

AVIS DE LA COMMISSION

3 mars 1999

CELLCEPT 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
B/4 flacons - voie intraveineuse

Laboratoires PRODUITS ROCHE

mycophénolate mofétil

Date de l'AMM : 20 octobre 1998

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

mycophénolate mofétil (sous forme de chlorhydrate)

Originalité :

Il s'agit d'une nouvelle forme galénique de mycophénolate mofétil qui est actuellement exploité sous forme de gélules dosées à 250 mg et de comprimés dosés à 500 mg.

Propriétés pharmacodynamiques :

Le mycophénolate mofétil est l'ester 2-morpholinoéthylque de l'acide mycophénolique. L'acide mycophénolique est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse de novo des nucléotides guanosine. Etant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse de novo des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques "de suppléance", l'acide mycophénolique a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

Pharmacocinétique :

Aux concentrations cliniquement efficaces, l'acide mycophénolique est lié à 97 % à l'albumine plasmatique.

Après administration intraveineuse, le mycophénolate mofétil est rapidement et totalement transformé en son métabolite actif, l'acide mycophénolique. Le taux en pro-drogue, mycophénolate mofétil, peut être mesuré dans le sang au cours de la perfusion ; cependant après administration orale, ce taux est inférieur au seuil de détection (0,4 µg/ml).

Du fait du cycle entéro-hépatique, on observe en général 6-12 heures après l'administration des augmentations secondaires de la concentration plasmatique de l'acide mycophénolique. L'aire sous la courbe (AUC) de l'acide mycophénolique régresse de 40 % environ lorsque le mycophénolate mofétil est administré en même temps que la cholestyramine (4 g trois fois par jour), ce qui montre qu'il existe une importante recirculation liée au cycle entéro-hépatique.

Une quantité négligeable de produit est excrétée dans l'urine sous forme d'acide mycophénolique (< 1 % de la dose).

Immédiatement après la greffe (< 40 jours), l'AUC de l'acide mycophénolique et la C_{max} moyennes sont environ moitié moins importantes chez les transplantés rénaux que chez des volontaires sains ou des transplantés rénaux en situation stable. Les valeurs de l'AUC de l'acide mycophénolique obtenues après administration de 1 g deux fois par jour de CellCept 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion au débit de perfusion recommandé dans la phase immédiate post-transplantation sont comparables à celles observées après administration par voie orale.

Les paramètres pharmacocinétiques de CellCept chez le sujet âgé n'ont pas été totalement évalués.

Indications thérapeutiques :

CELLCEPT 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion 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.

Posologie et mode d'administration :

La mise en oeuvre et le suivi du traitement doivent être effectués par des médecins spécialistes ayant l'expérience des transplantations.

Attention : la solution pour perfusion de CELLCEPT ne doit jamais être administrée par injection intraveineuse rapide ou bolus intraveineux.

CELLCEPT 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion est une forme alternative aux formes orales de CELLCEPT (gélules et comprimés) qui peut être administrée pendant 14 jours au maximum. La dose initiale de CELLCEPT 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être administrée dans les 24 heures suivant la greffe. Après la reconstitution à une concentration de 6 mg/ml, CELLCEPT 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être administré par perfusion intraveineuse lente de 2 heures dans une veine périphérique ou centrale. L'administration orale devrait être commencée dès que les patients tolèrent un traitement oral.

La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1,0 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Bien que des doses orales journalières de 2 g et 3 g aient été utilisées lors des études cliniques en transplantation rénale, aucun avantage en terme d'efficacité n'a pu être mis en évidence pour la forte dose de 3 g. Chez les patients transplantés rénaux recevant une dose quotidienne de 2 g de CELLCEPT par voie orale, la tolérance a été globalement meilleure que chez les patients traités par une dose journalière de 3 g.

Utilisation chez l'enfant : l'innocuité et l'efficacité du produit utilisé en pédiatrie n'ont pas été établies. Les données de pharmacocinétique disponibles en pédiatrie sont très limitées chez les transplantés rénaux.

Utilisation chez les personnes âgées : les doses recommandées de 1g deux fois par jour chez les transplantés rénaux sont utilisables chez les patients âgés. Cette recommandation est basée sur les résultats des essais cliniques pivots ayant inclus un petit nombre de patients en greffe rénale. Le risque d'apparition d'effets secondaires est plus élevé chez ces patients que chez des patients plus jeunes.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère : chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère (débit de filtration glomérulaire $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de CELLCEPT deux fois par jour, en dehors de la période immédiatement postérieure à la greffe. Ces patients doivent en outre faire l'objet d'une surveillance attentive. Chez les patients présentant un retard à la reprise de fonction du greffon rénal, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique grave : aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les transplantés rénaux atteints de maladie hépatique parenchymateuse grave.

Autres conseils d'utilisation : en cas d'apparition d'une neutropénie (nombre absolu de neutrophiles $< 1,3 \times 10^3 / \mu\text{l}$), le médecin doit mettre en oeuvre les tests nécessaires au diagnostic étiologique et envisager l'interruption du traitement par CELLCEPT.

L'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Le rejet de greffe rénale n'entraîne aucune modification de la pharmacocinétique du MPA nécessitant une diminution de la dose ou une interruption du traitement.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

L : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
04 : Agents immunosuppresseurs
A : Agents immunosuppresseurs
A : Agents immunosuppresseurs sélectifs
06 : Mycophénolate mofétil

Classement dans la nomenclature ACP

L : Anticancéreux et immunosuppresseurs
C1 : Maladies et réactions immunologiques
P3 : Immunosuppresseurs

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Ces médicaments sont représentés par les immunosuppresseurs actuellement utilisés :

- Corticoïdes à fortes doses
- SANDIMMUN
- NEORAL
- CELLCEPT
- IMUREL
- PROGRAF
- ORTHOCLONE OKT3
- LYMPHOGLOBULINE
- THYMOGLOBULINE
- GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS
- SIMULECT

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

CELLCEPT 250 mg gélules et 500 mg comprimés

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Des études de pharmacocinétique ont été réalisées versus la forme orale de CELLCEPT. Ces études confirment la biodisponibilité élevée (94%) de la forme orale, il n'y a donc pas de différence majeure d'exposition de l'organisme à l'acide mycophénolique (métabolite actif) selon que CELLCEPT soit injecté par voie I.V. ou par voie orale.

Une étude comparative a été menée pour évaluer la tolérance des deux formes, injectable et orale, chez 153 receveurs d'allogreffe rénale.

Les principaux effets indésirables liés à l'administration de CELLCEPT en association à la ciclosporine et aux corticoïdes sont les suivants : diarrhées, leucopénie, infections généralisées et vomissements.

Comme les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, les patients traités par CELLCEPT (comme composante d'un tel traitement) sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Le risque semble plus lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression qu'à l'utilisation d'un immunosuppresseur en particulier.

Une immunosuppression excessive peut également augmenter la sensibilité aux infections, telles que les infections opportunistes ou les infections généralisées pouvant être létales.

Il est à noter que CELLCEPT I.V. ne peut être administré que pendant 14 jours au maximum.

Globalement, le profil des effets indésirables associés à l'administration de CELLCEPT I.V. est comparable à celui observé après administration de CELLCEPT oral.

Service médical rendu

L'ultime recours thérapeutique à une transplantation d'organe traduit la gravité des conditions dans lesquelles sont administrés les traitements associés aux greffes d'organes.

L'efficacité est démontrée. La tolérance est satisfaisante.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

La place de CELLCEPT injectable est importante dans la stratégie thérapeutique de la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

Stratégie thérapeutique recommandée

La stratégie thérapeutique préconisée en traitement prophylactique lors d'une transplantation rénale est le plus souvent l'administration d'une trithérapie avec ou sans traitement d'induction.

Les patients transplantés sont en dehors de la transplantation elle-même, exposés à des complications chirurgicales nécessitant le plus souvent des interventions sous anesthésie générale contre-indiquant ainsi l'utilisation du traitement par voie orale en péri-opératoire.

En conséquence cette forme injectable de CELLCEPT administrable dans les 24 heures suivant la greffe permet d'inclure, plus précocément dans les protocoles de prévention, l'administration de cet immunosuppresseur chez les patients présentant des troubles digestifs (intolérance alimentaire - vomissements répétés).

Par rapport à la forme orale, CELLCEPT I.V. est un complément de gamme justifié.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Conditionnement

Cette présentation injectable dosée à 500 mg par flacon est adaptée aux conditions de prescription.

17/11/99, 0 10/01/99 00/03

Avis de l'Unité de Transp

10 MARS 1999

lait

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Relevé d'avis du 3 mars 1999 relatif à CELLCEPT 500 mg

Page 20 en remplacement

Le Responsable de l'Unité
de la Transparence


Simone DERRIAND