

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 mars 2015

**ENVARUSUS 0,75 mg, comprimés à libération prolongée**

B/30 (CIP : 34009 300 011 9 6)

**ENVARUSUS 1 mg, comprimés à libération prolongée**

B/30 (CIP : 34009 300 012 2 6)

**ENVARUSUS 4 mg, comprimés à libération prolongée**

B/30 (CIP : 34009 300 012 6 4)

Laboratoire CHIESI

DCI	Tacrolimus
Code ATC (2013)	L04AD02 (immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• « Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques »</li> <li>• « Traitement du rejet de l'allogreffe résistant au traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes »</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	29 juillet 2014 (procédure centralisée) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Classification ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AD	Inhibiteur de la calcineurine
	L04AD02	Tacrolimus

## 02 CONTEXTE

---

Le laboratoire CHIESI sollicite l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de la spécialité ENVARSUS (Tacrolimus monohydrate), comprimés à libération prolongée dont l'AMM a été accordée en procédure centralisée.

ENVARSUS a été enregistré par une procédure hybride (selon la Directive 2001/83/EC) avec le médicament de référence ADVAGRAF, gélules à libération prolongée à base de tacrolimus. Cela signifie qu'en raison des différences dans les dosages et la galénique par rapport à ADVAGRAF, ENVARSUS a fait l'objet d'une évaluation clinique (phase II à III) à la demande de l'EMA.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur agissant notamment sur la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont les principaux responsables du rejet du greffon. Bien qu'il constitue un pilier de la thérapeutique du rejet de greffe, son profil pharmacocinétique est caractérisé par une haute variabilité inter et intra-individuelle. Dans la pratique clinique courante, la concentration plasmatique résiduelle du tacrolimus doit être surveillée et la posologie ajustée en conséquence, afin de garantir un balance risque/bénéfice optimal.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

- « **Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques** »
- « **Traitement du rejet de l'allogreffe résistant au traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes** »

## 04 POSOLOGIE

---

« Les doses initiales recommandées présentées ci-dessous sont fournies à titre indicatif uniquement. ENVARSUS est administré en règle générale en association avec d'autres immunosuppresseurs au début de la période postopératoire. La dose peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi.

La posologie d'ENVARSUS doit essentiellement reposer sur l'évaluation clinique des signes de rejet et de la tolérance chez chaque patient, complétée par une surveillance des concentrations sanguines (voir rubrique « Surveillance thérapeutique médicamenteuse » du RCP). En cas d'apparition de signes cliniques de rejet, une modification du protocole immunosuppresseur doit être envisagée.

Etant donné la faible clairance du tacrolimus, en cas d'ajustement de posologie avec ENVARSUS, l'état d'équilibre peut n'apparaître qu'après plusieurs jours.

L'immunosuppression doit être maintenue pour éviter le rejet du greffon ; par conséquent aucune limitation de la durée du traitement par voie orale ne peut être donnée. Les doses d'ENVARSUS sont généralement réduites durant la période suivant la transplantation. Les variations de l'état de santé du patient après la transplantation peuvent altérer la pharmacocinétique du tacrolimus et requérir des ajustements ultérieurs de la dose ».

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2</sup>

---

Les transplantations rénale et hépatique sont quantitativement les deux activités de greffe les plus importantes en France. C'est le traitement qui apporte à la fois la meilleure qualité de vie et la meilleure espérance de vie chez les malades ayant une atteinte chronique et irréversible du rein ou du foie.

Néanmoins, malgré les avancées dans les méthodes de préservation, les procédés chirurgicaux et les protocoles d'immunosuppression, la transplantation d'organes est toujours suivie d'une survie non optimale à long terme. Ainsi, à l'heure actuelle, la greffe n'est pas synonyme de guérison, elle nécessite un suivi médical régulier ainsi qu'un traitement immunosuppresseur à vie, qui doit être pris de manière très rigoureuse pour éviter le rejet du greffon

Dans ce cadre, 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 se résument à quatre classes thérapeutiques :

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

Les spécialités à base de tacrolimus étant disponibles en formes orales à deux ou une prise par jour, le besoin thérapeutique concernant cette molécule peut être considéré comme couvert.

En revanche, des nouveaux agents antirejet permettant d'améliorer la survie du greffon et ayant un profil de tolérance plus favorable sont nécessaires afin d'optimiser la prévention et le traitement du rejet du greffon.

---

<sup>1</sup>HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles Novembre 2007

<sup>2</sup>Ebrahimi A, Rahim F. Recent immunomodulatory strategies in transplantation. Immunol Invest 2014;43:829-37.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENVARSUS sont les autres spécialités à base de tacrolimus et de ciclosporine.

Spécialité DCI Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>PROGRAF</b> tacrolimus monohydraté Astellas Pharma	OUI	-Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. -Traitement du rejet de l'allogreffe résistante à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.	04/2013 (RI)	Important	III (par rapport à la ciclosporine)	OUI
<b>ADVAGRAF</b> tacrolimus monohydraté Astellas Pharma	OUI	-Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques. -Traitement du rejet de l'allogreffe résistante à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes.	04/2013 (RI)	Important	V (par rapport à PROGRAF)	OUI
<b>MODIGRAF</b> tacrolimus monohydraté Astellas Pharma	OUI	-Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. -Traitement du rejet de l'allogreffe résistante à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes et enfants.	04/2013 (RI)	Important	IV (dans la stratégie thérapeutique)	OUI
<b>ADOPORT</b> Tacrolimus Sandoz	OUI	-Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. -Traitement du rejet de l'allogreffe résistante à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.	10/2012	Important (Inscription)	V (par rapport à PROGRAF)	OUI
<b>NEORAL</b> Ciclosporine Novartis Pharma SAS	OUI	<i>Greffes d'organes solides :</i> -Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides. -Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs.	04/2012	Important (RI)	Greffes hépatiques III Autres greffes IV (Par rapport à SANDIMMUN°)	OUI
<b>SANDIMMUN</b> Ciclosporine Novartis Pharma SAS	OUI	<i>Greffes d'organes solides :</i> -Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides. -Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs.	04/2012	Important (RI)	ND	OUI

RI : Renouvellement d'inscription, CPT : Classe-pharmacothérapeutique, ND : non-disponible

**Conclusion :** Les spécialités citées sont les comparateurs cliniquement pertinents d'ENVARSUS. Par ailleurs, certaines associations avec d'autres agents antirejet peuvent être utilisées dans les indications d'ENVARSUS.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Sur la base d'une étude de phase I (1017) le CHMP a conclu qu'ENVARSUS n'est pas strictement équivalent à ADVAGRAF en termes de l'AUC et des concentrations plasmatiques résiduelles. De ce fait, le laboratoire a conduit des études de phase II-III afin d'étayer le statut hybride d'ENVARSUS et ADVAGRAF.

Dans sa demande, le laboratoire a déposé les données de 8 études cliniques versus une autre spécialité de tacrolimus :

- 2 études de phase II ont été réalisées chez des patients transplantés hépatiques.
- 6 études ont été réalisées chez des patients transplantés rénaux (3 études de phase II et 3 études de phase III) ;

Une des études de phase III (Etude STRATO, non publiée) ayant analysé l'effet de la substitution de PROGRAF par ENVARSUS chez des patients transplantés rénaux atteints de tremblements secondaires au tacrolimus, est de nature exploratoire (avant/après, ouverte, faible effectif). Par conséquent, sa méthodologie ne permet pas de tirer de conclusion sur des éventuels avantages d'ENVARSUS par rapport à PROGRAF en termes de l'incidence de tremblements iatrogènes.

Les études de phase II déposées apportent un faible niveau de preuve et ne seront donc pas prises en compte dans la présente évaluation.

Ainsi, seulement deux études de phase III menées chez des patients transplantés rénaux stables sous traitement par PROGRAF (étude LCP-TACRO 3001) et des patients incidents pour le traitement par tacrolimus (étude LCP-TACRO 3002) ont été prises en compte.

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etude LCP-TACRO 3001

Etude LCP-TACRO 3001 (Bunnapradist et al 2013 <sup>3</sup> )					
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'ENVARUSUS x 1 cp/J versus PROGRAF x 2 gel/J en prévention du rejet aigu de transplantation rénale chez des patients adultes, stables sous traitement par PROGRAF.				
<b>Méthode</b>	Etude randomisée (1 :1) de phase III, de non-infériorité, multicentrique prospective en ouvert				
<b>Critères d'inclusion</b>	Patients adultes ayant reçu une transplantation rénale entre 3 mois et 5 ans avant pré-sélection et sous une dose inchangée depuis au moins 30 jours de PROGRAF d'au moins 2 mg par jour avec une concentration minimale dans la zone thérapeutique prédéfinie de 4 à 15 ng/ml pendant les 7 jours précédant l'inclusion.				
<b>Parmi les critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'autres organes greffés</li> <li>• Patients ayant pris du sirolimus ou de l'évérolimus dans les 3 mois précédant la pré-inclusion</li> <li>• Patients ayant pris du mycophénolate mofétil ou mycophénolate sodium et non stables au moins 4 semaines avant la pré-inclusion</li> <li>• Débit de filtration glomérulaire estimé &lt;30mL/min.</li> <li>• Patients traités pour un épisode de rejet aigu dans les 30 jours précédant la pré-inclusion</li> </ul>				
<b>Groupes de traitement</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;"><b>ENVARUSUS</b></td> <td>1 prise / jour La dose initiale était de 0,71 fois la dose totale quotidienne de PROGRAF prise avant l'inclusion. Les patients de race noire ont reçu une dose initiale de 0,85 la dose totale quotidienne de PROGRAF.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>PROGRAF</b></td> <td>2 prises / jour</td> </tr> </table>	<b>ENVARUSUS</b>	1 prise / jour La dose initiale était de 0,71 fois la dose totale quotidienne de PROGRAF prise avant l'inclusion. Les patients de race noire ont reçu une dose initiale de 0,85 la dose totale quotidienne de PROGRAF.	<b>PROGRAF</b>	2 prises / jour
	<b>ENVARUSUS</b>	1 prise / jour La dose initiale était de 0,71 fois la dose totale quotidienne de PROGRAF prise avant l'inclusion. Les patients de race noire ont reçu une dose initiale de 0,85 la dose totale quotidienne de PROGRAF.			
<b>PROGRAF</b>	2 prises / jour				
Dans les 2 groupes, les doses ont été ajustées en fonction de l'état clinique du patient et de sorte que la concentration minimale soit dans la zone thérapeutique prédéfinie de 4 à 15 ng/ml					
<b>Déroulement de l'étude</b>	Après une période de pré-sélection (de la semaine -5 à la semaine -2) et une période de pré-inclusion de 7 jours sous PROGRAF, les patients ont été randomisés soit pour rester sous PROGRAF à la même dose soit pour recevoir ENVARUSUS. Les patients ont été traités et suivis pendant un maximum de 12 mois.				
<b>Traitements associés</b>	Mycophénolate Mofétil ou sodique, Azathioprine Corticostéroïdes.				
<b>Critère de jugement principal</b>	Critère composite comprenant [décès, perte du greffon (retour en dialyse pendant plus de 30 jours, néphrectomie du greffon ou retransplantation), BPAR ou perte de vue du patient]. Ce critère a été mesuré à 12 mois dans la population mITT. L'évaluation des biopsies a été effectuée en insu d'abord dans chaque centre puis de façon centralisée. Seulement les résultats de l'évaluation locale des biopsies ont été pris en compte dans le critère composite principal.				
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Incidence des échecs au traitement dans la population mITT à 6 mois et dans la population PP à 6 et 12 mois</li> <li>-Incidence de décès ou de perte de greffon à 6 et 12 mois</li> <li>-Incidence de rejet aigu prouvé par biopsie (BPAR) (Grade Banff <math>\geq 1A</math>) à 6 et 12 mois</li> <li>-Incidence de rejet aigu résistant aux corticostéroïdes (évalué par le recours au traitement par anticorps) à 6 et 12 mois</li> <li>-Incidence des arrêts prématurés du traitement à 12 mois</li> <li>-Pourcentage de sévérité par grade Banff pour le 1er épisode de BPAR à 6 et 12 mois.</li> </ul>				
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)</b>	Sur la base d'un taux d'échec attendu de 6% et d'une marge de non-infériorité de 9% , un total de 136 patients par groupe de traitement a été prévu afin d'avoir une puissance d'au moins 90% et un risque $\alpha$ de 0,05. Compte tenu d'un taux d'abandon estimé à 10%, la taille de l'échantillon total révisée pour l'étude a été augmentée à 151 patients par groupe.				

<sup>3</sup>Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, et al. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. Am J Transplan. 2013;13:760-9.

<b>Analyse statistique</b>	<p>La population en ITT modifiée (mITT) pour l'efficacité et la tolérance comprenait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de l'un des traitements à l'étude.</p> <p>La population PP comprenait tous les patients de la population mITT arrivés au terme de l'étude sans aucune déviation majeure au protocole.</p> <p>L'analyse du critère de jugement principal a été effectuée dans la population mITT. Un intervalle de confiance bilatéral à 95% pour la différence entre les taux d'échec au traitement entre les groupes a été utilisé pour tester la non-infériorité d'ENVARUS par rapport à PROGRAF. Il a été prévu de déclarer la non-infériorité si la borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 0,09.</p> <p>L'analyse en per-protocole a été effectuée en tant qu'analyse de sensibilité.</p>
----------------------------	--

## Résultats :

**Déroulement effectif de l'étude :** Au total, 409 patients ont été recrutés pour l'étude et 326 (79,7 %) ont été finalement randomisés. Chaque groupe était composé de 163 patients. Parmi les patients randomisés, 296 (90,8%) ont terminé l'étude, dont 142/163 patients (87,1%) dans le groupe ENVARUS et 154/163 (94,5%) dans le groupe PROGRAF.

**Données à l'inclusion :** Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement à l'inclusion; la population incluse était majoritairement d'origine caucasienne (72,7%) et comprenait une majorité d'hommes (67,2%) avec un âge moyen de 50,3 ans.

Les médicaments immunosuppresseurs concomitants les plus fréquemment utilisés étaient (ENVARUS versus PROGRAF) : le mycophénolate mofétil (60,1% versus 65,6%) et l'acide mycophénolique (34,4% vs 31,3%). Les corticostéroïdes systémiques ont été rapportés dans 65,6% versus 73,6% de patients.

**Observance au traitement :** L'observance mesurée pour la plupart des patients (76%) était entre 80-120%. L'observance au traitement a été supérieure dans le groupe ENVARUS (79,0%) par rapport au groupe PROGRAF (74,1%).

**Déviation au protocole :** Il n'a pas eu de déviation majeure au protocole chez les patients randomisés.

### Résultats du critère de jugement principal

	ENVARUS	PROGRAF
Effectifs	162	162
Composite d'échec au traitement (mITT)	4 (2,5)	4 (2,5)
Décès	2 (1,2)	1 (0,6)
Perte du greffon	0	0
BPAR* (lecture locale)	2 (1,2)	2 (1,2)
Perte de vue	0	1 (0,6)
<b>Différence sur le % d'échec au traitement : 0</b>		
<b>IC bilatéral 95% (mITT)<sup>†</sup></b>	<b>[-4,21% ; 4,21%]</b>	
Effectifs	142	154
Composite d'échec au traitement (PP)	1 (0,7)	2 (1,3)
Décès (%)	0	0
Perte du greffon (%)	0	0
BPAR* (lecture locale) (%)	1 (0,7)	2 (1,3)
Perte de vue (%)	0	0
<b>Différence sur le % d'échec au traitement : 0</b>		
<b>IC bilatéral 95% (PP)<sup>†</sup></b>	<b>[-4,04 ; 2,90%]</b>	

\*BPAR : Rejet aigu prouvé par biopsie. La biopsie a été lue dans le centre respectif.

†La marge de non-infériorité choisie a été de 9,0%

La non-infériorité entre les deux groupes en termes du critère composite d'échec au traitement a été démontrée dans la population mITT, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes étant inférieure à 9,0%. Ces résultats sont en cohérence avec ceux observés dans la population PP.

## Résultats des critères de jugement secondaires

Le tableau ci-après résume les résultats des principaux critères de jugement secondaires.

Critère	ENVARUSUS (%)	PROGRAF (%)
Incidence de l'échec au traitement (critère composite) à 6 mois	mITT : 1,2 PP : 0	mITT : 1,2 PP : 1,3
Incidence de l'échec au traitement (critère composite) à 12 mois dans la population PP	0,7	1,3
Incidence de décès ou de perte du greffon à 6 mois	<1%	<1%
Incidence de décès ou de perte du greffon, de rejet d'allogreffe ou d'arrêt prématuré de l'étude à 12 mois dans la population mITT.	NR	NR
Patients survivants à 12 mois	98,8	99,4
Greffons survivants à 12 mois	100	100

NR : Non renseigné

### 7.1.2 Etude LCP-TACRO 3002

Etude LCP-TACRO 3002 (Budde et al <sup>4</sup> , 2014)		
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'ENVARUSUS une fois par jour versus PROGRAF en 2 prises par jour, pour la prévention du rejet aigu de greffe chez des patients adultes transplantés rénaux incidents pour le traitement par tacrolimus traités 12 mois et suivis pendant 12 mois additionnels. Démontrer la non infériorité d'ENVARUSUS en comprimés comparativement à PROGRAF gélules.	
<b>Méthode</b>	Etude Phase III, multicentrique, prospective en double aveugle, double placebo, randomisée en 2 groupes parallèles, sur 12 mois avec une phase d'extension en aveugle de 12 mois.	
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hommes et femmes âgés de 18 à 70 ans.</li> <li>Présence de greffe rénale primaire ou secondaire provenant d'un donneur décédé ou vivant avec un HLA non identique.</li> <li>Cross-match négatif et un groupe sanguin compatible (A, B, AB ou O).</li> </ul>	
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Présence d'autres organes greffés (solides ou moelle osseuse).</li> <li>Patients ayant pris ou avec une administration prévue de sirolimus, évérolimus, azathioprine, ou ciclosporine dans les 3 mois avant l'inclusion.</li> <li>Patients ayant un taux d'anticorps (ex: anti-HLA) &gt;30% au screening.</li> <li>Patients ayant perdu un greffon dans l'année avant la transplantation. secondaire à un rejet aigu ou à une néphropathie de Brennan-Krohn.</li> </ul>	
<b>Groupes de traitement</b>	<b>ENVARUSUS</b>	.1 prise/jour
	<b>PROGRAF</b>	2 prise/jour
	Après une dose initiale de 0,17mg/kg/J, la dose a été adaptée afin de maintenir un taux plasmatique résiduel dans les zones thérapeutiques prédéfinies de 6 à 11 ng/ml pendant les 30 premiers jours et 4 à 11 ng/ml pour le reste de l'étude	
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>Les patients ont été randomisés dans un ratio 1:1 à l'aide d'un système interactif automatisé. La randomisation a été stratifiée sur le centre et l'origine ethnique du patient.</p> <p>L'administration de la première dose des traitements à l'étude devait être effectuée soit le matin succédant la transplantation soit dans les 48 heures. Les patients ne remplissant pas ce critère n'ont pas été randomisés.</p> <p>L'étude comprenait une phase de screening de 28 jours, une phase de traitement de 12 mois et une phase d'extension de 12 mois.</p>	
<b>Traitements associés</b>	Tous les patients ont reçu du mycophénolate de mofétil, des corticostéroïdes et du basiliximab.	

<sup>4</sup>Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus (LCPT) Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplants: One-Year Results of Phase III, Double-Blind, Randomized Trial. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(12):2796-806.

<b>Critère de jugement principal</b>	Le critère d'évaluation principal de l'étude a été l'incidence d'échec au traitement à 12 mois défini par un critère composite comprenant décès, perte du greffon, BPAR (rejet aigu prouvé par biopsie, Banff Grade $\geq 1$ ) ou perte de vue du patient.
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Composants du critère principal</li> <li>• Estimations de Kaplan-Meier du délai de survenue de l'échec au traitement.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	La marge de non-infériorité choisie a été de 10% pour le critère de jugement principal d'échec au traitement. Sur la base d'un taux d'échec attendu de 15% avec PROGRAF, il a été estimé qu'un minimum de 270 patients serait nécessaire afin de démontrer la non-infériorité d'ENVARUSUS avec un intervalle de confiance au 95% (méthode de Newcombe-Wilson) et une puissance de 90%.
<b>Analyse statistique</b>	<p>L'ensemble des analyses d'efficacité et de tolérance ont été effectuées dans la population ITT incluant tous les patients dans le groupe dans lequel ils ont été randomisés quel que soit leur devenir dans l'étude.</p> <p>L'ensemble des intervalles de confiance ont été calculés par le biais de la méthode de Newcombe-Wilson.</p> <p>Le test exact de Fisher avec un seuil de significativité à 5% a été utilisé pour évaluer la significativité statistique des différences entre les groupes.</p>

## Résultats

### *Déroulement effectif de l'étude*

Au total, 601 patients ont été recrutés dans l'étude et 543 (268 dans le groupe ENVARUSUS et 275 dans le groupe PROGRAF) ont été finalement randomisés. Parmi les patients randomisés, 517/543 patients (95,2%) sont arrivés jusqu'au terme de l'étude, 256/268 patients (95,5%) dans le groupe ENVARUSUS et 261/275 (94,9%) dans le groupe PROGRAF.

### *Données à l'inclusion*

L'étude a inclus une majorité d'hommes (65,4%) et la population incluse était majoritairement de race blanche (76,8%) avec un âge médian de 48 ans. Au total, 8,1% des patients avaient au moins 65 ans et 4,6 % des patients étaient noirs ou afro-américains.

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables dans les deux groupes de traitement, excepté une proportion plus importante de patients noirs ou afro-américains dans le groupe PROGRAF (5,5% vs 3,7%).

### *Observance au traitement*

Non évaluée

### *Déviations au protocole*

Au total, des déviations majeures au protocole ont été constatées pour 21 patients (3,9%) dont 10 dans le groupe ENVARUSUS (3,7%) et 11 du groupe PROGRAF (4,0%).

### *Résultats du critère de jugement principal*

La non-infériorité entre les deux groupes en termes du critère composite d'échec au traitement a été considérée comme démontrée dans la population mITT (Différence des risques -1.35 [-7,94 ; 5,27]), la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes étant inférieure à 9,0%.

Événement	ENVARUSUS (n=268)	PROGRAF (n=275)	Différence [IC95%]*
<b>Composite d'échec au traitement à 12 mois (population ITT)</b>	<b>49 (18,3)</b>	<b>54 (19,6)</b>	<b>-1.35 [-7,94 ; 5,27] %</b>
Mortalité toutes causes	8 (3,0)	8 (2,9)	0,08 [-3,02 ; 3,21] %
Perte du greffon	9 (3,4)	11 (4,0)	-0,64 [-4,05 ; 2,75] %
BPAR <sup>†</sup>	35 (13,1)	37 (13,5)	-0,39 [-6,14 ; 5,38] %
Perdu de vue	4 (1,5)	5 (1,8)	-0,33 [-2,86 ; 2,18] %

\*Les intervalles de confiance ont été calculés en utilisant la méthode de Newcombe-Wilson. La marge de non-infériorité pour le critère de jugement principal (composite) a été fixée à 10%.

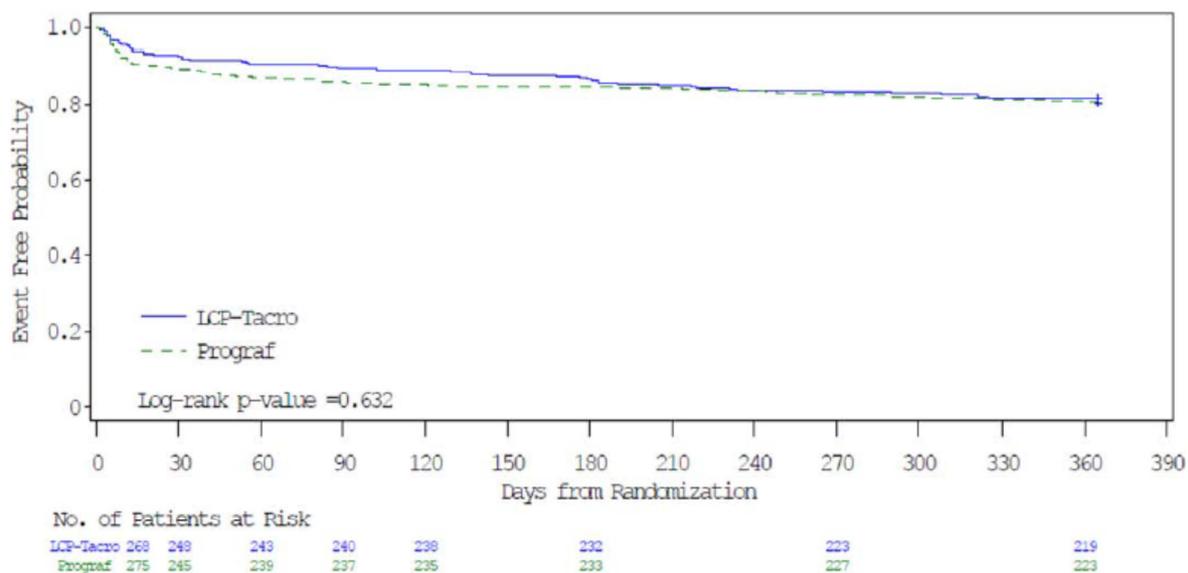
†BPAR= Rejet aigu prouvé par biopsie

Résultats des critères de jugement secondaires

Incidence à 12 mois sur le délai de survenue d'échec au traitement.

L'analyse de Kaplan-Meier signale une efficacité comparable au long des 12 mois de la période d'étude.

**Figure 11-1 Time to Treatment Failure – Kaplan-Meier Analysis (ITT Set)**



## 07.2 Tolérance

### 7.2.1 Données issues des études cliniques

Lors de son développement clinique, le profil de tolérance d'ENVARSUS a été concordant avec ce qui a été observé pour les autres spécialités à base de tacrolimus.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez > 10 % des patients) ont été : tremblements, anomalies de la fonction rénale, hyperglycémies, diabète sucré, hyperkaliémie, infections, hypertension et insomnies.

#### 7.2.1.1 Etude 3001

Cette étude a montré une incidence plus importante d'événements indésirables (EI) imputables au traitement avec ENVARSUS par rapport à PROGRAF.

A noter que les taux de décès et d'EI graves ont été plus élevés dans le groupe ayant reçu ENVARSUS que dans le groupe PROGRAF, sachant que le nombre d'EI graves imputables au traitement était semblable entre les deux groupes.

Bien que le taux de sorties d'essai ait été plus élevé dans le groupe ENVARSUS que dans le groupe PROGRAF ces différences paraissent être dues notamment à l'incidence d'EI non imputables au traitement (tableau ci-dessous).

	ENVARSUS n=162 (%)	PROGRAF n=162 (%)	Total n=324 (%)
Nombre de patients présentant un EI	135 (83,3)	133 (82,1)	268 (82,7)
Nombre de patients présentant un EI imputable au traitement	35 (21,6)	21 (13,0)	56 (17,2)
Nombre de patients présentant un EI imputable au traitement entraînant son arrêt	3 (1,8)	0	3 (0,9)
Nombre de patients présentant un EI grave	36 (22,2)	26 (16,0)	62 (19,1)
Nombre de patients présentant un EI grave imputable au traitement	4 (2,5)	4 (2,5)	8 (2,5)
Nombre de patients présentant un EI ayant entraîné le décès	2 (1,2)	0	2 (0,6)

Quant aux événements d'intérêt particulier, aucune différence n'a été observée dans l'incidence des infections opportunistes dans les 12 mois entre ENVARSUS et PROGRAF (5,6% et 6,2% respectivement) ou dans l'incidence de toute affection maline entre ENVARSUS et PROGRAF (4,9% et 5,6% respectivement).

Au total, les raisons de sortie de l'étude ont été les suivantes :

	ENVARSUS n=163 (%)	PROGRAF n=163 (%)
Evénement indésirable	10 (6,1)	3 (1,8)
Souhait du patient	7 (4,3)	3 (1,8)
Décès	2 (1,2)	0
Souhait du médecin	2 (1,2)	0
Ecart au protocole	0	2 (1,2)
Perdu de vue	0	1 (0,6)
<b>TOTAL</b>	<b>21 (12,9)</b>	<b>9 (5,5)</b>

### 7.2.1.2 Etude 3002

Cette étude a montré une incidence plus importante d'EI imputables au traitement avec ENVARSUS par rapport à PROGRAF. L'incidence des EI graves a été plus élevée avec PROGRAF par rapport à ENVARSUS mais l'imputabilité de ces événements n'a pas été fournie. L'incidence d'EI entraînant l'arrêt du traitement a été semblable entre les groupes.

	ENVARSUS n=268 (%)	PROGRAF n=275 (%)	Total N=533
Nombre de patients présentant un EI	260 (97,0)	269 (97,8)	529 (98,1)
Nombre de patients présentant un EI imputable au traitement	145 (54,1)	126 (45,8)	271 (50,8)
Nombre de patients présentant un EI entraînant l'arrêt du traitement	33 (12,3)	34 (12,4)	271 (12,5)
Nombre de patients présentant un EI grave	143 (53,4)	162 (58,9)	305 (57,2)
Nombre de patients présentant un EI grave imputable au traitement	ND	ND	ND
Nombre de patients présentant un EI imputable ayant entraîné le décès	0	3 (1)	3 (0,5)

ND= Non disponible

Au total, les raisons de sortie de l'étude ont été les suivantes :

	ENVARSUS n=268 (%)	PROGRAF n=275 (%)
Événement indésirable	1 (0,4)	2 (0,7)
Souhait du patient	3 (1,1)	2 (0,7)
Décès	8 (3,0)	8 (2,9)
Perdu de vue	0	2 (0,7)
<b>TOTAL</b>	<b>12 (4,5)</b>	<b>14 (5,1)</b>

## 07.3 Résumé & discussion

Les données de l'évaluation d'ENVARSUS reposent sur les essais randomisés de non-infériorité 3001 (ouverte) et 3002 (en double aveugle) comparant cette spécialité avec le traitement standard PROGRAF dans le cadre d'une transplantation rénale. Les deux études avaient comme critère principal de jugement l'échec au traitement à 12 mois (décès, perte du greffon, rejet aigu prouvé par biopsie Grade Banff  $\geq 1$  (BPAR) ou perte de vue du patient).

Sur ce critère, ENVARSUS a été non-inférieur à PROGRAF chez des patients transplantés rénaux, d'une part lorsqu'ils sont stabilisés sous PROGRAF et puis changés pour ENVARSUS (étude 3001), différence des risques = 0% IC95% [-4,21 ; 4,21%] dans la population mITT, et d'autre part lorsqu'il s'agit du traitement initial (étude 3002), différence des risques = -1.35 % IC95% [-7,94% ; 5,27%] dans la population ITT.

En termes de tolérance, une incidence plus importante d'événements indésirables (EI) imputables au traitement et de sorties prématurées d'essai avec ENVARSUS par rapport à PROGRAF ont été observées au cours de l'étude 3001, sachant que le nombre d'EI graves imputables au traitement était similaire entre les deux groupes.

Au cours de l'étude 3002, une incidence plus importante d'EI imputables au traitement avec ENVARSUS par rapport à PROGRAF a été observée. En revanche, l'incidence des EIG a été plus élevée avec PROGRAF qu'avec ENVARSUS mais l'imputabilité de ces événements n'a pas été renseignée. Enfin, l'incidence d'EI entraînant l'arrêt du traitement a été similaire entre les groupes.

Les différences de tolérance entre ENVARSUS et PROGRAF au cours de l'étude 3001 doivent être interprétées avec prudence, en tenant compte du fait qu'il s'agit d'une étude ouverte. En effet, l'étude 3002 qui elle était effectuée en double aveugle, n'a pas mis en évidence des différences cliniquement significatives entre les deux spécialités.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>1,5,6</sup>

---

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 se résument à quatre classes thérapeutiques :

- Les corticoïdes ;
- Les anticalcineurines : ciclosporine et, de préférence, tacrolimus.
- Les inhibiteurs de mTOR : sirolimus et évérolimus<sup>7</sup>.
- Les antimétaboliques : azathioprine, mycophénolate mofétil et acide mycophénolique<sup>8</sup>.

La phase d'entretien de l'immunosuppression associe le plus souvent une, deux ou trois médicaments immunosuppresseurs. 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.

### ► Place d'ENVARSUS dans la stratégie thérapeutique

ENVARSUS est une alternative thérapeutique lorsque l'utilisation d'une spécialité à base de tacrolimus est indiquée.

D'après le RCP, des erreurs médicamenteuses, dont la substitution par inadvertance, involontaire ou non supervisée de formulations de tacrolimus à libération immédiate ou prolongée, ont été observées avec le tacrolimus. Ces erreurs ont provoqué des effets indésirables graves, parmi lesquels le rejet du greffon, ou d'autres effets indésirables qui pourraient être la conséquence d'une exposition insuffisante ou excessive au tacrolimus. Les patients doivent être maintenus sous une même formulation de tacrolimus en respectant 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.

---

<sup>5</sup>T. Kälblea, M. Lucanb, G. Nicitac, R. Sellsd, F.J. Burgos Revillae and M. Wieself. Eau Guidelines on Renal Transplantation. European Urology, January 2014

<sup>6</sup>Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW. 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.

<sup>7</sup> Ces traitements n'ont pas l'AMM pour le traitement de la greffe hépatique

<sup>8</sup> Seulement le mycophénolate mofétil a l'AMM en allogreffe hépatique

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

- Les spécialités à base de tacrolimus associées aux greffes d'organes sont administrées dans des situations cliniques présentant un caractère de gravité.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables dans le cadre d'une association est important.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans la prévention du rejet de greffe ou de seconde intention dans son traitement.
- Les alternatives thérapeutiques à base de tacrolimus sont nombreuses.

**En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par ENVARUSUS est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un 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 dans l'indication de l'AMM.**

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

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ENVARUSUS n'apporte pas d'amélioration du service Médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de tacrolimus.

## 010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ▸ Conditionnements

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