

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

CELLCEPT 250 mg, gélules B/100
CELLCEPT 500 mg, comprimés B/50

Laboratoires ROCHE

mycophénolate mofétil

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois

Date de l'AMM : 14 février 1996

Rectificatifs :

- 17 août 1998 (extension à la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque).
- 9 novembre 2000 (extension à la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe hépatique)
- 16 juillet 2001 (extension à la prévention des rejets aigus d'organe chez les enfants et adolescents 2 ans – 18 ans) ayant bénéficié d'une allogreffe rénale)
- 25 avril 2002 (prescription initiale hospitalière de 6 mois)

Spécialités inscrites sur la liste des Collectivités

Motif de la demande :

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

- dans la prévention des rejets aigus d'organe chez les adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale
- dans l'extension de l'indication à la prévention des rejets aigus d'organe chez les enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque ou hépatique.

Inscription Collectivités dans l'extension de l'indication à la prévention des rejets aigus d'organe chez les enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque ou hépatique.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mycophénolate mofétil

1.2 Originalité

Extension de l'indication à la prévention des rejets aigus d'organe :

- chez les enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale
- chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque
- chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe hépatique.

1.2. Indications

Mycophénolate 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.

1.3. Posologie

La mise en œuvre et le suivi du traitement doivent être effectués par des médecins spécialistes des transplantations ayant les compétences correspondantes.

Utilisation en transplantation rénale

Adultes : par voie orale, le traitement par Cellcept doit être initié dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans)

mycophénolate (Cellcept) 250 mg, gélules :

La dose recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m² administrée par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). Cellcept gélules doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,25 m².

Lorsque la surface corporelle est comprise entre 1,25 et 1,5 m² la posologie est de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne de 1,5 g)

Lorsque la surface corporelle est supérieure à 1,5 m² la posologie est de 1g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g)

mycophénolate (CellCept) 500 mg comprimés

La dose recommandée de mycophénolate mofétil est de 600 mg/m² administrée par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour). CellCept comprimés doit être prescrit uniquement aux patients dont la surface corporelle est supérieure à 1,5 m² à la dose de 1 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g). Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus élevée que chez l'adulte.

Une réduction temporaire de la posologie ou une interruption de traitement peut s'avérer nécessaire et devra être mise en œuvre en tenant compte des facteurs cliniques notamment de la sévérité de la réaction.

Enfants (< 2 ans) : les données d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de moins de 2 ans sont limitées. Elles sont insuffisantes pour recommander une posologie et en conséquence l'utilisation n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Utilisation en transplantation cardiaque :

Adultes : par voie orale, le traitement par CellCept doit être initié dans les 5 jours suivant la greffe cardiaque. La dose recommandée chez les transplantés cardiaques est de 1,5 g deux fois par jour (dose quotidienne de 3 g).

Enfants : aucune donnée concernant la transplantation cardiaque n'est disponible en pédiatrie.

Utilisation en transplantation hépatique :

Adultes : CellCept pour perfusion doit être administré pendant les 4 premiers jours suivant la transplantation hépatique avec un relais du CellCept par voie orale dès qu'il peut être toléré. La dose recommandée chez les transplantés hépatiques est de 1,5 g deux fois par jour per os (dose quotidienne de 3 g).

Enfants : aucune donnée concernant la transplantation hépatique n'est disponible en pédiatrie.

Traitement pendant les épisodes de rejet : 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 ; une diminution de la dose ou une interruption du traitement n'est pas requise. Il n'y a pas d'argument justifiant l'ajustement de la dose de CellCept en cas de rejet de greffe cardiaque. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible en cas de rejet de greffe hépatique.

Personnes âgées (> 65 ans), Insuffisants rénaux et Insuffisants hépatiques sévères :
Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002

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

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

2.2.1 Médicaments de comparaison (Autres spécialités utilisées dans les associations)

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

SANDIMMUN (ciclosporine)
NEORAL (ciclosporine microémulsion)
IMUREL (azathioprine)
PROGRAF (tacrolimus) - (à l'exception de la greffe cardiaque)
Corticoïdes 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)
PROGRAF (tacrolimus) - (à l'exception de la greffe cardiaque)
Corticoïdes fortes doses

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité et effets indésirables

Des études récentes ont été versées au dossier :

- Etudes récentes dans la prévention du rejet de greffe rénale
- Etudes dans la prévention du rejet de greffe rénale pédiatrique
- Etudes dans la prévention du rejet de greffe cardiaque
- Etudes dans la prévention du rejet de greffe hépatique

3.1.1 Transplantation rénale chez l'adulte

- Analyse des 3 études du dossier initial
- Analyse rétrospective du registre américain de transplantation rénale

Etudes	Traitement	Critère principal	Résultats
Métaanalyse (N=1 493)	ciclosporine+ corticoïdes+ : - CellCept 2 g/j ou 3 g/j - azathioprine/ placebo	Incidence des échecs thérapeutiques (rejet aigu, perte du greffon, décès patient)	-diminution de l'incidence des échecs thérapeutiques à 6 mois dans les groupes CellCept (31% à 38%) versus groupes témoin (48% à 56%) -diminution de la perte du greffon à plus long terme (6,3% versus 2,6%) à 1 an
Analyse rétrospective (N=66 774)	ciclosporine ou tacrolimus +/- corticoïdes+ : - CellCept - azathiopr ine	Perte du greffon par néphropathie chronique à 4 ans post-greffe	-perte de greffon par néphropathie chronique chez des patients exempts de rejets aigus avec CellCept (14,4%) versus azathioprine (18,1%)

L'analyse rétrospective suggère une meilleure survie à moyen terme des patients et des greffons sous mycophénolate mofétil (Cellcept) (critère secondaire : amélioration du taux de survie à 4 ans des patients : 91,4% sous micophénolate mofétil – 89,8% sous azathioprine) , mais ces données doivent être confirmées.

Ces deux études montrent que les résultats observés sous mycophénolate mofétil (Cellcept) sont supérieurs en terme d'efficacité à ceux observés sous azathioprine (IMUREL) dans la prévention du rejet aigu en transplantation rénale adulte.

3.1.2 Transplantation rénale chez l'enfant

Critère principal : comparaison de l'efficacité et la tolérance chez l'enfant et l'adulte

Etude	Posologie	Résultats
Etude en ouvert N=100 (9 mois à 18 ans)	Traitement immunosuppresseur associé à CellCept:600mg/m ² deux fois par jour	Résultats à 6 mois : incidence des rejets aigus comparable à l'incidence retrouvée chez l'adulte Résultats à 1 an : taux de survie du patient et du greffon comparables aux taux observés chez l'adulte

Les résultats obtenus en terme d'efficacité sont comparables à ceux obtenus chez l'adulte.

3.1.3 Transplantation cardiaque

Etude 1

Critères de jugement :

- Incidence des rejets aigus à 6 mois
- Taux de survie du patient à 1 an

ETUDE 1	Posologie	Résultats (per protocole)
Etude randomisée contrôlée en double aveugle (N =578)	Ciclosporine +corticoïdes+ : -azathioprine (1,5-3 mg/kg/j) -CellCept(3 g/j)	-pas de différence de taux de rejet aigu à 6 mois -diminution des rejets prouvée par biopsie avec défaillance hémodynamique ou retransplantation ou décès avec CellCept (11,4%) versus azathioprine (17,3%) -amélioration en terme de survie avec Cellcept (93,8%) versus azathioprine (88,6%) à un an -amélioration en terme de survie avec Cellcept (88,1%) versus azathioprine (81,6%) à 3 ans

Etude 2

Critère de jugement : amélioration de la survie sous Cellcept à 3 ans

ETUDE 2	Traitement	Résultats
Etude rétrospective Registre américain (N=5 600)	azathioprine + ciclosporine (N=4942) ou CellCept + ciclosporine (N= 657)	-à un an, amélioration significative de la survie du patient sous CellCept (96%) versus l'azathioprine (93%) -à 3 ans, amélioration significative de la survie du patient sous CellCept (91%) versus azathioprine (86%)

Les 2 études sont en faveur d'une supériorité de mycophénolate mofétil (Cellcept) versus azathioprine (IMUREL) en transplantation cardiaque.

3.1.4 Transplantation hépatique

- Incidence des rejets aigus d'allogreffe prouvés par biopsie ou une perte de greffon dans les 6 mois post-greffe
- Perte de greffon au cours de la première année

Etude	Traitement	Résultats
Etude multicentrique randomisée en double aveugle (N=565)	Corticoïdes + ciclosporine + : -Cellcept ou -azathioprine	-réduction de l'incidence des rejets aigus à 6 mois sous Cellcept (38,5%) versus azathioprine (47,7%) -pas de différence en terme de survie du greffon à un an

Efficacité supérieure de mycophénolate mofétil (Cellcept) versus azathioprine dans la prévention des rejets aigus à 6 mois.

3.1.5 Impact de Cellcept sur la néphrotoxicité en transplantation rénale

2 études :

- Etude multicentrique (N=143)
- Etude prospective en ouvert (N=118)

ont analysé l'effet sur la fonction rénale de l'arrêt ou la diminution des doses de ciclosporine dans des traitements associés à Cellcept et corticoïdes.

ETUDES	Traitement	Critère principal	Résultats
Etude multicentrique, randomisée contrôlée (N=143)	Diminution de la dose de ciclosporine +Cellcept +corticoïdes	Impact sur la créatinémie de la diminution de dose de ciclosporine	Amélioration ou stabilisation : groupe Cellcept (58%) groupe ciclosporine (32%)
Etude rétrospective ouverte (N=118)	Diminution ou arrêt inhibiteurs de la calcineurine +Corticoïdes +Cellcept(2g/j)	Fonction rénale avant l'introduction de Cellcept et après une durée moyenne de 651 jours de suivi par analyse de la régression linéaire	Amélioration ou arrêt de la détérioration de la fonction rénale - ciclosporine (51,7%) - tacrolimus (59,3%)

Chez des malades sous inhibiteurs de la calcineurine et corticoïdes, l'adjonction de mycophénolate mofétil (Cellcept), lors de l'arrêt ou la diminution de doses des inhibiteurs de la calcineurine permet d'obtenir une amélioration ou une diminution de la dégradation de la fonction rénale.

Cependant on ne dispose pas de données à terme permettant d'évaluer l'amélioration sur l'incidence du rejet chronique.

3.2. Effets indésirables

Les principales réactions indésirables inattendues liées à l'administration de CellCept en association avec la ciclosporine et les corticoïdes sont : diarrhée, leucopénie, infections généralisées et vomissements.

Tumeurs malignes :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur comportant plusieurs produits en association, dont CellCept, sont exposés à un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées.

Infections opportunistes

Tous les patients transplantés présentent un risque majoré de développer des infections opportunistes, ce risque augmente avec la charge totale d'immunosuppression.

Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans) :

Dans une étude clinique conduite chez 92 patients âgés de 2 à 18 ans ayant reçu per os 600 mg/m² de mycophénolate mofétil deux fois par jour, le type et la fréquence des réactions indésirables ont été en général équivalents à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu 1 g de mycophénolate mofétil deux fois par jour, à l'exception des diarrhées, sepsis, leucopénie et anémie dont la fréquence a été supérieure dans l'étude pédiatrique.

3.3. Conclusion

Les études versées au dossier ont montré la supériorité de mycophénolate mofétil (CELLCEPT) versus azathioprine (IMUREL) dans la prévention du rejet aigu en transplantation cardiaque, rénale et hépatique.

La supériorité de mycophénolate mofétil (CELLCEPT) en terme de survie du greffon

a été mise en évidence lors de transplantation cardiaque (analyse per protocole).

mycophénolate mofétil (CELLCEPT) est mieux toléré que les inhibiteurs de la calcineurine (fonction rénale, pression artérielle, lipides).

La tolérance de mycophénolate mofétil (CELLCEPT) est proche de celle de l'azathioprine (IMUREL).

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 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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la prévention des rejets aigus d'organe chez les adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, les études complémentaires versées au dossier clinique confirment que :

mycophénolate mofétil (CellCept) apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à l'azathioprine (IMUREL) en terme d'efficacité.

Dans l'extension de l'indication à la prévention des rejets aigus d'organe chez les enfants ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, et chez les adultes ayant bénéficié d'une allogreffe cardiaque ou hépatique, mycophénolate mofétil (CellCept) apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à l'azathioprine (IMUREL) en terme d'efficacité.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

mycophénolate mofétil (CellCept) peut être un immunosuppresseur de première intention en transplantation rénale, hépatique et cardiaque actuellement intégré à la majorité des protocoles d'immunosuppression en transplantation d'organe.

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 mycophénolate mofétil ont contribué à diminuer l'incidence des rejets aigus, des rejets corticorésistants et des rejets réfractaires.

4.4. Population cible

Selon l'Etablissement Français des Greffes, 3325 transplantations d'organes ont été réalisées en 2001, dont 2022 transplantations rénales, 803 transplantations hépatiques, 316 transplantations cardiaques et 26 transplantations cœur-poumon .

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.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement :

Compte tenu des conditions de prescription, il serait souhaitable de disposer d'un conditionnement de:

- 120 gélules au lieu de 100 gélules
- 60 comprimés au lieu de 50 comprimés.

A l'occasion de l'examen de ces spécialités, la Commission souligne que micophénolate mofétil (CELLCEPT) poudre pour suspension buvable adaptée à l'enfant dès l'âge de 2 ans est agréée à l'usage des Collectivités.

L'opportunité de sa mise à disposition en officine de ville est en cours d'examen.

Taux de remboursement : 100 %