



Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant CellCept® (mofétilmycophénolate)

Le 13 octobre 2006

À l'attention des professionnels de la santé

Objet : Incidence de rejet aigu plus élevée que prévue chez les transplantés cardiaques qui reçoivent le sirolimus en association avec CellCept® (mofétilmycophénolate) 12 semaines après la transplantation cardiaque, suite à l'arrêt du traitement avec des inhibiteurs de la calcineurine.

À la suite de discussions avec Santé Canada, Hoffmann-La Roche Limitée aimerait vous faire part de renseignements importants sur l'innocuité et l'efficacité relativement à l'arrêt de l'essai clinique Heart STN en raison de l'incidence accrue du rejet aigu de grade IIIA observée chez les transplantés cardiaques qui sont passés d'un inhibiteur de la calcineurine au sirolimus administré en association avec CellCept, 12 semaines après la transplantation cardiaque.

- **CellCept est indiqué pour la prévention du rejet chez les receveurs d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.**
- **CellCept doit être utilisé en association avec de la cyclosporine et des corticostéroïdes.**
- **L'innocuité et l'efficacité du sirolimus administré en association avec CellCept après l'arrêt du traitement initial par un inhibiteur de la calcineurine n'ont pas été établies.**

L'essai clinique Heart STN était conçu pour déterminer si la fonction rénale pouvait bénéficier de l'arrêt du traitement par un inhibiteur de la calcineurine, suivi de l'introduction du sirolimus 12 semaines après une transplantation cardiaque. Après avoir subi une transplantation cardiaque, tous les patients ont reçu le traitement immunosuppresseur standard de leur centre, incluant CellCept, en association avec la cyclosporine ou le tacrolimus, et des corticostéroïdes. Quinze patients ont été randomisés pour faire partie d'un des deux groupes de l'essai. Dans le groupe sous traitement, sept transplantés cardiaques sont passés de l'inhibiteur de la calcineurine au sirolimus 12 semaines après la transplantation cardiaque tout en continuant de recevoir le traitement standard par CellCept et des corticostéroïdes. Dans le groupe de traitement standard/témoin, huit patients ont continué de recevoir le traitement par l'inhibiteur de la calcineurine, CellCept et des corticostéroïdes.

Sur les sept patients randomisés pour faire partie du groupe sous sirolimus, CellCept et corticostéroïdes, quatre ont subi un rejet de grade IIIA dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de la calcineurine. Trois de ces patients ont bien répondu à la corticothérapie et le quatrième patient a connu une instabilité hémodynamique, mais s'est rétabli. Aucun cas de perte de greffon n'a été signalé.

Aucune préoccupation particulière en matière d'innocuité n'a été signalée quant à l'utilisation de CellCept chez les patients qui ont reçu le traitement standard.

Par mesure de prudence, Hoffmann-La Roche Limitée a interrompu l'essai clinique. Le peu de données disponibles sur cette étude ne permet pas de tirer des conclusions fermes en ce qui a trait à la différence du taux de rejet entre les deux groupes de traitement.

Après avoir examiné les doses et les concentrations recommandées dans d'autres études similaires (Bestetti *et al.* 2006, Hunt *et al.* 2005, Meiser *et al.* 2005, Groetzner *et al.* 2004), il est possible que les concentrations de sirolimus et d'acide mycophénolique (AMP) observées dans le groupe du traitement à l'étude étaient insuffisantes pour assurer une immunosuppression adéquate. Dans le cadre de l'essai clinique Heart STN, lors du changement de traitement, une concentration minimale cible de 2,0 µg/mL devait être obtenue pour l'AMP et de 5-10 ng/mL (HPLC) ou de 6-12 ng/mL (EMIT), pour le sirolimus. Les concentrations de l'inhibiteur de la calcineurine ont fait l'objet d'une surveillance afin de s'assurer qu'elles étaient conformes aux niveaux recommandés pour le traitement standard.

Au Canada, aucun patient n'a été admis à cet essai clinique. Trois des quatre rejets sont survenus dans un même centre aux États-Unis. Les résultats de cette étude seront présentés lors du congrès de l'International Society of Heart and Lung Transplant (ISHLT), en avril 2007.

Par conséquent, les spécialistes canadiens de la transplantation d'organes sont priés d'aviser leur comité d'éthique de la recherche respectif en ce qui a trait à la présente information.

Les effets indésirables des médicaments qui se manifestent dans le cadre d'un essai clinique et qui sont **à la fois** graves et inattendus doivent être signalés rapidement à Santé Canada. Un *formulaire de déclaration rapide d'effets indésirables* dûment rempli devrait être joint au rapport d'effets indésirables et être télécopié aux organismes suivants :

- Direction des produits thérapeutiques, produits pharmaceutiques : 613-941-2121
- Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques : 613-957-0364

Pour de l'information plus détaillée sur les essais cliniques et la déclaration d'effets indésirables de médicaments dans le cadre d'un essai clinique, veuillez consulter le document suivant :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/ctdcta_ctddec_f.html.

La prise en charge des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend des professionnels de la santé et des consommateurs qui en font la déclaration. Il est généralement admis que le taux de déclaration spontanée d'effet indésirable sous-estime les risques associés à la prise d'un produit de santé. Tout effet indésirable grave ou inattendu chez des patients qui prennent

CellCept doit être signalé à Hoffmann-La Roche Canada Limitée ou à Santé Canada, aux adresses qui figurent ci-dessous:

Hoffmann-La Roche Limitée
Service de pharmacovigilance
2455, boulevard Meadowpine
Mississauga (Ontario) L5N 6L7
Par téléphone, au numéro sans frais : 1-888-762-4388
Par télécopieur, au numéro : 905-542-5864
Par courriel à : mississauga.drug_safety@roche.com

Tout effet indésirable soupçonné peut également être signalé au :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Direction des produits de santé commercialisés

SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C

OTTAWA (Ontario) K1A 1B9

Téléphone : 613-957-0337 ou télécopieur : 613-957-0335

Pour signaler un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent appeler sans frais au

Téléphone : 866-234-2345

Télécopieur : 866-678-6789

cadtmp@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de notification concernant un effet indésirable et les lignes directrices se trouvent sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium canadien des produits et spécialités pharmaceutiques*.

Pour de plus amples renseignements au sujet de ce communiqué, veuillez contacter Santé Canada à :

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)

Courriel : mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-954-6522

Télécopieur : 613-952-7738

Si vous avez des questions ou désirez de plus amples renseignements concernant l'utilisation de CellCept, veuillez communiquer avec le Service d'information sur les médicaments de Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388 de 8 h 30 à 16 h 30 (HNE), du lundi au vendredi.

Veillez agréer l'expression de mes sentiments distingués.

Originale signée par

Lorenzo Biondi
Vice-président, Affaires médicales et réglementaires
Hoffmann-La Roche Limitée

Références

Bestetti R, Theodoropoulos TAD, Burdman EA *et al.* Switch from calcineurin inhibitors to sirolimus-induced renal recovery in heart transplant recipients in the midterm follow-up. *Transplantation* 15 mars 2006;81(5):692-6.

Hunt J, Lerman M, Magee MJ *et al.* Improvement of renal dysfunction by conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1863-7.

Meiser B, Reichart B, Adamidis I *et al.* First experience with de novo calcineurin-inhibitor-free immunosuppression following cardiac transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:827-31.

Groetzner J, Meiser B, Landwehr P *et al.* Mycophenolate mofetil and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression for late cardiac-transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation* 27 février 2004;77(4):568-74.