



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} juillet 2015

PIRILENE 500 mg, comprimé

Boîte de 60 (CIP : 34009 323 870 7 6)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	pyrazinamide
Code ATC (2012)	J04AK01 (antituberculeux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	• « 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 (nationale)	Date initiale : 22/07/1980 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	J J04 J04A J04AB J04AB02	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 30/12/2008 (JO du 12/05/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 15 octobre 2008, la Commission a considéré que le SMR de PIRILENE 500 mg restait important dans les indications de l'AMM.

L'Agence européenne du médicament (EMA) et les autorités sanitaires des Etats Membres, dont l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), se sont saisies de la nécessité de revoir les posologies pédiatriques des médicaments antituberculeux. Le CHMP a recommandé d'appliquer le schéma posologique suivant pour la pyrazinamide chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois, en concordance avec les doses préconisées par l'OMS en 2012¹ : 35 mg/kg par jour (30-40 mg/kg). Cette modification de posologie a conduit à une modification du RCP en date du 3 avril 2014².

¹ Révision des posologies des antituberculeux standards chez l'enfant - Point d'Information. Site de l'ANSM [accédé le 10/06/2015]. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Revision-des-posologies-des-antituberculeux-standards-chez-l-enfant-Point-d-Information>.

² Avis de la Commission de la transparence du 20 mai 2015 pour PIRILENE.

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

Parmi les études fournies par le laboratoire ^{3,4,5,6}, aucune donnée d'efficacité n'a été retenue en raison de leur manque de pertinence et ne modifie l'appréciation précédente de la Commission de la transparence sur l'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a soumis des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 16/02/2010 au 15/02/2012 et Periodic Benefit Risk Evaluation Report couvrant la période du 16 février 2010 au 15 février 2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

³ Bartacek A, Schütt D, Panosch B, and al. Rimstar 4-FDC Study Group. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009.13:760-6.

⁴ Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, and al. Study C Trial Group .Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial.*JAMA* 2011.305:1415-23.

⁵ Lew W, Pai M, Oxlade O, and al. "Initial drug resistance and tuberculosis treatment outcomes: Systematic review and meta-analysis" *Ann intern med* 2008.149:123-34.

⁶ Donald PR, Maritz JS, Diacon AH. "Pyrazinamide pharmacokinetics and efficacy in adults and children Tuberculosis" 2012.92:1-8.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte ^{7,8,9,10,11,12,13}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 15 octobre 2008, la place de PIRILENE 500 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La pyrazinamide fait partie du traitement court de première ligne de la tuberculose pulmonaire, en association avec la rifampicine, l'isoniazide, et l'éthambutol. 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 avec les autres antibiotiques disponibles.

Il est à noter qu'une posologie de 35 (30-40) mg/kg est désormais recommandée pour la rifampicine chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois¹. Ces posologies peuvent toutefois être ajustées au cas par cas au sein des services spécialisés en tenant compte des facteurs influençant la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique, âge...).

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.

⁷ World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420. 2010.

⁸ Haute Autorité de Santé (HAS). Tuberculose active. Guide - Affection de longue durée. Janvier 2007.

⁹ Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la tuberculose en France. Conférence d'experts – texte court. Rev Mal Respir. 2004;21:3S5-3S11.

¹⁰ Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). Tuberculose. In E.PILLY : Vivactis Plus ; 2012 : pp 338-343.

¹¹ Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of non tuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416.

¹² Circulaire N° DGS/R11/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

¹³ Recommandations nationales. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α (AFSSAPS : Juillet 2005)

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 15 octobre 2008 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.
- ▶ La spécialité PIRILENE 500 mg constitue un traitement curatif des pathologies concernées.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ La pyrazinamide est, en association avec les autres antibiotiques disponibles, un traitement de première ligne de la tuberculose pulmonaire à bacilles résistants ou non, et de la tuberculose extrapulmonaire à bacilles résistants aux antibiotiques majeurs (isoniazide et/ou rifampicine).
- ▶ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

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.