



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 13/08/2007 (JO du 29/04/2009)

NEORAL 10 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 346 307-7)

NEORAL 25 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 346 304-8)

NEORAL 50 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 346 305-4)

NEORAL 100 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 346 306-0)

NEORAL 100 mg/mL, solution buvable

Flacon de 50 mL (CIP : 346 331-5)

Renouvellement conjoint des spécialités :

SANDIMMUN 25 mg, capsule molle

B/50 (CIP : 346 302-5)

SANDIMMUN 50 mg, capsule molle

B/50 (CIP : 346 303-1)

SANDIMMUN 100 mg, capsule molle

B/50 (CIP : 346 301-9)

SANDIMMUN 100 mg/mL, solution buvable

Flacon de 50 mL (CIP : 346 300-2)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

ciclosporine

Code ATC: LO4AD01 (immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine)

Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle (d'une durée de 6 mois).

Date des AMM (procédures nationales) :

NEORAL :

- 21 novembre 1995 : NEORAL 25 mg, 50 mg, 100 mg, capsule molle et NEORAL 100 mg/mL, solution buvable.
- 28 août 1997 : NEORAL 10 mg, capsule molle

SANDIMMUM :

- 23 décembre 1983 : SANDIMMUM 100 mg/mL, solution buvable
- 13 mars 1991 : SANDIMMUM, 25 mg, 50 mg et 100 mg, capsule molle.

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Indications thérapeutiques :

« **Greffes d'organes et de tissus :**

- Prévention du rejet du greffon (y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique pour les spécialités de la gamme NEORAL).
- Traitement du rejet chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (pour éviter les risques associés à une immunodépression trop forte).

Greffes de moelle osseuse :

- Prévention du rejet après greffe.
- Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte.

Traitement de deuxième intention des syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants avec lésions glomérulaires minimes, ou hyalinoses segmentaires et focales primitives. La ciclosporine peut être prescrite :

- pour induire et maintenir une rémission ;
- pour maintenir une rémission induite par les corticoïdes permettant le plus souvent la réduction ou la suppression de la corticothérapie.

Formes étendues et sévères de psoriasis, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (puvathérapie, rétinoïdes, méthotrexate).

Formes sévères de dermatite atopique de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou photochimiothérapie).

Formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques, y compris le méthotrexate.

Uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses sévères, menaçant la vision, en cas d'échec de la corticothérapie.

Traitement des aplasies médullaires acquises sévères ne pouvant bénéficier d'une greffe de moelle osseuse allogénique. »

Posologie :
cf. RCP

Données de prescription :

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour figurer dans le panel IMS/EPPM dont on dispose.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications et référencées ci dessous :

- syndrome néphrotique¹
- psoriasis²
- aplasies médullaires acquises³

Concernant les effets indésirables, NEORAL et SANDIMMUM sont commercialisés en France depuis 1984 et sous différentes formes dans 100 autres pays. Depuis la précédente évaluation par la Commission de la Transparence, deux PSUR (12 et 13) ont été publiés pour la période du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2009.

Tableau 1 : estimation de l'exposition à NEORAL et SANDIMMUN

	PSUR 12	PSUR 13
Durée du PSUR	12 mois	36 mois
Quantité de ciclosporine vendue sur la période (kg)	23 760	66 646
Exposition toutes indications confondues (patients-année-traitement)*	217 000	609 000
Exposition pour l'indication transplantation (patients-année-traitement)	env. 195 000	env. 548 000
Exposition pour les autres indications (patients-année-traitement)	21 700	61 000

* Calcul : quantité de ciclosporine vendue / [(4.10⁻⁶) x 75] x 365

A l'initiative du laboratoire NOVARTIS et/ou à la demande des autorités de santé européennes, les événements suivants ont fait l'objet d'une surveillance rapprochée : hyponatrémie, anomalies du sperme, rhabdomyolyses, chorioretinopathies séreuses centrales, colites non infectieuses et les pancytopenies. Il a été décidé de poursuivre la surveillance rapprochée des rhabdomyolyses et des chorioretinopathies séreuses centrales survenus sous ciclosporine (et un retour à la surveillance de routine pour les hyponatrémies, anomalies du sperme, colites non infectieuses et pancytopenies). La rubrique effets indésirables du core data sheet a été complétée faisant état de la survenue possible de migraines sous ciclosporine. Le RCP est en cours de modification. Concernant les informations relatives à l'hépatotoxicité, le core data sheet, a été complété ; une surveillance rapprochée des hépatites auto-immunes *de novo*, dont le mécanisme est différent, a été

¹ Plank C. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1483–1493. doi:10.1007/s00467-008-0794-1.

² Flytström I, Stenberg B, Svensson A et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116-21.

³ Gafter-Gvili A. et al. ATG plus Cyclosporine Reduces All-Cause Mortality in Patients with Severe Aplastic Anemia – Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol* 2008;120:237-243. DOI: 10.1159/000203403

instaurée suite à une publication de 2009⁴. Une procédure d'harmonisation européenne du RCP est programmée pour 2012.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{5,6,7,8,9}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 20 février 2008.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Polyarthrite rhumatoïde : l'indication polyarthrite rhumatoïde fera l'objet d'un avis distinct en raison de la réévaluation en cours à la demande de la Commission de la transparence..

Les situations cliniques concernées (greffes d'organes et de tissus, greffes de moelle osseuse, syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants, psoriasis étendus et sévères, formes sévères de dermatite atopique de l'adulte, uvéites intermédiaires et postérieures sévères menaçant la vision, aplasies médullaires acquises sévères) sont graves et dégradent la qualité de vie du patient. Certaines engagent le pronostic vital du patient (aplasies médullaires, syndromes néphrotiques, situations justifiant la transplantation).

NEORAL et SANDIMMUN sont des médicaments de 1^{ère} intention ou de 2^{ème} intention prescrits en monothérapie ou en association dans le cadre de traitement à visée préventive et/ou curative selon les indications.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la ciclosporine est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses à la ciclosporine dans certaines des indications :

Greffe d'organes et de tissus :

- tacrolimus (ADVAGRAF, MODIGRAF, PROGRAF), autre immunodépresseur inhibiteur de la calcineurine, en association à un corticoïde,
- Mycophénolate mophétil (CellCEPT), mycophénolate sodique (MYFORTIC), azathioprine (IMUREL et génériques), évérolimus (CERTICAN), sirolimus (RAPAMUNE) : médicaments prescrits après une période de co-prescription avec la ciclosporine ou le tacrolimus, et la corticothérapie.
- THYMOGLOBULINE (immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains) : en prévention et traitement du rejet de greffe.

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques :

- THYMOGLOBULINE : en prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique.

Aplasies médullaires acquises sévères ne pouvant bénéficier d'une greffe de moelle osseuse allogénique :

- THYMOGLOBULINE.

⁴ Salcedo M, Rodriguez-Mahou M, Rodriguez-Sainz C et al. Risk factors for developing De Novo autoimmune hepatitis associated with anti-glutathione s-transferase T1 antibodies after liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:530-9.

⁵ Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:606-19.

⁶ Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD003594. DOI: 10.1002/14651858.CD003594.pub4.

⁷ Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE, avril 2008.

⁸ Aplasies médullaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS, GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE, février 2009.

⁹ Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. HAS, GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE, avril 2008.

Syndrome néphrotique corticodépendant et corticorésistant :

- agent alkylant : cyclophosphamide (ENDOXAN), chlorambucil (CHLORAMINOPHENE), tacrolimus (hors AMM).

Formes étendues et sévères de psoriasis, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (puvathérapie, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine) :

- étanercept (ENBREL), infliximab (REMICADE) et ustkinumab (STELARA).

Formes sévères de dermatite atopique de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou photochimiothérapie) :

- Néant (la ciclosporine est un traitement de dernier recours).

Uvéites non infectieuses sévères menaçant la vision et en cas d'échec de la corticothérapie :

- Néant (la ciclosporine est un traitement de dernier recours ; les agents alkylants sont utilisés hors AMM).

Conclusion : Le service médical rendu par les spécialités NEORAL et SANDIMMUN **reste important dans ses différentes indications AMM à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde (dans l'attente de sa réévaluation par la Commission de la transparence).**

Recommandation de la Commission de la transparence :

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %.