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Rapport d'activité de l'Agence de Biomédecine. Année 2008 Accessible sur le site : <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2008/accueil.htm>. Accés du 31 août 2009