

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**MODIGRAF** (tacrolimus en granulés pour suspension buvable),
immunosuppresseur**Progrès thérapeutique mineur
dans la prévention et le traitement du rejet de greffe chez l'enfant****L'essentiel**

- ▶ MODIGRAF granulés pour suspension buvable est une nouvelle forme galénique de tacrolimus, indiqué chez l'enfant et l'adulte dans la prévention du rejet du greffon rénal, hépatique ou cardiaque et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à d'autres immunosuppresseurs.
- ▶ Cette nouvelle forme galénique peut permettre une adaptation posologique plus précise, susceptible d'avoir des conséquences cliniques, en particulier chez l'enfant.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement immunosuppresseur optimal combine différents types d'immunosuppresseurs afin d'en diminuer les doses respectives et d'en limiter les effets indésirables sans perdre en efficacité. L'association de choix est un anticalcineurine (tacrolimus, ciclosporine) + mycophénolate mofétil, même si l'association anticalcineurine + azathioprine reste utilisée.
- L'immunosuppression préventive comprend en général une trithérapie associant :
 - inhibiteur de la calcineurine : tacrolimus ou ciclosporine,
 - mycophénolate mofétil ou azathioprine,
 - corticoïdes à doses décroissantes (puis arrêt quand cela est possible).
- L'immunosuppression préventive comprend en général une trithérapie associant :
- En cas de survenue d'un épisode de rejet, on procède à une augmentation des doses de corticoïdes et on associe parfois des anticorps monoclonaux ou polyclonaux anti-lymphocytaires.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

MODIGRAF granulés pour suspension buvable représente une alternative aux autres traitements utilisés chez l'enfant et l'adulte dans ces indications. Du fait de sa galénique, qui permet une adaptation thérapeutique plus précise, les patients susceptibles de tirer plus particulièrement bénéfice de ce médicament sont les enfants et les adultes co-traités par des inhibiteurs du métabolisme du tacrolimus (par exemple par des antifongiques triazolés ou des inhibiteurs de protéase).

Données cliniques

- En transplantation hépatique, dans une étude réalisée chez 181 enfants de moins de 16 ans, le tacrolimus granulés associé aux corticoïdes a été plus efficace que la ciclosporine microémulsion associée à l'azathioprine et aux corticoïdes dans la prévention des rejets aigus prouvés par biopsie : 55,5 % de patients sans rejet aigu à 12 mois *versus* 40,2 % ($p = 0,029$).
- Le profil de tolérance a été similaire dans les deux groupes, la fièvre et l'hypertension artérielle étant les effets indésirables les plus fréquents. Les infections à EBV ont été plus fréquentes dans le groupe tacrolimus.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MODIGRAF est important.
- Chez l'enfant, la forme galénique en granulés de MODIGRAF permet une administration posologique plus précise qui est susceptible d'avoir des conséquences cliniques, apportant une amélioration du service médical rendu mineure** (ASMR IV), dans la stratégie thérapeutique de prévention du rejet du greffon et de traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.
- Chez l'adulte, cette forme de tacrolimus en granulés n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

