

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
03 avril 2013

ADVAGRAF 0,5 mg, gélule à libération prolongée

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

ADVAGRAF 1 mg, gélule à libération prolongée

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

ADVAGRAF 3 mg, gélule à libération prolongée

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

ADVAGRAF 5 mg, gélule à libération prolongée

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

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

Boîte de 50 sachets-dose (CIP : 34009 395 948 2 8)

MODIGRAF 1 mg, granulés pour suspension buvable en sachet

Boîte de 50 sachets-dose (CIP : 34009 395 949 9 6)

PROGRAF 0,5 mg, gélule

Boîte 50 gélules (CIP : 34009 358 958 8 2)

PROGRAF[®] 1 mg, gélule

Boîte 50 gélules (CIP : 34009 358 957 1 4)

PROGRAF[®] 5 mg, gélule

Boîte 50 gélules (CIP : 34009 358 757 2 3)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA

DCI	tacrolimus
Code ATC (2013)	L04AD02 (inhibiteur de la calcineurine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)

<p>Indications concernées</p>	<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 <p>MODIGRAF :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>PROGRAF :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (procédure)	Date des AMM initiale (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none">• 23 Avril 2007 pour ADVAGRAF 0,5mg, 1mg et 5mg• 27 Avril 2009 pour ADVAGRAF 3mg• 15 mai 2009 pour MODIGRAF Date des AMM initiale (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none">• 21 août 1995 pour PROGRAF 1mg et 5mg• 24 février 1998 pour PROGRAF 0,5mg
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

Classement ATC	2013 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 publié au JO le 30 avril 2008.

PROGRAF, ADVAGRAF, et MODIGRAF sont des spécialités à base de tacrolimus, différant entre elles par leurs présentations galéniques ; ADVAGRAF, gélule à libération prolongée permettant une seule prise par jour, MODIGRAF est en suspension buvable alors que PRGRAF est en gélule.

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

Trois études fournies par le laboratoire ont été rejetées car elles ne portaient que sur des données de pharmacocinétiques du tacrolimus et n'apportaient pas de nouvelles données d'efficacité ou de tolérance.^{1,2,3}

04.1 Efficacité

Deux études n'ont pas été retenues car elles avaient déjà été présentées à la Commission lors de son précédent avis^{4,5,6}.

Deux autres études^{7,8} n'ont pas été retenues car elles n'ont pas été publiées dans un journal à comité de lecture et ne sont disponibles que sous forme d'abstract.

Deux études^{9,10} évaluant l'efficacité du tacrolimus versus ciclosporine à 3 et 5 ans n'ont pas été retenues car elles sont rétrospectives.

Une étude¹¹ évaluant une association de tacrolimus au micophénolate mofetil n'a pas été retenue car les posologies utilisées n'étaient pas celles de l'AMM.

Le laboratoire a soumis des études d'efficacité confirmant l'efficacité similaire du PROGRAF et de l'ADVAGRAF après 6 mois, 1 et 2 ans de traitement dans la prévention du rejet d'organe après transplantations rénales et hépatiques^{12,13,14,15}.

Des études comparatives de non infériorité randomisées ouverte^{12,14,15} ou double aveugle confirment l'efficacité de l'ADVAGRAF de novo ou après un relais du PROGRAF. Une étude de non infériorité ne permet pas de conclure à cet effet dans la transplantation rénale¹⁶.

Ces données confirment l'efficacité de PROGRAF et d'ADVAGRAF dans leurs indications de l'AMM.

Aucune étude évaluant l'efficacité de MODIGRAF n'a été soumise par le laboratoire.

¹ Wlodarczyk et al. Tacrolimus pharmacokinetics of one versus twice daily in de novo renal transplantation: a randomized phase III study, *Ther Drug Monit* 2012;34:143-7.

² Wu et al, Lower Variability of Tacrolimus Trough Concentration After Conversion From PROGRAF® to ADVAGRAF® in Stable Kidney Transplant Recipients, *Transplantation* 2011;92: 648–652

³ Alloway R et al. Pharmacokinetics in stable heart transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1003-10

⁴ Alloway et al. Two Years Postconversion From a Prograf-Based Regimen to a Once-Daily Tacrolimus Extended-Release Formulation in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2007;83: 1648–1651

⁵ Florman S et al. Once-daily tacrolimus extended release formulation: experience at 2 years postconversion from a PROGRAF®-based regimen in stable liver transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1639-42

⁶ Avis HAS CT 5329 Réinscription Prograf.

⁷ Etude ADMIRAD Kuypers DR et al. ESOT 2011 abstract RO256

⁸ ETUDE OSAKA « Albano L et al. ATC2011, abstract 316 ; Albano L et al. ATC 2011, abstract 317 ; Banas B et al. ESOT 2011, abstract O-140 ; Kamar N et al. ESOT 2011, abstract O-141 ; Lehner F et al. ESOT 2011, abstract RO-126 ; Viklicky O et al. ERA EDTA 2011 »

⁹ Irish WD et al. Cyclosporine versus tacrolimus treated liver transplant recipients with chronic hepatitis C: outcomes analysis of the UNOS/OPTN database. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 1676-1685

¹⁰ Etude O'Leary rapport d'étude fourni, étude non publiée

¹¹ -Baran M et al. A prospective, randomized trial of single-drug versus dual-drug immunosuppression in heart transplantation. The tacrolimus in combination, tacrolimus alone compared (TICTAC) trial. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 129-37

¹² Guirado et al GREAT Study Group. 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 Sep;11(9):1965-71

¹³ Trunečka P et al. Tacrolimus Prolonged Release Liver Study Group. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF®) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF®) in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2010; 10:2313-23

¹⁴ Sanko-Resmer et al. Renal function, efficacy and safety postconversion from twice- to once-daily tacrolimus in stable liver recipients: an open-label multicenter study. *Transplant Int* 2012 ;25:283-93

¹⁵ Trunečka P et al Long-term follow-up of tacrolimus once-daily prolonged release in liver transplant recipients demonstrates good efficacy and renal function. Abstract 748 ICTS2010 publié dans *Transplantation* 2010; 90:S2

¹⁶ Kramer et al. Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF®) versus twice daily (PROGRAF®) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. *Am J Transplant* 2010 ;10:2632-43

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2012) ne mettant en pas évidence de modifications du profil de tolérance déjà connu.

Le laboratoire a fourni deux études confirmant le profil de tolérance de PROGRAF et d'ADVAGRAF^{17,18}.

Le laboratoire a de plus fourni les résultats définitifs de l'étude multicentrique randomisée et ouverte réalisée dans la greffe du poumon dont l'objectif principal était la tolérance, confirmant les résultats intermédiaire indiqués dans la partie 5.1 du RCP :

Moins de bronchiolite de grade ≥ 1 sous tacrolimus que sous ciclosporine à 3 ans: 11.6% versus 21.3% ($p=0.037$).

A noter que la survie globale à 3 ans n'est pas différente dans les deux groupes 78.7% (tacrolimus) contre 82.8% (ciclosporine).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (Cf. annexe 1) :

Pour éviter le risque de confusion entre PROGRAF et ADVAGRAF relevé dans le plan de gestion des risques de ces produits, une modification du RCP a été faite afin d'insister sur les modalités du passage d'une forme à l'autre.

Ces modifications concernent les parties du RCP suivante :

- 4.2. Posologie et mode d'administration
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.8. Effets indésirables

A ces modifications s'ajoutent deux nouveaux effets indésirables pour ADVAGRAF à une fréquence indéterminée : anémie hémolytique et agranulocytose.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Le laboratoire a fourni une estimation du nombre de patient sous traitement par ADVAGRAF et PROGRAF :

	Rein	Foie	Cœur	Total
ADVAGRAF®	4 042	3 839	347	8 228
PROGRAF®	12 438	3 544	693	16 675
Total Tacrolimus	16 480	7 383	1 040	24 903

Le MODIGRAF ne serait prescrit que chez moins de 500 patients

Selon les données IMS (cumul mobile annuel de novembre 2012), il y aurait eu 5 000 prescriptions d'ADVAGRAF et 7000 de PROGRAF, n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

¹⁷ Rostaing et al. Conversion to tacrolimus once-daily from ciclosporin in stable kidney transplant recipients: a multicenter study. *Transplant International* 2012 ;25:391-400

¹⁸ Lauzurica R et al. Renal function and safety in stable kidney transplant recipients converted from immediate-release to prolonged-release tacrolimus. *Transplant International* 2012 ;25:48-55.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les greffes d'organe et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29}

Depuis la dernière évaluation par la Commission le « 7 octobre 2009 », la place de PROGRAF, ADVAGRAF et MODIGRAF dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 7 octobre 2009 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.

¹⁹ Andres et al. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed *versus* immediate tacrolimus administration. *Transplantation* 2009 ;88:1101-8

²⁰ Grenda et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant* 2010 ;10:828-36

²¹ Ekberg et al. ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007 ;357:2562-75

²² Van Gorp et al. Comparable Renal Function at 6 Months with Tacrolimus Combined with Fixed-Dose Sirolimus or MMF: Results of a Randomized Multicenter Trial in Renal Transplantation. *J Transplant* 2010. pii: 731426. doi: 10.1155/2010/731426. Epub 2010 Oct 5.

²³ Flechner SM et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 1633-1644

²⁴ Langer et al. Everolimus Plus Early Tacrolimus Minimization: a Phase III, Randomized, Open-label, Multicentre Trial in Renal Transplantation. *Transplant International* 2012 ;25: 592-602,

²⁵ Pascual et al. Interaction between everolimus and tacrolimus in renal transplant recipients: a pharmacokinetic controlled trial. *Transplantation*. 2010;89:994-1000

²⁶ Kramer et al. Tacrolimus combined with two different corticosteroid-free regimens compared with a standard triple regimen in renal transplantation: one year observational results. *Clin Transplant* 2012;24:E1-9

²⁷ Becker et al. Patient outcomes in two steroid-free regimens using tacrolimus monotherapy after daclizumab induction and tacrolimus with mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation* 2008;86:1689-94

²⁸ Calmus et al. Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89:1504-10

²⁹ HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles Novembre 2007

Version 25/02/2009	Version du 25/03/2009
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>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. 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.</p> <p>Généralités</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>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. 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.</p> <p><u>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 terme 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 (voir rubriques 4.4 et 4.8). A la suite de la conversion à toute 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.</u></p> <p>Généralités</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>L'expérience est limitée chez les patients non-caucasiens et chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple retransplantation, présence d'anticorps anti HLA (PRA)).</p> <p>.....</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>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. Cela a entraîné des événements indésirables graves, incluant le rejet du greffon ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence soit d'une sous-exposition soit d'une surexposition au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation contenant du</u></p>

Version 25/02/2009	Version du 25/03/2009
	<p><u>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 (voir rubriques 4.4 et 4.8).</u></p> <p>L'expérience est limitée chez les patients non-caucasiens et chez les patients à risque immunologique élevé (par exemple retransplantation, présence d'anticorps anti HLA (PRA)).</p> <p>.....</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>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.</p> <p>.....</p> <p><u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u></p> <p>Fréquent : dysfonction primaire du greffon</p> <p><u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</u></p> <p>.....</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>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.</p> <p>.....</p> <p><u>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</u></p> <p>Fréquent : dysfonction primaire du greffon</p> <p><u>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).</u></p> <p><u>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</u></p> <p>.....</p>