

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 juin 2014

*L'avis adopté par la Commission de la transparence le 16 octobre 2013
a fait l'objet, dans le cadre de l'article R 163-13 du code de la sécurité sociale,
d'une audition le 11 juin 2014.
L'avis ci-après a été adopté.*

KINERET 100 mg, solution injectable

Boîte de 1 seringue préremplie contenant 0,67 ml (CIP : 34009 359 465 5 3)

Boîte de 7 seringues préremplies contenant 0,67 ml (CIP : 34009 359 466 1 4)

Boîte de 28 seringues préremplies contenant 0,67 ml (CIP : 34009 359 467 8 2)

Laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

DCI	anakinra
Code ATC (2013)	L04AC03 (Immunosuppresseurs sélectifs, inhibiteurs d'interleukines)
Motif de l'examen	Audition sollicitée par l'entreprise en application de l'article R. 163-13 du code de sécurité sociale, suite au courrier d'intention de modifier le taux de participation de l'assuré adressé au laboratoire, au titre du même article et de l'article R.322-1 6°, par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« KINERET est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 08/03/2002
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception

Classement ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AC	Inhibiteurs d'interleukines
	L04AC03	Anakinra

02 CONTEXTE

En date du 10 juillet 2002, lors de l'examen de la demande d'inscription de KINERET, la Commission de la transparence, a estimé que :

- le service médical rendu était important,
- dans le cadre de la prise en charge des patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante, l'amélioration du service médical rendu apportée était importante (ASMR III) en terme d'efficacité versus la prise en charge habituelle chez les patients ne justifiant pas d'un traitement par un anti-TNF alpha. La Commission avait exprimé le souhait de réévaluer cette ASMR dans un délai de 12 mois, mais n'a pu procéder à cette réévaluation dans cet intervalle de temps réduit.

En date du 6 février 2008, dans le cadre du renouvellement d'inscription, la Commission de la transparence avait confirmé le service médical rendu comme étant **important**.

En date du 16 octobre 2013, dans le cadre du renouvellement d'inscription, la Commission de la transparence a examiné la spécialité KINERET (réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/04/2008 par avis publié au JO du 15/04/2009) et avait estimé le SMR par KINERET comme étant **faible** et l'ASMR comme étant de **niveau V, inexistante**, dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Suite à cet avis, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie ayant signifié au laboratoire son intention de modifier le taux de participation de l'assuré de 35% à 85% pour KINERET, le laboratoire, en application de l'article R163-13 demande à être entendu par la Commission de la transparence.

Le laboratoire a présenté des arguments en vue de contester la baisse du niveau de service médical rendu, notamment :

- Les limites de la méta-analyse en réseau (revue Cochrane) comparant l'efficacité des traitements dans la polyarthrite rhumatoïde,
- Les données confirmant l'absence de modification du rapport bénéfice/risques de KINERET dans la population de l'AMM y compris en vie réelle,
- Les données de tolérance additionnelles obtenues chez des patients avec une comorbidité.

La Commission a examiné le contenu de ces informations et a considéré que ces informations n'étaient pas de nature à modifier les conclusions de son précédent avis du 16 octobre 2013. Toutefois, elle a souhaité préciser les points suivants :

► Données d'utilisation et de prescription

Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel Hiver 2013), le nombre de prescriptions de KINERET, avec 2 030 prescriptions, est trop faible pour en permettre une analyse.

Selon les données GERS en cumul mobile annuel août 2013, 27 889 boîtes de 7 ampoules de KINERET 100 mg ont été vendues, ce qui correspond à environ 535 patients-années.

Usages hors AMM

L'utilisation de l'anakinra a été proposée dans deux protocoles nationaux de diagnostic et de soins :

- dans les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) ou cryopyrinopathies¹, notamment le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID « neonatal onset multisystemic inflammatory disease »), le syndrome de Muckle-Wells (MWS). Trois nouvelles présentations de KINERET 100 mg/0,67 ml, solution injectable en seringue graduée ont l'AMM depuis novembre 2013 dans ces indications (Demande d'inscription par la Commission de la transparence en cours d'examen).
- dans les formes d'arthrite juvénile idiopathique ayant des signes systémiques persistants (avis d'experts)².

Par ailleurs, l'anakinra a été utilisé hors AMM dans la crise d'arthrite goutteuse difficile à traiter, dans des situations d'impasse thérapeutique³.

► Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la polyarthrite rhumatoïde et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}.

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïde à faible dose) et d'un traitement de fond afin d'entraîner une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire et le handicap ultérieur. Le traitement de fond conventionnel de référence reste le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers traitements de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond pour un autre.

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Fièvres récurrentes héréditaires Syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares de l'enfant (CeRéMAI). Janvier 2013.

² HAS. PNDS. Guide Médecin, ALD31. Arthrite juvénile idiopathique. Juillet 2009.

³ HAS. Avis de la Commission de la transparence. ILARIS 150 mg. 23 avril 2014.

⁴ HAS. Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. Guide – Affection de longue durée. Avril 2008.

⁵ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et Al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964-75.

Les anti-TNF tels que l'éтанercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA), le certolizumab (CIMZIA), le golimumab (SIMPONI) sont proposés en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond conventionnels comprenant le méthotrexate. L'infliximab (REMICADE) doit être employé en association avec le méthotrexate. Les anti-TNF peuvent être employés en première intention dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Des biothérapies ayant d'autres cibles que le TNF à savoir, l'abatacept (ORENCIA), le rituximab (MABTHERA) et le tocilizumab (ROACTEMRA) sont proposés en cas d'échec des anti-TNF. L'abatacept et le tocilizumab ont aussi l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le MTX.

Concernant l'anakinra, la Société Française de Rhumatologie, consultée par la Commission de la transparence en février 2013, a précisé que « Bien que ce médicament ne soit pas considéré actuellement comme aussi efficace que les autres biothérapies disponibles dans l'indication polyarthrite rhumatoïde à l'échelon de groupe, il semble que le KINERET est toujours utile chez certains patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ».

Au vu des données disponibles, l'anakinra administré en une injection sous-cutanée quotidienne approximativement à la même heure constitue un traitement de dernier recours dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies.

L'association de KINERET à l'éтанercept ou à d'autres anti-TNF n'est pas recommandée en raison d'augmentation du risque d'infections graves sans majoration du bénéfice clinique (cf « Mises en garde, Précautions d'emploi » et « Interactions » du RCP).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission de la transparence confirme son avis précédent et ses conclusions, à savoir :

04.1 Service Médical Rendu

► La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique entraînant une destruction articulaire progressive et des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves. Les manifestations initiales sont caractérisées par des douleurs articulaires touchant préférentiellement les poignets et les mains associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire (synovite). Il existe typiquement un syndrome inflammatoire, une atteinte articulaire (érosions, exceptionnellement destructions articulaires), et inconstamment des manifestations extra-articulaires telles que des nodules rhumatoïdes. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap.

► KINERET est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de KINERET est modeste.

► Il existe des alternatives.

► Au vu des données disponibles, l'anakinra constitue un traitement de dernier recours dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KINERET est faible dans l'indication de l'AMM.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

04.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux en tant que traitement de dernier recours dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, chez un patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à la dose maximale tolérée pendant au moins 3 mois et ayant une contre-indication ou une intolérance aux autres biothérapies.

► Taux de remboursement proposé :

Au vu de ces conclusions, la Commission maintient sa proposition de taux de prise en charge de 15 %.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.