



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 avril 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 6 novembre 2007 (JO du 13 novembre 2007)

ISOPRINOSINE 500 mg, comprimé

Boîte de 16 (CIP : 322 273-5)

Boîte de 40 (CIP : 322 274-1)

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

Inosine acédobène dimépranol

Code ATC : J05AX05

Médicament non soumis à prescription médicale.

Date de l'AMM : 08/08/1978

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité Sociale 35%
Collectivités

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Inosine, Acédobène et Dimépranol

1.2. Indication

« Leuco-encéphalites subaiguës sclérosantes ».

1.3. Posologie

« Traitement en administration fractionnée, en monothérapie ou en adjonction à l'interféron.

Leuco-encéphalites subaiguës sclérosantes :

100 mg/kg/jour jusqu'à 3 à 4 g/jour, soit 6 à 8 comprimés de 500 mg/jour (fractionné jusqu'à 8 prises/jour), en continu, sous contrôle régulier et selon les besoins, lors de traitements prolongés ».

1.4. Propriétés pharmacodynamiques

L'inosine acédobène dimépranol est un dérivé des purines de synthèse ayant des propriétés immunomodulatrice et antivirale.

ISOPRINOSINE est un immunostimulant qui intervient sur la composante cellulaire et hormonale de la réponse immunitaire :

- elle stimule l'activité des macrophages
- elle stimule l'activité des lymphocytes B et T
- elle potentialise l'action de certaines lymphokines.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission de la Transparence du 23 mars 2000 : réévaluation du SMR

« **Indications examinées** : Leuco- encéphalites subaiguës sclérosantes, Rougeoles à formes sévères ou compliquées.

Caractère habituel de gravité de l'affection traitée :

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications

Efficacité/Sécurité d'emploi de la spécialité :

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est faible

Place dans la stratégie thérapeutique :

Il n'existe pas de place dans la stratégie thérapeutique pour cette spécialité

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité.

Service Médical Rendu insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge ».

Avis de la Commission de la Transparence du 21 mars 2003 :
(Réévaluation du SMR suite à la fourniture d'une nouvelle étude)

« **Indications examinées** : Leuco- encéphalites subaiguës sclérosantes, Rougeoles à formes sévères ou compliquées.

➤ **Leuco-encéphalites subaiguës sclérosantes**

Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

La leuco-encéphalite subaiguë sclérosante est une complication rare et tardive de la rougeole, d'évolution constamment fatale.

Efficacité/effets indésirables de la spécialité

Données disponibles : une nouvelle étude a été fournie¹ depuis l'avis du 23 mars 2000.

Etude randomisée chez 121 patients atteints de leuco-encéphalite subaiguë sclérosante (de stade I ou II de la classification de Jabbour) recevant soit de l'inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) seul, soit de l'inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) associée à l'alpha interféron 2b (INTRONA) pendant 6 mois. Les patients ont été suivis pendant 2 ans.

A noter que l'alpha interféron 2b (INTRONA) n'a pas l'indication dans la leuco-encéphalite subaiguë sclérosante.

Les résultats ont été obtenus pour 86 patients, 19 ont été exclus pour déviation au protocole. Les résultats ont porté sur : 39 patients dans le groupe inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) seul et 28 patients dans le groupe inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) associée à l'alpha interféron 2b (INTRONA).

Critères principaux d'efficacité :

- survie à 2 ans
- morbidité évaluée au cours du traitement et au long du suivi jusqu'à 2 ans, utilisant notamment l'index d'incapacité neurologique, l'évaluation du stade de la leuco-encéphalite subaiguë sclérosante, l'index de synthèse d'IgG dans le fluide cérébrospinal.

Résultats à 2 ans :

8/39 décès dans le groupe inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) seul et 4/28 décès dans le groupe inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) associée à l'alpha interféron 2b (INTRONA).

2 ans après l'inclusion, le passage aux stades III et IV de la leuco-encéphalite subaiguë sclérosante a été identique dans les 2 groupes. Une amélioration ou une stabilisation de la maladie a été observée chez 34% du groupe inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) seul et 35% du groupe inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) associée à l'alpha interféron 2b (INTRONA).

Pas de différence entre les 2 groupes en termes de survie, ni en termes de morbidité.

Tolérance :

Sur les 67 patients pour lesquels un suivi a pu être conduit, 12 ont eu des effets indésirables, 3/39 dans le groupe inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) seul et 9/28 dans le groupe inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) associée à l'alpha interféron 2b (INTRONA) : fièvre, vomissement, perte de poids.

L'association des 2 médicaments est moins bien tolérée que la prise de l'inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) seul.

Conclusion :

Cette étude ne permet pas d'évaluer l'efficacité de l'ISOPRINOSINE, l'ensemble des patients recevant l'ISOPRINOSINE à la même posologie.

En l'état des données fournies, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité paraît faible.

Les données disponibles sur le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité, étude citée ci-dessus, dans la leuco-encéphalite subaiguë sclérosante sont actuellement en cours de réexamen par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché.

Place dans la stratégie thérapeutique

L'incidence de cette affection est faible en France en raison de la couverture vaccinale (20 cas en 1999).

¹ Gascon GG for the International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon- α in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) : International multicenter study. J Child Neurol, 2003 ; 18 : 819-827.

En absence d'alternative thérapeutique et dans l'attente d'un avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité, la Commission de la Transparence ne peut à ce jour se prononcer sur sa place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'affection, l'ISOPRINOSINE pourrait présenter un intérêt en termes de santé publique ».

➤ **Rougeoles à formes sévères ou compliquées**

« Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Outre la leuco-encéphalite subaiguë sclérosante, les rougeoles à formes sévères entraînent des complications respiratoires, neurologiques ou oculaires qui peuvent entraîner un handicap ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Efficacité/effets indésirables de la spécialité

Aucune donnée nouvelle n'a été déposée par le laboratoire depuis l'avis de la Commission du 23 mars 2000.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité paraît faible.

Place dans la stratégie thérapeutique

En absence d'alternative thérapeutique et dans l'attente d'un avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché sur le rapport bénéfice/risque de la spécialité, la Commission de la Transparence ne peut à ce jour se prononcer sur sa place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'affection, l'ISOPRINOSINE pourrait présenter un intérêt en termes de santé publique ».

➤ **Conclusion sur le SMR dans les deux indications :**

« La Commission de la Transparence souhaite disposer des conclusions du réexamen du rapport bénéfice/risque de cette spécialité par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché avant de se prononcer sur le niveau de Service Médical Rendu de la spécialité dans les indications examinées. »

3 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT
--

Selon les données IMS (CMA août 2008), la spécialité ISOPRINOSINE (B/16) a fait l'objet de 6 000 prescriptions.

4 Actualisation des données cliniques
--

Le laboratoire a fourni une étude clinique rétrospective² dont l'objectif était de comparer deux schéma d'administration de l'interféron β chez des enfants.

A noter que l'interféron β n'a pas l'indication « leuco-encéphalites subaiguës sclérosantes ». Tous les patients ont également reçu de l'inosine acédobène dimépranol (ISOPRINOSINE) par voie orale à une dose de 50 à 100 mg/kg/j.

Conclusion :

Cette étude n'a pas pour objectif d'évaluer l'intérêt d'ISOPRINOSINE dans le traitement de la « leuco-encéphalite subaiguë sclérosante ».

² Anlar B, Aydin FA, Guven A, Sonmez FM, Kose G, Herguner O. Retrospective evaluation of interferon-beta treatment in subacute sclerosing panencephalitis. Clinical Therapeutics, 2004 ; 26:11, 1890-94.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu dans l'indication « leuco-encéphalites subaiguës sclérosantes » :

Encéphalite rare, d'évolution subaiguë, elle est due à une infection chronique par le virus de la rougeole. Elle survient principalement chez les enfants et les jeunes adultes, 2-8 ans après l'infection par le virus de la rougeole. Elle se manifeste par un déclin progressif des capacités intellectuelles, associé à un changement comportemental puis par des myoclonies, des paralysies spastiques et une démence. La mort se produit habituellement 1-3 ans après le début des signes cliniques³.

Il n'existe pas de traitement curatif.

L'isoprinosine est utilisée dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique. Cependant, les données cliniques disponibles ne permettent d'apprécier son intérêt thérapeutique. Selon le RCP, la tolérance est bonne.

La prescription de ce médicament devrait relever d'un avis spécialisé.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité.

Compte-tenu du fait :

- qu'il s'agisse d'une affection très grave atteignant des enfants,
- qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans cette pathologie,
- et sous réserve d'une prescription après avis spécialisé,

le service médical rendu par cette spécialité peut être considéré comme faible dans cette indication.

5.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.

5.2.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

5.2.2. Taux de remboursement : 35 %