

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 janvier 2016

mésalazine

PENTASA 500 mg, comprimé

B/100 (CIP : 34009 332 788 8 5)

PENTASA 1 g, comprimé

B/60 (CIP : 34009 498 584 3 9)

PENTASA 1 g, granulés en sachet

B/120 (CIP : 34009 344 247 7 9)

PENTASA 2 g, granulés en sachet-dose

B/60 (CIP : 34009 36 7587 9 7)

PENTASA 1 g, suppositoire

B/15 (CIP : 34009 335 028 4 3)

PENTASA 1 g/100 ml, suspension rectale

B/5 (CIP : 34009 329 347 4 4)

Laboratoire FERRING SAS

DCI	mésalazine
Code ATC (2013)	A07EC02 (antiinflammatoire intestinal)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>PENTASA 1 g granulés en sachet, PENTASA 2 g granulés en sachet-dose, PENTASA 500 mg comprimé, PENTASA 1 g comprimé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • « Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. » • « Maladie de Crohn : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes. » <p>PENTASA 1 g, suppositoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • « Localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de rectocolite hémorragique. » <p>PENTASA 1 g/100 ml, suspension rectale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • « En monothérapie : les formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) de rectocolite hémorragique en poussée légère ou modérée. » • « En association aux autres traitements de la rectocolite hémorragique (salazosulfapyridine orale, corticoïdes oraux ou locaux) : les formes récidivantes ou résistantes à ces traitements. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date d'octroi (procédure nationale) ; PENTASA 1 g, comprimé : 06/01/2011 PENTASA 1 g, granulés en sachet : 24/07/1997 PENTASA 1 g, suppositoire : 25/05/1992 PENTASA 1 g/100 ml, suspension rectale : 09/02/1987 PENTASA 2 g, granulés en sachet-dose : 05/01/2005 PENTASA 500 mg, comprimé : 18/06/1990 Rectificatifs du 20/09/2013, 17/01/2014 et 01/07/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et antiinfectieux intestinaux A07E Antiinflammatoires intestinaux A07EC Acide aminosalicylique et analogues A07EC02 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 26/06/2011 (JO du 03/03/2011).

Dans ses avis du 17 novembre 2010 et du 6 avril 2011, la Commission a considéré que le SMR de l'ensemble de ces spécialités restait important dans le traitement de rectocolite hémorragique et modéré dans le traitement de la maladie de Crohn.

Depuis le dernier examen de ces spécialités, l'AMM a validé un nouveau schéma posologique en une prise par jour de 4 g des formes orales de mésalazine dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées de la rectocolite hémorragique sur la base des résultats d'une étude clinique conduite par le laboratoire.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

3.1.1 PENTASA 1 g granulés en sachet, PENTASA 2 g granulés en sachet-dose, PENTASA 500 mg comprimé, PENTASA 1 g comprimé

- « Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien ».
- « Maladie de Crohn : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes »

3.1.2 PENTASA 1 g, suppositoire

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

3.1.3 PENTASA 1 g/100 ml, suspension rectale

- « En monothérapie : les formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) de rectocolite hémorragique en poussée légère ou modérée »
- « En association aux autres traitements de la rectocolite hémorragique (salazosulfapyridine orale, corticoïdes oraux ou locaux) : les formes récidivantes ou résistantes à ces traitements. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications de l'AMM et réalisées aux posologies recommandées.

➤ **Cochrane Doherty et al. 2009**

Il s'agit d'une méta-analyse dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance des différents traitements de la maladie de Crohn en termes de prolongation de la rémission clinique de la maladie chez des patients chez qui la rémission avait préalablement été induite par chirurgie.

¹Doherty G et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4).

²Ford A et al. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106(3):413-20.

³Van Loo ES et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2012;6(6):637-46

L'objectif secondaire était de comparer l'efficacité et la tolérance des traitements en termes de prolongation de la rémission endoscopique chez ces patients.

Les études incluses ont été identifiées par le biais d'une revue systématique réalisée à partir des bases documentaires Cochrane Library (2008), Medline (1966 à février 2009) et Embase (1980 à février 2009).

Le critère d'efficacité principal était la survenue d'une rechute clinique au cours des 12 premiers mois de traitement. Aucune définition universelle n'était employée dans les études incluses pour ce critère. Cependant, l'ensemble des études a tenu compte de la présence de symptômes inflammatoires, avec ou sans augmentation du score CDAI⁴, pour évaluer la survenue d'une rechute clinique

Résultats

Au total, 23 essais randomisés et contrôlés ont été inclus dans la méta-analyse dont 5 ayant comparé la mésalazine au placebo. Le niveau de risque de biais était faible pour l'ensemble de ces 5 études. Ces études ont regroupé 652 patients et les posologies et durées de traitement allaient respectivement de 3 à 4 g par jour et de 3 à 72 mois après l'induction de la rémission par chirurgie

Les résultats de la méta-analyse montrent que le risque de survenue d'une rechute clinique était significativement plus faible chez les patients traités par mésalazine que chez ceux traités par placebo (RR=0,76 ; IC_{95%} [0,62 : 0,94] ; p=0,01 ; I²=0). Ces résultats ont une faible hétérogénéité statistique mais le niveau de précision (liée à la largeur de l'intervalle de confiance) est très faible. Ils n'excluent pas la possibilité d'une très faible taille d'effet de la mésalazine compte tenu de la borne péjorative de l'intervalle de confiance (0,94). La robustesse de l'estimation semble aussi faible du fait de la faible taille de l'échantillon eu égard à la différence des risques observée entre les groupes.

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement en termes de survenue d'une rechute endoscopique (toutes sévérités confondues) : RR=0,93 ; IC_{95%} [0,76 : 1,13] ; p=0,45 ; I²=33%). Cependant, le RR de rechute endoscopique sévère était significativement plus faible chez les patients traités par mésalazine que chez ceux traités par placebo (RR=0,50 ; IC_{95%} [0,29 : 0,84] ; p=0,008 ; I²=0%). Egalement, la précision sur ce critère de jugement est faible.

En conclusion, les résultats de cette méta-analyse suggèrent un bénéfice modeste de la mésalazine en termes de prolongation de la rémission clinique ou endoscopique (sévère) de la maladie chez des patients chez qui la rémission avait préalablement été induite par chirurgie.

➤ Ford et al. 2011

Les résultats de cette méta-analyse, dont l'objectif était de comparer l'efficacité des 5-ASA au placebo ou à l'absence de traitement en termes de prolongation de la rémission de la maladie de Crohn induite par chirurgie, confirment ceux de la Cochrane Doherty et al 2009 avec une meilleure précision. L'analyse a porté sur 11 essais randomisés et contrôlés dont 6 ayant comparé la mésalazine au placebo ou à l'absence de traitement. Deux de ces études n'avaient pas été retenues dans la Cochrane Doherty et al. 2009 en raison de l'absence d'un comparateur placebo. La définition de la rechute était variable en fonction des études et pouvait être clinique, endoscopique/radiologique ou une autre définition précisée par les auteurs de l'étude d'intérêt.

Au total, la méta-analyse a regroupé 834 patients. Les résultats ont montré que le risque de survenue d'une rechute était significativement plus faible chez les patients traités par mésalazine

⁴ CDAI : *Crohn's Disease Activity Index*, un outil évaluant l'importance des symptômes et des complications de la maladie de Crohn. La rémission est définie en tant qu'un score <150 et une réponse est généralement définie en tant qu'une diminution d'au moins 70 points du score. Une maladie sévère est définie comme ayant un score >450.

que chez les patients ayant reçu le placebo ou n'ayant pas reçu de traitement (RR=0,80 ; IC_{95%} [0,70 : 0,92] ; p=0,002 ; I²=0%). La pertinence clinique de la taille de l'effet reste cependant modeste.

➤ **Van Loo et al. 2012**

Les résultats de cette méta-analyse, dont l'objectif était de comparer l'efficacité des traitements disponibles dans la prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après induction par chirurgie, confirment également ceux de la Cochrane Doherty et al. 2009. Vingt-cinq (25) essais randomisés et contrôlés ont été inclus dans la méta-analyse dont 6 ayant comparé la mésalazine au placebo ou à l'absence de traitement. Une de ces études n'avait pas été retenue dans la Cochrane Doherty et al. en raison de l'absence d'un comparateur placebo (avis d'auteurs divergents). L'analyse a porté sur la survenue d'une rechute clinique ou endoscopique (critères CDAI ou Rutgeerts 1990).

Les résultats de la méta-analyse ont montré que le taux de rechute clinique était significativement plus faible chez les patients traités par mésalazine que chez ceux traités par placebo (différence moyenne de 8,8 % ; IC_{95%} [2,0 : 15,7] ; p=0,012 ; 5 études). Aucune différence significative n'a été observée entre les traitements en termes de taux de rechute endoscopique (différence moyenne de 13,5 % ; IC_{95%} [-6,0 : 33,0] ; p=0,175 ; 4 études).

Conclusion globale

Au total, la mésalazine semble être plus efficace que le placebo dans la prévention de rechutes cliniques (ou endoscopiques sévères) de la Maladie de Crohn après chirurgie. La taille de l'effet semble néanmoins modeste.

La plupart des études n'ont pas évalué la variabilité de l'efficacité de la mésalazine en fonction de la localisation de la maladie, le type de chirurgie, le nombre d'interventions, entre autres, ce qui empêche de définir l'intérêt de cette molécule en fonction de ces paramètres.

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 20 février 2010 au 19 février 2015).

L'analyse des données sur la période du 20 février 2010 au 19 février 2015 n'a pas donné lieu à des alertes de pharmacovigilance ni à la mise en œuvre d'un suivi particulier. Les risques importants identifiés suivants continuent d'être étroitement surveillés :

- Altération de la fonction rénale
- Altération de la fonction hépatique
- Myocardite/péricardite réversible
- Pancréatite aigüe
- Affections respiratoires
- Dyscrasie sanguine

Par ailleurs, après identification d'un nombre restreint de rapport de cas dans la base de pharmacovigilance de Ferring au cours de cette période, 3 signaux ont été évalués dont le risque de réaction anaphylactique, la rhabdomyolyse et les affections cardiaques/vasculaires congénitales. Ceux-ci ont été réfutés après analyse des études épidémiologiques et de la littérature en raison d'un niveau de preuve insuffisant. Une autre observation, la nécrolyse épidermique toxique est en cours d'évaluation.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment :

- Les formes orales de mésalazine dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées de la rectocolite hémorragique peuvent désormais être administrées en une seule prise par jour.
- L'ensemble de spécialités à base de mésalazine son désormais contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère.
- Les mises en garde concernant la surveillance de la fonction hépatique et rénale ont été détaillées.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2015), PENTASA a fait l'objet de 264 941 prescriptions :

- 50 666 prescriptions de PENTASA 1 g, comprimé
- 47 403 prescriptions de PENTASA 500 mg, comprimé
- 24 582 prescriptions de PENTASA 1 g, granulés en sachet
- 93 176 prescriptions de PENTASA 2 g, granulés en sachet-dose
- 35 090 prescriptions de PENTASA 1 g, suppositoire
- 14 024 prescriptions de PENTASA 1 g/100 ml, suspension rectale

PENTASA est majoritairement prescrit dans la rectocolite hémorragique (56% des prescriptions) et la maladie de Crohn (24% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5,6,7,8,9}.

Rectocolite hémorragique

La prise en charge thérapeutique de la rectocolite hémorragique 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, les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse.

Le traitement des poussées non sévères à localisation distale de RCH repose sur l'utilisation des dérivés aminosalicylés (5-ASA) par voie orale, associée en cas d'atteinte recto-sigmoïdienne ou colique gauche aux dérivés aminosalicylés (5-ASA et 4-ASA) par voie rectale.

⁵ Dignass A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. J Crohns Colitis. 2012; 6:991-1030.

⁶ Ruemmele FM et Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis-lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2014;8:1-4.

⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ulcerative colitis: management. June 2013.

⁸ Dignass A et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2010;4:28-62

⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crohn's disease: Management in adults, children and young people. Guideline 152. Octobre 2012

Maladie de Crohn

La mésalazine a une faible efficacité au cours de la maladie de Crohn. Néanmoins étant donné son profil de tolérance plus favorable que celui des corticoïdes et des immunosuppresseurs, son utilisation peut être proposée dans les poussées légères coliques de la maladie et dans le traitement d'entretien après rémission induite par chirurgie.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 novembre 2010 et du 6 avril 2011, la place de PENTASA 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 ses avis précédents du 17 novembre 2010 et du 6 avril 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Maladie de Crohn (formes orales de PENTASA uniquement)

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

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

► Au vu des données disponibles dans la littérature, la quantité d'effet des 5-ASA dans le traitement d'entretien et d'attaque de la maladie de Crohn est faible. Cependant, leur faible toxicité peut justifier leur utilisation en première intention dans les formes légères à modérées. En conséquence, leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans le traitement d'attaque et d'entretien de la maladie de Crohn.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ces spécialités reste modéré dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées et la prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes de la maladie de Crohn.

5.1.2 Rectocolite hémorragique

► La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), récurrente et évoluant par poussées. Il s'agit d'une maladie grave, invalidante, et pouvant engager le pronostic vital du patient.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de ces spécialités reste important dans le traitement de la rectocolite hémorragique.

06 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.