

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
23 juillet 2014

IMUREL 50 mg, comprimé pelliculé

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

IMUREL 25 mg, comprimé pelliculé

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

Laboratoire H.A.C. PHARMA

DCI	Azathioprine
Code ATC (2013)	L04AX01 (immunosuppresseur)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription dans la polyarthrite rhumatoïde
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Polyarthrite rhumatoïde sévère »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 22 avril 2004
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AX	autres immunosuppresseurs
	L04AX01	azathioprine

02 CONTEXTE

Dans l'avis de renouvellement d'inscription de cette spécialité le 03 avril 2013, la Commission s'était prononcée pour le maintien d'un SMR important dans l'ensemble des indications AMM à l'exception de la polyarthrite rhumatoïde pour laquelle le SMR était en cours de réévaluation.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Indications déjà évaluées en avril 2013 :

- « Transplantation d'organes : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs.
- Maladies dysimmunitaires : traitement du lupus érythémateux systémique, 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. »

Indication faisant l'objet de la présente évaluation :

« Polyarthrite rhumatoïde sévère. »

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 de l'azathioprine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

La recherche bibliographique effectuée par le service de documentation de la HAS n'a pas permis d'identifier de donnée clinique de méthodologie acceptable publiée depuis le dernier avis de la Commission et permettant d'apprécier l'efficacité de l'azathioprine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- ▮ Aucune nouvelle donnée de tolérance n'est disponible depuis la dernière évaluation de 2013.
- ▮ Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologique et gastro-intestinale.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2013), IMUREL 25 et 50 mg a fait l'objet de 86 630 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse fiable de ces données. On ne dispose pas de données d'utilisation de cette spécialité spécifiques dans la PR.

Selon les données GERS de vente en officine, 316 060 boîtes d'IMUREL ont été vendues entre avril 2012 et mars 2013 et 273 577 boîtes entre avril 2013 et mars 2014.

04.4 Stratégie thérapeutique

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le méthotrexate est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade à :

- un autre traitement de fond classique en monothérapie ou ;
- une association de traitements de fond classiques ou ;
- un anti-TNF.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade à :

- un autre traitement de fond classique en monothérapie ou ;
- une association de traitements de fond classiques ou ;
- une biothérapie.

Place de l'azathioprine dans la stratégie thérapeutique :

L'azathioprine n'a pas été incluse dans la dernière actualisation des recommandations de la société américaine de rhumatologie ACR¹ de 2012 en raison de la rareté de son utilisation et l'absence de nouvelles données.

Dans la version antérieure des recommandations EULAR de 2010², l'azathioprine pouvait être utilisée dans des situations exceptionnelles (PR sévères réfractaires ou ayant des contre-indications aux biothérapies ou aux traitements de fond classiques). Cette mention a été retirée (de manière unanime) de la version actualisée des recommandations de 2013³. Dans l'argumentaire, ce retrait est justifié par l'existence de nombreux traitements de fond efficaces biologiques et non biologiques et du rapport bénéfice/risque peu convainquant en particulier au regard des thérapies disponibles. Son utilisation en 1ère intention doit être rare et réservée à des situations exceptionnelles.

Selon la Société Française de Rhumatologie, « L'Imurel (azathioprine) doit à notre sens être conservé car il s'agit d'un immunosuppresseur puissant qui est indiqué notamment dans les formes avec manifestations systémiques extra-rhumatismales. ».

Au vu de ces éléments, la Commission de la Transparence considère que l'azathioprine (IMUREL) conserve une place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde notamment dans les formes avec manifestations systémiques extra-rhumatismales.

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} février 2006 relatives à l'indication PR sont modifiées comme suit :

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▀ IMUREL est un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (traitements de fond non biologiques et biothérapies).
- ▀ L'azathioprine conserve une place dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde notamment dans les formes avec manifestations systémiques extra-rhumatismales.

¹ Singh et al. 2012. Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012 ; 4 : 625–639

² Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964-975.

³ Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMUREL reste important dans l'indication « Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère ».

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 l'indication polyarthrite rhumatoïde sévère.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements

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