



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 novembre 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

CELLCEPT (Prévention rejets aigus d'organe pédiatriques) – Examen – Extension d'indication (CT-21391) – ROCHE SAS

(M. HOGAN rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Hogan.

M. HOGAN.- Bonjour.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de CELLCEPT, chez l'enfant, dans la prévention des rejets aigus d'organe en pédiatrie. Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on te passera la parole pour dix minutes maximum, pour que l'on ait le temps, ensuite, de discuter et d'échanger avec la salle.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous examinez la demande d'extension d'indication de CELLCEPT, à base de mycophénolate mofétil dosée à 250 mg, 500 mg ou 1 gramme par 5 ml, qui existe sous forme de présentation gélules, comprimés pelliculés et, également, une poudre pour suspension buvable. Il s'agit d'une demande d'inscription pour cette extension d'indication en ville et à l'hôpital. L'extension d'indication concerne les patients pédiatriques.

CELLCEPT est indiqué en association à la cyclosporine et aux corticoïdes dans la prévention des rejets aigus d'organe, donc rejets allogreffe rénale. Il s'agit d'une extension chez l'enfant âgé de 1 à 2 ans. Il y avait déjà une possibilité de prescription pédiatrique dans la greffe rénale. Par contre, dans l'allogreffe cardiaque et hépatique, jusqu'à présent, CELLCEPT ne s'adressait qu'aux adultes et, désormais, il peut être prescrit, également, dès l'âge d'un an dans l'allogreffe cardiaque et hépatique. Cette extension d'indication date de décembre 2024. En sachant que la toute première AMM de CELLCEPT est assez ancienne, puisqu'elle date de 1996. Pour ces extensions d'indication, le laboratoire revendique un ASMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'intérêt de santé publique.

Un rappel des éléments de la précédente évaluation, qui date de décembre 2002. On était chez les adultes et enfants à partir de l'âge de deux ans dans l'allogreffe rénale. Par contre, dans l'allogreffe cardiaque et hépatique, seuls les adultes étaient concernés. À l'époque, les études versées au dossier avaient montré la supériorité de CELLCEPT par rapport à l'azathioprine, dans la prévention du rejet aigu en transplantation cardiaque, rénale et hépatique, avec des données uniquement chez l'adulte. Il y avait également une supériorité de CELLCEPT en termes de survie du greffon dans le cadre de transplantations cardiaques.

Sur le plan de la tolérance, CELLCEPT s'est avéré mieux toléré que les inhibiteurs de calcineurine, notamment sur la fonction rénale, la pression artérielle et les lipides. Par contre, sa tolérance apparaissait similaire à celle de l'azathioprine. La Commission avait octroyé, à l'époque, un SMR important et une ASMR de niveau II par rapport à IMUREL en termes d'efficacité.

Je vais laisser le Professeur Hogan vous détailler la stratégie thérapeutique de la prévention du rejet de greffes, en sachant que c'est un traitement immunosuppresseur qui est donné à vie. Différentes classes thérapeutiques sont disponibles, vous avec des utilisations, parfois, hors AMM en pédiatrie. CELLCEPT, dans son AMM, s'administre en association à la cyclosporine et aux corticoïdes. Un élément, également, c'est la population cible estimée dans l'extension d'indication, qui est estimée à 120 patients, avec 91 greffes hépatiques en pédiatrie en 2023, 21 greffes cardiaques en 2023 également, et cinq greffes rénales chez le tout petit enfant d'âge inférieur à deux ans.

Dans le dossier d'extension d'indication concernant la greffe rénale, chez l'enfant âgé d'un à deux ans, nous avons les données d'une étude de pharmacocinétique, qui figurait déjà dans l'avis de 2002. Cette étude avait inclus six patients âgés entre un et deux ans, sur les 100 patients pédiatriques. Le profil de pharmacocinétique de CELLCEPT s'avère similaire dans les différentes classes d'âge. Concernant la greffe hépatique cardiaque en pédiatrie, le dossier repose sur une analyse de la littérature qui identifie de nombreuses études, de niveau de preuve assez faible, car non comparatives, parfois monocentriques, observationnelles ou rétrospectives. À noter que dans la greffe hépatique en pédiatrie, il y a une étude, également, de pharmacocinétique, qui a évalué la pharmacocinétique et, également, la sécurité et la tolérance de CELLCEPT dans ce cadre.

Sur le plan de la tolérance, les données de la littérature identifient les événements indésirables les plus fréquents, qui étaient des infections, notamment, à cytomégalovirus ou à virus Epstein-Barr. Également, des troubles gastro-intestinaux du type diarrhée et ulcères duodénaux, des affections hématologiques du système lymphatique, telles que leucopénie et neutropénie. Par ailleurs, le RCP de CELLCEPT mentionne qu'il y a une fréquence plus importante d'effets indésirables chez les patients âgés de moins de six ans par rapport aux patients plus âgés, notamment en termes de lymphomes et d'autres tumeurs malignes. Également, des affections du sang et du système lymphatique, telles que l'anémie et la neutropénie, chez les patients transplantés cardiaques âgés de moins de six ans. Également, des diarrhées et vomissements.

Et je vais laisser la parole au Professeur Hogan.

M. Le Pr. HOGAN.- Bonjour à tous. Merci de l'invitation à discuter de cette extension d'indication. Just, pour remettre un peu le contexte, comme cela avait été montré, la transplantation d'organes en pédiatrie est un événement qui est rare. J'avais des chiffres de 2024 qui sont sensiblement similaires. Vous voyez, au total, environ 120 à 130 transplantations rénales par an, 100 transplantations hépatiques et 20 transplantations cardiaques. Et c'est le traitement de référence pour l'insuffisance d'organes en pédiatrie. Et, bien sûr, c'est un traitement qui a un impact majeur sur l'espérance de vie, quel que soit l'organe, en foie et en cœur, bien évidemment, puisqu'il n'y a pas vraiment de traitement de suppléance disponible. Et en reins, également, puisque, même si l'on a la dialyse, on sait que les différences d'espérance de vie entre patients dialysés et transplantés sont de l'ordre d'une vingtaine d'années. Donc, très clairement, c'est un traitement majeur.

Ce n'est effectivement pas un traitement curatif, puisque, pour un certain nombre d'organes, notamment le rein, il y aura une nécessité certaine de retransplantation. Et il y a la nécessité

d'apprendre un traitement immunosuppresseur à vie, pour prévenir, principalement, les rejets de greffe et prolonger la durée de vie des organes greffés. Donc, c'est bien sûr important, quand on regarde également les effets indésirables de ces molécules, puisqu'il faut la garder au long terme, et donc, notamment, les effets indésirables infectieux et néoplasiques qui ont été mentionnés précédemment.

Pour la stratégie thérapeutique, ce qui est un peu particulier, c'est que le CELLCEPT est déjà un composant central de l'immunosuppression d'entretien en transplantation pédiatrique, rénale et cardiaque. Quand on regarde les chiffres des registres récents, ce sont 85 % des transplantés pédiatrique créniaux qui reçoivent le CELLCEPT. Et ce sont des chiffres, peu près similaires, à 90 %, chez les transplantés cardiaques. Et, en réalité, CELLCEPT est déjà présent dans les guidelines d'immunosuppression pédiatrique, c'est une première chose, pour le cœur et le rein.

Pour le foie, c'est un peu différent, puisque le CELLCEPT est plutôt utilisé, soit en ajout dans le traitement des rejets aigus, soit dans des stratégies de minimisation des anticalcineurines, notamment du tacrolimus, puisque ces médicaments donnent des toxicités rénales, que l'on retrouve chez au moins 30 % des transplantés hépatiques. Et que l'une des stratégies est d'associer du CELLCEPT pour minimiser les doses de ces anticalcineurines, pour éviter la toxicité rénale. Et dans les trois organes, cela peut être utilisé pour essayer de minimiser l'exposition à la corticothérapie, qui est responsable d'effets indésirables importants en pédiatrie.

Ce qui est quand même important de souligner, c'est que, dans l'indication, c'est le CELLCEPT associé à la cyclosporine et à la corticothérapie. Or, que ce soit dans les trois organes, quand on regarde les données récentes, c'est très majoritairement l'association avec tacrolimus qui est faite. Et, en réalité, les associations cyclosporine et CELLCEPT sont beaucoup plus rares, puisque c'est moins de 5 % des patients qui reçoivent cette association.

Pour discuter le comparateur, effectivement, les essais adultes comparaient généralement le CELLCEPT à l'azathioprine, donc l'IMUREL, qui est généralement considéré comme le principal comparateur. Puisque la plupart des stratégies associent un inhibiteur de la calcineurine, cyclosporine ou tacrolimus, à un médicament dit antimétabolite, soit l'azathioprine, soit généralement, plus souvent, le MMF. Un autre comparateur qui peut être discuté comme pertinent peut être l'everolimus, puisqu'il y a des essais avec des associations anticalcineurines et everolimus en greffe rénale et en greffe cardiaque et hématique.

En préparation, j'avais eu une question sur le Belatacept, qui avait été présenté également comme une autre classe d'immunosuppression. Chez l'adulte, le Belatacept est utilisé pour minimiser et même pour arrêter les anticalcineurines et il est très efficace pour prolonger la durée de vie des greffons rénaux. Mais, à mon sens, ce n'est pas un comparateur pertinent du CELLCEPT, puisque ce traitement se prescrit en association avec le MMF, donc ce n'est pas un remplacement du MMF.

Pour ce qui est de la couverture du besoin médical, très clairement, les molécules ayant actuellement l'AMM ne sont pas suffisantes et on voit bien que tous les protocoles

actuellement et les recommandations de prévention du rejet en pédiatrie utilisent largement des médicaments hors AMM et, notamment, le CELLCEPT.

Pour ce qui est des études qui ont été présentées, effectivement, les études sont assez limitées. De fait, la population des 1 à 2 ans est une population extrêmement rare. En gros, c'est entre 1 à 2 à un maximum de 4 à 5 patients par an en France. Et donc, même dans les registres, cela reste des populations extrêmement peu représentées. Il n'y a donc pas d'étude spécifique sur l'efficacité des stratégies d'immunosuppresseur dans ce sous-groupe. Ce que l'on peut dire, c'est que l'étude de pharmacocinétiques présentait six patients qui avaient moins de deux ans et que, globalement, avec les mêmes doses, on obtenait les mêmes expositions aux médicaments.

Pour ce qui est des transplantés hépatiques, l'étude qui avait été présentée dans le dossier de pharmacocinétique avait eu beaucoup de mal à inclure les patients, justement parce qu'ils demandaient une association avec (*coupure 00 :24 :18 enregistrement 1*), ce qui n'est pas le traitement immunosuppresseur standard en transplantation hépatique. Et donc, en réalité (*coupure 00 :24 :25 enregistrement 1*) de cohortes rétrospectives. Et (*coupure 00 :24 :31 enregistrement 1*) cardiaque. C'est bien l'ensemble de la population qui est concernée. Juste, pour les patients hépatiques, puisque CELLCEPT est généralement utilisé dans des indications spécifiques, c'est-à-dire rejet ou minimisation des anticalcineurines, on a assez peu de données sur les résultats de cette association dans une population en première intention.

Les comparateurs, je vous parlais de l'azathioprine, c'est l'extrapolation des données adultes. Pour ce qui est de l'everolimus, je mentionnais qu'il y a quand même deux études pédiatriques, une en transplantation rénale, qui est l'étude CRADLE, et une dans la transplantation cardiaque, qui est l'étude TEAMMATE, qui ont comparé une association de tacrolimus plus CELLCEPT plus corticothérapie, versus une association de tacrolimus faible dose plus everolimus plus corticothérapie. Et, globalement, ces études montraient des résultats équivalents en termes de prévention de rejet. L'autre particularité, c'est que l'AMM dont on discute, c'est cyclosporine plus MMF plus corticoïde. Or, beaucoup de patients sont traités par Tacrolimus avec ou sans corticoïdes.

Pour les critères de jugement, le critère le plus fréquemment regardé est bien sûr le rejet. La problématique de ce critère de jugement, c'est qu'on le voit maintenant avec des études plus récentes, n'est discutable parce qu'il n'est pas toujours associé à la durée de fonction du greffon et la survie des patients. Or, c'est quand même cela qui nous intéresse. Par exemple, l'exemple récent du Belatacept montre bien que l'on a un traitement avec une augmentation du risque de rejet initial, mais une amélioration de la survie des greffons à long terme.

Concernant la quantité d'effets observés, c'est extrêmement difficile, puisqu'en gros, les résultats sont assez divergents. Il faudrait comparer l'azathioprine au MMF. Globalement, les études tendent plutôt vers une supériorité du MMF vis-à-vis de l'azathioprine. Mais, actuellement, on est en train de mener une étude de méta-analyse en transplantation rénale et il est très difficile d'avoir un effet et un haut niveau de preuve.

Pour ce qui est de la tolérance, les effets indésirables d'intérêt sont, effectivement, ceux qui ont été mentionnés précédemment. Donc, les infections, notamment, les infections virales

opportunistes, les lymphomes post-transplantation qui sont induits par le BV et la toxicité hématologique et digestive. De la même façon, dans la pratique clinique, on voit probablement un peu plus de troubles digestifs avec le MMF qu'avec l'azathioprine. Les troubles hématologiques sont présents avec les deux molécules. Et les résultats sur les différences en termes de risque infectieux et de lymphome ne sont pas concluants.

En conclusion, le CELLCEPT est un médicament clé du traitement immunosuppresseur d'entretien, en transplantation rénale et cardiaque. Et pour ce qui est de l'attention rénale, y compris chez les jeunes receveurs de moins de deux ans. En transplantation hépatique, c'est un petit peu différent. Ce n'est pas le traitement de première intention. Mais ce reste un médicament clé dans le traitement du rejet et dans les stratégies de minimisation d'expositions aux anticalcineurines ou aux corticoïdes.

Pour ce qui est de l'impact sur l'organisation des soins, à mon sens, il est assez faible, dans le sens où ce sont également des molécules à prise orale, à heures spécifiques, deux fois par jour. Donc, pas de changement important. Et il n'y a, bien sûr, pas de données qui supportent un impact sur la qualité de vie.

Pour ce qui est de la place du médicament, en première intention en greffe hépatique et cardiaque, en deuxième intention en greffe hépatique. La population cible, on en a parlé. Et des recommandations particulières. Effectivement, l'une des particularités du CELLCEPT est quand même le risque de tératogénicité, avec une nécessité d'information des patients en âge de procréer, de recommandation d'une contraception et d'interruption de grossesse en cas de grossesse.

Je vous remercie et je suis disponible pour répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien merci beaucoup. Je voulais vous questionner sur l'everolimus. Actuellement, j'ai bien compris que, dans la plupart des protocoles, l'immunosuppression antimétabolite de première ligne, c'est le CELLCEPT. Pouvez-vous nous argumenter un petit peu pourquoi ce n'est pas l'everolimus ?

M. HOGAN. - Ces études avec l'everolimus, essentiellement, l'étude CRADLE en transplantation rénale, montraient une non-infériorité en termes de rejet. Et, donc, ils avaient effectivement démontré une non-infériorité en termes de rejet. La problématique de l'Everolimus est aussi la problématique de tolérance. Dans toutes les études, et cela est vrai dans l'étude de cardiologie ou de néphrologie, on a environ 30 % de discontinuation de la stratégie, essentiellement pour des tolérances à type DAFT. Et donc, effectivement, dans toutes ces études-là, on a une discontinuation importante, ce qui fait que ces protocoles ont globalement assez peu été repris. Et même les équipes qui étaient assez motrices dans ces essais sont, pour beaucoup, revenues à des protocoles à base de CELLCEPT.

L'autre chose, c'était que l'idée de ces protocoles était de voir si l'on avait un meilleur profil en termes métaboliques, etc. Et, en réalité, la conclusion, pour faire court, c'est quand même que c'est essentiellement guidé par la corticothérapie. Et que ce soit l'everolimus ou le CELLCEPT peuvent permettre de faire des protocoles sans corticoïde. Donc, a priori, pas un

grand intérêt, une moins bonne tolérance et, donc, une adoption qui n'a vraiment pas été très large.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Monsieur Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour. Je me demandais pour quelles raisons les greffes pulmonaires n'étaient pas incluses dans l'AMM ?

M. HOGAN.- C'est une très, très bonne question. C'est une bonne question parce qu'à mon sens, le CELLCEPT fait partie de la stratégie thérapeutique des greffes pulmonaires en pédiatrie. Les greffes pulmonaires, en termes de nombre, en pédiatrie, c'est encore plus faible que les greffes cardiaques, donc je pense qu'il n'y a vraiment aucune donnée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est cela, oui.

M. HOGAN.- Et c'est probablement cela l'argument, qu'il ne doit pas y avoir de données, je pense.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y en aura déjà très peu dans les autres greffes, je pense qu'en poumons, il n'y en a pas.

Et donc, je reprends la parole, pour continuer sur les comparateurs. Par rapport à l'azathioprine, il y a quand même des avantages en termes de prise. Il y a une prise pour l'azathioprine par jour, il y en a deux pour le CELLCEPT. Les différences de tolérance sont un petit peu à la marge. Il y a beaucoup de pays, notamment les pays à moindres ressources, qui utilisent beaucoup l'azathioprine, qui ont globalement des résultats, dans les registres, en tout cas, qui sont comparables. Donc, là aussi, comment positionnez-vous et comment argumentez-vous la supériorité, dans les pratiques françaises, du CELLCEPT par rapport à l'azathioprine ?

M. HOGAN.- Je pense qu'il y a deux éléments de réponse à cela. Pour ce qui est de la tolérance, ils ont des profils de tolérance qui peuvent être un peu différents. Avec, notamment, quand même, la toxicité digestive qui est plus présente avec le CELLCEPT. Pour ce qui est des autres toxicités, c'est moins clair, puisqu'il y a de vraies toxicités hématologiques également avec l'azathioprine. Il y avait quand même une idée, pendant assez longtemps, que le CELLCEPT était plus puissant et, donc, avec un risque infectieux plus important. Et c'était aussi la raison pour laquelle cela a été favorisé, notamment, chez les plus jeunes receveurs, qui étaient plus à risque d'infection virale initialement. Les données ne sont pas très claires là-dessus. Il y a actuellement un travail français rétrospectif qui va être retenu au niveau européen. Mais, en tout cas, sur les données françaises qui avaient été reprises, nos collègues utilisaient quand même pas mal l'IMUREL. En réalité, le bénéfice que l'on attendait en termes d'infection virale n'était pas observé. Et, à l'inverse, on observait plus de rejets. Ce qui, probablement, expliquait l'absence de différence en termes d'infection virale, puisque, qui dit rejet, dit traitement du rejet, et derrière, comment les patients faisaient les compilations virales que l'on essayait d'éviter. C'est le premier argument.

L'autre argument, c'est que la prescription d'IMUREL oblige à une prescription de corticothérapie. Donc, on ne peut pas faire de protocole avec minimisation ou arrêt des corticothérapies sous IMUREL. C'est très clairement associé à un risque de rejet important. Et donc, le CELLCEPT permet de faire ces protocoles sans corticothérapie, qui, même s'ils n'ont pas montré qu'ils sont non inférieurs en termes de rejets, ont démontré une supériorité en termes de profil métabolique et de croissance chez l'enfant, notamment chez les plus jeunes receveurs. C'est l'un des intérêts du CELLCEPT.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Parfait. Monsieur Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais savoir si le CELLCEPT nécessitait un dosage régulier et une adaptation des doses. Ce qui n'est pas le cas, par exemple, de l'IMUREL.

M. HOGAN.- Le dosage (*coupure 00 :35 :27 enregistrement 1*) recommandé, c'est-à-dire standard. Néanmoins, il y a beaucoup d'équipes qui effectuent des dosages de CELLCEPT. On fait plutôt, d'ailleurs, des cinétiques de CELLCEPT, puisque, même s'il y a des travaux en cours, il n'y a pas une très bonne corrélation, en tout cas, c'est moins bien que les anticalcineurines entre le taux résiduel et l'exposition aux médicaments. Mais, oui, actuellement, beaucoup d'équipes vont proposer de doser le CELLCEPT, avec des doses thérapeutiques entre 30 et 60, en greffe rénale, en tout cas.

Et, d'ailleurs, c'est une réponse aussi à l'une des choses qui était mentionnée dans le dossier, puisque l'essai, en transplantation hépatique de pharmacocinétique, visait à reproduire une exposition qui avait été montrée chez l'adulte, avec une AUC à 58. Ce qui, selon moi, n'est pas très logique, puisqu'encore une fois, tout cela avait été montré en association avec de la ciclosporine et des corticoïdes, alors que la plupart des transplantés hépatiques reçoivent du tacrolimus. Donc, il n'est même pas certain que ce soient les mêmes doses et les mêmes objectifs fixés pour ces patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Madame Tregoures ?

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- J'ai un commentaire sur le conditionnement pour les petits. Ce médicament se présente sous forme de poudre et avec une obligation de reconstitution, par les parents, je présume. N'y a-t-il des risques, vu la toxicité du produit, lors de la manipulation de cette reconstitution ?

M. HOGAN.- À ma connaissance, la reconstitution est effectuée par les pharmaciens.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Par les pharmaciens, d'accord.

M. HOGAN.- Et cela pose le problème, ce qui est toujours le cas des sirops, avec la conservation du sirop, etc. Mais, en l'occurrence, cela nous permet, quand même, et, notamment, chez les petits, une adaptation de doses précises dont on a vraiment besoin.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Madame Eiden ?

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la question du dosage sur la cyclosporine. Selon moi, l'azathioprine se dose aussi, par rapport à la question posée par Monsieur Blondon. Les deux se dosent. Les deux font partie du suivi thérapeutique.

M. HOGAN.- Les deux se dosent. Je n'ai pas énormément d'expérience de l'IMUREL, parce qu'on l'utilise assez peu. Effectivement, il y a des dérivés de l'azathioprine qui se dosent.

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- En tout cas, les deux sont possibles.

M. HOGAN.- Tout à fait. Beaucoup d'équipes ne dosent pas l'IMUREL. Et je crois que les objectifs sont moins clairs qu'avec le CELLCEPT. Mais, effectivement, on peut doser les métabolites de l'IMUREL.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je crois que les dosages d'IMUREL, la technique utilisée et à laquelle on est contraint, et du fait des très nombreux métabolites, qui sont très variables, en plus, selon le profil cytochrome des patients, est très peu fiable, par rapport à la robustesse du dosage du EMF. Donc, oui, cela se dose. Par contre l'utilisation du dosage est moins...

M^{me} le Dr EIDEN, membre de la CT.- C'est beaucoup moins pratique, oui.

Un intervenant.- Ce sont les métabolites que l'on dose. On ne dose pas directement l'azathioprine.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. D'autres questions ou commentaires ? Merci beaucoup, Monsieur Hogan, pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée. Au revoir.

M. HOGAN.- Merci à vous, bonne journée. Au revoir.

(M. HOGAN quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires ? Monsieur Niaudet ?

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Ce qui me gêne un peu, c'est l'intitulé de l'AMM, où il est noté uniquement en association à la cyclosporine. Cela devrait être en association aux anti-TNF α parce que, comme l'a dit Monsieur Hogan, c'est maintenant essentiellement avec tacrolimus. Il est, quand même, assez gênant que tacrolimus ne soit pas cité à ce niveau-

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'autant plus que c'est cette association, justement, qui permet de réduire ou de supprimer les corticoïdes. Donc, c'est absolument majeur. Tu as tout à fait raison.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Oui. Peut-être peut-on le noter dans l'avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il est impératif de le noter.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- On ne peut pas changer l'AMM, mais on peut le noter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va le noter, oui.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On peut dire que la Commission s'étonne...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas du tout en rapport avec les pratiques. La cyclosporine, actuellement, en pédiatrie, est quasiment abandonnée.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Et, d'autre part, je suis tout à fait d'accord avec la réponse qu'il a faite concernant l'IMUREL versus MMF. Les protocoles avec IMUREL n'ont jamais permis d'arrêter les corticoïdes, même en association avec Tacrolimus. Alors que c'est, éventuellement, possible avec le mycophénolate.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument. On pourrait se demander pourquoi l'on voit ressortir ce médicament ancien. Mais c'est du fait des indications de tranches d'âge. Le Bureau proposait un SMR important, pas d'ISP. On hésitait entre une ASMR IV et une ASMR V, selon les propos de l'expert. Personnellement, je vous avoue pencher plutôt pour IV, compte tenu du positionnement par rapport aux deux comparateurs, c'est-à-dire IMUREL et everolimus. Certes, il n'y a aucune comparaison directe, on est bien d'accord. Mais le recul que l'on a sur ce médicament, en tout cas, pour ma part, me paraît suffisant. En termes de tolérance et, comme vient de le dire Monsieur Niaudet, en termes de possibilité de sevrer ces enfants de corticoïdes sous CELLCEPT, ce qui n'est pas possible avec les autres.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Je suis d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Madame Belleseur ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Simplement, pour être sûre d'avoir bien compris. En réalité, c'est déjà ce qui est fait, c'est cela, si ce n'est que c'est prescrit dans un cadre hors AMM, aujourd'hui. Et c'est une façon de régulariser un petit peu la situation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument. Comme très souvent en pédiatrie. Les greffes sans corticoïdes ne sont pas si fréquentes que cela. C'est un souhait de tous les pédiatres. On essaie toujours, ça n'y arrive pas toujours. En tout cas, c'est depuis l'arrivée de certains traitements d'induction, d'une part, qui sont importants aussi, mais ce n'est pas le sujet, et l'arrivée du MMF, que cela a été possible. Madame Minard-Colin ?

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- CELLCEPT avait obtenu un ASMR II versus IMUREL, dès l'âge de deux ans, on est d'accord, alors qu'à l'époque, il n'y avait pas plus d'études comparatives.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En pédiatrie, non, il n'y avait pas d'études comparatives.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Oui, c'est cela. Chez l'adulte, bien sûr.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce n'était que chez l'adulte.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Oui. Et, malgré tout, il y avait bien eu une ASMR dès l'âge de deux ans.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans l'entièreté de l'AMM, oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc, tu veux dire que l'on n'a pas plus d'arguments actuellement.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- C'est exactement cela. Je trouve cela très complexe, en réalité. Un à deux ans, il n'y a pas de particularité liée au médicament puisque l'on a bien expliqué que c'était de la poudre. Or, pour un enfant d'un an, c'est aussi difficile que pour un enfant de deux ans, en termes de prise orale. On n'a pas beaucoup de données, on en aura très peu parce qu'il y a un à deux greffés par an de moins de deux ans. Donc, je ne sais pas très bien comment voter l'ASMR. En sachant que, pour le précédent, on avait dit II, sans données supplémentaires. Voilà la difficulté, en réalité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord avec toi. Mais la question est de savoir si le II n'était pas un petit peu trop bien payé à l'époque.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- C'est un peu ce que je me dis, d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Peut-être la vérité sera-t-elle à III, je ne sais pas. Si certains veulent mettre trois, je n'ai pas d'objection. Mais dans la discussion que l'on a eue, on n'allait pas au-delà du IV pour des raisons méthodologiques.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Oui, c'est cela, j'aurais mis IV au maximum.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vous vous doutez que Monsieur Niaudet et moi, nous connaissons très, très bien ce médicament dans cette indication et que c'est un médicament qui nous a transformé la vie, qui a surtout transformé la vie des enfants, c'est évident. Le seul micro-inconvénient, je dirais, c'est ce que j'ai soumis dans l'une de mes questions à Julien Hogan, c'est le fait que c'est en deux prises au lieu d'une avec l'IMUREL. J'ai envie de dire qu'actuellement, c'est bien le seul avantage qui reste. Mais il y a tellement d'inconvénients par rapport aux avantages que cela ne se discute plus.

M. le Pr MAUDET, membre de la CT.- Oui, mais, en même temps, pour le tacrolimus, c'est également en deux prises.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si l'on met un IV, c'est dans la stratégie. Et si l'on met un IV dans la stratégie, cela veut dire qu'il y a aussi l'everolimus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord. Donc, on considère, sur ce que l'on a entendu, qu'il n'y a pas que par rapport à l'azathioprine qu'il fait mieux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il fait mieux aussi par rapport à l'everolimus. Je lui ai bien reposé la question. Concernant la tolérance de l'everolimus, il y a 30 % d'arrêt de traitement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense au CEPS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- L'everolimus est vraiment mal toléré par les enfants. Comme chez les adultes, d'ailleurs.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est quasiment pas utilisé. Je propose de passer au vote.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Pas d'ISP, SMR et ASMR dans la stratégie thérapeutique.

(La Commission n'exprime aucune observation.)

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté, à l'unanimité pour pas d'ISP, SMR important et ASMR IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Peut-être peut-on l'adopter sur table, non ? Oui ? Adoption sur table. Merci.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire