



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 septembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 24 février 2007 (JO du 3 octobre 2008)

DIPENTUM 250 mg, gélule
B/100 (CIP 333 040.7)

DIPENTUM 500 mg, comprimé
B/60 (CIP 339 402.8)

Laboratoires UCB PHARMA SA

Olsalazine

Code ATC : A07EC03 (Anti-inflammatoire intestinal - acide aminosalicylique)

Dates des AMM (procédure nationale) :

DIPENTUM 250 mg gélule : 26/09/1990,

DIPENTUM 500 mg comprimé : 25/07/1995.

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Indications Thérapeutiques :

« traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique (RCH), particulièrement en cas d'allergie ou d'intolérance à la salazopyrine »

Posologie : cf RCP

Données de prescription :

DIPENTUM n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans les panels dont on dispose.

Analyse des données disponibles

Le laboratoire a fourni une nouvelle donnée clinique¹ qui confirme l'efficacité des 5-ASA dans le traitement des RCH.

D'après l'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} juin 2006 au 31 mai 2009, l'exposition a été estimée à 60 274 patients-années. Au cours de cette période, 37 cas médicalement confirmés dont 7 graves ont été rapportés (une insuffisance cardiaque, une péricardite, une pancréatite aiguë, un effet hépatobiliaire, une thrombose veineuse cérébrale, une pneumopathie interstitielle et une augmentation des ALAT/ASAT > 10N).

¹ Nikfar et al. 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;54:1157-70.

Un Company Core Safety Information (CCSI) a été élaboré en septembre 2008 intégrant des effets indésirables non listés dans le RCP français : thrombocytopénie, anémie aplasique, éosinophilie, hépatite, augmentation de la bilirubine, palpitations, tachycardie, dyspnée, paresthésie, neuropathie périphérique, dépression, vision floue.

Le CCSI mentionne également un risque d'interactions médicamenteuses avec : les héparines de bas poids moléculaire (augmentation du risque hémorragique), la warfarine (risque d'augmentation du temps de prothrombine), la 6-mercaptopurine et la thioguanine (risque de majoration de l'effet myélosuppresseur), les vaccins contre la varicelle (risque de syndrome de Reye).

Une demande de modification du RCP tenant compte de ces données a été déposée en juin 2010 à l'Afssaps.

Des modifications du RCP (rectificatif du 23 septembre 2011) ont été intégrées au paragraphe 4.8 (voir en annexe).

Les données acquises de la science sur la rectocolite hémorragique^{2,3,4} et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence du 18 avril 2007.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

La rectocolite hémorragique 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.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention particulièrement chez les patients intolérants à la salazopyrine.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans le traitement des rectocolites hémorragiques.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements :

B/60 : adaptée aux conditions de prescription.

B/100 : non adaptée aux conditions de prescription.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

² « Rectocolite hémorragique évolutive » Guide ALD, HAS mai 2008.

³ « Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique » Gastroenterol Clin Biol 2004;28 :949-1048.

⁴ « 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.

Ancien RCP	Nouveau RCP (depuis le 23/09/2011)
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, généralement transitoires, pouvant nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement si elles sont importantes (environ 5 % des cas).</p> <p><u>Les autres effets indésirables les plus fréquemment décrits sont :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>cutanés</i> : éruption avec prurit possible, urticaire ; - <i>digestifs</i> : douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie ; - <i>généraux</i> : céphalées, fièvre ; - <i>musculosqueletiques</i> : arthralgies, myalgies. <p><u>Les effets indésirables les plus rarement décrits sont :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>cardiaques</i> : péricardites, exceptionnelles myocardites contre-indiquant toute réintroduction - <i>cutanés</i> : photosensibilité ; - <i>généraux</i> : vertiges, alopecie ; - <i>hématologiques</i> : anémie hémolytique, possibilité d'atteinte des différentes lignées sanguines ; <i>hépatiques</i> : augmentation des enzymes hépatiques, pancréatite ; - <i>hypersensibilité</i> : œdème de Quincke ; - <i>pulmonaires</i> : pneumopathie interstitielle exceptionnelle ; - <i>rénaux</i> : néphrite tubulo-interstitielle. 	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, généralement transitoires mais pouvant nécessiter une diminution de la dose ou un arrêt du traitement si elles sont importantes (environ 5% des cas).</p> <p>Les autres effets indésirables rapportés avec l'olsalazine sont présentés ci-dessous par classe-organe et par estimation de fréquence selon la classification suivante :</p> <p>Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquent : céphalées • Peu fréquent : fièvre <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquent : thrombocytopenie • Fréquence indéterminée : anémie aplasique, éosinophilie, anémie hémolytique, leucopenie, neutropenie, pancytopenie <p><u>Affections gastro-intestinales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquent : diarrhées, nausées • Peu fréquent : vomissements, dyspepsie • Fréquence indéterminée : douleurs abdominales, pancréatite <p><u>Affections hépatobiliaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques • Fréquence indéterminée : hépatite, augmentation de la bilirubine <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquent : éruption cutanée • Peu fréquent : prurit, alopecie, réactions de photosensibilité, urticaire • Fréquence indéterminée : œdème angioneurotique <p><u>Affections cardiaques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Peu fréquent : tachycardie • Fréquence indéterminée : myocardite (contre indiquant toute réintroduction), palpitations,

péricardite

Affections du rein et des voies urinaires

- Fréquence indéterminée : néphrite tubulo-interstitielle

Affections respiratoires thoraciques et médiastinales

- Peu fréquent : dyspnée
- Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Fréquent : arthralgie
- Peu fréquent : myalgie

Affections du système nerveux

- Peu fréquent : vertiges, paresthésie
- Fréquence indéterminée : neuropathie périphérique

Affections psychiatriques

- Peu fréquent : dépression

Affections oculaires

- Fréquence indéterminée : vision trouble