



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

3 septembre 2008

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

**CELLCEPT 1 g/5 ml, poudre pour suspension buvable**  
**1 flacon (CIP : 359 529-3)**

**CELLCEPT 250 mg, gélule**  
**Boîte de 100 (CIP : 359 525-8)**

**CELLCEPT 500 mg, comprimé**  
**Boîte de 50 (CIP : 359 527-0)**

**Laboratoires ROCHE**

mycophénolate mofétil

Code ATC : L04AA06

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois

Date de l'AMM : 14 février 1996

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

Indications Thérapeutiques :

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.

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données de l'EPPM-IMS, le nombre de prescriptions de CELLCEPT en cumul mobile annuel à février 2008 est de 11 000 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]</sup>, la transplantation hépatique<sup>[3]</sup> et la transplantation cardiaque<sup>[4]</sup>.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été notifiés sous CELLCEPT. Les cas de LEMP survenus ont été majoritairement rapportés chez des patients traités en association avec un autre immunosuppresseur. L'Afssaps a précisé que ces événements n'étaient pas de nature à remettre en question le rapport bénéfice/risque<sup>[5]</sup>.

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>[6],[7],[8]</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 ne sont pas adaptés aux conditions de prescription en ville.

Taux de remboursement : 100%

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

---

<sup>1</sup> Etude REFERENCE (M55018) : voir annexe

<sup>2</sup> Etude ELITE –Symphonie : voir annexe

<sup>3</sup> Etude ELITE RESPECT : voir annexe

<sup>4</sup> Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh a et al. Three-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine in Cardiac Transplant Recipients. The Journal of Heart and Lung Transplantation. Etude FG-506-02-34

<sup>5</sup> Afssaps : Lettre aux prescripteurs 28 Mai 2008 <http://afssaps.sante.fr/htm/10/illtrpsc/lp080503.htm>

<sup>6</sup> Halloran P.F. *Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation* ; *New England Journal of Medicine* 2004 ; 351 ;2715-29

<sup>7</sup> HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles Novembre 2007 [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_629812/suivi-ambulatoire-de-ladulte-transplante-renal-au-dela-de-3-mois-apres-transplantation](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_629812/suivi-ambulatoire-de-ladulte-transplante-renal-au-dela-de-3-mois-apres-transplantation)

<sup>8</sup> Conseil Canadien pour le don et la transplantation (CCDT). Evaluation et gestion du risque immunologique lié à la transplantation : un forum du consensus du CCDT 2005 <http://www.ccdt.ca/francais/publications/resultat-final-pdfs/Risque-Immunologique.pdf>

ANNEXE  
DESCRIPTION DES ETUDES PRESENTEES DANS LE DOSSIER

- Etude REFERENCE (M55018) : étude de phase IIIb, ouverte, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'introduction de CELLCEPT associé à la réduction de la moitié de la posologie de ciclosporine sur la fonction rénale, chez les transplantés rénaux. Le critère principal de jugement a été l'évolution de la fonction rénale entre la 9<sup>ème</sup> et la 96<sup>ème</sup> semaine (fin de la phase II de l'essai) estimé par la pente de la créatinine sérique. A l'inclusion, l'inverse de la créatinine sérique était de 0,0054  $\mu\text{mol/l}$  en moyenne ( $\pm 0,0009$ ) dans le groupe CELLCEPT et de 0,0056  $\mu\text{mol/l}$  en moyenne ( $\pm 0,0009$ ) dans le groupe ciclosporine. Au cours de la Phase II, les valeurs de ce paramètre ont augmenté dans le groupe CELLCEPT, passant de 0,0060 en moyenne ( $\pm 0,0011$ ) à M3, à 0,0063 ( $\pm 0,0012$ ) à M12, et à 0,0067 ( $\pm 0,0016$ ) à la fin de la phase II (alors que dans le Groupe ciclosporine ce paramètre restait stable avec même une tendance à la baisse au cours de cette phase II, passant de 0,0057 en moyenne ( $\pm 0,0009$ ) à M3 à 0,0054 ( $\pm 0,0014$ ) à M12, puis à 0,0057 ( $\pm 0,0014$ ) à la fin de la phase II.
- Etude ELITE–Symphonie : étude randomisée, ouverte comparant 4 groupes de transplantés rénaux : 1/ ciclosporine dose standard+CELLCEPT+corticostéroïdes 2/ ciclosporine faible dose+CELLCEPT+corticostéroïdes 3/ tacrolimus faible dose+daclizumab pendant les 2 premiers mois post-transplantation+CELLCEPT+corticostéroïdes 4/ sirolimus faible dose+daclizumab pendant les 2 premiers mois post-transplantation+CELLCEPT+corticostéroïdes. Le critère principal de jugement a été la mesure du débit de filtration glomérulaire 12 mois post-transplantation. Le débit de filtration glomérulaire a été significativement différent entre les 4 groupes de traitement à 12 mois post-transplantation ( $p < 0,001$  pour l'ensemble des groupes de comparaison). Le débit de filtration glomérulaire a été significativement plus important dans le groupe tacrolimus faible dose ( $65,4 \pm 27,0$ ) *versus* le groupe ciclosporine à dose standard ( $57,1 \pm 25,1$  ;  $p < 0,001$ ), *versus* le groupe sirolimus faible dose ( $56,7 \pm 26,9$  ;  $p < 0,001$ ) et *versus* le groupe ciclosporine faible dose ( $59,4 \pm 25,1$  ;  $p = 0,001$ ).
- Etude ELITE RESPECT : étude randomisée de phase IIIb, prospective randomisée ouverte, comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance sur la fonction rénale de 3 schémas immunosuppresseurs chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique. La différence de clairance de la créatinine (entre l'inclusion et la 52<sup>e</sup> semaine) était de : -23,94 ml/min [IC à 95% : -28,78 ; -19,10] chez les patients du groupe dose standard de tacrolimus (groupe A) *versus* -20,95 ml/min [IC à 95% : -25,89 ; -16,01] chez les patients du groupe dose réduite de tacrolimus+MMF+corticostéroïdes (groupe B) *versus* -13,58 ml/min [IC à 95% : -17,91 ; -9,25] chez les patients du groupe dose réduite de tacrolimus+MMF+daclizumab+corticostéroïdes (groupe C). À la 52<sup>ème</sup> semaine, la variation de la clairance de la créatinine était significativement inférieure chez les patients du groupe C *versus* les patients du groupe A ( $p = 0,007$ ). La variation de la clairance de la créatinine chez les patients dans le groupe B était similaire à celle des patients du groupe A ( $p = 0,128$ ).