

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 avril 2015

ROWASA 250 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Boîte de 90 (CIP : 34009 333 825 4 4)

ROWASA 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Boîte de 90 (CIP : 34009 333 823 1 4)

ROWASA 500 mg, suppositoire

Boîte de 15 (CIP : 34009 335 036 7 3)

ROWASA 500 mg, suppositoire

Boîte de 30 (CIP : 34009 335 037 3 4)

Laboratoire TEOFARMA

DCI	mésalazine
Code ATC (2015)	A07EC02 (acide aminosalicylique et analogues)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>ROWASA 250 et 500 mg comprimé enrobé gastrorésistant « <u>Rectocolite hémorragique</u> : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien <u>Maladie de Crohn</u> : prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes. »</p> <p>ROWASA 500 mg, comprimé enrobé gastrorésistant « <u>Rectocolite hémorragique</u> : traitement d'attaque des poussées légères à modérées <u>Maladie de Crohn</u> : prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes. »</p> <p>ROWASA 500 mg, suppositoire « Localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique. »</p>

01 | INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	ROWASA 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant : 14/05/1991 ROWASA 250 mg, comprimé enrobé gastro-résistant : 14/05/1991 ROWASA 500 mg, suppositoire : 25/05/1992
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale

Classement ATC	2015	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A07	Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux
	A07 E	Anti-inflammatoires intestinaux
	A07 EC	Acide aminosalicylique et analogues
	A07 EC02	Mésalazine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/10/2009(JO du 13/10/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 16/11/2009, la Commission a considéré que le SMR de ROWASA était :

- important pour le traitement d'attaque et d'entretien des poussées légères à modérées des rectocolites hémorragiques pour les présentations en comprimé enrobé gastrorésistant ;
 - important pour le traitement des localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique pour les présentations en suppositoire ;
 - modéré pour la prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes de la maladie de Crohn pour les présentations en comprimé enrobé gastrorésistants.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

ROWASA 250 mg, comprimé enrobé gastrorésistant

« Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien

Maladie de Crohn : prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes. »

ROWASA 500 mg, comprimé enrobé gastrorésistant

« Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées

Maladie de Crohn : prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes. »

ROWASA 500 mg, suppositoire

« Localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Rectocolite hémorragique

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité dans la rectocolite hémorragique.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier des études cliniques et méta-analyses résumées dans les tableaux ci-après.

- Mésalazine par voie orale

Traitement d'attaque de la rectocolite hémorragique

Etude	Type d'étude	Effectifs	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Feagan BG et al. (2012) ¹	Méta-analyse ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la mésalazine versus placebo et à la sulfasalazine (SASP).	48 études 7 776 patients	• 5-ASA (mésalazine) • Placebo ou sulfasalazine • Différents dosages de 5-ASA.	% d'échec de l'induction de la rémission clinique, globale	5-ASA > placebo : 72 % sous 5-ASA versus 85 % sous placebo (RR = 0,86 ; IC _{95%} = [0,81 ; 0,91]). 5-ASA versus sulfasalazine : NS 54 % sous 5-ASA versus 58 % sous sulfasalazine (RR = 0,90 ; IC _{95%} = [0,77 ; 1,04]).
Gross V et al. (2010) ²	Objectif : démontrer la non-infériorité du budesonide à la mésalazine chez les patients ayant une RCH légère à modérée Etude, randomisée de 8 semaines, en double-aveugle, double-insu.	343 patients	• Budesonide 3 mg 3x/j • Mésalazine 1 g 3x/j	% de rémission clinique après 8 semaines. (seuil de non-infériorité 15%)	Arrêt des inclusions après une analyse intermédiaire Non-infériorité du budesonide à la mésalazine non démontrée : 54,8 % versus 39,5 %, soit une différence de -15,9 %, IC _{95%} = [-27,1 % ; -4,8 %] Analyses en sous-groupes : Mésalazine > budesonide chez les patients ayant une forme légère (NS dans les formes modérées) ou un taux de CRP > 10 mg/dl à l'inclusion (NS pour les taux de CRP ≤ 10 mg).
Nifkar et al. (2009) ³	Méta-analyse ayant comparé la sulfasalazine à d'autres 5-aminosalicylés dont la mésalazine dans le traitement d'entretien de la RCH.	20 études	• sulfasalazine • mésalazine • osalazine • balsalazide (non commercialisé en France)	% d'amélioration globale, fréquence des rechutes	Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la sulfasalazine versus la mésalazine et versus l'osalazine en termes d'amélioration globale, de fréquence des rechutes et de fréquence des effets indésirables. Aucune hétérogénéité statistique n'a été mise en évidence.

¹ Oral 5- aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012

² 3 g meclizine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;5:129-38

³ A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*.2009;54(6):1157-1170.

Traitements d'entretien de la rectocolite hémorragique

Etude	Type d'étude	Effectifs	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Feagan BG et al. (2012) ⁴	Méta-analyse ayant évalué l'efficacité et la tolérance des 5-ASA versus placebo et sulfasalazine (SASP).	38 études 8 127 patients	▪ 5-ASA (mésalazine) ▪ Placebo ▪ Sulfasalazine ▪ Différents dosage de 5-ASA.	% d'échec du maintien clinique ou endoscopique de la rémission.	5-ASA > placebo : 41% sous 5-ASA versus 58 % sous placebo (7 études ; RR = 0,69 ; IC _{95%} = [0,62 ; 0,77]). Sulfasalazine > 5-ASA : 48 % sous 5-ASA versus 43 % sous sulfasalazine (12 études ; RR = 1,14 IC _{95%} = [1,03 ; 1,27]).
Prantera C et al. (2009) ⁵	Etude randomisée, en double aveugle. Durée : 12 mois	331 patients atteints de rectocolite hémorragique localisée du côté gauche.	MMX : mésalazine 2,4 g/j en une administration Asacol : mésalazine 2,4 g/j en 2 administrations (1,6 g et 0,8 g)	2 co-critères de jugement principaux après 12 mois de traitement : ▪ % rémission clinique ▪ % de rémission clinique et endoscopique	Dans la population ITT, excluant les déviations majeures du protocole : - 68,0 % rémissions cliniques avec MMX versus 65,9 % avec Asacol (NS) - 60,9 % de rémissions cliniques et endoscopiques avec MMX versus 61,7 % avec Asacol (NS)

Traitements d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique

Etude	Type d'étude	Effectifs	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Ford AC et al. (2011)	Méta-analyse ayant évalué l'efficacité et la tolérance des 5-ASA versus placebo et les 5-ASA entre eux	Traitements d'attaque : 7 études mésalamine versus placebo Traitements d'entretien : 5 études mésalamine versus placebo	▪ Sulfasalazine ▪ Mésalamine ▪ Olsalazine ▪ Balsalazide ▪ placebo	Traitements d'attaque : % d'échec. Traitements d'entretien : % de rechutes.	Traitements d'attaque : % d'échecs Mésalamine > placebo : 58,1 % versus 76,6 %, RR=0,79, IC _{95%} = [0,71 ; 0,88]. Mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études et biais de publication. Traitements d'entretien : % de rechute Mésalamine > placebo : 42,2 % versus 65,0 %, RR=0,65, IC _{95%} = [0,56 ; 0,76]. Mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études.

⁴ Feagan BG et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012

⁵ Prantera C et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:908-18

Traitements de la rectocolite hémorragique chez l'enfant

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Zeisler B et al. (2013) ⁶	Etude prospective, observationnelle en Amérique du Nord.	213 patients de moins de 16 ans	Traitements par 5-ASA (mésalazine) pendant 30 jours.	RCH en rémission sans traitement par corticoïdes, à un an après traitement par 5-ASA pendant 30 jours sans avoir recours à un traitement de secours.	Sur les 213 patients, 86 (40 %) étaient sans traitement corticostéroïde avec une évaluation globale de la maladie par le médecin considérée comme inactive à un an, sans traitement de secours.

• Mésalazine par voie locale en suppositoire

Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des localisations rectales rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) dans les formes d'intensité légère à modérée

Etude	Type d'étude	Effectifs	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Watanabe Met al. (2013) ⁷	Etude de phase III comparative versus placebo, randomisée en double-aveugle chez des patients ayant une RCH légère à modérée avec une inflammation rectale. Durée : 4 semaines	129 patients japonais.	▪ Mésalazine suppo. 1 g ▪ Placebo Les suppositoires étaient administrés une fois par jour, pendant 4 semaines.	% de rémissions endoscopique après 4 semaines.	Mésalazine suppo. > placebo : 81,5 % de rémissions endoscopiques sous mésalazine versus 29,7 % sous placebo ($p < 0,0001$). L'efficacité de la mésalazine en suppositoire a été confirmée dans tous les types de rectocolite hémorragique avec inflammation rectale.
Andus T et al. (2010) ⁸	Etude de phase III, comparative versus placebo randomisée en simple aveugle chez des patients ayant une rectite légère à modérée.	354 patients	Mésalazine suppositoire 1 g une fois par jour vs. mésalazine suppositoire 0,5 g 3 fois par jour durant 6 semaines.	% de rémissions.	Le pourcentage de patients avec rémission était de 87,9 % dans le groupe mésalazine administré 1x/jour et de 90,7 % dans le groupe 3x/jour.

⁶ Zeisler B et al. Outcome following aminosalicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:12-18

⁷ Watanabe Met al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation a placebo-controlled study 2013

⁸ Andus T et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500- mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis.

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission de la transparence sur l'efficacité de la mésalazine dans le traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique.

4.1.2 Maladie de Crohn

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité dans la maladie de Crohn.
L'analyse de la littérature a permis d'identifier deux méta-analyses présentées dans les tableaux ci-après.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Traitements	Critère de jugement principal	Résultats
Lim WC et al. (2010) ⁹	Méta-analyse d'études randomisées ayant comparé l'efficacité et la tolérance des 5-aminosalicylés au placebo et aux corticoïdes en traitement d'induction et d'entretien de la maladie de Crohn légère à modérée.		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfasalazine ▪ Mésalamine (= mésalazine) ▪ Olsalazine ▪ Placebo 	% de rémissions	Mésalazine (faible dose 1 à 2 g/jour et forte dose 3 à 4,5 g/j) versus placebo : NS
Ford AC (2011) ¹⁰	Méta-analyse d'essais cliniques randomisés ayant évalué l'efficacité des 5-aminosalicylés dans le traitement d'attaque ou en traitement d'entretien de la maladie de Crohn. Comparaison des 5-aminosalicylés versus placebo ou différents dosage du même 5 aminosalicylé.	Traitement d'attaque : 4 études mésalamine versus placebo Traitement d'entretien : 11 études mésalamine versus placebo.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfasalazine ▪ Mésalamine (= mésalazine) ▪ Olsalazine ▪ Balsalazide ▪ Placebo 	Traitement d'attaque : % d'échec. Traitement d'entretien : % de rechutes.	Traitement d'attaque : % d'échecs Mésalamine vs placebo : 71,6 % versus 78,1 %, RR=0,91, IC _{95%} = [0,77 ; 1,06]. Mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études. Traitement d'entretien : % de rechute Mésalamine versus placebo : NS 53,2 % versus 57,2 %, RR=0,94, IC _{95%} = [0,87 ; 1,01]. Mise en évidence d'une hétérogénéité entre les études.

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente de la Commission de la transparence sur l'efficacité de la mésalazine dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

⁹ Lim WC et al Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1*

¹⁰ Ford AC. Efficacy of 5- aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis, 2011

04.2 Tolérance

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 23/12/2008 au 31/12/2013).
- Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), ROWASA a fait l'objet de 26 962 prescriptions, dont 2 091 pour le comprimé dosé à 250 mg, 11 983 pour le comprimé dosé à 500 mg et 12 887 pour la forme suppositoire.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Rectocolite hémorragique

L'objectif du traitement de la RCH est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions.

Selon la conférence de consensus européenne ECCO¹¹ et le guide ALD¹² édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés (5-ASA), les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine ou 6 mercaptopurine, anti-TNF, méthotrexate ou ciclosporine).

Le traitement d'attaque fait appel aux 5-ASA par voie orale dont la mésalazine. Ils sont réservés au traitement des poussées non sévères coliques étendues (avec atteinte rectosigmoïdienne ou colique gauche), associés aux dérivés aminosalicylés (5-ASA et 4-ASA) par voie rectale. En cas d'échec, un traitement par un corticoïde (voie locale) peut être envisagé.

Après échec ou intolérance des 5-ASA et des corticoïdes, les immunosuppresseurs sont une alternative thérapeutique médicamenteuse à la chirurgie.

La chirurgie est nécessaire chez environ 25 à 45 % des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie.

Le choix de la chirurgie sera fonction de l'âge, l'ancienneté de la RCH, le degré d'extension de la maladie au niveau du côlon, le désir de grossesse, l'état du rectum, les facteurs de risque de cancer du côlon.

Le traitement d'entretien (maintien de la rémission) de 1^{ère} intention des formes légères à modérées est constitué par la sulfasalazine et les 5-ASA selon les recommandations.

Place de la mésalazine dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH

La Commission de la transparence considère que la place de la mésalazine dans le traitement de la RCH n'a pas été modifiée depuis son dernier avis du 11 novembre 2009 : la mésalazine conserve sa place comme traitement d'attaque et d'entretien de 1^{ère} intention dans les formes légères à modérées de la RCH.

¹¹ Dignass A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2012; 6:991-1030.

¹² Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008

4.4.2 Maladie de Crohn

Selon la conférence européenne de consensus ECCO de 2010¹³, le traitement des formes modérées et actives de la maladie de Crohn fait appel aux corticoïdes systémiques ou au budésonide. Les immunosuppresseurs dont l'azathioprine ou le méthotrexate (hors AMM) en association aux corticoïdes constituent aussi une option thérapeutique.

Les anti-TNF peuvent être utilisés chez les patients ayant des signes objectifs de maladie active, cortico-résistante ou cortico-dépendante. Leur rapport efficacité/effets indésirables doit être soigneusement évalué.

Les 5-ASA ont un intérêt limité dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn. La sulfasalazine peut être utilisée dans les atteintes du colon uniquement dans les formes modérées ou en association avec les corticoïdes systémiques. L'intérêt de la mésalazine, au vu des données cliniques controversées, ne peut être définitivement établi. La mésalazine à forte dose pourrait être utile pour prévenir les rechutes de la maladie de Crohn après résection iléale isolée. Chez l'enfant, la mésalazine est employée dans la prévention des rechutes, cependant son efficacité n'a pas été démontrée avec des études appropriées.¹⁴

Les 5-ASA n'ont pas de place dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

Place de la mésalazine dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn :

Au vu des éléments disponibles, la Commission de la transparence considère que la place de la mésalazine est limitée dans le traitement d'entretien des formes légères à modérées de la maladie de Crohn.

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 16/11/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Rectocolite hémorragique

ROWASA 250 mg et 500 mg, comprimés enrobés gastrorésistants

ROWASA 500 mg, suppositoire

► La rectocolite hémorragique (RCH) est maladie inflammatoire cryptogénétique intestinale chroniques (MICI). Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

C'est une pathologie grave par sa chronicité et ses complications :

- anorectales très fréquentes dont fissures, abcès, fistules, sténoses,
- occlusions intestinales,
- manifestations associées extra-intestinales de mécanisme immuno-allergique probable, notamment cutanées, oculaires, articulaires, hépatiques, biliaires et pancréatiques.

► Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention dans les formes légères à modérées de rectocolite hémorragique, la forme suppositoire étant réservée aux formes rectales ou rectosigmoïdiennes.

¹³ Dignass A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010;4:28-62.

¹⁴ Van Assche G et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis 2010 ; 4, 63-101

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par:

- **ROWASA 250 mg et 500 mg, comprimés enrobés gastrorésistants, reste important le traitement d'attaque et d'entretien des poussées légères à modérées des rectocolites hémorragiques ;**
- **ROWASA 500 mg, suppositoire, reste important dans le traitement des localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique.**

5.1.2 Maladie de Crohn

ROWASA 250 mg et 500 mg, comprimés enrobés gastrorésistants

► La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire cryptogénique intestinale (MICI) chronique. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

C'est une pathologie grave par sa chronicité et ses complications :

- anorectales très fréquentes dont fissures, abcès, fistules, sténoses,
- occlusions intestinales,
- manifestations associées extra-intestinales de mécanisme immuno-allergique probable, notamment cutanées, oculaires, articulaires, hépatiques, biliaires et pancréatiques.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Compte tenu des données disponibles dans la littérature, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

► La place de ces spécialités est limitée dans le traitement d'entretien des formes légères à modérées de la maladie de Crohn.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROWASA 250 mg et 500 mg, comprimés enrobés gastrorésistants, reste modéré dans prévention des poussées aiguës de la maladie de Crohn pour les formes fréquemment récidivantes.

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 %**

► **Conditionnements**

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