



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 octobre 2015

IMUREL 25 mg, comprimé pelliculé

B/50 (CIP : 34009 364 143 2 7)

IMUREL 50 mg, comprimé pelliculé

B/100 (CIP : 34009 364 149 0 7)

Laboratoire H.A.C. PHARMA

DCI	azathioprine
Code ATC (2013)	L04AX01 (immunosuppresseur)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	• <u>Transplantation d'organes</u> : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. • <u>Maladies dysimmunitaires</u> : - o Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite autoimmune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes. - o Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 22 avril 2004 (procédure nationale) ; Rectificatifs : 22/05/2013, 17/07/2013, 18/11/2013, 05/08/2014, et 13/05/2015 (cf. tableau face/face en annexe).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2013 L L04 L04A L04AX L04AX01	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs autres immunosuppresseurs azathioprine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2010.

Dans ses derniers avis de renouvellement du 3 avril 2013 et du 23 juillet 2014, la Commission a considéré que le SMR de IMUREL était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- Transplantation d'organes : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs.
- Maladies dysimmunitaires :
 - o traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes ;
 - o traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 13/12/2010 au 12/12/2011).

► Des modifications du RCP concernant notamment les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » ont été réalisées (cf. tableau face/face en annexe).

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), IMUREL a fait l'objet de 113 985 prescriptions.

IMUREL est majoritairement prescrit dans la maladie de Crohn (36 %) et les rectocolites hémorragiques (31%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la transplantation d'organes et les maladies dysimmunitaires et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1 2 3 4}

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 3 avril 2013 et du 23 juillet 2014, la place de IMUREL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Gordon M et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 8.

² NICE clinical guideline. Ulcerative colitis Management in adults, children and young people. June 2013.

³ Gaujoux-Viala C, et al. Recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev. Rhum. 2014 ; 81 : 303-312

⁴ Oprhanet. Bonnes pratiques en cas d'urgence : Dermatomyosite juvénile et dermatomyosite de l'adulte. 2015

05 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 du 3 avril 2013 et du 23 juillet 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Certaines pathologies traitées par IMUREL peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients (transplantation d'organes, hépatite chronique active auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, vascularites systémiques, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique). D'autres peuvent entraîner une altération de la qualité de vie des patients (lupus érythémateux systémique, dermatomyosite – polymyosite, pemphigus, polyarthrite rhumatoïde).

► IMUREL est un médicament à visée curative ou symptomatique selon ces indications.

► Le rapport efficacité/effet indésirables reste important.

► Il existe d'autres alternatives thérapeutiques à l'IMUREL dont les autres immunosuppresseurs.

► En dehors de la transplantation où IMUREL reste une possibilité en première intention, IMUREL est un traitement de seconde intention dans les formes sévères des maladies dysimmunitaires, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMUREL 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 : 100 %**

► **Conditionnements**

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

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques	Ancien RCP	Nouvel RCP
4.1 Indications thérapeutiques	<u>Transplantation d'organes</u> : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. <u>Maladies dysimmunitaires</u> : traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.	<u>Transplantation d'organes</u> : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. <u>Maladies dysimmunitaires</u> : • Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes. • Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.
4.3 Contre-indications	L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par azathioprine car la 6-MP a été retrouvée dans le colostrum et le lait maternel (voir rubrique 4.6). Ce médicament est contre-indiqué : • chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine, ou à l'un des composants du médicament. • en association avec: le vaccin contre la fièvre jaune, l'allopurinol.	L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par azathioprine car la 6-MP a été retrouvée dans le colostrum et le lait maternel (voir rubrique 4.6). Ce médicament est contre-indiqué : • chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine, ou à l'un des composants du médicament. • en association avec: le vaccin contre la fièvre jaune, l'allopurinol.
4.4 Mises en gardes spéciales et précaution d'emploi	[...] Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.	[...] Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
4.6 Grossesse et allaitement	Grossesse L'azathioprine est tératogène chez l'animal. Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus. [...] Allaitement La 6-mercaptopurine est excrétée dans le colostrum et le lait de femmes traitées par l'azathioprine. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant être exclus, l'allaitement est contre-indiqué chez la femme traitée par azathioprine.	Grossesse L'azathioprine est tératogène chez l'animal. L'azathioprine et ses métabolites traversent le placenta. Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus. [...] Allaitement La 6-mercaptopurine est excrétée dans le colostrum et le lait de femmes traitées par l'azathioprine. Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant être exclus, l'allaitement est contre-indiqué chez la femme traitée par azathioprine. Les métabolites actifs de l'azathioprine passent en faible quantité dans le lait des femmes traitées mais ne sont pas détectables chez les nouveau-nés allaités. Dans un groupe restreint de nourrissons allaités, aucun effet

		indésirable n'a été observé. Cependant des effets hématologiques (leucopénie) ou immunosuppresseurs (sensibilité aux infections) ne peuvent être exclus. En conséquence, la décision d'allaiter ne peut être prise qu'au cas par cas, après avoir mis en balance les bénéfices potentiels de l'allaitement avec les risques potentiels de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson, en prenant en compte la posologie d'azathioprine, les traitements immunosuppresseurs associés et l'état de santé du nouveau-né (faible poids de naissance, prématurité, présence d'une cytopénie néonatale...). Si la décision d'allaiter est prise, une numération formule sanguine à la recherche d'une leuconeutropénie sera réalisée chez le nouveau-né après deux semaines d'allaitement, et systématiquement en cas de signes d'infection.
4.8 Effets indésirables	[...] Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Rare : alopecie chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs, généralement de résolution spontanée.	[...] Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Rare : alopecie chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs, généralement de résolution spontanée. Très rare : syndrome de Sweet, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, (syndrome de Lyell).