



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} juillet 2015

SOLUPRED 1 mg/ml, solution buvable

Flacon de 50 ml avec doseur (CIP : 34009 328 203 9 9)

SOLUPRED 5 mg, comprimé effervescent

B/30 (CIP : 34009 309 752 0 6)

SOLUPRED 5 mg, comprimé orodispersible

B/30 (CIP : 34009 349 367 0 8)

SOLUPRED 20 mg, comprimé effervescent

B/20 (CIP : 34009 320 146 6 8)

SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible

B/20 (CIP : 34009 349 368 7 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Prednisolone
Code ATC	H02AB06 (glucocorticoïdes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Toutes les indications de l'AMM

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	SOLUPRED 1 mg/ml, solution buvable et SOLUPRED 5 mg et 20 mg, comprimé effervescent : 25 novembre 1991 SOLUPRED 5 mg et 20 mg, comprimé orodispersible : 16 avril 1999
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2014 H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H02 : corticoïdes à usage systémique H02A : corticoïdes à usage systémique, non associés H02AB : glucocorticoïdes H02AB06 : prednisolone
----------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des spécialités SOLUPRED 1 mg/ml, 5 mg et 20 mg réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 8 juin 2010 par arrêté du publié au JO du 13 octobre 2010.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 21 juillet 2010, la Commission a considéré que le SMR des spécialités SOLUPRED 1 mg/ml, 5 mg et 20 mg était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Affections ou maladies :

Collagénoses, connectivites :

- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :

- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :

- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :

- Thyroïdite subaiguë de Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

Hématologiques :

- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.

Infectieuses :

- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère.

Néoplasiques :

- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :

- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stade III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extra-capillaires primitives.

Neurologiques :

- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophtalmologiques :

- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).

ORL :

- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :

- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Broncho-pneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcôïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

Rhumatologiques :

- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :

- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une méta-analyse¹ regroupant 6 études cliniques randomisées (n=1 229 patients) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la dexaméthasone, administrée par voie orale ou intramusculaire, à celle de la prednisolone ou de la prednisone administrées par voie orale pour la prise en charge des exacerbations aiguës de l'asthme chez les patients pédiatriques. Le critère de jugement principal était la fréquence des visites médicales non prévues pour une exacerbation aiguë de l'asthme et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les corticoïdes évalués.

Les données de cette méta-analyse ne remettent pas en cause l'efficacité de la prednisolone dans la prise en charge de l'exacerbation aiguë de l'asthme chez les patients pédiatriques et sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Depuis la dernière évaluation par la Commission de juillet 2010, le laboratoire a fourni l'analyse de deux nouveaux rapports périodiques actualisés de tolérance (PSUR) couvrant la période du 25 juin 2011 au 24 juin 2014.

L'analyse de ces données a mis en évidence un lien causal possible entre le traitement par prednisolone et la survenue de chorioretinopathie. Une demande de modification de RCP est en cours d'examen auprès de l'ANSM afin d'ajouter ce risque. Aucun autre signal n'a été mis en évidence.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et concernent notamment les rubriques suivantes (cf. Tableaux en annexe) :

- Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
 - ajout d'une mise en garde en cas d'association avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique
- Rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
 - l'interaction avec le sultopiride est passée du niveau « association déconseillée » au niveau « association faisant l'objet de précautions d'emploi »
 - Ajout d'une interaction avec l'acide acétylsalicylique (majoration du risque hémorragique) :
 - Ajout d'une association à prendre en compte avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale).
- Rubrique 4.8 « Effets indésirables » :
 - modification du risque sur la croissance de l'enfant (changé de « arrêt de croissance » à « retard de croissance »)
 - introduction de la survenue possible d'atrophie cutanée.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour SOLUPRED.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

¹Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. 2014 Mar;133(3):493-9.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), SOLUPRED tous dosages et toutes formes confondues, a fait l'objet de 5 300 543 prescriptions.

La quasi-totalité des prescriptions de SOLUPRED ont été réalisées par des médecins généralistes (87%). Enfin, 95% des prescriptions concernent la population adulte (15 ans et plus), 4% la population pédiatrique (entre 2 et 14 ans) et 1% les nourrissons (moins de 24 mois).

04.4 Stratégie thérapeutique

En raison de leurs effets anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppresseurs, les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses pathologies, selon deux modalités de prescription :

- en cure courte, de moins de 10 jours, dans le traitement des affections aiguës et des urgences comme la crise d'asthme.
- en traitement au long cours, seul ou en association avec d'autres thérapeutiques.

Le champ des indications est large et non exclusif, ce qui ne permet pas de détailler la place dans la stratégie thérapeutique de chacune d'entre elles.

La posologie doit être adaptée en fonction de la gravité de l'atteinte, de la réponse du patient, de son âge et de la tolérance.

Afin de réduire les effets indésirables, les corticoïdes doivent être prescrits à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible, avec une réduction progressive.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SOLUPRED 1mg/ml, 5 mg et 20 mg reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 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.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

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

ANNEXE- Tableau face/face de modifications de RCP

SOLUPRED 1 mg/ml, solution buvable	
RCP à la date du 23/08/2007	RCP à la date du 03/06/2015
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>ATTENTION : LE TITRE ALCOOLIQUE DE CE MEDICAMENT EST DE 4%, SOIT 30 mg POUR 1 ml DE SOLUTION.</p> <p>En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase- isomaltase.</p> <p>Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.</p> <p>Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.</p> <p>Ce médicament contient 4% (v/v) de volume d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 34 mg par dose de 1 ml, ce qui équivaut à 0,8 ml de bière et 0,33 ml de vin par dose de 1 ml. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>+ Sultopride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>+ Acide acétylsalicylique</p> <p>Majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ Acide acétylsalicylique</p> <p>Majoration du risque hémorragique.</p>

ANNEXE- Tableau face/face de modifications de RCP

	<p>A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg par prise et/ou <3 g par jour).</p> <p>+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens</p> <p>Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.</p>
4.8 Effets indésirables	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Troubles cutanés: atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.</p>

SOLUPRED 5 mg, comprimé effervescent	
RCP à la date du 23/08/2007	RCP à la date du 03/06/2015
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.</p> <p>Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle.</p> <p>L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles. Tenir compte de l'apport en sodium (25 mg par comprimé)</p> <p>La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'association à un traitement hypokaliémiant.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.</p> <p>Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,05 mmol (ou 24 mg) de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</p> <p>L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles.</p> <p>La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes</p>

ANNEXE- Tableau face/face de modifications de RCP

<p>Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.</p> <p>Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.</p> <p>L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.</p>	<p>doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'association à un traitement hypokaliémiant.</p> <p>Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.</p> <p>Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge. Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.</p> <p>L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>+ Sultopride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>+ Acide acétylsalicylique</p> <p>Majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ Acide acétylsalicylique</p> <p>Majoration du risque hémorragique. A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg par prise et/ou <3 g par jour).</p> <p>+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens</p> <p>Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Troubles cutanés: atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.</p>

ANNEXE- Tableau face/face de modifications de RCP

SOLUPRED 5 mg, comprimé orodispersible 03/06/2015	
RCP à la date du 23/08/2007	RCP à la date du
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>Ce médicament est déconseillé en association avec le sultopride ou un vaccin vivant atténué (voir rubrique 4.5).</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>Ce médicament est déconseillé en association avec un vaccin vivant atténué ou avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>+ Sultopride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>+ Acide acétylsalicylique</p> <p>Majoration du risque hémorragique. Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour).</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ Acide acétylsalicylique</p> <p>Majoration du risque hémorragique. A prendre en compte avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg par prise et/ou <3 g par jour).</p> <p>+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens</p> <p>Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Troubles cutanés: atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.</p>