



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 juin 2017

ciclosporine

NEORAL 10 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 3400934630774)

NEORAL 25 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 3400934630484)

NEORAL 50 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 3400934630545)

NEORAL 100 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 3400934630606)

NEORAL 100 mg/ml, solution buvable

1 flacon de 50 ml (CIP : 3400934633157)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	L04AD01 (immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <u>Indications dans la greffe</u></p> <p><i>Greffes d'organes solides</i> Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides. Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs.</p> <p><i>Greffes de moelle osseuse</i> Prévention du rejet après allogreffe de moelle osseuse et greffes de cellules souches. Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).</p> <p><u>Indications « hors greffes »</u></p> <p><i>Uvéite endogène</i></p>

Traitement des uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses, menaçant la vision, en cas d'échec du traitement conventionnel ou d'effets indésirables inacceptables de ce traitement.
Traitement de l'uvéite de Behçet avec accès inflammatoires répétés impliquant la rétine chez des patients ne présentant pas de manifestations neurologiques.

Syndromes néphrotiques

Syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants dus à des glomérulopathies primitives telles que des lésions glomérulaires minimes, des hyalinoses segmentaires et focales ou une glomérulonéphrite membraneuse.

Néoral peut être prescrit pour induire et maintenir une rémission. Il peut également être prescrit pour maintenir une rémission induite par les corticoïdes, permettant le sevrage des corticoïdes.

Psoriasis

Traitement des formes sévères de psoriasis, chez les patients pour lesquels le traitement conventionnel est inapproprié ou inefficace.

Dermatite atopique

Néoral est indiqué chez les patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) NEORAL 25 mg, 50 mg, 100 mg, capsule molle et NEORAL 100 mg/mL, solution buvable : 21 novembre 1995 NEORAL 10 mg, capsule molle : 28 août 1997	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois	
Classification ATC	2016 L L04 L04A L04AD L04AD01	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs Inhibiteurs de calcineurine ciclosporine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 13/08/2012.

Dans son avis de renouvellement du 11/04/2012, la Commission a considéré que le SMR de NEORAL restait important dans ses différentes indications AMM à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde.

Dans son avis de réévaluation du 23/07/2014, la Commission a considéré que le SMR de NEORAL était 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 ».

Dans son avis du 3 décembre 2014, la Commission a pris acte de la modification du RCP suite à une procédure d'harmonisation émanant du groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicament à usage humain (CMD(h)).

02.1 Indications thérapeutiques

« Indications dans la greffe »

Greffes d'organes solides

Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides.

Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs.

Greffes de moelle osseuse

Prévention du rejet après allogreffe de moelle osseuse et greffes de cellules souches.

Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

Indications « hors greffes »

Uvéite endogène

Traitement des uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses, menaçant la vision, en cas d'échec du traitement conventionnel ou d'effets indésirables inacceptables de ce traitement.

Traitement de l'uvéite de Behçet avec accès inflammatoires répétés impliquant la rétine chez des patients ne présentant pas de manifestations neurologiques.

Syndromes néphrotiques

Syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants dus à des glomérulopathies primitives telles que des lésions glomérulaires minimes, des hyalinoses segmentaires et focales ou une glomérulonéphrite membraneuse.

Néoral peut être prescrit pour induire et maintenir une rémission. Il peut également être prescrit pour maintenir une rémission induite par les corticoïdes, permettant le sevrage des corticoïdes.

Polyarthrite rhumatoïde

Traitement des formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Psoriasis

Traitement des formes sévères de psoriasis, chez les patients pour lesquels le traitement conventionnel est inapproprié ou inefficace.

Dermatite atopique

Néoral est indiqué chez les patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique. »

02.2 Posologie

Cf. RCP

03 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

03.1 Efficacité

Parmi les données soumises, 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 :

Greffes d'organes solides (12 études) :

- Sept études dans la transplantation rénale^{1,2,3,4,5,6,7}

¹ Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2012;12(1):210–7.

² Rostaing L, Vincenti F, Grinyó J, Rice KM, Bresnahan B, Steinberg S, et al. Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013;13(11):2875–83.

³ Vincenti F, Rostaing L, Grinyó J, Rice K, Steinberg S, Gaité L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2016;374(4):333–43.

⁴ Silva HT, Yang HC, Meier-Kriesche H-U, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE, et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014;97(6):636–41.

⁵ Mjörnstedt L, Schwartz Sørensen S, von Zur Mühlen B, Jespersen B, Hansen JM, Bistrup C, et al. Renal function three years after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: results from a randomized trial in kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2015;28(1):42–51.

⁶ Flechner SM, Gurkan A, Hartmann A, Legendre CM, Russ GR, Campistol JM, et al. A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. *Transplantation.* 2013;95(10):1233–41

- Quatre études dans la transplantation cardiaque^{8,9,10,11}
- Une étude dans la transplantation pulmonaire¹²

Syndrome néphrotique (1 étude)¹³

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de de la commission sur le profil d'efficacité connu pour ces spécialités.

03.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015).

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

03.3 Données d'utilisation/de prescription

➤ Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel – Hiver 2016), NEORAL a fait l'objet de 3 896 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

➤ Données de vente présentées par le laboratoire

Données du GERS Cumul mobile annuel au mois de septembre 2016 (UCD)	Ville	Hôpital	Total
NEORAL 10 mg, capsule molle (B/60)	118 410	3 672	122 082
NEORAL 100 mg, flacon (50ml)	7 284	2 304	9 588
NEORAL 100 mg, capsule molle (B/60)	65 615	2 695	68 310
NEORAL 25 mg, capsule molle (B/60)	90 394	2 784	93 178
NEORAL 50 mg, capsule molle (B/60)	144 191	4 329	148 520

⁷ Pestana JOM, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2012;12(3):630–9.

⁸ Rodríguez-Serrano M, Sánchez-Lázaro I, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, Portolés-Sanz M, Rivera-Otero M, et al. Does the calcineurin inhibitor have influence on cytomegalovirus infection in heart transplantation? Clin Transplant. 2014;28(1):88–95

⁹ Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. Transplantation. 2013;95(4):629–34

¹⁰ Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2014;14(8):1828–38.

¹¹ Boissonnat P, Gaillard S, Mercier C, Redonnet M, Lelong B, Mattei M-F, et al. Impact of the early reduction of cyclosporine on renal function in heart transplant patients: a French randomised controlled trial. Trials. 2012;13:231.

¹² Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyoun C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2012;31(8):797–804.

¹³ Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney Int. 2011;80(8):868–78.

03.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25}

Depuis la dernière évaluation par la Commission des 11/04/2012, 23/07/2014 et 3/12/2014 la place de NEORAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La ciclosporine reste un traitement de première ou seconde intention, en monothérapie ou, le plus souvent, en association, à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde pour laquelle elle n'a plus de place.

¹⁴ Karam G, et al. Guidelines on Renal Transplantation [Internet]. European Association of Urology. Disponible en ligne : http://uroweb.org/wp-content/uploads/27-Renal-Transplant_LRV2-May-13th-2014.pdf.

¹⁵ Dignan FL, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012;158(1):46–61

¹⁶ Ruutu T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):168–73

¹⁷ de Smet MD, et al. Understanding uveitis: The impact of research on visual outcomes. Prog Retin Eye Res. 2011;30(6):452–70.

¹⁸ Zeghidi H, Saadoun D, Bodaghi B. Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. 2014;35(2):97–102.

¹⁹ Haute Autorité de Santé - Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant [Internet]. 2016. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/pnds_-_syndrome_nephrotique_idiopathique_de_l'enfant_2016-04-29_15-02-42_382.pdf

²⁰ Haute Autorité de Santé - Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte [Internet]. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2001046/fr/syndrome-nephrotique-idiopathique-de-l'adulte

²¹ Psoriasis: assessment and management | 1-Guidance | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. Disponible en ligne : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/chapter/1-Guidance>

²² Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(12):2277–94.

²³ Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermite atopique de l'adulte. Rev Médecine Interne. 2016;37(2):91–9.

²⁴ Ring J, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(9):1176–93.

²⁵ Sidbury R, Davis DM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):327–49.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 11/04/2012, 23/07/2014 et 3/12/2014 n'ont pas à être modifiées.

04.1 Service Médical Rendu

Indications concernées : *greffes d'organes solides, greffes de moelle osseuse, uvéites endogènes, syndromes néphrotiques, psoriasis sévères, dermatites atopiques sévères.*

- ▶ Les situations cliniques concernées sont graves et dégradent la qualité de vie du patient. Certaines engagent le pronostic vital du patient.
- ▶ NEORAL est utilisé à visée préventive ou curative selon les situations cliniques.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans ces indications.
- ▶ NEORAL est un médicament de première ou seconde intention, en monothérapie ou, le plus souvent, en association.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à NEORAL, à l'exception des dermatites atopiques sévères pour lesquelles NEORAL est le seul traitement systémique disponible validé par une AMM.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEORAL reste important dans ses différentes indications AMM, à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde pour laquelle il reste insuffisant.

04.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde pour laquelle elle donne un avis défavorable.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▶ Conditionnements

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

▶ Portée de l'avis

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à NEORAL 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 (cf avis de la CT du 23/07/2014).