

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 juillet 2014

ACADIONE 250 mg, comprimé dragéifié

Flacon de 120 (CIP : 34009 329 390 7 7)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS France

DCI	Tiopronine
Code ATC (2014)	M01CX : Autres antirhumatismaux spécifiques
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde Traitement de la lithiase cystinique »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 1 ^{er} septembre 1977
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 M M01 M01C M01CX	Système musculo-squelettique Médicaments anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux Agents anti-rhumatismaux spécifiques Autres antirhumatismaux spécifiques
----------------	-----------------------------------	---

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 31/12/2005 par avis publié au JO du 28/04/2006.

Lors du dernier examen de la spécialité en date du 4 janvier 2006, la Commission de la transparence avait octroyé un SMR important dans toutes les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde
- Traitement de la lithiase cystinique ».

03.2 Posologie

- Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde : 1 g par jour, en 2 ou 3 prises. La dose minimale efficace doit être recherchée ; toutefois la posologie peut atteindre 1,5 g par jour après 2 ou 3 mois, si l'effet thérapeutique est insuffisant.

- Traitement de la lithiase cystinique : posologie progressive de 0,5 g à 2 g par jour.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité de la tiopronine dans ses 2 indications AMM.

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 la tiopronine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance couvrant la période du 01/09/2009 au 31/08/2011 et du 01/09/2011 au 31/08/2012, d'un rapport complémentaire couvrant la période du 01/09/2006 au 31/08/2011. Aucun nouvel effet indésirable n'a été recensé.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, le RCP de ACADIONE a été modifié :

- Un rectificatif en date du 20 octobre 2008 a inclut des modifications concernant les « Mises en gardes et précaution d'emploi » et « Effets indésirables » relatives au syndrome néphrotique et les mises à jour liées au nouveau format des annexes de l'AMM. Il est à noter que le RCP ne hiérarchise pas les effets indésirables en termes de fréquence.
- Cette spécialité a fait l'objet d'un point d'information en juillet 2013 de l'ANSM en raison de la présence d'un perturbateur endocrinien (phtalate utilisé comme excipient potentiellement toxique pour l'espèce humaine), en quantités supérieures à celles recommandées par l'EMA. Son utilisation est déconseillée chez l'enfant et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive. Le RCP a été modifié le 02 octobre 2013 avec mise à jour des rubriques « mises en garde et précautions d'emploi » et « grossesse et allaitement ».

► Ces données confirment le profil de tolérance connu pour cette spécialité qui est médiocre.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Cette spécialité a fait l'objet d'une rupture de stock entre le 18/07/2012 et le 02/01/2013.

Les données de prescription (EPPM hiver 2013 – CMA) montrent que ACADIONE a fait l'objet de 1257 prescriptions, le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse fiable de ces données.

Selon les données de vente du GERS, 5 623 boîtes d'ACADIONE ont été vendues en officine entre avril 2012 et mars 2013 et 4 953 boîtes ont été vendues entre avril 2013 et mars 2014.

La spécialité ACADIONE ne dispose pas d'AMM dans d'autres pays européens.

On ne dispose pas de données d'utilisation spécifique à la PR.

04.4 Stratégie thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde

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.

Place de la tiopronine dans la stratégie thérapeutique :

En l'absence de recommandations nationales en vigueur sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, les recommandations européennes de l'EULAR¹ (European League Against Rheumatism) ont été prises en compte. Aussi bien la version antérieure de 2010 que celle actualisée en 2013 de ces recommandations, ne citent pas la tiopronine en tant que traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Il en est de même dans les recommandations de la société américaine de rhumatologie ACR de 2012².

La Société Française de Rhumatologie a été interrogée par le bureau de la Commission de la transparence afin qu'elle se prononce sur la place des traitements de fond non biologiques dans le traitement de la PR. Cette société savante a estimé que la tiopronine n'avait pas de place dans la prise en charge de la PR et qu'elle n'était plus prescrite par les rhumatologues français.

Au vu de ces éléments, la Commission de la Transparence considère que la place de la tiopronine (ACADIONE) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde a été modifiée depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission 4 janvier 2006 : **elle n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la PR au regard des alternatives disponibles.**

Lithiase cystinique^{3,4}

La prise en charge de la lithiase cystinique repose sur 3 mesures de prévention :

- la dilution des urines : il est essentiel de maintenir une diurèse abondante d'au moins 3 litres par jour chez l'adulte.
- l'alcalinisation des urines : l'alcalinisation est assurée par un apport en bicarbonate de sodium (qui a l'inconvénient d'un apport sodé) ou en citrate de potassium.
- si ces mesures s'avèrent insuffisantes ou mal respectées, il est nécessaire d'ajouter un traitement médicamenteux qui chélate la cystine dans l'urine et limite ainsi sa cristallisation. ACADIONE (tiopronine) est le seul médicament indiqué dans la lithiase cystinique. Il est à noter que les effets indésirables de la tiopronine sont un facteur limitant la prescription.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 4 janvier 2006, **la place d'ACADIONE dans la stratégie thérapeutique de la lithiase cystinique n'a pas été modifiée, cette spécialité reste la seule alternative dans cette indication.**

¹ 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.

² Singh et al. 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;64:625-639

³ Cystinurie. Orphanet. Dernière mise à jour avril 2012.

⁴ Lithiase cystinique : diagnostic et prise en charge thérapeutique. O. Traxer a, E. Lechevallier b, C. Saussine, Progrès en Urologie Volume 18, numéro 12, pages 832-836 (décembre 2008).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 4 janvier 2006 sont modifiées comme suit :

05.1 Service Médical Rendu

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde

- ▀ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▀ ACADIONE est un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables est modeste au regard des alternatives actuellement disponibles.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques (traitements de fond non biologiques et biothérapies).
- ▀ ACADIONE n'a plus de place dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde au regard des alternatives disponibles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACADIONE est insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Traitement de la lithiase cystinique

- ▀ La lithiase cystinique est l'expression clinique de la cystinurie, anomalie héréditaire du transport rénal et intestinal de la cystine. C'est une maladie rare, qui se transmet sur le mode autosomique récessif. Les récurrences de lithiase exposent au risque d'insuffisance rénale par destruction du rein.
- ▀ ACADIONE est un traitement à visée curative.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▀ ACADIONE est le seul chélateur indiqué dans la lithiase cystinique. Il n'y a pas d'alternative ayant l'AMM dans cette indication.
- ▀ ACADIONE est un traitement de 2^{ème} intention après la dilution et l'alcalinisation des urines.

Le service médical rendu par ACADIONE reste important dans l'indication du traitement de la lithiase cystinique.

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 du traitement de la lithiase cystinique » et défavorable dans l'indication « traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde ».

▀ **Taux de remboursement proposé : 65% (uniquement dans la lithiase cystinique)**

► Conditionnement

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