

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 12 avril 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SSAS1908728A

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics,
Vu le code de la santé publique ;
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;
Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;
Vu l'arrêté du 6 mars 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;
Vu les avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour CIMZIA figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – La fiche d'information thérapeutique relative à CIMZIA qui figurait en annexe II de l'arrêté du 6 mars 2018 susvisé est abrogée.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et la directrice de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 12 avril 2019.

*La ministre des solidarités
et de la santé,*
Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,*
C. PERRUCHON

*Le ministre de l'action
et des comptes publics,*
Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
T. WANECQ

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
T. WANECQ

ANNEXES

ANNEXE I

EXTENSION D'INDICATION

La prise en charge des spécialités ci-dessous est étendue à l'indication suivante :

Traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Code CIP	Présentation
34009 397 320 0 8	CIMZIA 200 mg (certolizumab pegol), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie + 2 tampons alcoolisés (B/2) (laboratoires UCB PHARMA SA)
34009 300 989 3 6	CIMZIA 200 mg (certolizumab pegol), solution injectable en cartouche pour dispensateur de dose, boîte de 2 cartouches + 2 tampons alcoolisés (laboratoires UCB PHARMA SA)
34009 300 762 8 6	CIMZIA 200 mg (certolizumab pegol), solution injectable, stylo prérempli (verre) Autoclicks de 1 ml, boîte de 2 stylos préremplis (verre) Autoclicks + 2 tampons alcoolisés (laboratoires UCB PHARMA SA)

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

ANNEXE II

FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

CIMZIA (certolizumab pegol)

(Laboratoire UCB PHARMA SA)

MÉDICAMENT D'EXCEPTION

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception (www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

CIMZIA 200 mg, solution injectable en cartouche pour dispensateur de dose.

Boîte de 2 cartouches + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 300 989 3 6).

CIMZIA 200 mg, solution injectable en stylo pré-rempli Autoclicks.

Boîte de 2 stylos pré-remplis AutoClicks de 1 ml + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 300 762 8 6).

CIMZIA 200 mg, solution injectable en seringue préremplie.

Boîte de 2 seringues pré-remplies de 1 ml + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 397 320 0 8).

1. Indications remboursables (*)**Polyarthrite rhumatoïde**

En association au méthotrexate (MTX), traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le méthotrexate, est inadéquate.

CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Rhumatisme psoriasique

En association au méthotrexate (MTX), traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate.

CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Spondyloarthrite axiale

Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :

- *Spondyloarthrite ankylosante (SA)*

Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

– *Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA*

Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

Psoriasis en plaques

Traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

2. Conditions de prescription et de délivrance ()**

Liste I.

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'éta nercept (1) sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1^{re} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

3. Modalités d'utilisation ()**

Voir le dernier RCP en vigueur.

4. Stratégie thérapeutique ()**

Polyarthrite rhumatoïde (2) (3) (4).

CIMZIA peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au même stade de la stratégie que les anti-TNF.

Dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, les anti-TNF dont CIMZIA (certolizumab pégol) sont employés en deuxième intention, seuls ou en association au méthotrexate en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond, y compris le méthotrexate.

En l'absence de donnée comparative de CIMZIA versus ses comparateurs cliniquement pertinents, il n'est pas possible de les hiérarchiser.

Compte tenu de la stratégie thérapeutique en vigueur, CIMZIA en association au MTX n'a pas de place dans la stratégie de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive des patients non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARD).

Rhumatisme psoriasique (5) (6).

On ne dispose pas de comparaison directe de CIMZIA (certolizumab pégol) aux autres biomédicaments disponibles dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique.

Le choix thérapeutique doit prendre en compte l'importance et la sévérité des lésions cutanées qui peuvent être indépendantes de la sévérité du rhumatisme psoriasique et la Commission rappelle que CIMZIA n'est pas indiqué dans le psoriasis cutané.

Lorsqu'un traitement par anti-TNF est envisagé c'est-à-dire dans les formes actives de rhumatisme psoriasique, réfractaires aux traitements de fond conventionnels incluant le méthotrexate, CIMZIA en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines pourrait être une alternative aux autres anti-TNF disponibles.

L'attention est attirée sur le fait que le schéma posologique alternatif proposé en traitement d'entretien uniquement de 400 mg toutes les 4 semaines n'a pas démontré son efficacité versus placebo pour l'inhibition des dommages articulaires après 24 semaines de traitement.

Spondyloarthrite axiale

– *Spondylarthrite ankylosante sévère active (7) (8) (9).*

Dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère, active, CIMZIA (certolizumab pégol) est un traitement de deuxième intention pour les patients en situation d'échec thérapeutique, de réponse insuffisante, d'intolérance ou de contre-indication aux AINS éventuellement associés à des traitements de fond.

Selon les recommandations de la SFR, chez les patients ayant une perte de réponse, une inefficacité primaire ou une intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF peut être bénéfique. Cependant, en l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de définir avec précision la place du certolizumab pégol dans la prise en charge par rapport aux autres anti-TNF.

- Dans le traitement de la *Spondyloarthrite axiale, active sans signes radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation* à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS, le certolizumab pégol (CIMZIA) est une alternative à l'adalimumab (HUMIRA) et à l'éta nercept (ENBREL), seuls anti-TNF à disposer d'une AMM dans cette indication. En l'absence de donnée comparative de CIMZIA versus ses comparateurs cliniquement pertinents, il n'est pas possible de les hiérarchiser.

Psoriasis en plaques

Comme les autres traitements biologiques du psoriasis en plaques (anti-TNF α et anti-interleukines), CIMZIA est à réserver aux adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Pour le traitement des formes les plus sévères de psoriasis en plaques nécessitant un traitement biologique, la Société française de dermatologie (2019) (10) recommande d'utiliser en premier lieu l'adalimumab (anti-TNF α) ou l'ustekinumab (anti-IL-12/23). Les autres anti-TNF α (éta nercept, infliximab) ou les anti-IL-17 (secukinumab, ixékizumab) peuvent être ensuite proposés. Ces recommandations ne prennent pas en considération les anti-interleukines les plus récents, le brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17) et le guselkumab (anti-IL-23), toutefois, compte tenu des données disponibles, ils peuvent être considérés comme des alternatives au secukinumab et à l'ixékizumab.

La place de l'apremilast reste mal définie mais il montre des résultats très inférieurs à ceux des biothérapies.

Le certolizumab pegol à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines après dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 (posologie recommandée en première intention par l'AMM) a démontré sa non-infériorité par rapport à l'éta nercept. Conformément à l'AMM, une dose de 400 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée chez les patients ayant une réponse insuffisante.

Toutefois, la stratégie de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient, de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions), de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée) et les antécédents de traitement (phénomènes d'échappement au traitement).

5. SMR/ASMR (*)

Indications (dates des avis CT)	SMR	Rappel du libellé d'ASMR attribué par la CT
Polyarthrite rhumatoïde (PR) (10 mars 2010)	Important	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques, dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection.
Polyarthrite rhumatoïde adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (7 septembre 2016)	Insuffisant en association au méthotrexate (MTX), dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARD)	Sans objet
Spondyloarthrite axiale (9 juillet 2014)	Important	Prenant en compte : – l'efficacité de CIMZIA versus placebo ; – l'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo de 30 % attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires qui n'a pas été atteinte dans l'étude AS001 ; – l'absence de comparaison aux autres anti-TNF disponibles, la Commission de la transparence considère que CIMZIA (certolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (incluant la spondyloarthrite ankylosante active sévère et la spondyloarthrite axiale active sévère non étayée par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) active sévère en échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).
Rhumatisme psoriasique (1 ^{er} octobre 2014)	Modéré en raison du faible niveau de preuve de la démonstration d'effet structural.	CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).

Indications (dates des avis CT)	SMR	Rappel du libellé d'ASMR attribué par la CT
Rhumatisme psoriasique (18 novembre 2015)	Important dans la mesure où : - les données initiales avaient démontré l'efficacité de CIMZIA versus placebo sur les signes cliniques et sur les dommages structuraux, bien que le niveau de preuve de la démonstration sur les dommages structuraux ait été considéré comme faible ; - les données de suivi en ouvert à S96 suggèrent le maintien de l'absence de progression radiologique.	Sans objet
Psoriasis en plaques (6 février 2019)	Important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.	Prenant en compte : - la qualité de la démonstration de la supériorité à 12 semaines du certolizumab pegol 400 mg toutes les deux semaines par rapport à l'étanercept et de la non-infériorité du certolizumab 200 mg toutes les deux semaines (avec une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) par rapport à l'étanercept ; - la démonstration de l'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie par rapport au placebo ; - le besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement ; - l'absence de comparaison aux anti-interleukines, la Commission considère que CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines).

6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût de traitement :

Code CIP	Présentation	Prix Public TTC
34009 397 320 0 8	CIMZIA 200 mg (certolizumab pegol), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie + 2 tampons alcoolisés (B/2) (laboratoires UCB PHARMA SA)	712,53 €
34009 300 989 3 6	CIMZIA 200 mg (certolizumab pegol), solution injectable en cartouche pour dispensateur de dose, boîte de 2 cartouches + 2 tampons alcoolisés (laboratoires UCB PHARMA SA)	712,53 €
34009 300 762 8 6	CIMZIA 200 mg (certolizumab pegol), solution injectable, stylo prérempli (verre) Autoclicks de 1 ml, boîte de 2 stylos préremplis (verre) Autoclicks + 2 tampons alcoolisés (laboratoires UCB PHARMA SA)	712,53 €

Taux de remboursement : 65 %.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...).

(*) Cf. avis de la CT, consultable sur le site de la HAS :

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1500918/fr/les-avis-sur-les-medicaments

(**) Cf. RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

<https://www.ema.europa.eu/>

Base de données publique des médicaments :

<http://www.medicaments.gouv.fr>

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à : Haute Autorité de santé – DEMESP, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.

(1) Cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables.

(2) Cécile Gaujoux Viala, Laure Gossec, Alain Cantagrel et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 2014 ; 81 : 303–312.

(3) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. Ann Rheum Dis Published Online First : October 25, 2013 doi : 10.1136/annrheumdis-2013-204573.

(4) Singh JA, Saag KG, Bridges SL et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016 ; 68 : 1-26.

(5) Smolen JS, Braun J, Dougados M et al., Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target : recommendations of an international task force, Ann Rheum Dis. 2014 Jan 1 ; 73 (1) : 6-16.

(6) European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012 ; 71 : 4–12.

(7) 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011 ; 70 : 896–904.

(8) 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 905–908.

(9) Wendling D, Lukas C, Paccou J, Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, *Joint Bone Spine*. 2014.

(10) Amatore F, Villani A-P, Tauber M et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *Journal European Academy of Dermato-Venerology* (2019).

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.15340>.