

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 juillet 2014

NEORAL 10 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 34009 346 307 7 4)

NEORAL 25 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 34009 346 3048 4)

NEORAL 50 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 34009 346 3054 5)

NEORAL 100 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 34009 346 3060 6)

NEORAL 100 mg/mL, solution buvable

Flacon de 50 mL (CIP : 34009 346 331 5 7)

SANDIMMUN 25 mg, capsule molle

B/50 (CIP : 34009 346 302 5)

SANDIMMUN 50 mg, capsule molle

B/50 (CIP : 34009 346 303 1 6)

SANDIMMUN 100 mg, capsule molle

B/50 (CIP : 34009 346 3019 4)

SANDIMMUN 100 mg/mL, solution buvable

Flacon de 50 mL (CIP : 34009 346 3002 6)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	ciclosporine
Code ATC (2014)	LO4AD01 (immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription dans la PR
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques, y compris le méthotrexate. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	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 SANDIMMUN : • 23 décembre 1983 : SANDIMMUN 100 mg/mL, solution buvable • 13 mars 1991 : SANDIMMUN, 25 mg, 50 mg et 100 mg, capsule molle.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois

Classement ATC	2014 L : antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04A : Immunosuppresseurs L04AD : Inhibiteurs de calcineurine L04AD01 : ciclosporine
----------------	---

02 CONTEXTE

Dans l'avis de renouvellement d'inscription de cette spécialité le 11 avril 2012, la Commission s'était prononcée pour le maintien du SMR important dans l'ensemble des indications AMM à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde pour laquelle le SMR était en cours de réévaluation.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Indications déjà évaluées en avril 2012 :

« 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 minimales, 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).

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. »

Indication faisant l'objet de la présente évaluation :

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

La recherche bibliographique effectuée par le service de documentation de la HAS a permis d'identifier la publication des résultats à 5 ans d'une étude Danoise de stratégie thérapeutique, publiée en 2012¹. Cette étude (CIMESTRA) contrôlée, randomisée, double aveugle, avait pour objectif d'évaluer le traitement d'une PR débutante (diagnostic <6 mois) par un traitement agressif et précoce par méthotrexate (MTX) en monothérapie ou en association à d'autres DMARD classiques. Les patients étaient traités par des injections intra-articulaires systématiques des articulations gonflées (bétaméthasone sans dépasser 4 articulations).

Au total 160 patients ont été randomisés pour recevoir MTX 7,5-20 mg/semaine+ciclosporine 2,5-4 mg/kg ou MTX+ le placebo de ciclosporine. A chaque visite (semaine 0, 2, 4, 6, 8, puis tous les mois jusqu'à 2 ans) les patients ont eu des injections intra-articulaires de corticoïdes aux articulations gonflées. Au cours de la 2ème année, le placebo ou la ciclosporine ont été progressivement arrêtés et l'hydroxychloroquine 200 mg/j a été ajoutée chez tous les patients. Les patients qui n'avaient pas de réponse ACR20 malgré 20 mg de méthotrexate/semaine recevaient le même médicament par voie parentérale pendant 3 mois puis une triple thérapie par méthotrexate sulfasalazine, hydroxychloroquine et enfin un traitement anti-TNF si l'activité de la maladie persistait.

Dans cette étude de « contrôle strict » de la PR par des thérapeutiques conventionnelles, la proportion de répondeurs ACR 20 a été à 1 an de 68% (53% pour ACR 50 et 44% pour ACR 70) avec le MTX en monothérapie (plus injections de corticoïdes) et de 85% avec le MTX en association à la ciclosporine et à des injections de corticoïdes (ACR50: 68% et ACR70: 59%).

Après 2 ans, la réponse ACR 20 était de 88% avec l'association méthotrexate-ciclosporine et 72% avec le méthotrexate seul, la réponse ACR 50 était de 79% et 72%, la réponse ACR70 de 59% et 54%. Après l'arrêt de la ciclosporine aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes. Les auteurs ont conclu que l'addition de la ciclosporine au cours des deux premières années n'a amélioré ni la réponse clinique ni radiologique à long terme.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la précédente évaluation d'avril 2012, le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance couvrant la période du 01/01/2010 au 31/12/2012. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

► Ces données confirment le profil de tolérance connu de la ciclosporine qui reste médiocre.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Ces spécialités sont trop peu prescrites en ville pour figurer dans les panels de prescription dont nous disposons : selon IMS (CMA hiver 2013), NEORAL a fait l'objet de 2 419 prescriptions. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse fiable des données. Les spécialités SANDIMMUN ne figurent pas dans cette base de données.

Selon les données de vente du GERS, 426 435 boîtes de NEORAL et SANDIMMUN (tous dosages confondus) ont été vendues en officine entre avril 2012 et mars 2013 et 423 612 boîtes ont été vendues entre avril 2013 et mars 2014.

¹ Hetland et al. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2012; 30 (Suppl. 72): S44-S49.

On ne dispose pas de donnée d'utilisation spécifique à la PR.

04.4 Stratégie thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade à :

- un autre traitement de fond classique en monothérapie ou ;
- une association de traitements de fond classiques ou ;
- un anti-TNF.

Place de la ciclosporine dans la stratégie thérapeutique :

En l'absence de recommandations nationales en vigueur sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, les recommandations européennes de l'EULAR² (European League Against Rheumatism) ont été prises en compte. Dans la version antérieure de 2010³, la ciclosporine en raison de sa toxicité pouvait être utilisée dans des situations exceptionnelles (PR sévères réfractaires ou ayant des contre-indications aux biothérapies ou aux traitements de fond classiques). Cette mention a été retirée (de manière unanime) de la version actualisée des recommandations de 2013². Dans l'argumentaire, ce retrait est justifié par l'existence de nombreux traitements de fond efficaces biologiques et non biologiques et du rapport bénéfice/risque peu convainquant en particulier au regard des thérapies disponibles. Son utilisation en 1^{ère} intention doit être rare et réservée à des situations exceptionnelles.

La ciclosporine n'a pas été incluse dans la dernière actualisation des recommandations de la société américaine de rhumatologie ACR⁴ de 2012 en raison de la rareté de son utilisation et l'absence de nouvelles données.

La Société Française de Rhumatologie a été interrogée par le bureau de la Commission de la transparence afin qu'elle se prononce sur la place des traitements de fond non biologiques dans le traitement de la PR. Cette société savante a estimé que la ciclosporine n'a pas de place dans la prise en charge de la PR et n'est plus prescrite par les rhumatologues français.

Au vu de ces éléments, la Commission de la Transparence considère que la Commission considère que la place de la ciclosporine (NEORAL et SANDIMMUN) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde a été modifiée depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission relatif à cette indication soit le 20 février 2008 : **elle n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la PR au regard des alternatives disponibles.**

² Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.

³ Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69:964-975.

⁴ Singh et al. 2012. Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research 2012 ; 64 : 625–639

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 février 2008 relatives à l'indication polyarthrite rhumatoïde sont modifiées comme suit :

05.1 Service Médical Rendu

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde

- ▮ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▮ NEORAL et SANDIMMUN sont des traitements à visée symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est modeste au regard des alternatives actuellement disponibles.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (traitements de fond non biologiques et biothérapies).
- ▮ Ces spécialités n'ont pas de place dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde au regard des alternatives disponibles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEORAL et SANDIMMUN est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des « Formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques, y compris le méthotrexate ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des « Formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques, y compris le méthotrexate ».

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à NEORAL et SANDIMMUN dans l'indication « Formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques, y compris le méthotrexate » et au vu des arguments ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans cette indication.