

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans
par arrêté du 3 août 1999 (JO du 13 août 1999)

NEORAL 10 mg, capsules B/60

NEORAL 25 mg, capsules B/60

NEORAL 50 mg, capsules B/60

NEORAL 100 mg, capsules B/60

NEORAL 100 mg/ml, solution buvable 50 ml

NOVARTIS PHARMA S.A.

Ciclosporine microémulsion

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois

Date de l'AMM :

Formes capsules 25-50-100 mg et solution buvable : 21 novembre 1995 –
rectificatif : 11 septembre 2001

Forme capsules 10 mg : 28 août 1997 - 11 septembre 2001

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments
remboursables aux assurés sociaux

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ciclosporine microémulsion

1.2. Indications.

- **Greffes d'organes et de tissus :**
 - . prévention du rejet du greffon, y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique ;
 - . 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 moëlle 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 moëlle osseuse allogénique.

1.3. Posologie

La ciclosporine doit être administrée en deux prises par jour, cf. tableau.

Un contrôle régulier de la créatininémie doit être systématiquement effectué, ainsi qu'un contrôle régulier de la pression artérielle.

Lorsque l'adaptation posologique se fait en fonction des concentrations sanguines, il est recommandé de doser la ciclosporine dans le sang total. Si le plasma est utilisé, des conditions strictes de séparation plasma-hématies et de température (2 h ; 22°C) sont à respecter.

Chez l'enfant : la posologie n'est pas différente de celle de l'adulte.

Indications	Posologie
Greffes d'organes et de tissus, greffes de moëlle osseuse	<i>Doses initiales</i> de 6 à 15 mg/kg/jour, avec décroissance progressive vers les doses d'entretien. <i>Doses d'entretien</i> comprises entre 2 et 6 mg/kg/jour Ciclosporine seule, ou associée à des doses réduites de corticostéroïdes, éventuellement à de faibles doses d'azathioprine
Syndromes néphrotiques cortico-dépendants et corticorésistants	<i>Dose initiale :</i> 5 mg/kg/jour 2,5 mg/kg/jour en cas d'insuffisance rénale pré-existante <i>Dose maximale chez l'adulte :</i> 5 mg/kg/jour <i>Dose maximale chez l'enfant :</i> 200 mg/m²/jour Lorsque l'efficacité de la ciclosporine en monothérapie est insuffisante, l'association ciclosporine faibles doses de corticostéroïdes est possible, et recommandée chez les patients cortico-résistants.

Psoriasis étendu et sévère

Dose initiale :
2,5 mg/kg/jour

Dose maximale :
5 mg/kg/jour

Association possible aux traitements

locaux

Dermatite atopique sévère de l'adulte

Dose initiale :
2,5 mg/kg/jour
5 mg/kg/jour pour les formes
particulièrement sévères

Dose d'entretien :
2,5 à 5 mg/kg/jour

Dose maximale :
5 mg/kg/jour

Association possible aux traitements locaux

Polyarthrite rhumatoïde active et sévère

Dose initiale :
2,5 mg/kg/jour

Dose maximale :
5 mg/kg/jour

Association aux corticostéroïdes à faibles doses et (ou) aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Uvéites non infectieuses sévères

Dose initiale :
5 mg/kg/jour

Association aux corticostéroïdes à faibles doses.

Aplasies médullaires acquises sévères *Dose initiale :* 6 mg/kg/jour

Association possible aux stéroïdes dans les aplasies sévères (polynucléaires neutrophiles compris entre 200 et 500/mm³).

Association aux stéroïdes et/ou parfois au sérum antilymphocytaire dans les aplasies très sévères (<200/mm³)

- **Greffes d'organes et de tissus, greffes de moëlle osseuse**

La ciclosporine, lorsqu'elle représente le premier traitement immunosuppresseur utilisé, doit être administrée préalablement à la greffe de moëlle osseuse ou à la transplantation d'organe (4 à 12 h). Dans certains cas (greffe de moëlle osseuse), un calcul de la dose efficace peut être rapidement obtenu par la détermination de la cinétique après administration d'une dose-test initiale, avant la greffe.

La valeur de la concentration minimale de ciclosporine, déterminée le matin, juste avant l'administration d'une nouvelle dose (To) doit se situer (les dosages étant effectués par une méthode déterminant spécifiquement la ciclosporine inchangée) dans une fourchette comprise entre 100 et 300 ng/ml dans le sang total. Cette fourchette varie en fonction du type de greffe et de la période de prescription.

- **Psoriasis**

Une dose initiale de 5 mg/kg/jour est justifiée lorsque la gravité du psoriasis rend nécessaire un effet rapide.

- **Polyarthrite rhumatoïde**

Une durée de traitement de 12 semaines peut être nécessaire pour atteindre une pleine efficacité.

- **Aplasies médullaires acquises**

Arrêter le traitement par la ciclosporine en l'absence de réponse hématologique, au moins partielle, après trois mois.

En cas de réponse hématologique à la fin du troisième mois, poursuivre le traitement à la même dose jusqu'au sixième mois, puis diminuer très progressivement la dose.

En cas de rechute, la ciclosporine sera prescrite à la dose qui aura induit la première rémission.

Conversion des formes orales de SANDIMMUN A NEORAL (se référer au RCP).

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 8 avril 1998

(inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux lors de la sortie de la réserve hospitalière)

Par rapport à SANDIMMUN, les avantages liés à la pharmacocinétique de NEORAL conduisent à une amélioration du service médical rendu

- modeste (niveau III) dans les greffes hépatiques
- mineure (niveau IV) dans les autres types de transplantation.
- mineure (niveau IV) dans les greffes de moëlle osseuse.

L'amélioration du service médical rendu est importante de niveau II, du même ordre que SANDIMMUN dans les syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants.

De même qu'avec SANDIMMUN, l'apport thérapeutique de NEORAL est important dans les psoriasis sévères, en dernier recours. Il en résulte une amélioration du service médical rendu de niveau II.

L'amélioration du service médical rendu est importante de niveau II, comparable à SANDIMMUN dans les dermatites atopiques de l'adulte.

NEORAL partage l'amélioration du service médical rendu importante (niveau II) de SANDIMMUN dans les formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

NEORAL partage l'amélioration du service médical rendu importante (niveau II) de SANDIMMUN dans les uvéites.

L'amélioration du service médical rendu est majeure de niveau I dans les aplasies sévères (neutrophiles < 500/mm³) ne pouvant bénéficier d'une greffe de moëlle osseuse.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

Classement ATC 2002-1

L	:	Immunomodulateurs
04	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs sélectifs
01	:	Ciclosporine

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.1.1 Médicaments de comparaison

ciclosporine (SANDIMMUN) 25 - 50 – 100 mg capsules et 100 mg/ml solution buvable

Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans les différentes indications.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Des études ont été réalisées dans la transplantation rénale et hépatique. Selon les études l'efficacité immunosuppressive de la ciclosporine microémulsion (NEORAL) est comparable ou inférieure à celle de tacrolimus (PROGRAF) en terme d'incidence des rejets aigus à 6 mois.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour apparaître dans les panels de prescription.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Greffes d'organes et de tissus

Les traitements immunosuppresseurs associés aux greffes d'organes sont administrés dans des situations cliniques présentant un caractère de gravité.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif et curatif 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.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Grefe de moëlle osseuse

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Ces spécialités présentent en termes de santé publique compte tenu de la fréquence de l'affection à laquelle elle est destinée, de sa gravité, et de son coût.

Traitement de deuxième intention des syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants avec lésions glomérulaires minimes, ou hyalinoses segmentaires et focales primitives

Les syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants avec lésions glomérulaires minimes, ou hyalinoses segmentaires et focales primitives se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de deuxième intention.

Il s'agit d'un traitement curatif.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse.

Formes étendues et sévères du psoriasis et sévères de la dermatite atopique de l'adulte

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne dont le retentissement psychologique peut être important.

La dermatite atopique est une dermatose prurigineuse chronique, fréquente, récidivante qui outre ses répercussions psycho-sociales, peut entraîner des surinfections cutanées.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention.

Il existe des alternatives.

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

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives.

La place de cette spécialité dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques y compris le méthotrexate, est importante.

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

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité.

Aplasies médullaires acquises sévères

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité.

Cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique compte tenu de la fréquence de l'affection à laquelle elle est destinée, de sa gravité et de son coût.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Greffes d'organes et de tissus

Dans le cadre de la prévention du rejet aigu, les protocoles avec un traitement d'induction puis une association d'inhibiteurs de la calcineurine et de micophénolate mofétil ont contribué à diminuer l'incidence des rejets aigus, des rejets corticorésistants et des rejets réfractaires.

La ciclosporine (SANDIMMUN) est utilisée actuellement pour les poursuites de traitement des patients transplantés bien équilibrés.

Chez les patients avec un rejet sous ciclosporine micro-émulsion (NEORAL), le tacrolimus peut se substituer à la ciclosporine micro-émulsion.

Greffes de moëlle osseuse

Le traitement par la ciclosporine est institué au décours de la greffe et poursuivi pendant environ 6 mois à 1 an. Compte tenu de la gravité des complications après greffe de moelle, les patients restent en général sous contrôle du service hospitalier spécialisé.

Traitement de deuxième intention des syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants avec lésions glomérulaires minimes, ou hyalinoses segmentaires et focales primitives

Chez l'adulte avec un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, un traitement par corticoïdes sur la base de prednisolone 1 mg/kg/jour est généralement entrepris pendant au moins 8 semaines et parfois plus longtemps chez certains patients.

En l'absence de réponse ou en cas de récurrence fréquente ou de dépendance vis à vis des corticoïdes, l'utilisation de cyclophosphamide (1 à 2 mg/kg/jour) pendant une période 3 à 6 mois peut être proposée notamment si le patient est symptomatique ou présente des facteurs de risque de progression rénale (sexe masculin, HTA, tabac, insuffisance rénale, protéinurie massive ou fibrose interstitielle).

Une approche thérapeutique analogue peut être envisagée chez les sujets avec une hyalinose segmentaire et focale, mais le taux de réponse est nettement inférieur.

Les patients ne répondant pas à ces premiers traitements peuvent se voir prescrire de la ciclosporine à condition de ne pas dépasser des doses de 5 mg/kg/jour et de surveiller les concentrations plasmatiques résiduelles. En l'absence de réponse thérapeutique au cours des trois premiers mois de traitement, celui-ci est considéré comme inefficace et doit être interrompu.

Formes étendues et sévères du psoriasis

Comme avec tous les traitements de fond, l'effet n'est que suspensif. Une rechute survient habituellement dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement sans effet rebond. Elle nécessite la reprise du traitement.

Formes sévères de la dermatite atopique de l'adulte

Le recours à la ciclosporine ne se justifie qu'en traitement de dernier recours, chez l'adulte.

Compte tenu de la nature des effets indésirables, ce traitement doit être réservé à un nombre limité de cas.

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

Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux traitements de fond, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde fait le plus souvent appel à une séquence de médicaments.

Ce traitement peut être employé après échec ou intolérance aux traitements de fond, notamment au méthotrexate.

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

Chez les patients corticodépendants, la ciclosporine permet de réduire les doses de stéroïdes, voire de les arrêter.

La réponse thérapeutique est dose-dépendante et rapide, mais pour des raisons de rapport efficacité/effets indésirables, la dose de 5 mg/kg/jour ne doit pas être dépassée.

Le traitement est prolongé plusieurs mois à plusieurs années.

Le patient doit être suivi sur le plan général en plus de la surveillance ophtalmologique. Il appartient à l'ophtalmologiste de s'assurer que le suivi sur le plan général est mis en place.

Aplasies médullaires acquises sévères

Le traitement d'entretien doit être poursuivi pendant 6 mois puis la dose progressivement diminuée. Compte tenu de la gravité de la pathologie, il est souhaitable que le suivi du traitement soit effectué en service hospitalier hautement spécialisé.

6.3. Recommandations 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 posologies de l'AMM.

6.3.1 Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2 Taux de remboursement : 100%