



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

pyrazinamide

PIRILENE 500 mg, comprimé

Boîte de 60 (CIP : 34009 323 870 7 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

| | |
|------------------------|--|
| Code ATC | J04AK01 (antituberculeux) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | <ul style="list-style-type: none">• « Traitement des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire par traitement court en association avec les antibiotiques standards (rifampicine, isoniazide, et éthambutol), pendant les deux premiers mois du traitement, pour accélérer la vitesse de négativation de l'expectoration et réduire la durée globale du traitement (6 mois).• Traitement de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire à bacilles résistants aux antibiotiques majeurs (isoniazide et/ou rifampicine) en association avec les autres antibiotiques disponibles.» |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | | |
|--|--|---|
| AMM | Date initiale : 22/07/1980 (procédure nationale) | |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I | |
| Classification ATC | 2017 J J04 J04A J04AK J04AK01 | Antiinfectieux généraux à usage systémique Antimycobactériens Antituberculeux Autres antituberculeux Pyrazinamide |

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/01/2014 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 1^{er} juillet 2015, la Commission a considéré que le SMR de PIRILENE 500 mg restait important dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Traitement des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire par traitement court en association avec les antibiotiques standards (rifampicine, isoniazide, et éthambutol), pendant les deux premiers mois du traitement, pour accélérer la vitesse de négativation de l'expectoration et réduire la durée globale du traitement (6 mois).
- Traitement de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire à bacilles résistants aux antibiotiques majeurs (isoniazide et/ou rifampicine) en association avec les autres antibiotiques disponibles. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance. En effet, dans le cadre d'une évaluation unique, le prochain PBREER couvrant la période du 16/02/2013 au 25/01/2025 ne sera soumis aux autorités qu'en avril 2025.

Dans le dernier PBREER (couvrant la période du 02/05/2016 au 01/05/2017) rédigé mais non soumis, les risques importants identifiés étaient :

- L'hépatotoxicité sévère (fatale) incluant les hépatites toxiques ;
- Les réactions d'hypersensibilité sévères incluant l'angioedème ;
- Les réactions cutanées sévères incluant les cas fatals, telles que le syndrome DRESS ;
- L'hyperuricémie (crise de goutte).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission le 1er juillet 2015, des modifications ont été apportées au RCP et concernent les rubriques :

- Contre-indications : « en raison du risque de fausse route, cette forme pharmaceutique n'est pas adaptée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans ».
- Mises en garde et précautions d'emploi : concernant la survenue de cas de réactions d'hypersensibilité systémique sévères, notamment fatals tels que des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec hyperéosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) observés sous traitement antituberculeux.
- Effets indésirables : ajout du risque de syndrome DRESS et renforcement du libellé sur les atteintes hépatiques pouvant être fatales.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil de tolérance connu de cette spécialité.

04.3 Données de prescription et d'utilisation

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), PIRILENE a fait l'objet d'environ 70 prescriptions.

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 469 560 unités (comprimé), soit 7 826 boîtes de 60 comprimés ont été vendues en France entre le 1^{er} juin 2017 et le 1^{er} juin 2018.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la tuberculose et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2,3,4,5}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} juillet 2015, la place de PIRILENE 500 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Traitement de la tuberculose : Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et la prise en charge du patient. Mise à jour 2017

² Haute Autorité de Santé (HAS) : Actes et prestations – Affections de longue durée : Tuberculose Maladie. Juin 2017

³ Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) : Tuberculoses à bacilles résistants : Diagnostic et prise en charge. Ligne directrice. Décembre 2014

⁴ La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux (Quebec) : Guide d'intervention. La tuberculose. Mise à jour en août 2017

⁵ Payam Nahid et al. Executive summary: official american thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis 2016 ;63(7):853-67

La pyrazinamide (PZA) fait partie du traitement court (2 mois) de première ligne de la tuberculose pulmonaire, en association à la rifampicine, l'isoniazide, et l'éthambutol suivi d'un traitement de 4 mois de rifampicine en association à l'isoniazide. C'est aussi un traitement de première ligne de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire à bacilles résistants aux antibiotiques majeurs (isoniazide et/ou rifampicine) en association aux autres antibiotiques disponibles actifs sur les tuberculoses multirésistantes (MDR-TB), au même titre que l'éthambutol.

La PZA est la cause majeure d'hépatotoxicité médicamenteuses lors du traitement de la tuberculose. Aussi, cette spécialité est contre indiquée chez les insuffisant hépatites, et à ce titre doit être évitée en cas de risque hépatique avéré.

Le traitement de la MDR-TB doit s'accompagner d'une observance absolue, à cet effet, les formes galéniques combinées sont recommandées afin de la favoriser et réduire le risque de résistance aux médicaments. Une surveillance rapprochée de l'efficacité et de la tolérance de ces médicaments est recommandée⁶. De plus, Il est rappelé que, depuis quelques années, la recrudescence de la prévalence des cas importés de tuberculoses à bacilles multi-résistants impose que tout isolement de BK s'accompagne d'une étude de sensibilité aux antituberculeux de première ligne et que toute souche résistante soit adressée au Centre National de Référence.

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 1^{er} juillet 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ La tuberculose et les infections à mycobactéries atypiques sensibles sont des pathologies qui peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PIRILENE 500 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 %**

▮ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁶ Perriot J, et al. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Revue des Maladies Respiratoires 2011;28(4):542-55.

