



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

25 juin 2008

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 7 mai 2003 (JO du 29 juin 2003)

**PROGRAF 0,5 mg, gélule**  
**Boîte de 50 (CIP : 358 958-8)**

**PROGRAF 1 mg, gélule**  
**Boîte de 50 (CIP : 358 957-1)**

**PROGRAF 5 mg, gélule**  
**Boîte de 50 (CIP : 358 757-2)**

**Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS**

Tacrolimus

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

Code ATC : L04AA05

Date des AMM :

PROGRAF 0,5 mg : 24 février 1998

PROGRAF 1 mg et 5 mg : 21 août 1995

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

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.

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données de l'EPPM-IMS, le nombre de prescriptions de PROGRAF en cumul mobile annuel à février 2008 est de 3 000 prescriptions, en ville. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications de l'AMM : la transplantation rénale<sup>[1],[2],[3],[4]</sup> et la transplantation hépatique<sup>[5],[6],[7],[8]</sup>. Les études présentées sont comparatives, randomisées en ouvert.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de la transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>[9],[10]</sup>. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

---

<sup>1</sup> Etude FG-506-02-21 : étude THOMAS, publiée dans Vanrenterghem Y et al. Minimization of Immunosuppressive Therapy After Renal Transplantation: Results of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant* 2005 ; 5(1): 87-95

<sup>2</sup> Etude FG-506-02-37 : étude ATLAS, publiée dans Vitko S et al. Two Corticosteroid-Free Regimens-Tacrolimus Monotherapy after Basiliximab Administration and Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil-in Comparison with a Standard Triple Regimen in Renal Transplantation: Results of the Atlas Study. *Transplantation* 2005 ;80(12): 1734-1741

<sup>3</sup> Etude FG-506-02-34 : étude CARMEN, publiée dans Rostaing L et al. Corticosteroid-Free Immunosuppression with Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Daclizumab Induction in Renal Transplantation. *Transplantation* 2005 ; 79(7): 807-814

<sup>4</sup> Etude FG-506-02-39 : étude TERRA, publiée dans Vitko S et al. Tacrolimus Combined with Two Different Dosages of Sirolimus in Kidney Transplantation: Results of a Multicenter Study. *Am J Transplant* 2006 ; 6(3): 531-538

<sup>5</sup> Etude FG-506-01-26 : étude MASTER , publiée dans Boillot O et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: A large randomized clinical study. *Liver Transplantation* 2005;11(1): 61-67

<sup>6</sup> Etude TMC publiée dans O'Grady, J.G et al. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360(9340): 1119-1125 et dans O'Grady, J.G et al. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (tmc) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *American Journal of Transplantation* 2007; 7(1): 137-141

<sup>7</sup> Etude FG-506-01-25 publiée dans O'Grady, J.G et al. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (tmc) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *American Journal of Transplantation* 2007; 7(1): 137-141

<sup>8</sup> Etude FHI-10-95-006 publiée dans Martin P et al. Impact of Tacrolimus Versus Ciclosporine in Hepatitis C Virus-infected Liver Transplant Recipients on Recurrent Hepatitis: A Prospective, Randomized Trial. *Liver Transplantation* 2004; 10(10): 1258-1262

<sup>9</sup> Halloran P.F. *Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation* ; New England Journal of Medicine 2004 ; 351 ;2715-29

<sup>10</sup> Lebranchu Y. et al. Transplantation d'organes Aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux. *Rev Prat.* 2004 ; 54 : 2295-2304

## ANNEXE

### DESCRIPTION DES ETUDES PRESENTEES DANS LE DOSSIER

- Etude FG-506-02-21 : étude THOMAS : étude randomisée en ouvert ayant pour objectif de comparer les bénéfices et les risques d'arrêt des corticoïdes ou du mycophenolate mofetil (MMF), après 3 mois de trithérapie standard (tacrolimus/MMF/corticoïdes) consécutive à une greffe rénale. Les 3 groupes ont été : tacrolimus/MMF/corticoïdes pendant 6 mois ; tacrolimus/MMF/corticoïdes pendant 3 mois puis tacrolimus /MMF pendant 3 mois ; tacrolimus/MMF/corticoïdes pendant 3 mois puis tacrolimus /corticoïdes pendant 3 mois. Le critère principal d'évaluation a été la variation de la cholestérolémie entre le 3ème mois (date d'arrêt des corticoïdes) et le 6<sup>ème</sup> mois.
- Etude FG-506-02-37 : étude ATLAS : étude randomisée en ouvert ayant comparé une trithérapie standard (tacrolimus/MMF/corticoïdes) à 2 autres régimes immunosuppresseurs sans corticoïdes : tacrolimus/MMF et basiliximab/tacrolimus. Le critère de jugement principal d'efficacité a été l'incidence et le délai du 1<sup>er</sup> rejet aigu de greffon prouvé par biopsie.
- Etude FG-506-02-34 : étude CARMEN : étude randomisée, qui a étudié si un traitement sans corticoïde associant tacrolimus et MMF, avec induction par daclizumab, permettait une immunosuppression suffisante après transplantation rénale par rapport à une trithérapie standard associant tacrolimus/MMF/corticoïdes. Le critère de jugement principal d'efficacité a été l'incidence et le délai du 1<sup>er</sup> rejet aigu de greffon prouvé par biopsie.
- Etude FG-506-02-39 : étude TERRA : comparaison tacrolimus/rapamune *versus* prograf/cellcept. Etude randomisée comparant l'association tacrolimus / sirolimus à 2 doses différentes ( 0,5 et 2 mg) à l'association tacrolimus / MMF ; le critère de jugement principal a été l'incidence et le délai des RABP (rejet aigu prouvé par biopsie) à 6 mois.
- Etude FG-506-01-26 : étude MASTER : comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement par tacrolimus en monothérapie après une induction par daclizumab (tacrolimus/daclizumab) par rapport à un traitement par tacrolimus et corticoïdes (tacrolimus/corticoïdes) sans traitement d'induction, pendant les 3 mois suivant la transplantation hépatique. Le critère principal d'évaluation a été l'incidence et le délai du premier RABP
- Etude TMC : comparaison de l'efficacité de PROGRAF à NEORAL. Le critère principal était un critère composite, défini par l'incidence de l'événement : décès, ou re-transplantation ou échec au traitement pour raisons immunologiques.
- Etude FG-506-01-25 : évaluation de l'impact d'une corticothérapie limitée *versus* corticothérapie standard sur la récurrence de l'hépatite C après transplantation hépatique pour cirrhose post-hépatitique C chez des patients traités par tacrolimus.
- Etude FHI-10-95-006 : évaluation du nombre et de la sévérité des récurrences d'hépatite C à 1 an après transplantation hépatique pour cirrhose post-hépatitique C, sous PROGRAF *versus* NEORAL. Le critère principal d'évaluation a été la récurrence histologique.