

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(janvier 2005)

MYFORTIC 180 mg, 360 mg ; comprimés gastro-résistants

INTRODUCTION

Le 10 octobre 2003, une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire NOVARTIS Pharma SAS. sur les spécialités Myfortic® 180 mg, 360 mg ; comprimés pelliculés gastro-résistants. Le principe actif de Myfortic® est le mycophénolate sodique, sel de sodium de l'acide mycophénolique (MPA).

Myfortic® est indiqué, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes pour la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

Le mycophénolate sodique est présenté sous une formulation gastro-résistante. Le but initial recherché était de diminuer les effets indésirables, notamment gastro-intestinaux, observés avec le mycophénolate mofétil (MMF), prodrogue du MPA commercialisé sous le nom de CellCept®.

Myfortic® et CellCept® délivrant la même fraction active, la stratégie de développement de Myfortic® a été fondée sur la démonstration de son équivalence pharmacocinétique et thérapeutique (efficacité et sécurité) avec CellCept®.

Il s'agit d'un dossier s'appuyant en partie sur les études toxicologiques et cliniques déjà publiées sur le MPA .

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données pharmaceutiques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de reproductibilité et de stabilité.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

L'évaluation du dossier toxicologique montre que Myfortic® a un profil de sécurité globalement comparable à celui de CellCept®.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Le MPA inhibe la prolifération des lymphocytes T et B.

Aucune étude de pharmacodynamie n'a été conduite.

Douze études pharmacocinétiques ont été réalisées chez des patients transplantés rénaux, stables sous traitement par immunosuppresseur à base de ciclosporine. Lorsque Myfortic® remplaçait le CellCept®, celui-ci devait être interrompu 36h à 48h avant. Une seule étude a été menée chez des patients transplantés de novo.

Les résultats de ces études ont montré que :

- L'apparition du MPA dans le plasma après administration de Myfortic®, comprimé pelliculé gastro-résistant, est retardée d'environ 1 heure par rapport à celle de CellCept®. Le pic de concentration plasmatique survient entre 1 et 4 heures après la prise. Ce délai est influencé par la nature des repas. Il est variable d'un individu à l'autre et chez un même individu. Cependant, l'administration d'une dose unique de Myfortic® avec un repas riche en graisse n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique au MPA (ASC).

- Il peut arriver que l'administration du matin intervienne alors que l'élimination du MPA après administration la veille au soir de Myfortic® ne soit pas terminée à cause du retard à l'apparition du MPA dans le plasma provoqué par un ralentissement de la vidange gastrique.
- La comparaison des concentrations plasmatiques de MPA après administration de Myfortic® ou CellCept® à l'état d'équilibre établit une très probable supra-biodisponibilité de Myfortic® (IC 90% : + 4% à + 25%). Cependant, compte tenu de l'importante variabilité intra-individuelle de la pharmacocinétique de l'un et l'autre des deux médicaments, aucune conséquence clinique liée à cette éventuelle supra-biodisponibilité n'est attendue.
- Lors de l'administration simultanée de Myfortic® avec des antiacides contenant de l'hydroxyde de magnésium et de l'hydroxyde d'aluminium (Maalox®), il existe une forte variabilité du délai d'absorption du MPA. L'administration chronique, journalière d'antiacides est à éviter en raison du risque de diminution de l'exposition au MPA et du risque de réduction de l'efficacité de Myfortic®. En revanche, une administration intermittente est possible, pour le traitement de dyspepsies occasionnelles.
- Aucune influence de Myfortic® sur les paramètres pharmacocinétiques de la ciclosporine n'a été observée. Lors de sa co-administration avec Myfortic®, la ciclosporine diminue les concentrations de MPA (d'environ 20%, par extrapolation à partir des données obtenues avec le mycophénolate mofétil), sans que l'on sache dans quelle proportion exacte, aucune étude d'interaction n'ayant été conduite. Cependant, les études d'efficacité ayant été réalisées en utilisant Myfortic® en association à la ciclosporine, cette interaction ne modifie pas la posologie recommandée de Myfortic®.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Recherche de dose

Aucune étude de recherche de doses n'a été conduite, compte tenu du résultat des études pharmacocinétiques en dose unique, ayant démontré une exposition en MPA similaire entre CellCept 1000 mg et Myfortic 720 mg.

4.2. Efficacité

L'équivalence thérapeutique entre Myfortic® (1,44 g/j) et CellCept® (2 g/j) a été mise en évidence au cours de deux études conduites, l'une chez des patients transplantés de novo (B301) et l'autre chez des patients transplantés en situation stable à 6 mois post-greffe et sous traitement par MMF(B302). Dans ces 2 études, les posologies de ciclosporine et de corticoïdes étaient similaires dans les 2 groupes de traitement.

Efficacité clinique

Critère primaire (critère composite)	B301		B302	
	Myfortic® (N = 213)	CellCept® (N = 210)	Myfortic® (N = 159)	CellCept® (N = 163)
Décès, perte du greffon, rejet aigu, ou perdu de vue (critère à 6 mois pour B301)	25,8%	26,2%	3,8%	6,1%
		[IC à 95% : -8,7% ; 8,0%]*		[IC à 95% : -7,1% ; 2,4%]*
Décès ou perte du greffon (critère à 12 mois pour B302, à 6 mois pour B301)	4,7%	6,7%	0	1,2%
		[IC à 95% : -6,4% ; 2,4%]*		

* Intervalle de confiance de la différence

Il n'existe pas de données suffisantes relatives à l'usage de Myfortic® chez l'enfant pour proposer une utilisation en pédiatrie.

Aucune étude spécifique n'a été menée chez les sujets âgés. Toutefois l'exposition au MPA ne semble pas modifiée par l'âge de manière cliniquement significative.

4.3. Tolérance

Le profil de tolérance de Myfortic®, évalué à partir des 2 études cliniques (B301 et B302), ne diffère pas de celui de CellCept®. Les événements indésirables les plus fréquents avec Myfortic®, en association avec la ciclosporine et les corticoïdes, sont leucopénie et diarrhée.

Une meilleure tolérance gastro-intestinale de Myfortic® par rapport à CellCept® n'a pas été démontrée.

Par ailleurs, une incidence significativement plus faible des infections graves a été observée chez les patients traités par Myfortic comparativement à celle des patients traités par MMF.

Sécurité d'emploi

Principaux effets indésirables	B301 12 mois		B302 6 mois		B302 12 mois	
	Myfortic® N = 213	CellCept® N = 210	Myfortic® N = 159	CellCept® N = 163	Myfortic® N = 110	CellCept® N = 113
Anémie (< 9,5 g/dL) 21.6%	21.9%	3.1%	1.8%	4.5%	2.7%	
Neutropénie	0.5%	0.5%	0	0.6%	0	0.9%
Infection	69.5%	73.3%	46.5%	47.2%	58.2%	57.5%
Infection grave	22.1%	27.1%	5.7%	11.0%	10.0%	14.2%
Cancer	n=5	n=5	0	0	0	0

L'anémie est un événement fréquent chez les patients transplantés. Cependant, un suivi spécifique a été demandé à la firme pour préciser une éventuelle responsabilité du MPA dans certains cas d'anémie.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

La pharmacocinétique de Myfortic® n'est pas strictement superposable à celle de CellCept®, en raison de la nature gastro-résistante de sa forme galénique. Cependant, les quantités de MPA délivrées par les deux médicaments sont globalement équivalentes.

Les deux études cliniques fournies par la firme ont montré l'équivalence de Myfortic® et de CellCept® en termes d'efficacité et de sécurité d'utilisation. L'efficacité des 2 produits paraît suffisamment proche, avec un degré de précision suffisant sur l'estimation de leur différence pour être qualifiés d'équivalents.

L'évaluation des événements indésirables associés à Myfortic® ou à CellCept® ne montre pas de différence significativement différente entre les deux produits. En particulier, il n'y a pas de différence en termes de désordres gastro-intestinaux.

CONCLUSION

L'acide mycophénolique (MPA) déjà commercialisé sous la forme de CellCept® (prodrogue du MPA) est désormais également disponible sous la forme de Myfortic® (sel de sodium du MPA). A la dose de 1440 mg par jour, Myfortic® apporte la même quantité de MPA que 2 g par jour de CellCept®.

Dans le cadre d'une trithérapie associant ciclosporine et stéroïdes, Myfortic® est indiqué dans la prévention du rejet aigu d'organe chez les patients adultes ayant bénéficié d'une allogreffe rénale.

L'amélioration de la tolérance gastro-intestinale par rapport à CellCept®, telle qu'envisagée en raison d'une forme galénique gastro-résistante, n'a pas été retrouvée en clinique.

Chez les patients transplantés de novo, Myfortic® doit être débuté dans les 72 heures suivant la greffe rénale.

Bien qu'une équivalence thérapeutique moyenne ait été observée dans la population traitée, Myfortic® et CellCept® ne sont pas interchangeables, en raison d'une cinétique différente et d'une forte variabilité interindividuelle.

En l'absence de données suffisantes, Myfortic® n'est pas indiqué chez l'enfant.

Un avis favorable a été accordé à la demande d'autorisation de mise sur le marché de Myfortic® sous réserve que la firme :

- fournisse les résultats des études en cours évaluant la substitution Myfortic®-CellCept® ;
- documente la variabilité intra-individuelle de Myfortic® d'un jour à l'autre et confirme l'hypothèse de la variation aléatoire des retards observés au niveau de l'absorption et de la distribution ;
- surveille particulièrement les anémies observées avec Myfortic® (type, mécanisme, conséquences cliniques et thérapeutiques).