

AVIS DE LA COMMISSION

4 septembre 2002

**PROGRAF 0,5 mg (B/50) - 1 mg (B/50) - 5 mg (B/50) gélule**

**Laboratoires FUJISAWA Sarl**

tacrolimus

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois

Date de l'AMM

Dosage 0,5 mg : 24 février 1998 - rectificatifs 22 juillet 1999 - 20 septembre 2001

Dosage 1 mg : 21 août 1995 - rectificatifs 9 mai 1997- 22 juillet 1999 -  
20 septembre 2001

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale (suite à la levée de la réserve hospitalière)

Spécialités inscrites sur la liste des Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

AVIS 2

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

tacrolimus

## 1.2. Originalité

Suite à la levée de la réserve hospitalière, la firme sollicite le remboursement aux assurés sociaux.

## 1.3. Indications

Prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation rénale et hépatique.

Traitement du rejet rebelle cortico-résistant après transplantation d'organes.

## 1.4. Posologie

### *Généralités*

Les recommandations posologiques initiales sont données à titre indicatif. En pratique, la posologie doit être adaptée individuellement à l'aide des dosages sanguins réalisés régulièrement par une méthode appropriée.

Le tacrolimus est en règle générale administré en association avec d'autres immunosuppresseurs (corticoïdes avec ou sans azathioprine) en période initiale postopératoire. La dose de Prograf administrée peut varier en fonction du protocole immunosuppresseur choisi (double association, triple association ou traitement séquentiel).

### **Posologie initiale**

#### 1. Prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation rénale

Adultes et enfants :

Une dose de 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises quotidiennes en débutant le traitement environ 24 heures après la transplantation.

Une dose de 0,20 mg/kg/jour sera administrée en deux prises quotidiennes aux patients recevant un traitement d'induction par anticorps antilymphocytaires. Une dose pré-opératoire de 0,15 mg/kg a été utilisée chez l'enfant mais n'a pas fait l'objet d'études contrôlées et ne peut pas être recommandée.

#### 2. Prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation hépatique

Adultes :

Une dose comprise entre 0,10 et 0,20 mg/kg/jour sera administrée en deux prises quotidiennes en débutant le traitement environ 12 heures après la transplantation.

Enfants :

Les doses nécessaires sont souvent plus élevées chez l'enfant : jusqu'à 0,30mg/kg/jour en deux prises quotidiennes.

### 3. Traitement du rejet rebelle cortico-résistant après transplantation d'organes.

En cas de substitution de la ciclosporine par le tacrolimus, la première dose de tacrolimus doit être administrée au moins 12 à 24 heures après la dernière dose de ciclosporine, voire plus en cas de concentrations élevées de ciclosporine.

#### Adultes et enfants :

Une dose initiale comprise entre 0,10 et 0,30 mg/kg/jour sera administrée en deux prises quotidiennes.

#### **Traitement d'entretien**

Les posologies de PROGRAF doivent être ajustées pour obtenir une concentration sanguine résiduelle de tacrolimus qui ne doit pas dépasser 20 ng/ml en début de traitement (2-3 mois) puis 15 ng/ml.

Les doses nécessaires pour obtenir les concentrations sanguines cibles sont souvent plus importantes chez l'enfant (sauf en cas d'insuffisance hépatique) que chez l'adulte (1,5 à 2 fois plus importantes).

Les posologies de PROGRAF sont généralement réduites lors du traitement d'entretien.

De plus, il est possible de réduire, voire de supprimer, les doses de corticoïdes ou d'azathioprine lors d'administration concomitante avec le tacrolimus.

L'amélioration de l'état du patient après la transplantation peut modifier la pharmacocinétique de PROGRAF et nécessiter une adaptation des posologies.

L'adaptation posologique doit être basée sur l'évaluation clinique de signes de rejet et de la tolérance chez chaque patient.

En cas d'apparition de signes de rejet, le traitement immunosuppresseur doit être modifié. Des doses supplémentaires de corticoïdes, l'augmentation des doses de PROGRAF, l'introduction de cures brèves d'anticorps antilymphocytaires peuvent être envisagées. Les doses de PROGRAF doivent être réduites en cas d'apparition de signes de toxicité.

## **2. MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC**

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs  
04 : Immunosuppresseurs  
A : Immunosuppresseurs  
A : Immunosuppresseurs sélectifs  
05 : tacrolimus

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison (Rappel des spécialités utilisées dans les associations)

### Traitement préventif d'induction ( 2 à 3 spécialités associées)

SANDIMMUN (ciclosporine)  
NEORAL (ciclosporine microémulsion)  
IMUREL (azathioprine)  
CELLCEPT (micophénolate mofétil)  
Corticoides fortes doses

Avec éventuellement un traitement d'induction :

Sérums antilymphocytaires  
ZENAPAX (daclizumab)  
SIMULECT (basiliximab)

### Traitement préventif d'entretien ( 2 à 3 spécialités associées)

SANDIMMUN (ciclosporine)  
NEORAL (ciclosporine microémulsion)  
IMUREL (azathioprine)  
CELLCEPT (micophénolate mofétil)  
Corticoides fortes doses

### Traitement curatif (en association)

SANDIMMUN (ciclosporine)  
NEORAL (ciclosporine microémulsion)  
Corticoides fortes doses

**SANDIMMUN formes orales - NEORAL formes orales – IMUREL forme orale : spécialités remboursables au taux de 100%.**

### 2.2.2 Evaluation concurrentielle

. Médicaments de comparaison :

- le premier en nombre de journées de traitement :  
NEORAL
- le plus économique en coût de traitement journalier : non pertinent dans le cadre de spécialités systématiquement associées.
- les derniers inscrits :  
NEORAL solution buvable et capsules molles SANDIMMUN solution buvable et capsules molles

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (2001)Journal Officiel

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Dans le cadre de l'actualisation du dossier clinique, des études récentes ont été versées au dossier.

Ces études comparent l'efficacité et la tolérance du tacrolimus (PROGRAF) et de la ciclosporine micro-émulsion (NEORAL)

##### 3.1.1 Transplantation hépatique chez l'adulte

- 2 études comparatives en traitement préventif (bithérapie) :

1<sup>ère</sup> étude :

traitement : 2 groupes

- tacrolimus (PROGRAF) + corticoïdes (N=310)
- ciclosporine micro-émulsion NEORAL + corticoïdes (N=305)

critère de jugement : rejet aigu à 3 mois

2<sup>ème</sup> étude :

traitement : 2 groupes

- tacrolimus (PROGRAF) + corticoïdes (N=211)
- ciclosporine micro-émulsion NEORAL + corticoïdes (N=214)

critère de jugement : composite (inefficacité du traitement + décès + retransplantation) à 6 mois

Résultats des bithérapies

ETUDE	Critère	tacrolimus	ciclosporine microémulsion
1	Rejet aigu à 3 mois	(N=310) 36,1%	(N =305) 40%
2	Critère composite à 6 mois	(N=211) 17% (S)	(N =214) 28 %

Résultats :

- Dans la 1<sup>ère</sup> étude : l'incidence des rejets aigus à 3 mois n'est pas différente entre les 2 groupes
- Dans la 2<sup>ème</sup> étude : supériorité du tacrolimus versus ciclosporine microémulsion sur le critère composite et moins de rejet chronique à 6 mois (critère secondaire)

## -2 études comparatives en traitement préventif (trithérapie)

1<sup>ère</sup> étude :

traitement : 2 groupes

- tacrolimus (PROGRAF) + micophénolate mofétil + corticoï des (N =49)
- ciclosporine micro-émulsion (NEORAL) + micophénolate mofétil + corticoï des (N =50)

critère de jugement : rejet aigu à 6 mois

2<sup>ème</sup> étude :

traitement : 3 groupes

- tacrolimus (PROGRAF) + micophénolate mofétil + corticoï des (N =40)
- tacrolimus (PROGRAF) + corticoï des (N =40)
- ciclosporine micro-émulsion (NEORAL) + micophénolate mofétil + corticoï des (N =40)

critère de jugement : rejet aigu à 18 mois

### Résultats des trithérapies

ETUDE	Critère	tacrolimus	ciclosporine microémulsion
1	Rejet aigu à 6 mois	(N=49) 16%	(N =50) 22,4%
2	Rejet aigu à 18 mois	(N=40) 50% (S)	(N=40) 82,5 %

Résultats :

- Dans la 1<sup>ère</sup> étude : l'incidence des rejets aigus à 6 mois n'est pas différente entre les 2 groupes
- Dans la 2<sup>ème</sup> étude : supériorité du tacrolimus versus ciclosporine microémulsion sur l'incidence des rejets aigus et sur la survie des greffons (critère secondaire) à 18 mois en moyenne.

En transplantation hépatique chez l'adulte, l'efficacité du tacrolimus (PROGRAF) est du même ordre ou supérieure à la ciclosporine microémulsion (Néoral).

### 3.1.2 Transplantation hépatique chez l'enfant

Une étude prospective randomisée a comparé, chez 181 enfants âgés de moins de 16 ans, tacrolimus et ciclosporine-microémulsion en transplantation hépatique. Les données montrent que le tacrolimus a une meilleure efficacité immunologique que la ciclosporine micro-émulsion en association à d'autres immunosuppresseurs.

### 3.1.3 Transplantation rénale chez l'adulte

#### TRAITEMENT PREVENTIF

Etude 1: 2 groupes (avec bithérapie)

- tacrolimus (PROGRAF) + corticoïdes (N =90)
  - ciclosporine micro-émulsion (NEORAL) + corticoïdes (N =89)
- critères de jugement : rejet aigu 6 mois et survie du greffon à 3 ans

Etude 2 : 2 groupes (avec bithérapie)

- tacrolimus (PROGRAF) + corticoïdes (N =286)
  - ciclosporine micro-émulsion (NEORAL) + corticoïdes (N =271)
- critère de jugement : rejet aigu à 6 mois

Etude 3 : 2 groupes (induction puis bithérapie)

- tacrolimus (PROGRAF) + traitement induction + corticoïdes (N 199)
- tacrolimus (PROGRAF) + corticoïdes (N =188)
- ciclosporine micro-émulsion (NEORAL) + traitement d'induction + corticoïdes (N =190)

critère de jugement : rejet aigu à 6 mois

ETUDE	Critère	tacrolimus	ciclosporine microémulsion
Etude 1	Rejet aigu à 6 mois	(N=90) 23% (S)	(N =89) 42%
	Survie du greffon à 3 ans	88 % (S)	76 %
Etude 2	Rejet aigu à 6 mois	(N=286) 19,6% (S)	(N=271) 37,3%
Etude 3	Rejet aigu à 6 mois	(N=199) 15,1% (NS)	(N=190) 21,2%

Résultats :

- Dans les études 1, 2 : supériorité du tacrolimus pour la prévention des rejets aigus, même en cas de traitement d'induction.
- Dans l'étude 1 : supériorité du tacrolimus pour la survie du greffon à 3 ans.

Etude 4 : étude prospective randomisée compare en traitement préventif:

- tacrolimus + micophénolate mofétil,
- tacrolimus + azathioprine,
- ciclosporine microémulsion + micophénolate mofétil

avec la même dose de corticoïdes dans les trois groupes.

Résultats : pas de différence entre les 3 groupes dans l'incidence des rejets aigus après la transplantation.

La survie à 3 ans des patients, ayant eu un retard initial à la reprise du greffon, est supérieure dans le groupe tacrolimus à celle du groupe ciclosporine microémulsion.

#### TRAITEMENT CURATIF

Dans une étude récente, les malades ont été randomisés après la survenue d'un premier rejet sous ciclosporine-microémulsion, avec « un bras conversion au tacrolimus (N=61) et un bras sans conversion (N=58) ».

Le rejet aigu est contrôlé chez 93% des patients dans le groupe tacrolimus et chez 64% des patients dans le groupe sans conversion.

### 3.2 Effets indésirables

Les études récentes confirment que le tacrolimus a un profil d'effets indésirables proche de celui de la ciclosporine, sous forme Sandimmun ou Néoral.

Par rapport à la ciclosporine micro-émulsion (Neoral) :

- une néphrotoxicité comparable
- une incidence de diabète similaire
- absence d'hirsutisme et d'hypertrophie gingivale
- incidence moindre de l'hypertension artérielle
- incidence moindre de l'hypercholestérolémie
- pourcentage plus élevé de diarrhée et de tremblement

### **3.3 Conclusion**

Par rapport à la ciclosporine micro-émulsion (Néoral) :

tacrolimus (PROGRAF) a, selon les études, une efficacité immunosuppressive comparable ou supérieure en terme d'incidence des rejets aigus et des rejets corticorésistants.

Dans les études où son efficacité est supérieure, tacrolimus (PROGRAF) n'a pas entraîné une augmentation des effets indésirables.

Son avantage démontré en terme de moindre incidence d'effets indésirables (hypertension artérielle et hypercholestérolémie) est important en particulier en transplantation rénale et cardiaque.

## **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 présentant 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 médicaments de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

### **4.1 Amélioration du service médical rendu**

Les études complémentaires versées au dossier clinique confirment en terme d'efficacité et de tolérance que tacrolimus (PROGRAF) représente une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) par rapport à la ciclosporine (SANDIMMUN) et à la ciclosporine micro-émulsion (NEORAL).

### **4.2. Place dans la stratégie thérapeutique**

tacrolimus (Prograf) peut être l'inhibiteur de calcineurine de première intention en transplantation rénale et hépatique.

Dans le cadre de la prévention du rejet aigu, les protocoles avec un traitement d'induction puis une association d'inhibiteurs de la calcineurine et de micophénolate mofétil ont contribué à diminuer l'incidence des rejets aigus, des rejets corticorésistants et des rejets réfractaires.

Chez les patients ayant un rejet sous tacrolimus, en première intention de fortes doses de corticoïdes peuvent être administrées suivies éventuellement d'un traitement par anticorps antilymphocytaires.

Chez les patients avec un rejet sous ciclosporine micro-émulsion, le tacrolimus peut se substituer à la ciclosporine micro-émulsion

#### **4.3. Population cible**

Selon l'Etablissement Français des Greffes, 3325 transplantations d'organes ont été réalisées en 2001, dont 2 022 transplantations rénales et 803 transplantations hépatiques.

Le rejet corticorésistant concernerait environ 10% à 20% des transplantations d'organes, soit entre 330 et 660 patients chaque année.

La prévention du rejet du greffon au décours de la transplantation rénale et hépatique est un traitement à vie et concerne chaque année respectivement environ 2 000 et 800 patients.

#### **4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

4.4.1 Conditionnement : compte tenu des conditions de prescription, il serait souhaitable de disposer d'un conditionnement de 30 gélules au lieu de 50 gélules.

4.4.2 Taux de remboursement : 100 %