



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

09 mai 2007

**PROGRAF 0,5 mg, gélule**  
**B/50 (CIP : 358 958 8)**

**PROGRAF 1 mg, gélule**  
**B/50 (CIP : 358 957 1)**

**PROGRAF 5 mg, gélule**  
**B/50 (CIP : 358 757 2)**

**PROGRAF 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**  
**B/10 ampoules en verre de 1 ml (CIP : 558 874 2)**

**Laboratoires ASTELLAS PHARMA SAS**

Tacrolimus

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

Date des AMM :

PROGRAF 0,5 mg, gélule : 24 février 1998

PROGRAF 1 mg, gélule : 21 août 1995

PROGRAF 5 mg, gélule : 21 août 1995

PROGRAF 5 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion : 21 août 1995

Rectificatif de l'extension d'indication : 07 juillet 2006 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : prévention du rejet après transplantation cardiaque ; élargissement de l'indication du traitement du rejet cortico-résistant aux formes résistantes aux traitements immunosuppresseurs.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Tacrolimus.

## 1.2. Indication

- 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.

## 1.3. Posologie

Recommandations posologiques - Transplantation cardiaque

### Prévention du rejet du greffon - Adultes

PROGRAF peut être utilisé en association à un traitement d'induction par des anticorps (permettant une administration retardée de PROGRAF) ou sans traitement d'induction par des anticorps chez des patients cliniquement stables.

Après traitement d'induction par des anticorps, le traitement par PROGRAF par voie orale débutera à la dose de 0,075 mg/kg/jour, administrée en deux 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 en perfusion continue pendant 24 heures.

Une autre stratégie thérapeutique a été publiée dans laquelle le tacrolimus par voie orale était administré dans les 12 heures suivant la transplantation. Cette approche était réservée aux patients ne présentant pas de dysfonctionnement d'organes (par exemple, insuffisance rénale). Dans ce cas, une dose orale initiale de tacrolimus comprise entre 2 et 4 mg par jour était administrée en association au mycophénolate mofétil et aux corticoïdes, ou en association au sirolimus et aux corticoïdes.

### Prévention du rejet du greffon - Enfants

PROGRAF a été utilisé avec et sans induction par anticorps chez l'enfant transplanté cardiaque.

Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction par anticorps, si Prograf est administré initialement par voie intraveineuse, la dose initiale recommandée est de 0,03-0,05 mg/kg/jour en perfusion continue pendant 24 heures, afin d'atteindre des concentrations résiduelles sur sang total 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 traitement d'induction par des anticorps, si PROGRAF est administré initialement par voie orale, la dose initiale recommandée est de 0,10-0,30 mg/kg/jour, administrée en deux 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 de PROGRAF 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 la posologie.

### Traitement du rejet - Adultes et enfants

L'augmentation de la posologie de PROGRAF, l'administration de doses supplémentaires de corticoïdes et l'introduction de cures brèves d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ont été utilisées pour traiter les épisodes de rejet.

Chez l'adulte, en cas de substitution par PROGRAF, une dose orale initiale de 0,15 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir). Chez l'enfant, en cas de substitution par PROGRAF, une dose orale initiale de 0,20-0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises séparées (par exemple le matin et le soir).  
*Pour plus d'informations, se référer au RCP.*

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

L ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS  
L04 IMMUNOSUPPRESSEURS  
L04A IMMUNOSUPPRESSEURS  
L04AA IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS  
L04AA05 Tacrolimus

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

SANDIMMUN (ciclosporine)  
NEORAL (ciclosporine micro-émulsion)

SANDIMMUN (ciclosporine) , NEORAL (ciclosporine micro-émulsion) : « Prévention du rejet du greffon. Traitement du rejet, chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (pour éviter les risques associés à une immunodépression trop forte). »

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les médicaments utilisés dans la prévention du rejet du greffon après transplantation cardiaque :

IMUREL (azathioprine) : « Transplantation d'organes : Prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. »

CELLCEPT (micophénolate mofétil) : « CellCept est indiqué, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. »

CERTICAN (évérolimus) : « Certican est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. Certican doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes. »

Corticoïdes à fortes doses

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données fournies par la firme portent sur l'utilisation du PROGRAF en transplantation cardiaque chez l'adulte et chez l'enfant.

#### **Prévention du rejet du greffon Adultes et enfants**

Chez l'adulte :

##### Etudes de phase II :

- Une étude pilote (FG-506-05-01) qui avait pour but d'obtenir des données préliminaires sur l'efficacité et la tolérance de tacrolimus vs ciclosporine ainsi que d'étudier les doses optimales de tacrolimus en transplantation cardiaque.
- Deux études de recherche de dose (FG-506-05-03 et FG-506-05-04).

Ces études de phase II ne sont pas prises en compte par la Commission de la Transparence.

Etudes de phase III : l'étude pivot (FG-506-05-02)<sup>1</sup> ayant comparé l'efficacité du tacrolimus à celle de la ciclosporine micronisée, en tant que traitements associés à l'azathioprine, aux corticoïdes et à un traitement d'induction, chez des patients candidats à une transplantation cardiaque.

Etudes de phase IV, une étude américaine (US 20-01-003)<sup>2</sup> ayant comparé à un an l'efficacité du tacrolimus à celle de la ciclosporine micronisée, en association au mycophénolate mofétil chez des patients adultes transplantés cardiaques.

Chez l'enfant: A l'appui de sa demande, la firme a déposé plusieurs publications. Huit études rétrospectives portent sur l'utilisation du tacrolimus dans la transplantation cardiaque chez l'enfant. La majorité des études a impliqué un nombre compris entre 10 et 127 enfants. Trois études prospectives<sup>3,4,5</sup> ont été également fournies.

Le rapport clinique de l'étude Hrc/Hrc1, étude préliminaire américaine a été présenté au CHMP en vue de l'extension d'indication du tacrolimus à la prévention du rejet de greffe cardiaque (1989-1992) avec des témoins historiques sous ciclosporine (1982-1989).

Seules les 2 études prospectives seront développées dans cet avis.

#### **Traitement du rejet - Adultes et enfants**

L'efficacité du tacrolimus dans le traitement du rejet de greffe a été évaluée dans les situations d'échec à la ciclosporine. La firme a fourni les études soumises au CHMP en mars 2005 dans le cadre du processus d'harmonisation.

<sup>1</sup> Grimm M et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients – A large European trial. *Am J Transplant* 2006 ; 6 (6) : 1387-97

<sup>2</sup> Kobashigawa JA et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant* 2006 ; 6(6) : 1377-86

<sup>3</sup> Pollock-Barziv SM et al. Randomized clinical trial of tacrolimus vs cyclosporine-based immunosuppression in pediatric heart transplantation: Preliminary results at 15-month follow-up. *J Heart Lung Transplant* 2005 ; 24(2) : 190-4

<sup>4</sup> Herzberg GZ et al. The effects of HLA mismatching and immunosuppressive therapy on early rejection - outcome in paediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998 ; 17(12) :1195-200

<sup>5</sup> West LJ et al. ABO-incompatible heart transplantation in infants. *N Engl J Med* 2001 ; 344(11) : 793-800

<i>Etudes analysées</i>	<i>Nombre de patients « switchés » au tacrolimus pour rejet</i>
Etude FG-506-05-02	14 patients
Rapport FG95-506-10 <sup>6</sup>	38 patients (24 adultes et 14 enfants)
Etude 93-0-003 <sup>7</sup>	12 patients
Rapport FG94-506-09 <sup>8</sup> (Rapport sur tacrolimus en compassionnel en Angleterre)	10 patients

### 3.1. Efficacité

#### Prévention du rejet du greffon Adultes

##### Etude FG-506-05-02 :

Etude ouverte, randomisée en groupes parallèles, ayant comparé le tacrolimus (Tac) à la ciclosporine micronisée (CyA) dans 2 groupes de 157 patients ayant tous bénéficié d'une induction par anticorps antilymphocytaires et traités par corticothérapie et azathioprine (Aza).

- durée de l'étude : 18 mois.
- principaux critères d'inclusion : Patients âgés de 18 à 65 ans nécessitant une transplantation cardiaque (*de novo*).
- principaux critères de non inclusion :
  - antécédents d'affection maligne
  - infection systémique
  - résistance vasculaire pulmonaire supérieure à 4 unités Wood.
- Schéma d'administration : tous les patients ont reçu un traitement d'induction (anticorps polyclonaux ou monoclonaux) dans les 24 premières heures de la transplantation pendant une durée de 3 à 7 jours maximum. Le traitement oral par Tac (0.075 mg/kg/j) ou CyA (4-6 mg/kg/j) a été débuté dans les 5 à 10 jours ayant suivi la transplantation, une fois la motricité gastrique et la fonction rénale rétablies, avec un chevauchement de 1 à 2 jours avec le traitement d'induction. La voie IV n'était utilisée qu'en cas d'impossibilité de recourir à la voie orale.
- critère principal d'efficacité: incidence à 6 mois du premier rejet aigu prouvé par biopsie (RABP)  $\geq$  1B (selon la classification de référence ISHLT<sup>9</sup>). La lecture des biopsies endomyocardiques a été réalisée localement au sein de chaque centre, et en deuxième lecture, de manière centralisée et en aveugle par 2 experts indépendants.

##### N.B. :

Classification des rejets selon l' ISHLT(2000):

**Grade 1B** (léger) : Infiltration diffuse mais limitée, sans nécrose

**Grade 3A** (modéré) : Infiltrats multifocaux agressifs et/ou nécrose des myocytes

<sup>6</sup> Report Number FG95-506-10 - Updated "rescue" experience in adult and paediatric heart transplant recipients treated with FK506 at the University of Pittsburgh - Wolfgang Meyer ? August 16, 1995 – Document interne

<sup>7</sup> Mentzer RM et al. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. *Transplantation* 1998 ; 65(1) : 109-113

<sup>8</sup> Report Number FG-94-506-09 - Tacrolimus (FK506) rescue therapy in heart transplant recipients failing conventional therapy. *Fujisawa GmbH*, 16 March 1994

<sup>9</sup> Stewart S et al. Part 1: Endomyocardial biopsies for heart and heart-lung transplant recipients based on International Society for Heart Lung Transplantation ISHLT) grading system. In : Atlas of biopsy pathology for heart and lung transplantation (1<sup>st</sup> edition), page 1-53 (Arnold Publishers 2000)

- Critères de tolérance : survie du greffon et du patient, incidence globale des événements indésirables, données de tolérance clinique et biologique avec attention particulière portée aux troubles néphrologiques et du métabolisme glucido-lipidique et de la tension artérielle.

#### Résultats :

L'analyse principale a été effectuée à 6 mois sur la population ITT soit 314 patients (157 dans chaque groupe).

Huit patients (5,1 %) du groupe Tac ont dû passer dans le groupe CyA (1 fois en raison d'un rejet, 6 pour mauvaise tolérance et 1 par décision du médecin), alors que 16 (10,2 %) patients du groupe CyA ont dû passer dans le groupe Tac (14 en raison d'un rejet, 2 pour mauvaise tolérance). Cette différence (5,1% vs 10,2%) est significative ( $p < 0,001$ )

La thérapie d'induction, le traitement par corticoïdes et azathioprine ont été comparables dans les 2 groupes (schéma d'administration, durée..).

#### Efficacité :

Lecture locale des biopsies : 93/150 (62.0%) des patients du groupe Tac et 120/148 (68.9%) des patients du groupe CyA ont eu un épisode de rejet aigu de grade  $\geq 1B$ , confirmé par lecture de biopsie localement dans les 6 premiers mois post-transplantation ( $p = 0.327$ , Cochran-Mantel-Haenszel test stratifié sur l'âge du donneur et sur le centre).

Lecture centralisée des biopsies : 81/150 (54.0%) des patients dans le groupe Tac et 97/146 (66.4%) des patients du groupe CyA ont eu un épisode de rejet aigu de grade  $\geq 1B$ , confirmé par lecture centralisée des biopsies dans les 6 premiers mois post-transplantation ( $p = 0.029$ , Cochran-Mantel-Haenszel test stratifié sur l'âge du donneur et sur le centre).

#### Tolérance :

Les événements indésirables à 18 mois, ont été :

- une hypertension artérielle post-transplantation (Tac : 55.6% vs CyA : 73.2%,  $p = 0.009$ ),
- une hyperlipidémie (Tac : 24.8% vs CyA : 41.9%,  $p = 0.004$ ),
- un diabète : sur la base des événements indésirables rapportées par les investigateurs (Tac : 20.3% vs CyA : 10.5%,  $p = 0.038$ ). Sur la base de deux glycémies à jeun  $\geq 126$  mg/dl (critères ADA/WHO), il n'a pas été trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes (sur l'ensemble de l'étude, 32,8% vs 26,3% ; à partir du 7<sup>ème</sup> mois, 7,6% vs 6,7%)

#### Etude US 20-01-003 :

Cette étude américaine de phase IV, ouverte et randomisée, a comparé 3 groupes parallèles :

- tacrolimus oral en association au mycophénolate mofétil (CELLCEPT) et aux corticostéroïdes (CS) : Tac/MMF
- ciclosporine micronisée orale (NEORAL) en association au MMF et aux corticostéroïdes : CyA/MMF,
- tacrolimus oral en association au sirolimus (RAPAMUNE) et aux corticostéroïdes : Tac/SIR. Cette association n'est pas validée dans les AMM respectives des deux produits en transplantation cardiaque.

L'objectif principal était de tester sur la population en ITT, l'efficacité de l'association Tac/MMF vs CyA/MMF en termes de survie patient/greffon, rejet aigu prouvé par biopsie (RABP)  $\geq 3A$ , et RABP  $\geq 3A$  avec répercussions hémodynamiques.

Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient : patients âgés de 18 ans minimum, atteints de maladie cardiaque ayant nécessité une première transplantation cardiaque.

Un effectif de 343 patients randomisés a été étudié pendant 1 an : 113 étaient traités par Tac/MMF, 117 par CyA/MMF et 113 par Tac/SIR.

Les critères principaux d'efficacité (évalués à 6 et 12 mois):

- survie du greffon et du patient à 1 an,
- incidence des rejets aigus prouvés par biopsie (RABP)  $\geq$  3A,
- incidence des RABP  $\geq$  3A associés à des répercussions hémodynamiques.

Les critères de tolérance ont porté sur les effets indésirables connus des deux produits : la tolérance rénale, l'hypertension artérielle, le bilan lipidique, le diabète, les infections bactériennes, virales ou fongiques graves.

#### Résultats :

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les groupes Tac/MMF et CyA/MMF pour les 3 paramètres d'efficacité.

L'association Tac/MMF s'est caractérisée par un meilleur profil de tolérance rénale et lipidique. A 1 an, la créatininémie a été significativement inférieure (1,38 mg/dl) dans le groupe Tac/MMF à celle du groupe CyA/MMF (1,52 mg/dl,  $p = 0,046$ ).

Il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes Tac/MMF et CyA/MMF pour l'incidence des diabètes de novo, ni sur l'incidence des autres événements indésirables. Dans le groupe Tac, moins de patients ont présenté une hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie.

#### Prévention du rejet du greffon Enfants

Pollock-Barziv et al.<sup>3</sup> : étude prospective comparative, randomisée ouverte, réalisée chez 26 enfants transplantés cardiaques, suivis entre 2000 et 2002 à l'hôpital universitaire de Toronto. Ces enfants ont reçu soit du tacrolimus ( $n = 14$ , âge moyen : 4.2 ans) soit de la ciclosporine micro-émulsion ( $n = 12$ , âge moyen : 5.8 ans), associé dans les deux groupes à un traitement d'induction, de l'azathioprine et des corticoïdes.

Les données recueillies suggèrent une efficacité comparable des 2 traitements en termes de survie du patient, rejet de greffe à 15 mois de suivi, incidence et sévérité de rejet aigu ainsi que d'intervalle d'apparition d'épisode de rejet.

Herzberg et al.<sup>4</sup> : étude prospective ayant comparé les effets de l'incompatibilité HLA donneur/receveur sur le rejet du greffon en fonction des traitements utilisés (ciclosporine ou tacrolimus) chez 38 enfants. L'étude a montré que l'incompatibilité HLA-A et HLA-B n'a pas d'influence sur la fréquence des rejets, quel que soit le traitement. En revanche, la présence de deux incompatibilités HLA-DR a augmenté le risque de rejet sévère chez les enfants traités par ciclosporine par rapport aux enfants traités par tacrolimus ( $p=0.01$ ).

West et al.<sup>5</sup> : cette étude n'a pas été prise en compte, puisqu'il s'agit d'une évaluation de la faisabilité de la greffe cardiaque en ABO incompatible chez des enfants. Les résultats ont été comparés à ceux d'enfants ayant eu une greffe cardiaque ABO compatible.

#### Traitement du rejet - Adultes et enfants

##### Etude FG-506-05-02 :

Dans cette étude prospective, certains patients ont reçu au cours de l'étude l'anticalcineurine de l'autre groupe. Huit patients (5,1 %) du groupe Tac ont dû passer dans le groupe CyA (1 fois en raison d'un rejet, 6 pour toxicité et 1 par décision du médecin), alors que 16 (10,2 %) patients du groupe CyA ont dû passer dans le groupe Tac (14 en raison d'un rejet, 2 pour mauvaise tolérance). Cette différence (5,1% vs 10,2% est significative)

Sur les 14 patients passés du groupe CyA au groupe Tac pour rejet, 12 étaient toujours sous Tac + CS + AZA ou MMF à 18 mois post-transplantation (2 étant décédés : 1 ischémie myocardique et 1 insuffisance rénale aiguë).

#### **Etude 93-0-003<sup>10</sup> :**

Cette étude a évalué de façon prospective l'efficacité du tacrolimus chez 16 patients transplantés cardiaques pour lequel le tacrolimus a remplacé la ciclosporine en raison d'un rejet aigu récidivant (n = 12), d'un rejet humoral (n = 1), et d'effets indésirables graves (n = 3).

Sur les 16 patients passés au tacrolimus, 3 n'ont pas présenté de rejet aigu prouvé à la biopsie au cours du suivi, 6 patients n'ont pas eu de rejet ou 1 seul épisode de rejet, 2 patients ont eu 2 épisodes de rejet et 4 patients plus de 2 rejets chacun.

Du fait du caractère rétrospectif du recueil de données de l'étude FG95-506-10<sup>6</sup>, celui-ci ne sera pas développé dans cet avis, de même que l'étude FG94-506-09<sup>8</sup>.

Le rapport de l'étude FG94-506-09, présente les données collectées sur 10 patients ayant reçu du tacrolimus en ATU (avant sa commercialisation en 1994) en traitement de rejet. Cette étude n'est pas développée du fait du nombre limité de patients et surtout de la disparité des traitements de rejet utilisés avant le passage au tacrolimus pour chaque patient : corticoïdes, anticorps anti-CD3, anticorps polyclonaux (immunoglobulines antilymphocytaires).

### **3.2. Conclusion**

#### **Prévention du rejet du greffon Adultes et enfants**

Dans les études fournies, PROGRAF est utilisé chez des patients transplantés cardiaques, en association à d'autres médicaments immunosuppresseurs. Le comparateur est l'autre inhibiteur disponible de la calcineurine, la ciclosporine. Les doses utilisées dans les études sont celles prévues par l'AMM.

Le critère principal utilisé a été la survenue d'épisodes de rejets diagnostiqués par la biopsie endomyocardique (RABP)  $\geq$  1B à 6 mois de traitement.

Une différence a été constatée entre les 2 groupes de traitement (Tac et CyA) en faveur du tacrolimus, par rapport à la ciclosporine (après induction par anticorps antilymphocytaires et traités par corticothérapie et azathioprine), quand la lecture des biopsies a été réalisée de façon centralisée et en aveugle.

Dans l'étude américaine, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes Tac /MMF et CyA/MMF pour la survie du greffon et du patient à 1 an, l'incidence des rejets aigus prouvés par biopsie (RABP)  $\geq$  3A et, l'incidence des RABP  $\geq$  3A associés à des répercussions hémodynamiques.

En transplantation cardiaque chez l'enfant, les études ont été essentiellement rétrospectives, ouvertes portant sur des effectifs très limités. Les groupes témoins étaient historiques, constitués d'enfants transplantés cardiaques traités par ciclosporine. Ces études ne permettent pas tirer des conclusions claires sur l'efficacité relative des deux types de traitement.

#### **Traitement du rejet - Adultes et enfants**

Les études fournies ont analysé le taux de conversion de l'un des deux immunosuppresseurs vers l'autre, notamment pour rejet. La raison des conversions vers PROGRAF était essentiellement un rejet réfractaire alors que dans l'autre sens, les conversions ont été réalisées essentiellement pour effets indésirables du PROGRAF. En termes de tolérance, il a été observé un meilleur profil pour le tacrolimus que pour la ciclosporine.

---

<sup>10</sup> Mentzer RM et al. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. *Transplantation* 1998 ; 65(1) : 109-113

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. 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 dans le cadre d'une association est important

Ces spécialités sont des traitements de première (prévention du rejet) ou de deuxième intention après échec des autres traitements.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Intérêt en termes de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par le rejet de greffe (après transplantation cardiaque) est faible.

L'amélioration de la prévention et du traitement du rejet de greffe constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorités du GTNDO).

Compte tenu de la prise en charge préventive actuelle du rejet de greffe, d'une meilleure tolérance cardiaque par rapport à la ciclosporine et de l'amélioration probable de l'observance, un impact faible est attendu en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité dans l'indication prévention du rejet de greffe cardiaque.

Par ailleurs, l'utilisation de PROGRAF faisant déjà partie de la prise en charge curative actuelle du rejet de greffe (allogreffe d'organes), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité dans l'indication traitement du rejet de greffe.

La spécialité PROGRAF devrait donc apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié

En conséquence, compte tenu de la prise en charge thérapeutique actuelle du rejet de greffe, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité PROGRAF. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités est important

### 4.2. Amélioration du service médical rendu :

Dans cette nouvelle indication et situation thérapeutique, les spécialités PROGRAF apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), en termes d'efficacité et de tolérance, par rapport à la ciclosporine.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

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.

Les immunosuppresseurs pivots que sont les anticalcineurines (ICNs) (tacrolimus et ciclosporine) sont les premiers à faire l'objet de ces associations. Initialement, l'azathioprine (molécule antiproliférative) était une thérapie adjuvante utilisée avant que ne soit disponible sur le marché le mycophénolate mofétil (MMF). L'association ICN + MMF est à ce jour l'association optimale de choix même si, dans une moindre mesure, l'azathioprine reste aussi utilisée.

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

Il n'y pas de consensus thérapeutique pour le traitement préventif et curatif du rejet de greffe cardiaque. 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...).

L'immunosuppression préventive comprend en général une trithérapie associant :

- un inhibiteur de la calcineurine (PROGRAF ou NEORAL),
- un anti-prolifératif (CELLCEPT ou IMUREL),
- des corticoïdes à dose décroissante (puis arrêt quand cela est possible).

L'administration d'une induction (quadrithérapie) dépend des centres.

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.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de PROGRAF dans la nouvelle indication est représentée par les patients bénéficiant d'une greffe cardiaque.

Selon les données de l'Agence de la Biomédecine<sup>11</sup>, 339 greffes cardiaques ont été réalisées en 2005 dont 13 en pédiatrie.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les extensions d'indication et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

---

<sup>11</sup> Agence de la Biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Rapport d'activité de l'Établissement Français des greffes. Année 2005 Accessible sur le site : [http://www.efg.sante.fr/fr/doc/rapp\\_synt2005.pdf](http://www.efg.sante.fr/fr/doc/rapp_synt2005.pdf). Accédé le 10 octobre 2006