

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2005

Examen des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 05/04/2000
(JO du 14/04/2000)

**FIVASA 400 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
B/100 (CIP : 347 861-8)**

Laboratoires NORGINE PHARMA

Mésalazine

Dates des AMM :

- 22 septembre 1998 (cp 400mg)
- 5 avril 2002 (cp 800mg)
- 6 août 2001 (sup. 500mg)

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint :

**FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
B/90 (CIP : 358 568-5)**

**FIVASA 500 mg, suppositoires
B/30 (CIP : 358 811-7)**

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mésalazine

1.2. Indication(s)

Forme Comprimé à 400mg / 800mg

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

Maladie de Crohn : traitement d'entretien.

Forme suppositoire à 500mg :

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

1.3. Posologie

Forme Comprimé à 400mg / 800mg

Rectocolite hémorragique

Traitement d'attaque :

1,6 à 3,2 g par jour au cours des repas.

La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement.

La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.

Traitement d'entretien :

0,8 à 1,6 g par jour.

Maladie de Crohn

Traitement d'entretien :

2,4 g par jour.

La durée du traitement est limitée à 2 ans.

Forme suppositoire à 500mg :

2 à 3 suppositoires par jour pendant 4 semaines, à administrer après la défécation.

Le dosage est dépendant de l'intensité des symptômes et peut être réduit lors de l'amélioration.

Chez les personnes âgées, la posologie est la même que chez l'adulte.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Rappel : Initialement, lors de l'examen de la spécialité PENTASA comprimés qui contient le même principe actif (Avis de la Commission du 26 septembre 1990), une amélioration du service médical rendu en termes de tolérance par rapport à la salazopyrine comprimé avait été retenue.

FIVASA 400 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Avis de la Commission du 5 janvier 2000

Le service médical rendu est important.

FIVASA ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à PENTASA et ROWASA (formes orales).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

FIVASA 800 mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Avis de la Commission du 12 juin 2002

Il s'agit d'un complément de gamme.

Le service médical rendu est important.

Mésalazine (FIVASA) 800 mg ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à mésalazine (PENTASA), mésalazine (ROWASA) et olsalazine (DIPENTUM), formes orales.

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.

FIVASA 500 mg, suppositoire

Avis de la Commission du 28 novembre 2001

Le service médical rendu est important.

Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à PENTASA (mésalazine) suppositoire et ROWASA (mésalazine) suppositoire.

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

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2004

A : Voies digestives et métabolisme

07 : Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux

E : Anti-inflammatoires intestinaux

C : Acide aminosalicylique et analogues

02 : Mésalazine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Il s'agit des médicaments de la classe des acides aminosalicylique (5-ASA et analogues) administrés par voie orale ou rectale.

Voie orale :

Mésalazine (PENTASA) 250 mg et 500 mg, comprimé
1 g, granulés sachet.

Mésalazine (ROWASA) 250 mg et 500 mg, comprimé

Remarque : Les trois spécialités PENTASA ont également l'indication dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn. La spécialité ROWASA 500mg est uniquement indiquée dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn et le traitement d'attaque de la rectocolite hémorragique.

olsalazine (DIPENTUM) 250 mg et 500 mg, gélule
(uniquement dans la rectocolite hémorragique)

sulfasalazine (SALAZOPYRINE) 500 mg comprimé
(uniquement dans la rectocolite hémorragique, et dans la maladie de Crohn dans sa localisation colique).

Voie rectale :

mésalazine (PENTASA) 1 g suppositoire
(uniquement dans les localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses de rectocolite hémorragique).

1 g/100 ml suspension rectale

(uniquement pour les formes basses de rectocolite hémorragique, ne dépassant pas l'angle colique gauche).

mésalazine (ROWASA) 500 mg suppositoire
(uniquement dans les localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses de rectocolite hémorragique).

p-aminosalicylate de sodium (QUADRASA) 2 g poudre pour solution rectale
(uniquement pour les formes basses de rectocolite hémorragique, ne dépassant l'angle colique gauche).

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : PENTASA 500mg comprimé

Le plus économique en coût de traitement :

Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque

FIVASA 800mg, comprimé

Rectocolite hémorragique : traitement d'entretien

ROWASA 250mg, comprimé

Maladie de Crohn: traitement d'entretien

ROWASA 500mg, comprimé

Le dernier inscrit : FIVASA 800mg, comprimé (JO du 03/10/2002)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les glucocorticoïdes oraux, les immunosuppresseurs et immunomodulateurs.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1 Données déposées par le laboratoire :

- Une étude prospective menée chez 99 patients présentant une RCH en rémission pendant 24 mois, mettant en évidence que les patients non observant à leur traitement par Fivasa avaient plus de risque de rechute que les patients observant, n'a pu être prise en compte par la Commission compte tenu de sa faiblesse méthodologique.
- Plusieurs études ont été réalisées dans la prévention du cancer colorectal sur RCH. Ces études n'ont pas été retenues par la Commission car elles n'entrent pas dans le cadre des indications AMM du produit.

4.2 Recherche bibliographique

Trois nouvelles études ont été publiées en 2002, 2003 et 2005 dont les conclusions sont :

- RCH : traitement d'attaque¹

les résultats montrent une supériorité du 5-ASA par rapport au placebo et à la sulfasalazine (SALAZOPYRINE) en terme d'efficacité et de tolérance.

- RCH : traitement d'entretien²

les résultats montrent une supériorité du 5-ASA par rapport au placebo.

5-ASA ne montre pas de supériorité par rapport à la sulfasalazine en terme d'efficacité mais ont moins d'effets indésirables.

- Maladie de Crohn : traitement d'entretien³

Aucune étude n'a montré de supériorité du 5-ASA par rapport au placebo.

Aucune étude méthodologiquement recevable n'a comparé le 5-ASA par rapport à la sulfasalazine.

¹ Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD000543. DOI: 10.1002/14651858.CD000543.

² Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD000544. DOI: 10.1002/14651858.CD000544.

³ Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD003715.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003715.pub2.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Conditions réelles d'utilisation

La Commission constate (Panel IMS-DOREMA CMA/FEV/04) que les 27 000 prescriptions de FIVASA ont été réalisées essentiellement dans le cadre de :

- Rectocolite hémorragique (53,6%)
- Maladie de Crohn (28,6%)
- Autres affections intestinales (17,8%) comme la rectite due à une irradiation ou les hémorragies anales et du rectum.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications. La rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), récurrentes et évoluant par poussées. Elles sont invalidantes et altèrent la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.

Compte tenu des nouvelles analyses disponibles dans la littérature, le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique et modéré dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention des formes légères à modérées des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu est important dans le traitement d'attaque et d'entretien de la rectocolite hémorragique.

Le service médical rendu est modéré dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La maladie de Crohn et la rectocolite sont des maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales chroniques, d'étiologie inconnue.

Le traitement médicamenteux à visée symptomatique fait principalement appel aux aminosalicylés, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, selon des critères de choix et des modalités de prescription dépendant notamment de la sévérité et de la topographie de l'atteinte intestinale. Dans le cadre du traitement d'entretien et afin de réduire le risque de survenue de complications, la prévention des rechutes doit être un objectif important dans la gestion de la maladie.

La mésalazine (acide 5-amino salicylique ou 5 ASA) est la fraction active de la sulfasalazine responsable de l'activité thérapeutique. Elle permet un apport de 5 ASA sans dérivé sulfamide et a un meilleur profil de tolérance.

RCH

Le traitement des poussées non sévères coliques étendues repose sur la mésalazine orale à la dose de 4 g/j, associée en cas d'atteinte rectale ou colique distale à la mésalazine par voie rectale administrée à la dose de 1 g/j. En cas d'échec, un traitement par corticoïde doit être envisagé.

Dans le traitement d'entretien, la mésalazine (0,75 à 1,6 g / j) est efficace pour la prévention de la rechute de la RCH à 6 mois et à 12 mois après la mise en rémission de la maladie. En cas d'échec, l'azathioprine ou le 6-mercaptopurine peuvent être utilisés.

Maladie de Crohn

Dans le traitement des poussées non sévères iléales, iléo-coliques ou coliques étendues, la mésalazine orale peut être proposée à la dose de 4 g/j, associée en cas d'atteinte rectale ou colique distale à la mésalazine par voie rectale administrée à la dose de 1 g/j, mais son efficacité est faible dans cette indication. Un traitement par corticoïde systémique ou à action topique peut également être envisagé. Lorsque la maladie est chroniquement active ou cortico-résistante, un recours aux immunosuppresseurs (essentiellement l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine) et plus rarement à des perfusions d'anticorps monoclonaux anti TNF -alpha, au méthotrexate ou à la ciclosporine, peut être nécessaire.

D'autre part, un traitement chirurgical, une nutrition entérale par sonde nasogastrique ou une nutrition parentérale sont parfois nécessaires.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

6.3.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescriptions.

6.3.2 Taux de remboursement : 65%