



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 janvier 2018

tacrolimus

ADOPORT 0,5 mg, gélule

B/50 (CIP : 34009 374 154 7 7)

ADOPORT 1 mg, gélule

B/50 (CIP : 34009 374 853 2 6)

ADOPORT 2 mg, gélule

B/50 (CIP : 34009 300 092 9 1)

ADOPORT 5 mg, gélule

B/50 (CIP : 34009 374 856 1 6)

Laboratoire SANDOZ

Code ATC	L04AD02 (inhibiteurs de la calcineurine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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	TACROLIMUS SANDOZ dosages à 0,5 mg ; 1 mg et 5 mg par gélule : - Date initiale (procédure décentralisée) : 19/05/2010. - Rectificatif AMM du 13/04/2013 : changement du nom de TACROLIMUS SANDOZ qui devient ADOPORT. ADOPORT 2 mg, gélule : - Date initiale (procédure décentralisée): 02/04/2015.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AD Inhibiteurs de la calcineurine L04AD02 tacrolimus

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 13/12/2012 par arrêté du 07/12/2012 (JO du 13/12/2012).

Dans son avis du 03/10/2012 pour les dosages à 0,5 mg, 1 mg et 5 mg en gélule, la Commission a considéré que le service médical rendu de ADOPORT (ex TACROLIMUS SANDOZ) était important dans les indications de l'AMM et a conclu à une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à PROGRAF 0,5 mg, 1 mg et 5 mg, gélule. Les conclusions ont été similaires dans l'avis d'inscription du 22/07/2015 pour un nouveau dosage à 2 mg/gélule d'ADOPORT, complément des spécialités déjà disponibles dosées à 0,5 mg, 1 mg et 5 mg.

Pour rappel, ADOPORT est un médicament hybride de la spécialité de référence PROGRAF qui ne dispose pas d'une présentation dosée à 2 mg.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- 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.

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

Chez des patients traités « *de novo* » :

- Une étude, contrôlée, randomisée, en groupe parallèle, multicentrique réalisée en Allemagne¹, ouverte avait pour objectif de comparer le profil pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance des spécialités à base de tacrolimus commercialisées par Sandoz à celles de PROGRAF chez 81 patients recevant une transplantation rénale.
- Une étude rétrospective, monocentrique, ouverte² comparant l'effet et la tolérance des spécialités à base de tacrolimus commercialisées par Sandoz versus PROGRAF chez des patients ayant reçu une transplantation hépatique.
- deux études rétrospectives^{3,4} comparant l'effet et la tolérance des spécialités à base de tacrolimus commercialisées par Sandoz versus PROGRAF chez des patients recevant une greffe rénale.

Chez des patients précédemment traités par PROGRAF :

- une étude interventionnelle, prospective, multicentrique, en ouvert ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'effet du changement de traitement immunosuppresseur de PROGRAF par des spécialités à base de tacrolimus commercialisées par Sandoz, chez des patients transplantés rénaux stables⁵ ;
- une étude observationnelle, monocentrique, évaluant la sécurité et l'effet du changement de traitement immunosuppresseur de PROGRAF par des spécialités à base de tacrolimus commercialisées par Sandoz, chez des patients transplantés rénaux stables⁶ ;
- une étude rétrospective, monocentrique, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'effet du changement de traitement immunosuppresseur de PROGRAF par des spécialités à base de tacrolimus commercialisées par Sandoz, chez des patients transplantés cardiaques stables⁷ ;
- une étude rétrospective, monocentrique, évaluant la sécurité et l'effet du changement de traitement immunosuppresseur par PROGRAF par des spécialités à base de tacrolimus commercialisées par Sandoz, chez des patients adultes transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques cliniquement stables⁸.

Ces données n'ont pas mis en évidence de résultats d'efficacité ou de tolérance susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission. ADOPORT est une alternative à PROGRAF.

¹ Arns W et al. Pharmacokinetics and clinical outcomes of generic tacrolimus (Hexal®) versus branded tacrolimus in de novo kidney transplant patients: A multicenter, randomized trial. En cours de publication dans le Transplantation Journal.

² Dannhorn E et al. De novo use of generic tacrolimus in liver transplantation - a single center experience with one-yr follow-up. Clin Transplant 2014; 28:1349-57.

³ Connor A, Prowse A, Newell P, et al. A single-centre comparison of the clinical outcomes at 6 months of renal transplant recipients administered Adoport® or Prograf® preparations of tacrolimus. Clin Kidney J 2013;6:21-8.

⁴ Melilli E et al. De novo use of a generic formulation of tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplantation: evaluation of the clinical results, histology in protocol biopsies, and immunological monitoring Steunstichting. Steunstichting ESOT 2015;28:1283-90.

⁵ Rosenborg S, Nordström A, Almquist T, et al. Systematic conversion to generic tacrolimus in stable kidney transplant recipients. Clin Kidney J 2014;7:151-5.

⁶ Heavner M et al. Clinical outcomes associated with conversion from brand-name to generic tacrolimus in hospitalized kidney transplant recipients. Am J Health Syst Pharm 2013;70:1507-12.

⁷ Söderlund C, Rådegran G. Safety and efficacy of the switch to generic mycophenolate mofetil and tacrolimus in heart transplant patients. Clin Transplant 2015;29:619-28.

⁸ Spence MM, Nguyen LM, Hui RL et al. Evaluation of clinical and safety outcomes associated with conversion from brand-name to generic tacrolimus in transplant recipients enrolled in an integrated health care system. Pharmacotherapy 2012;32:981-7.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er avril 2012 au 31 mars 2015).

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

- **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi avec l'ajout dans les sous-parties :**

- « Substances ayant un potentiel d'interaction » : « lorsque des substances ayant un potentiel d'interaction - en particulier les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que télaprèvir, bocéprèvir, ritonavir, kétoconazole, voriconazole, itraconazole, télithromycine ou clarithromycine) ou les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, rifabutine) – sont associées au tacrolimus, les concentrations sanguines du tacrolimus doivent être surveillées afin d'ajuster la dose de tacrolimus si nécessaire afin de maintenir une exposition similaire au tacrolimus. [...] Des apports élevés en potassium ou en diurétiques épargneurs de potassium doivent être évités (voir rubrique 4.5). Certaines associations de tacrolimus avec des médicaments connus pour avoir des effets néphrotoxiques ou neurotoxiques peuvent augmenter le risque de ces effets (voir rubrique 4.5) » ;
- « 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 » ;
- « troubles cardiaques », 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) » ;
- « aplasie pure des globules rouges » : « Des cas d'aplasie pure des globules rouges (PRCA) ont été rapportés chez des patients traités avec le tacrolimus. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque d'aplasie pure des globules rouges, tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie sous-jacente ou des traitements concomitants en lien avec l'aplasie pure des globules rouges » ;

- **4.8 Effets indésirables** avec l'ajout dans les sous-parties :

- « affections hématologiques et du système lymphatique » : « fréquence indéterminée : érythroblastopénie, agranulocytose, anémie hémolytique » ;
- « 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 connu 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) (cumul mobile annuel Eté 2017), ADOPORT 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^{9,10,11,12,13,14,15,16}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 22/07/2015, la place du tacrolimus (ADOPORT) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. 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. En phase d'entretien, les traitements immunosuppresseurs utilisés reposent sur quatre classes thérapeutiques :

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

La phase d'entretien de l'immunosuppression associe le plus souvent une, deux ou trois médications immunosuppressives. La première ligne de traitement est constituée par les protocoles à base des inhibiteurs de la calcineurine. Les protocoles d'immunosuppression sont prescrits en fonction de nombreux paramètres immunologiques, notamment la compatibilité initiale, la survenue de rejet ou d'infection, l'âge du receveur, entre autres.

⁹ HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles Novembre 2007

¹⁰ Ebrahimi A, Rahim F. Recent immunomodulatory strategies in transplantation. Immunol Invest 2014;43:829-37.

¹¹ Kalble T, Lucan M, Nicita G et al. EAU guidelines on renal transplantation. European Urology 2005;47:156-66.

¹² Lucey MR, Terrault N, Ojo L 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.

¹³ European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016;64:433-85.

¹⁴ Lucey MR, Terrault N, Ojo L, 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.

¹⁵ Karam G, Kälble T, Alcaraz A 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.

¹⁶ 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.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 03/10/2012 et du 22/07/2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 du tacrolimus dans le cadre d'une association est important.
- ▀ Les alternatives à base de tacrolimus sont nombreuses ; il existe peu d'autre alternative médicamenteuse.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention dans la prévention du rejet de greffe ou de 2^{ème} intention dans son traitement.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADOPORT 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 les indications, la posologie et la durée de traitement.