

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

8 juin 2005

CELLCEPT 1 g / 5 ml, poudre pour suspension buvable

Boîte de 1 flacon (Code CIP : 359 529-3)

Laboratoire ROCHE

mycophénolate mofetil

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois

Date de l'AMM : 26 février 1999 et rectificatifs 16 juillet 2001,
15 mai 2002 et 2 août 2004

Spécialité inscrite sur la liste des Collectivités

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mycophénolate mofetil

1.2. Originalité

Cette présentation en poudre pour suspension buvable, actuellement agréée à l'usage des collectivités, est particulièrement adaptée à la prescription chez l'enfant et chez les adultes ayant des dysphagies.

Compte tenu de la toxicité de la poudre de mycophénolate mofetil, l'AMM recommande que la spécialité CELLCEPT poudre pour suspension buvable soit reconstituée par un pharmacien avant d'être délivrée à un patient.

1.3. Indications

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.

1.4. 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 débuté dans les 72 heures suivant la greffe. La dose recommandée chez les transplantés rénaux est de 1,0 g deux fois par jour (dose quotidienne de 2 g).

Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans) : la dose recommandée de mycophénolate mofetil est de 600 mg/m² administrés par voie orale deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 2 g par jour).

Dans cette tranche d'âge, la fréquence des effets indésirables est plus importante que chez les adultes (voir section 4.8 Effets indésirables de l'AMM). 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 débuté 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.

Utilisation chez les personnes âgées (≥ 65 ans), en cas d'insuffisance rénale , en cas d'insuffisance hépatique sévère : se référer au RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04	:	Immunosuppresseurs
L04A	:	Immunosuppresseurs
L04AA	:	Immunosuppresseurs sélectifs
L04AA06	:	Mycophénolique acide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Transplantation rénale : (en association à d'autres immunosuppresseurs)

IMUREL (azathioprine)

MYFORTIC (acide mycophénolique sous forme de sel de sodium)

RAPAMUNE (sirolimus) : non remboursable

CERTICAN (evérolimus) : non remboursable

Transplantation cardiaque (en association à d'autres immunosuppresseurs)

IMUREL (azathioprine)

CERTICAN (evérolimus) : non remboursable

Transplantation hépatique (en association à d'autres immunosuppresseurs)

IMUREL (azathioprine)

Seule la spécialité IMUREL est indiquée chez l'enfant

Seule la spécialité RAPAMUNE a une présentation suspension buvable, elle n'est pas indiquée en pédiatrie.

2.2.1. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : CELLCEPT 250 mg gélules et 500 mg comprimés

Le plus économique en coût de traitement : non pertinent dans le cadre de spécialités associées

Le dernier inscrit : MYFORTIC 180 mg et 360 mg en comprimés pelliculé gastro-résistant.

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique**

Transplantation rénale

SANDIMMUN (ciclosporine) - NEORAL (ciclosporine micro émulsion)- PROGRAF (tacrolimus)

Corticoïdes à fortes doses

Transplantation cardiaque

SANDIMMUN (ciclosporine) – NEORAL (ciclosporine micro émulsion)

Corticoïdes à fortes doses

Transplantation hépatique

SANDIMMUN (ciclosporine) – NEORAL (ciclosporine micro émulsion) PROGRAF (tacrolimus)

Corticoïdes à fortes doses

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

Deux études de pharmacocinétique ont démontré la bioéquivalence de la suspension buvable à la forme gélule.

Dans le cadre de l'examen de CELLCEPT, formes gélules et comprimés, le 18 décembre 2002, la Commission avait conclu que les études versées au dossier avaient montré la supériorité de mycophénolate mofétil (CELLCEPT) versus azathioprine (IMUREL) dans la prévention du rejet aigu en transplantation rénale cardiaque et hépatique.

3.2 Effets indésirables

Les principales réactions indésirables 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.

Cependant les effets indésirables considérés comme étant liés au traitement et qui ont été plus fréquents dans la population pédiatrique comparée à la population adulte et ce plus particulièrement chez les enfants âgés de moins de 6 ans sont les suivants : diarrhées, sepsis, leucopénie, anémie et infection.

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.

CELLCEPT poudre pour suspension buvable entre 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.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le poids de santé publique induit par le rejet de greffe est modéré.

La prévention du rejet de greffe représente un besoin thérapeutique important. CELLCEPT poudre pour suspension buvable devrait permettre d'apporter une meilleure réponse thérapeutique chez les enfants en bas âge et les adultes ayant des difficultés à avaler des formes sèches.

D'après les résultats des études, l'impact attendu sur la morbi-mortalité évitée par CELLCEPT poudre pour suspension buvable ne pourrait être au mieux que faible.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour cette spécialité. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Malgré les contraintes, liées à la reconstitution de la poudre pour suspension buvable, imposées pour des raisons de sécurité, la Commission souligne que CELLCEPT sous cette forme galénique conserve tout son intérêt en transplantation rénale.

Son intérêt est à souligner tout particulièrement chez l'enfant, notamment de 2 à 6 ans en raison de l'absence d'alternative et d'une forme galénique adaptée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

mycophénolate mofétil (CELLCEPT), associé à d'autres immunosuppresseurs peut être un immunosuppresseur de première intention en transplantation rénale, hépatique et cardiaque. Sa forme poudre pour suspension buvable répond à un besoin thérapeutique en transplantation rénale chez les enfants notamment de 2 à 6 ans et en transplantation rénale, hépatique et cardiaque chez les adultes ayant des dysphagies.

La Commission rappelle que le mycophénolate mofétil ayant montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin, la poudre ne doit pas être inhalée, ne doit pas entrer en contact avec la peau et les muqueuses, de même que la suspension reconstituée ne doit pas entrer en contact avec la peau.

En conséquence il est recommandé que la poudre pour suspension buvable soit reconstituée par un pharmacien (cf. le résumé des caractéristiques du produit)

4.4. Population cible

Selon l'Etablissement Français des Greffes, 2 423 transplantations rénales, 933 transplantations hépatiques et 317 transplantations cardiaques ont été réalisées en 2004. En transplantation rénale 78 enfants de moins de 15 ans ont été greffés en 2003.

Selon l' Etablissement Français des Greffes, au 31 décembre 2003

- 21 982 malades étaient porteurs d'un greffon rénale
- 6370 malades étaient porteurs d'un greffon hépatique
- 3331 malades étaient porteurs d'un greffon cardiaque

La population cible de CELLCEPT (gélule, comprimé et poudre pour suspension buvable) peut être estimée à 31 600 malades.

La Commission ne dispose pas de données permettant d'estimer la population cible de la seule forme poudre pour suspension buvable.

4.5. 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.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100 %