



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 octobre 2010

MEZAVANT LP 1200 mg, comprimé gastro-résistant à libération prolongée
Boîte de 60, code CIP : 378 689-2

Laboratoire SHIRE France SA

Mésalazine
Code ATC : A07EC02

Liste II

Date de l'AMM : 26 mars 2007

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mésalazine

1.2. Originalité

La spécialité MEZAVANT est une forme gastro-résistante à libération prolongée de mésalazine. Elle est constituée d'un système multi-matriciel de libération (formulation MMX).

1.3. Indication

« Induction d'une rémission clinique et endoscopique chez les patients atteints de poussées de rectocolite hémorragique légères à modérées. Maintien de la rémission. »

1.4. Posologie

« Mezavant LP doit être administré par voie orale à raison d'une prise par jour. Les comprimés ne doivent pas être croqués ou mâchés et ils doivent être pris au cours d'un repas.

Adultes, y compris les personnes âgées (plus de 65 ans):

Induction d'une rémission: 2,4 g à 4,8 g (2 à 4 comprimés) en une prise par jour. La dose la plus élevée de 4,8 g/jour est recommandée chez les patients qui ne répondent pas à des doses plus faibles de mésalazine. En cas d'administration de la dose maximale (4,8 g/jour), l'effet du traitement doit être évalué après 8 semaines.

Maintien de la rémission: 2,4 g (2 comprimés) en une prise par jour.

Enfants et adolescents:

La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, l'utilisation de Mezavant LP n'est pas recommandée chez le patient de moins de 18 ans.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale » (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A : Voies digestives et métabolisme
A07 : Anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
A07E : Anti-inflammatoires intestinaux
A07EC : Acide aminosalicylique et analogues
A07EC02 : Mésalazine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des médicaments de la classe des acides aminosalicylés (5-ASA) et analogues administrés par voie orale :

- Mésalazine : FIVASA 400 et 800 mg, et ROWASA 250 et 500 mg comprimés gastro-résistants et PENTASA 500 mg comprimés et 1 ou 2 g granulés en sachet,
- Olsalazine : DIPENTUM 250 mg et 500 mg, gélules,
- Sulfasalazine : SALAZOPYRINE 500 mg comprimés gastro-résistants.

Par voie locale :

- Mésalazine : FIVASA et ROWASA suppositoires, PENTASA suspension rectale,
- P-aminosalicylate de sodium : QUADRASA poudre pour solution rectale.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les anti-inflammatoires d'action lente, les glucocorticoïdes oraux ou locaux, les immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs (ciclosporine, azathioprine, 6-mercaptopurine, infliximab).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de MEZAVANT ont été évaluées dans 5 études cliniques.

Trois études ont évalué l'efficacité de MEZAVANT en traitement d'attaque :

- les études SPD476-301¹ et SPD476-302 qui ont comparé MEZAVANT 4,8g/j et MEZAVANT 2,4 g/j au placebo en termes de rémission clinique et endoscopique chez des patients avec rectocolite hémorragique (RCH) suivis pendant 8 semaines,
- l'étude SPD476-201² qui a comparé l'efficacité de MEZAVANT à celle d'un lavement colique de mésalazine (4 g) en termes de rémission clinique chez des patients avec RCH suivis pendant 4 à 8 semaines.

Deux études ont évalué l'efficacité de MEZAVANT en traitement d'entretien :

- l'étude SPD476-303 ouverte a évalué MEZAVANT dans le maintien de la rémission (traitement d'entretien) chez les patients issus des études 301 et 302 précitées suivis pendant 12 mois,
- l'étude SPD476-306³ qui a comparé MEZAVANT à la mésalazine 2,4 g/j comprimés gastro-résistants dans le maintien de la rémission chez des patients avec RCH suivis pendant 12 mois.

3.1.1. Traitement d'attaque

Etudes SPD476 301 et SPD476 302

Méthode : études comparatives MEZAVANT LP 2,4 g/j et 4,8 g/j versus placebo, randomisées en double-aveugle réalisées chez 262 (étude 301) et 341 (étude 302) patients avec rectocolite hémorragique et suivis pendant 8 semaines. L'étude 302 comportait également un groupe mésalazine 0,8 g 3 fois par jour (ASACOL*) en comprimés gastro-résistants (GR).

* La spécialité ASACOL est une spécialité disponible uniquement sur le territoire américain. Il s'agit d'une forme orale GR de mésalazine dont la distribution dans l'intestin est dépendante du pH. Les spécialités françaises les plus proches sont le ROWASA et le FIVASA.

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans, ayant une rectocolite hémorragique légère à modérée datant de moins de 6 semaines, avec un score UC-DAI modifié⁴ de 4 à 10, un score endoscopique ≥ 1 et un score PGA (physician's global assessment) ≤ 2 . Le diagnostic devait être confirmé par histologie.

¹ Lichenstein et al. « Effect of once or twice daily MMX mesalazine for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis » Clinical Gastroenterology and Hepatology 2007;5:95-102.

² Prantera et al. "A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX" Inflamm Bowel Dis. 2005 May;11(5):421-7.

³ Prantera et al. Clinical trial : ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA : a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX Mesalazine with ASACOL – Aliment Pharmacol Ther 30, 908-918.

⁴ Sutherland LR et al. "5- Aminosalicilic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis". Gastroenterology 1987; 92: 1894-8. (cf. description en annexe)

Traitements :

Etude 301 :

- MEZAVANT 1,2 g 2 fois par jour (2,4 g / j), n=88,
- MEZAVANT 4,8 g/j, n=89,
- Placebo, n=85.

Etude 302 :

- MEZAVANT 2,4 g/j, n=84,
- MEZAVANT 4,8 g/j, n=85,
- Placebo, n=86,
- Mésalazine GR 0,8 g/ 3 fois par jour (ASACOL 2,4 g/j), n=86.

Critère principal : pourcentage de patients en rémission complète (clinique et endoscopique) après 8 semaines de traitement. La rémission complète était définie par un score composite : score clinique modifié UC-DAI ≤ 1 , avec un sous-score de 0 pour les saignements rectaux et la fréquence des selles, et une réduction de score d'endoscopie d'au moins 1 point par rapport à l'inclusion.

L'analyse du critère principal a comparé l'efficacité des deux dosages de MEZAVANT au placebo.

Critères secondaires, notamment : comparaison des pourcentages de patients en rémission complète (clinique et endoscopique) observés dans chaque groupe traités après 8 semaines de traitement. Une comparaison à la mésalazine GR 2,4 g/j (ASACOL, comparateur actif) a été effectuée uniquement dans l'étude 302.

RESULTATS : critère principal, analyse en ITT (cf. Tableau 1)

Tableau 1 : nombre et pourcentage de patients en rémission complète après 8 semaines de traitement.

	MEZAVANT 1,2g, 2 fois par jour (2,4 g/j)	MEZAVANT 4.8 g, 1 fois par jour	Placebo
Etude 301			
- nombre de patients	30	26	11
- pourcentage de rémission	34,1%	29,2%	12,9 %
- OR [IC95%]	3,48 [1,44, 8,41]	2,78 [1,27, 6,06]	
- p vs placebo	0,001	0,009	
	MEZAVANT 2,4g, 1 fois par jour	MEZAVANT 4.8 g, 1 fois par jour	Placebo
Etude 302			
- nombre de patients	34	35	19
- pourcentage de rémission	40,5%	41,2%	22,1%
- OR [IC95%]	2,40 [1,23, 4,69]	2,47 [1,15, 5,30]	
- p vs placebo	0,01	0,007	

Après 8 semaines de traitement, des pourcentages significativement plus importants de patients en rémission complète (clinique et endoscopique) ont été observés avec MEZAVANT 2,4 g/j et MEZAVANT 4,8 g/j qu'avec placebo :

- l'étude 301 : 34,1% dans le groupe MEZAVANT 1,2 g/j 2 fois par jour versus 12,9% dans le groupe placebo OR 3,48 [1,44, 8,41], p=0,001 et 29.2%, OR 2,78 [1,27, 6,06], p=0,009 dans le groupe MEZAVANT 4,8 g/j,
- l'étude 302 : 40,5% dans le groupe MEZAVANT 2,4 g/j versus 22,1% dans le groupe placebo OR 2,40 [1,23, 4,69], p=0,01 et 41,2%, OR 2,47 [1,15, 5,30], p=0,007 dans le groupe MEZAVANT 4,8 g/j.

Critère secondaire :

Après 8 semaines de traitement, aucune différence significative n'a été observée en termes de rémission complète entre les groupes MEZAVANT 2,4 g/j et 4,8 g/j :

- l'étude 301 : OR 1,25 [0,66 ; 2,36], NS,
- l'étude 302 : OR 0,97 [0,53 ; 1,79], NS,

De plus, dans l'étude 302, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes :

- MEZAVANT 2,4 g/j et mésalazine GR 2,4 g/j (ASACOL) : OR 1,41 [0,75 ; 2,64], NS,
- MEZAVANT 4,8 g/j et mésalazine GR 2,4 g/j (ASACOL) : OR 1,45 [0,78 ; 2,71], NS.

Etude SPD476 201¹

Méthode : étude comparative MEZAVANT LP 1,2 g/3 fois par jour versus mésalazine suspension rectale 4 g/jour (ASACOL), randomisée en double-aveugle réalisée chez 78 patients avec RCH (colite ulcéreuse distale) suivis pendant 8 semaines.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 65 ans, avec RCH (atteinte s'étendant sur plus de 15 cm mais ne dépassant pas l'angle colique gauche) et un index d'activité clinique (CAI⁵) ≥ 6.

Traitements :

- MEZAVANT 1,2 g/ 3 fois/j, n=40,
- Mésalazine suspension rectale 4 g/j (ASACOL), n=38.

Critère principal : pourcentage de patients en rémission complète après 8 semaines de traitement. La rémission complète était définie par un score CAI ≤ 4.

RESULTATS : critère principal, analyse en ITT (cf. Tableau 2)

Tableau 2 : nombre et pourcentage de patients en rémission complète après 8 semaines de traitement

	MEZAVANT 1,2 g / 3 fois/j N=40	Mésalazine suspension rectale 4 g/j (ASACOL) N=38	IC 95% de la différence
- nombre de patients	24	19	
- pourcentage de rémission [IC95%]	60% [44,8 ; 75,2]	50% [34,1 ; 65,9]	[-12 to +32] NS

Après 8 semaines de traitement, aucune différence significative en termes de rémission n'a été observée entre les groupes MEZAVANT 1,2 g/ 3 fois/j et mésalazine suspension rectale 4 g/j (ASACOL) : IC 95% de la différence [-12 ; 32], NS.

3.1.2. Traitement d'entretien

Etude de suivi en ouvert : étude SPD476 303

Cette étude a inclus 459 patients issus des études 301 et 302, répartis de la manière suivante :

- les patients en rémission à l'issue des 8 semaines de traitement dans ces études,
- les patients non en rémission qui sont entrés dans une phase de traitement aigu (MEZAVANT 2,4 g/j ou 4,8 g/j) de 2 mois et qui ont obtenu une rémission à la fin de cette phase de traitement.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance ; le maintien de la rémission (clinique et endoscopique) a été évalué comme critère secondaire.

Après 12 mois, 451 patients ont été suivis et le taux de patients en rémission complète (clinique et endoscopique) a été de 68,5% (159/232 patients) dans le groupe MEZAVANT 2,4 g deux fois par jour versus 64,4% (141/219 patients) dans le groupe MEZAVANT 2,4 g une fois par jour, NS.

⁵ Cf. description en annexe

Etude SPD476 306

Méthode : étude comparative MEZAVANT LP 2,4 g/j, versus ASACOL (mésalazine 2,4 g/j comprimés gastro-résistants - GR), randomisée en double-aveugle réalisée chez 323 patients avec RCH distale suivis pendant 12 mois.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 75 ans ayant une RCH distale (atteinte s'étendant sur plus de 15 cm mais ne dépassant pas l'angle colique gauche) en rémission depuis au moins un mois, un score UC-DAI ≤ 1 et chez lesquels une rechute a été observée au cours de l'année précédente.

Traitements :

- MEZAVANT 2,4 g/j, n=156,
- Mésalazine GR 2,4 g/j (ASACOL), comprimés GR, n=167.

Critère principal : pourcentage de succès, défini comme le maintien de la rémission clinique (score UC-DAI ≤ 1), ou taux d'échec, défini comme une rechute clinique ou une sortie d'essai pour un autre motif, au cours des 12 mois de traitement.

RESULTATS : critère principal, analyse en ITT (cf. Tableau 3)

Tableau 3 : nombre et pourcentage de patients en rémission complète après 12 mois de traitement

	MEZAVANT 2,4g/j N=156	Mésalazine GR 2,4g/j ASACOL N=167	Différence vs mésalazine GR ASACOL [IC 95%]	OR [IC 95%]	p
Pourcentage de rémission (n)	68% (n=106)	65,9% (n=110)	2,1% [-8,2 ; 12,4]	1,10 [0,69 ; 1,75]	NS

Après 12 mois de traitement, aucune différence significative en termes de rémission n'a été observée entre les groupes MEZAVANT 2,4 g/j et mésalazine GR 2,4 g/j (ASACOL) : différence 2,1% IC 95% [-8,2 ; 12,4], NS.

3.2. Tolérance

Dans ces études, la majorité des événements indésirables observés avec MEZAVANT ont été transitoires et d'intensité légère à modérée.

Selon le RCP, 14% des patients traités par MEZAVANT ont présentés des événements indésirables.

Les événements les plus fréquemment observés (>1%) ont été : céphalées, flatulences et nausées.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de MEZAVANT ont été évaluées dans le cadre de 5 études randomisées chez des patients atteints de rectocolite hémorragique ou colite ulcéreuse distale d'intensité légère à modérée ; 3 en double-aveugle en traitement d'attaque (études SPD476-301, 302 et 201) et 2 en traitement d'entretien (études SPD476-303 ouverte et 306 en double-aveugle).

Traitement d'attaque :

Après 8 semaines de traitement chez des patients avec RCH (études 301 et 302), le pourcentage de patients en rémission complète, clinique et endoscopique, (score modifié UC-DAI ≤ 1) a été significativement plus élevé avec MEZAVANT qu'avec placebo :

- étude 301 : MEZAVANT 1,2 g / 2 fois par jour (34,1%) versus placebo (12,9%) OR 3,48 [1,44, 8,41], $p=0,001$ et MEZAVANT 4,8 g/j (29,2%), OR 2,78 [1,27, 6,06], $p=0,009$,
- étude 302 : MEZAVANT 2,4 g/j (40,5%) versus placebo (22,1%) OR 2,40 [1,23, 4,69], $p=0,01$ et MEZAVANT 4,8 g/j (41,2%), OR 2,47 [1,15, 5,30], $p=0,007$.

Le pourcentage de patients en rémission complète n'a pas été significativement différent entre les groupes MEZAVANT 2,4 g/j et 4,8 g/j :

- étude 301 : OR 1,25 [0,66 ; 2,36], NS,
- étude 302 : OR 0,97 [0,53 ; 1,79], NS.

Le pourcentage de patients en rémission complète n'a pas été significativement différent entre les groupes :

- MEZAVANT 2,4 g/j et mésalazine 2,4 g/j comprimés gastro-résistants (ASACOL) : OR 1,41 [0,75 ; 2,64], NS,
- MEZAVANT 4,8 g/j et mésalazine 2,4 g/j comprimés gastro-résistants (ASACOL) : OR 1,45 [0,78 ; 2,71], NS.

Après 8 semaines de traitement (étude 201) chez 78 patients avec colite ulcéreuse distale, le pourcentage de patients en rémission complète (CAI ≤ 4) n'a pas été significativement différent entre les groupes MEZAVANT 1,2 g/ 3 fois/j (60%) et mésalazine suspension rectale (ASACOL) 4 g/j (50%) : IC 95% de la différence [-12 ; 32], NS.

En traitement d'entretien :

Le pourcentage de patients en rémission complète, clinique et endoscopique, (score UC-DAI ≤ 1) n'a pas été significativement différent entre MEZAVANT 2,4 g 2 fois par jour (68,5%) et MEZAVANT 2,4g une fois par jour (64,4%) chez 451 patients avec RCH suivis en ouvert pendant 12 mois (étude 303).

Le pourcentage de patients en rémission complète clinique (score UC-DAI ≤ 1) après 12 mois de traitement n'a pas été significativement différent entre les groupes MEZAVANT 2,4 g/j (68%) et mésalazine GR (2,4 g/j) comprimés (65,9%) chez 323 patients avec RCH distale randomisés en double-aveugle suivi pendant 12 mois (étude 306).

Dans ces études, aucune conséquence clinique de la spécificité galénique de MEZAVANT (système multi-matrice contribuant à prolonger la libération de concentrations efficaces de mésalazine tout au long des sites d'inflammation du côlon durant une période prolongée de 6 à 24 heures après la prise) n'a été démontrée. Cette galénique permet une seule prise par jour en traitement d'attaque et d'entretien.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec MEZAVANT ont été : céphalées, flatulences et nausées.

Aucune étude versus les autres comparateurs actifs disponibles sur le marché n'est actuellement disponible.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du colon.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de la mésalazine est établie dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de MEZAVANT est important dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la rectocolite hémorragique est modéré. L'amélioration de la prise en charge de la rectocolite hémorragique est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO*, Loi de santé publique de 2004**, Plan national maladies rares).

Les données cliniques disponibles n'apportent pas d'élément d'information sur l'effet de MEZAVANT sur la morbidité et le recours à la chirurgie. L'impact potentiel de la commodité d'emploi de la spécialité MEZAVANT sur la qualité de vie et l'observance au traitement n'a pas été démontré.

Ainsi, la spécialité MEZAVANT ne semble pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique pour la spécialité MEZAVANT dans cette indication.

* GTNDO : *Groupe Technique National de Définition de Objectifs (DGS) 2003*

** *Loi de santé publique 2004 -n°2004-806 du 9 août 2004 [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005]*

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement d'attaque et d'entretien des patients atteints de poussées de rectocolite hémorragique légères à modérées, MEZAVANT LP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de mésalazine disponibles sur le marché.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{6,7,8}

La rectocolite hémorragique fait partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

Le traitement à visée symptomatique fait appel aux aminosalicylés aux corticoïdes et aux immunosuppresseur et/ou immunomodulateur dont le choix et les modalités d'administration dépendent de la sévérité et la localisation de l'atteinte intestinale ainsi que des effets indésirables des médicaments.

⁶ « Rectocolite hémorragique évolutive » Guide ALD, HAS mai 2008.

⁷ « Recommandations pour la pratique Clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique » Gastroenterol Clin Biol 2004;28 :949-1048.

⁸ « European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis : current management » ECCO, Travis et al. Journal of Crohn's and colitis 2008;2:24-62.

Les aminosalicylés sont représentés par le 5-ASA ou mésalazine, l'olsalazine et la sulfasalazine. Malgré leurs différences pharmacologiques, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les différentes spécialités disponibles mais il existe en revanche des différences en terme de tolérance et de toxicité, la mésalazine étant la mieux tolérée.

Induction de la rémission :

Le traitement initial de la rectite d'activité légère à modérée est basé sur le 5-ASA (mésalazine) par voie rectale (1g/jour). Il est associé au 5-ASA (mésalazine) per os (posologies AMM) si la symptomatologie est invalidante ou si le résultat est incomplet après 4 à 6 semaines. En cas d'échec (après au moins 8 semaines de traitement), une corticothérapie per os (40mg/j de prednisolone puis doses dégressives pendant 8 à 12 semaines) peut être envisagée en poursuivant le 5-ASA (mésalazine) par voie rectale.

Le traitement initial de la colite gauche d'activité légère à modérée est basé sur l'association d'emblée de 5-ASA (mésalazine) en lavement et du 5-ASA (mésalazine) per os. En cas d'échec après 8 semaines de traitement, une corticothérapie per os (40mg/j de prednisolone ou 1mg/kg/j dans les formes avec retentissement général) est proposée.

Le traitement initial des colites étendues est basé sur le 5-ASA (mésalazine) per os, associée en cas d'activité modérée à la corticothérapie per os. En cas d'échec, un immunosuppresseur et/ou immunomodulateur (azathioprine 2,5mg/kg/j et/ou infliximab 5 mg/kg à S0, S2 et S6 puis toutes les 8 semaines) est envisagé. En cas d'échec, une colectomie totale doit être discutée.

Maintien de la rémission :

Le principe est de poursuivre la thérapeutique efficace à l'exception de la corticothérapie qui ne doit pas être utilisée au long cours.

Dans les rectites, le 5-ASA (mésalazine) par voie rectale est recommandé dès la réapparition des symptômes .

Dans les colites gauches ou les colites étendues, le 5-ASA (mésalazine) par voie orale est recommandé en traitement continu chez les patients avec des formes légères et contrôlées initialement par ce traitement.

Si le patient est cortico-dépendant, un traitement par immunosuppresseur (azathioprine) et/ou un immunomodulateur (infliximab) en traitement continu, doit être proposé.

Place de MEZAVANT :

Comme les autres spécialités à base de mésalazine disponibles sur le marché, MEZAVANT peut être utilisé en traitement d'induction et de maintien de la rémission des RCH.

4.4. Population cible

La population cible de MEZAVANT LP est représentée par les patients atteints de rectocolites hémorragiques légères à modérées. Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

- En 2008, d'après les données du régime général, il y avait 105 494 malades pris en charge au titre de l'ALD n°24 « rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives »⁹. Sachant que le régime général représente près de 80 % des assurés sociaux, le nombre de personnes prises en charge au titre d'une ALD n°24 serait d'environ 132 000.
- A partir des données d'incidence, on peut estimer que la rectocolite hémorragique représente environ 40 %¹⁰ de cet effectif soit près de 53 000 personnes.

⁹ CNAMTS, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2008.php>

¹⁰ Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). Gut 2004;53:843-8.

D'après les données du registre EPIMAD⁸, l'incidence de la rectocolite hémorragique est estimée à 3,5 (IC 95 % [3,2-3,8]) pour 100 000 habitants soit entre 2 000 et 2 500 personnes nouvellement diagnostiquées chaque année en France¹¹. Ainsi, la population cible de MEZAVANT pourrait augmenter de 2 000 à 2 500 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et la posologie de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

¹¹ Sur la base de la population française au 1 janvier 2010 estimée à 64 667 374 (Source : <http://www.insee.fr>)

Annexe

Score UC-DAI

L'efficacité de MEZAVANT® LP dans les études SPD476-301 et SPD476-302 a été évaluée à l'aide du score modifié UC-DAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index).

Score UC-DAI (Sutherland LR et al. "L. 5-aminosalicylic Acid Enemas in treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis and Proctitis". Gastroentérolology 1987, 92: 1894-8.)

Table 1. Disease Activity Index (Qualitative Rating Scale With Four Subscales)

-
1. Stool frequency
 - 0 = Normal
 - 1 = 1-2 Stools/day >normal
 - 2 = 3-4 Stools/day >normal
 - 3 = >4 Stools/day >normal
 2. Rectal bleeding
 - 0 = None
 - 1 = Streaks of blood
 - 2 = Obvious blood
 - 3 = Mostly blood
 3. Mucosal appearance
 - 0 = Normal
 - 1 = Mild friability
 - 2 = Moderate friability
 - 3 = Exudation, spontaneous bleeding
 4. Physician's rating of disease activity
 - 0 = Normal
 - 1 = Mild
 - 2 = Moderate
 - 3 = Severe

Maximum score = 12

Par rapport au score original, le score UC-DAI utilisé dans les études SPD476-301 et SPD476-302 a été modifié suite aux commentaires de la FDA (cf tableau extrait de l'amendement 1 étude SPD476-302) : le terme « friabilité » a été retiré du grade 1 du sous-score endoscopique (« aspect de la muqueuse ») et inséré dans le grade 2 du même sous-score.

Cette modification est expliquée dans la publication de Lichtenstein GR et al. "Effect of once- or twice-daily MMX Mesalazine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis" - Clinical Gastroenterology and Hepatology 2007;5;95-102

APPENDIX 1 THE ULCERATIVE COLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (UC-DAI) SCORE

The UC-DAI Score is computed as the sum of scores in four categories of clinical symptoms: stool frequency, rectal bleeding, mucosal appearance (sigmoidoscopy score) and physician's global assessment.

The four components of the UC-DAI are scored in the following way:

Stool frequency Score

Normal	0
1-2 more than normal/day	1
3-4 more than normal/day	2
>4 more than normal/day	3

Rectal bleeding (most severe bleeding of the day)

None	0
Streaks of Blood	1
Obvious Blood	2
Mostly Blood	3

Mucosal appearance (Sigmoidoscopy score)

Normal (intact vascular pattern; no friability or granulation)	0
Mild (erythema, decreased vascular pattern, minimal granularity)	1
Moderate (marked erythema, friability, granularity, absent vascular pattern, bleeding with minimal trauma, no ulcerations)	2
Severe (ulceration, spontaneous bleeding)	3

Physician's Global Assessment

No active disease	0
Mild disease	1
Moderate disease	2
Severe disease	3

Cette modification n'est pas intervenue sur l'étude SPD476-306, qui a utilisé le score UC-DAI original.

Score CAI

Table 1. Clinical parameters and scores of the Clinical Activity Index (CAI)

Number of stools weekly	
< 18	0
18–35	1
36–60	2
> 60	3
Blood in stools (based on weekly average)	
None	0
Little	1
A lot	2
Investigator's global assessment of symptomatic state	
Good	0
Average	1
Poor	2
Very poor	3
Abdominal pain/cramps	
None	0
Mild	1
Moderate	2
Severe	3
Temperature due to colitis	
< 38 °C	0
> 38 °C	1
Extraintestinal manifestations	
Iritis	3
Erythema nodosum	3
Arthritis	3
Laboratory findings	
Sedimentation rate > 50 mm in 1st hour	1
Sedimentation rate > 100 mm in 1st hour	2
Haemoglobin < 100 g/L	4