



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 mai 2016

pyriméthamine

MALOCIDE 50 mg, comprimé

B/20 (CIP : 34009 306 457 8 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	P01BD01 (ANTIPROTOZOAIRE)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de la toxoplasmose grave »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 2 mai 1997	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à prescription médicale	
Classification ATC	P	Antiparasitaires, insecticides
	P01	Antiprotozoaires
	P01B	Antipaludéens
	P01BD	Diaminopyrimidines
	P01BD01	pyriméthamine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31 décembre 2011.

Dans son dernier avis de réévaluation du 19 octobre 2011, la Commission a considéré que le SMR de MALOCIDE était important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de la toxoplasmose grave. »

03.2 Posologie

« RESERVE A L'ADULTE.

Voie orale.

La pyriméthamine doit toujours être administrée en association avec un autre antiprotozoaire.

La posologie usuelle est de 50 mg par jour soit 1 comprimé par jour.

Chez l'immuno-déprimé :

– Traitement d'attaque :

le 1er jour : 100 mg, soit 2 comprimés

puis les jours suivants : 1 comprimé pendant 6 semaines.

– Traitement d'entretien : 1 comprimé tous les 2 jours. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté une nouvelle méta-analyse¹ incluant 11 essais cliniques randomisés dont l'objectif était d'évaluer différents médicaments pour la prophylaxie et le traitement de l'encéphalite toxoplasmique chez les patients infectés par le VIH :

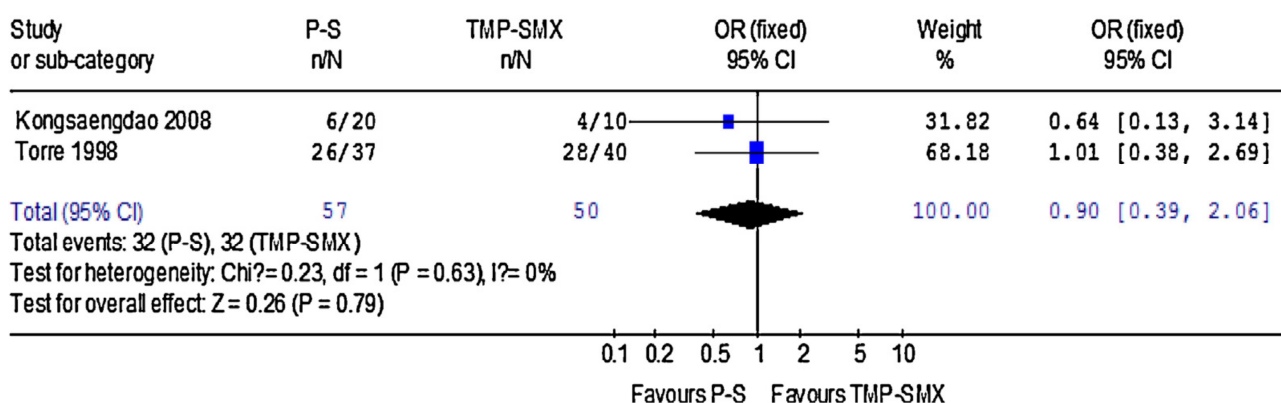
- 2 études (107 patients) comparaient l'association pyriméthamine + sulfadiazine (P+S) vs l'association triméthoprime + sulfaméthoxazole (TMP+SMX).
- 6 études comparaient TMP+SMX vs l'association pyriméthamine + dapsons. Le dapsons ne disposant pas de l'AMM en France pour le traitement de la toxoplasmose, les résultats ne sont pas détaillés.
- 3 études comparaient P+S vs l'association pyriméthamine + clindamycine. La clindamycine ne dispose pas de l'AMM en France pour le traitement de la toxoplasmose, mais elle est citée dans les recommandations actuellement disponibles². Cependant, cette comparaison ne permet pas d'évaluer l'efficacité propre de la pyriméthamine et n'est pas présenté ci-dessous.

Le critère de jugement d'intérêt de la méta-analyse retenue pour la comparaison des groupes P+S vs TMP+SMX était la proportion de patients ayant une encéphalite toxoplasmique obtenant une réponse clinique complète ou partielle.

Résultats

Aucune différence significative entre les 2 traitements n'a été observée concernant le critère de jugement d'intérêt (OR=0,90, IC₉₅ [0,39 ; 2,06]) (Cf. figure 1).

Figure 1 : Forest-plot des réponses complètes ou partielles au traitement. Comparaison P+S vs TMP+SMX



Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

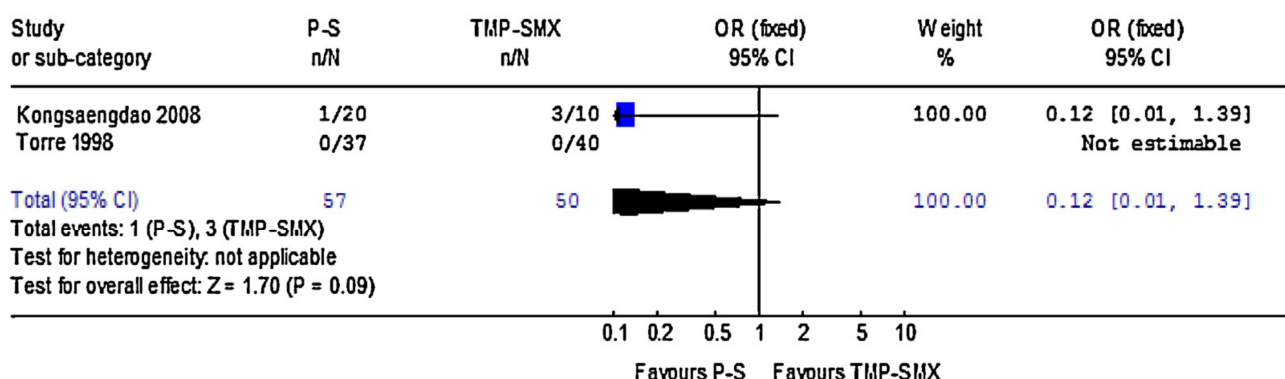
La méta-analyse de Yan et al. citée au chapitre ci-dessus présente également la fréquence des décès au cours du traitement ainsi que la tolérance.

La fréquence des décès a été faible et comparable dans les deux groupes P+S et TMP+SMX (OR=0,12, IC₉₅ [0,01 ; 1,39]) (Cf. figure 2).

¹ Yan J, Huang B, Liu G et al. Meta-analysis of prevention and treatment of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Acta Trop. 2013 Sept ; 127(3) : 236-44

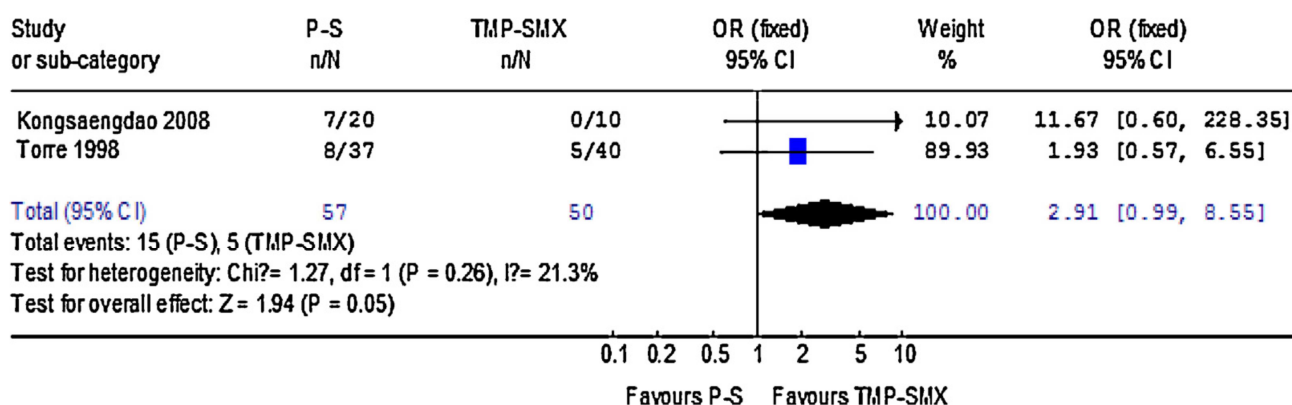
² CMIT. Toxoplasmose. In E. Pilly : Vivatis Plus Ed ; 2016 : pp460-62

Figure 2 : Forest-plot des décès au cours du traitement. Comparaison P+S vs TMP+SMX



La survenue d'un événement indésirable entraînant une réduction de la dose de traitement est comparable dans les groupes P+S et TMP+SMX (OR=2,91, IC₉₅ [0,99 ; 8,55]) (Cf. figure 3).

Figure 3 : Forest-plot des événements indésirables limitant la dose de traitement. Comparaison P+S vs TMP+SMX



► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et CEBRB couvrant la période du 9 août 2011 au 8 août 2012) qui ne mettent pas en évidence de modification du profil de tolérance de la priméthamine.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été approuvées en date du 7 janvier 2016, notamment :

4.4 mises en garde et précautions d'emploi : ajout d'un libellé sur le risque de troubles digestifs de type perte d'appétit, nausées, vomissements et douleurs abdominales pouvant être des signes inauguraux de surdosage.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile hiver 2015), MALOCIDE a fait l'objet de 1194 prescriptions. 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 la toxoplasmose et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{3,4,5}, MALOCIDE conserve sa place comme traitement de première intention dans la toxoplasmose grave, en association à l'acide folinique et la sulfadiazine.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 octobre 2011, la place de MALOCIDE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 19 octobre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La toxoplasmose est une maladie parasitaire qui représente un risque sérieux pour les sujets immunodéprimés et les femmes enceintes non immunisées en raison du risque de toxoplasmose congénitale. Les formes graves (avec méningoencéphalite, myosite, pneumonie interstitielle) sont exceptionnelles chez le sujet immunocompétent.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative et prophylactique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de 1^{ère} intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MALOCIDE reste important dans l'indication 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 l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

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

³ CMIT. Toxoplasmose. In E. Pilly : Vivatis Plus Ed ; 2016 : pp460-62

⁴ CMIT. Infection à VIH et sida : Toxoplasmose cérébrale. In E. Pilly: Vivatis Plus Ed ; 2016 : pp403-17.

⁵ Ministère des affaires sociales et de la Santé. Conseil national du Sida. Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. Sous la direction du Pr Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : Recommandations du groupe d'experts – Rapport 2013. Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf (consulté le 9 mai 2016).