

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS

23 juillet 2014

SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé

Flacon de 100 comprimés - Code CIP : 322 688-0

Laboratoire PFIZER

DCI	Sulfasalazine
Code ATC (2014)	A07EC01 (anti-inflammatoires intestinaux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« En gastroentérologie : Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées et prévention des rechutes. Maladie de Crohn dans sa localisation colique. En rhumatologie : Polyarthrite rhumatoïde.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 31 mars 1992
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 A Voies digestives et métabolisme A07 Antidiarrhéïques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux A07E Anti-inflammatoires intestinaux A07EC Acide aminosalicylique et analogues A07EC01 sulfasalazine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité SALAZOPYRINE réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 par avis publié au JO du 2/04/2009.

Pour rappel, en 2007, la Commission a procédé à la réévaluation du service médical rendu des spécialités à base des dérivés 5-aminosalicylés dont la salazopyrine dans la maladie de Crohn (autosaisine). Elle a pris en compte notamment des résultats de la méta-analyse Cochrane de 2005 (Akobeng et al¹) qui n'ont pas mis en évidence de différence entre les 5-ASA et le placebo sur le taux de rechute endoscopique et clinique (avec toutefois des limites méthodologiques comme l'hétérogénéité mise en évidence). Elle a aussi pris en compte la conférence européenne de consensus sur la prise de la maladie de Crohn (European Crohn and Colitis Organization – ECCO) de 2006² selon laquelle les 5-ASA, en raison de leur bonne tolérance, conservait une place dans le traitement des formes d'activité légère de la maladie de Crohn.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

«En gastroentérologie :

Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées et prévention des rechutes.

Maladie de Crohn dans sa localisation colique.

En rhumatologie : Polyarthrite rhumatoïde ».

¹ Akobeng et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease, the Cochrane library 2005, Issue 2.

² Travis et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : current management, Gut 2006;55;16-35

03.2 Posologie

« Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, de préférence après les repas, et ne doivent être ni cassés, ni écrasés.

Chez l'adulte (incluant le sujet âgé)

En gastroentérologie

Traitement d'attaque: 4 à 6 g par jour, soit 8 à 12 comprimés par jour en 3 ou 6 prises, régulièrement espacées.

Chez les acétyleurs lents, il est conseillé de n'atteindre cette dose qu'en 2 ou 3 jours.

Traitement d'entretien : 4 comprimés par jour en 2 prises.

En rhumatologie

2 g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (1 comprimé).

Chez l'enfant (de plus de 6 ans)

Traitement d'attaque : 100 à 150 mg/kg/j

Traitement d'entretien : 50 à 75 mg/kg/j

Une étude du caractère acétyleur lent ou rapide de l'enfant devrait permettre d'adapter la posologie. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

N'ont été prises en compte que les études permettant d'apprécier l'efficacité de la sulfasalazine dans ses indications AMM et publiées après le dernier avis de la Commission du 24 octobre 2007. Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques dans la RCH et la PR, aucune dans la maladie de Crohn. La recherche bibliographique a aussi permis d'identifier de nouvelles données cliniques dans les indications AMM de cette spécialité.

Dans la RCH :

Seule la méta-analyse Nifkar³ et al, publiée après le dernier avis de renouvellement du 24 octobre 2007, a été prise en compte.

Cette méta-analyse a porté sur 20 études cliniques contrôlées versus placebo, randomisées (19 d'entre elles ont obtenu un score de qualité JADAD acceptable ≥ 3) et a comparé l'efficacité en termes d'induction et d'entretien de la rémission et la tolérance de la sulfasalazine à celle d'autres 5-ASA : mesalazine, osalazine et balsalazide (non commercialisé en France, résultats non présentés) dans le traitement de la RCH. Selon les auteurs, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre la sulfasalazine versus la mesalazine 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.

³ NIFKAR 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(6):1157-1170.

Les résultats de cette méta-analyse ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente par la Commission de la transparence de l'efficacité de la sulfasalazine dans le traitement d'induction et d'entretien de la RCH.

Dans la maladie de Crohn:

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire dans la maladie de Crohn.

L'analyse de la littérature a identifié trois revues systématiques de la littérature :

- Une revue Cochrane publiée en 2010 (Lim et al 2010⁴) qui a évalué l'efficacité et la tolérance des 5-aminosalicylés (sulfasalazine, mésalazine et osalazine⁵) versus placebo, corticoïdes et autres 5-ASA en traitement d'induction et d'entretien de la maladie de Crohn légère à modérée. Elle a porté sur des études contrôlées randomisées. Les résultats suggèrent (selon les auteurs) une efficacité modeste de la sulfasalazine versus placebo pour l'induction de la rémission (RR 1,38; IC95% [1,02 ; 1,87]; n = 263, aucune hétérogénéité statistique n'a été mise en évidence) et inférieure à celle des corticoïdes (RR 0,66; IC95% [0,53 ; 0,81; n = 260). La mésalazine (faible dose 1 à 2 g/jour et forte dose 3 à 4,5 g/j) n'a pas été supérieure au placebo pour l'induction de la rémission.
- Une revue systématique de la littérature et méta-analyse (Ford et al 2010)⁶ qui a évalué l'efficacité et la tolérance des 5-aminosalicylés pour le maintien de la rémission induite par chirurgie chez des patients atteints de la maladie de Crohn. Elle a inclus 11 études contrôlées randomisées ayant comparé les 5-ASA au placebo ou à l'absence de thérapie. Seuls 4 de ces 11 études ont été jugées comme étant à faible risque de biais. Les résultats suggèrent une supériorité des 5-ASA versus placebo en termes de prévention des rechutes : RR 0,86 (IC95% [0,74 ; 0,99]. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison d'une hétérogénéité mise en évidence. La sulfasalazine n'a pas été supérieure au placebo ou à l'absence de traitement (RR = 0,97; IC 95% [0,72 – 1,31], mais la mésalazine a été plus efficace (RR = 0,80; IC95% [0,70 – 0,92] avec toutefois un effet jugé modeste par les auteurs.
- Une revue systématique de la littérature et méta-analyse Cochrane publiée en 2011 (Gordon et al 2011⁷) qui a évalué l'efficacité et la tolérance des aminosalicylés pour le maintien de la rémission induite par la chirurgie chez des patients atteints de la maladie de Crohn. Neuf (9) études cliniques contrôlées randomisées ont été incluses (7 comparant des 5-ASA au placebo et 2 des 5-ASA à des purines (azathioprine ou 6-mercaptopurine). Les résultats suggèrent que les 5-ASA sont significativement supérieurs au placebo pour la prévention des rechutes (OR 0,68, IC 95% [0,52 ; 0,90], sans hétérogénéité statistique mise en évidence). Selon les auteurs ces résultats issus d'analyses groupées doivent être interprétés avec précaution en raison de biais de publication qui ne peut être écarté et du fait que les études réalisées sur des effectifs importants (puissance adéquate) ne montrent pas de différence entre les 5-ASA et le placebo. Selon les auteurs le bénéfice potentiel des 5-ASA est modeste.
Il n'a été mis en évidence aucune différence statistiquement significative en termes de survenue d'effets indésirables entre les 5-ASA et le placebo et en termes de prévention des rechutes entre les 5-ASA et les purines. Les auteurs considèrent que les données sont limitées pour conclure de manière formelle sur la comparaison 5-ASA et azathioprine ou 6-mercaptopurine.

⁴ Lim WC et al. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1

⁵ Résultats non décrits car l'osalazine n'a pas l'AMM dans le Crohn en France

⁶ Ford et al. 5-Aminosaliclates Prevent Relapse of Crohn ' s Disease After Surgically Induced Remission: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol advance online publication, 17 August 2010

⁷ Gordon M et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1.

Au total, les résultats de ces revues systématiques de la littérature et méta-analyses publiées entre 2010 et 2011 ne modifient pas les conclusions de la Commission du 24 octobre 2007, l'efficacité des 5-ASA dont la sulfasalazine dans le traitement de la maladie de Crohn est modeste.

Dans la polyarthrite rhumatoïde:

Données fournies par le laboratoire :

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude publiée après le dernier avis de renouvellement du 24 octobre 2007. Dans cette étude⁸ contrôlée, randomisée en double aveugle l'efficacité et la tolérance de l'éta nercept 25 mg 2 fois par semaine a été comparée à l'association éta nercept+ sulfasalazine 2-3 g/j et à la sulfasalazine seule chez 254 patients (population randomisée ayant reçu au moins une dose de traitement) atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par sulfasalazine. Le critère principal a été la réponse ACR 20 à 24 semaines.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement pour inefficacité a été plus importante dans le groupe sulfasalazine : 52% versus 6% dans les groupes éta nercept et éta nercept + sulfasalazine. La proportion de patients atteignant la réponse ACR 20 a été plus importante dans les groupes éta nercept (73,8%) et éta nercept + sulfasalazine (74%) que dans le groupe sulfasalazine (28%), $p < 0,01$. Le pourcentage d'infections a été significativement plus important dans le groupe éta nercept seul que dans les groupes sulfasalazine (seul ou en association).

Une revue systématique de la littérature Cochrane déjà publiée en 1998 et publiée à nouveau en 2010⁹ a confirmé l'efficacité de la sulfasalazine versus placebo dans le traitement de la PR.

Données issues de la recherche bibliographique :

L'analyse de la littérature a permis d'identifier des études de stratégies thérapeutiques notamment dans le traitement de la PR d'évolution récente. Leur objectif n'était pas d'évaluer l'efficacité d'une molécule en particulier mais d'évaluer des attitudes thérapeutiques (combinaison de traitement, traitement séquentiel,...).

Ces études ont fait l'objet de nombreuses publications successives (les références ne sont pas exhaustives, seules celles jugées pertinentes pour l'appréciation de l'efficacité avec le recul le plus important ont été retenues).

L'étude BEST¹⁰, a évalué 4 stratégies de traitement dans la PR débutante (monothérapie successive, stratégie d'addition « step-up », stratégie de soustraction « step-down » avec la prednisone à forte dose initiale, biothérapie anti-TNF d'emblée avec l'infliximab). Après 5 ans, 48% des patients étaient en rémission clinique (DAS <1,6) et 14% en rémission sans traitement quel que soit le traitement initial. Les résultats confirment qu'une amélioration clinique et radiographique importante peut être obtenue quel que soit la stratégie de traitement mise en œuvre (incluant l'association de traitements de fond classiques dont la sulfasalazine) si elle est suivie de manière stricte avec comme objectif déterminé de réduire l'activité de la maladie.

L'étude COBRA dans laquelle les patients qui une PR récente (moins de 2 ans d'évolution) ont été traités soit par sulfasalazine en monothérapie soit par une association de corticothérapie à dose dégressive, de méthotrexate et de sulfasalazine. L'association a été supérieure à la monothérapie en termes de contrôle de l'activité de la maladie à court terme et de contrôle de la progression des lésions structurale à court, moyen et long termes. Les résultats à 11 ans ont montré qu'une

⁸ Combe et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1146–1152.

⁹ Suarez- Almazor et al. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2010.

¹⁰ Klarenbeek NB et al. The impact of four dynamic; goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis in the BeSt study. Ann Rheum Dis 2011 ;70:1039-1046

thérapeutique agressive tôt au cours de la PR conserve un bénéfice structural après 11 ans sans qu'il y ait d'augmentation de la morbidité¹¹.

L'étude tREACH (*treatment in the Rotterdam Early Arthritis CoHort*)¹² randomisée, en simple aveugle, a comparé 3 stratégies de traitements (traitement d'emblée par la combinaison MTX +SSZ +HCQ et une injection IM de corticoïdes (soit 120 mg de méthylprednisolone, soit 80 mg de triamcinolone) ou combinaison d'emblée MTX+ SSZ+HCQ et une corticothérapie orale à doses dégressives (15 mg/j de S1 à S4, puis 10 mg à S5 et S6, puis 5 mg à S7 et S8, puis 2,5 mg/j de S9 à S10) ou enfin par MTX monothérapie et corticothérapie orale dégressive). Les combinaisons de traitement de fond ont été supérieures à la monothérapie par MTX.

L'étude Danoise (CIMESTRA)¹³ contrôlée, randomisée, double aveugle, avait pour objectif d'évaluer le traitement d'une PR débutante (diagnostic <6 mois) par un traitement agressif et précoce par méthotrexate (MTX) en monothérapie ou en association à d'autres DMARD classiques (ciclosporine puis au cours de la 2^{ème} année arrêt de la ciclosporine et ajout de l'hydroxychloroquine 200 mg/j). Les patients (n = 160) étaient traités par des injections intra-articulaires systématiques des articulations gonflées. Les patients qui n'avaient pas de réponse ACR20 malgré 20 mg de méthotrexate/semaine recevaient le même médicament par voie parentérale pendant 3 mois puis une triple thérapie par méthotrexate sulfasalazine, hydroxychloroquine et enfin un traitement anti-TNF si l'activité de la maladie persistait. Après 1 an, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre la monothérapie et l'association de DMARD.

Etude NEO-RACo¹⁴

Cette étude randomisée, double-aveugle a eu pour objectif de déterminer si l'addition de l'infliximab à la stratégie FIN-RACo (décrite précédemment : combinaison méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine + corticothérapie) améliorait l'efficacité à 2 ans. Les critères de jugement principaux étaient la rémission et la progression radiographique. Au total 99 patients ayant une PR débutante active non traitée ont été inclus pour être traités par la stratégie FIN-RACo puis randomisés pour recevoir en plus soit l'infliximab soit le placebo entre les semaines 4 et 26. A 2 ans, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre la stratégie FIN-RACo+infliximab et FIN-RACo+placebo en termes de rémission selon le critère ACR modifié (66% versus 53%) ni selon le critère DAS 28 (82% dans les 2 groupes). Cependant, une différence statistique a été mise en évidence en termes de rémission prolongée ACR (sustained modified ACR remission) 26% versus 10% (p=0,042) et de variation moyenne du score total de Sharp-van der Heijde (0,2 and 1,4 ; p=0,0058).

Au total, ces études de stratégies ont confirmé l'efficacité des stratégies de combinaison de traitement de fond classiques incluant la sulfasalazine pour le traitement de la PR. Elles ont permis d'évaluer des pratiques cliniques et ont soit servi de base (en prenant en compte leurs limites méthodologiques) pour élaborer les recommandations de prise en charge de ce rhumatisme inflammatoire soit permis de confirmer ces recommandations(notamment EULAR 2013).

Ainsi, les recommandations EULAR 2013, considèrent que chez les patients naïfs de DMARD, la monothérapie ou la combinaison de traitements de fond classiques non biologiques peuvent être utilisés au même titre (sans privilégier une stratégie par rapport à une autre). De plus selon ces recommandations, chez les patients n'ayant pas répondu à

¹¹ Van tuyt et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 May;69(5):807-812.

¹² de Jong PH et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. Ann Rheum Dis 2013; 72(1): 72-78

¹³ Hetland et al. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2012; 30 (Suppl. 72): S44-S49.

¹⁴ leirisalo-Repo et al. infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis : 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo study). Ann Rheum Dis 2013;72:851-857

une 1^{ère} stratégie par traitement de fond classique, une deuxième stratégie peut être envisagée en l'absence de facteurs de mauvais pronostic. En présence de ces facteurs, l'addition d'une biothérapie devra être considérée.

Deux autres études ont été identifiées par la recherche bibliographique :

L'étude Saunders SA et al.¹⁵ publiée en 2008 qui n'a pas montré chez 96 patients ayant une PR débutante de différence en termes de réduction du DAS 28 à 1 an entre la stratégie d'escalade thérapeutique (débutant par la sulfasalazine 40 mg/kg/j ou posologie maximale tolérée en monothérapie puis après 3 mois l'ajout du MTX 7,5 mg/ semaine et acide folique 5 mg/semaine et lorsque la posologie maximale tolérée de MTX était atteinte l'ajout de l'hydroxychloroquine 400 mg/jour) et la trithérapie d'emblée par SSZ + MTX +HCQ. Les auteurs ont conclu que cette étude confirme que les traitements de fond classiques permettent de contrôler efficacement l'activité de la maladie. La stratégie d'escalade thérapeutique est aussi efficace que la trithérapie d'emblée.

L'étude RACAT (O'dell 2013¹⁶)

Dans cette étude contrôlée randomisée double aveugle, la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine a été évaluée par rapport à l'association étanercept +MTX chez 353 patients ayant une PR active malgré un traitement par MTX. Au bout de 24 semaines, les patients n'ont pas eu une diminution du DAS28<1,2 ont changé de traitement tout en restant en aveugle. Le critère principal était la variation du DAS 28 à S48 avec un seuil de non-infériorité fixé à 0,8 (correspondant à 50% de 1,2 qui est l'amélioration cliniquement pertinente minimale).

La non infériorité a été démontrée : la diminution moyenne du DAS28 à S48 a été de -2,12 pour la trithérapie versus -2,29 pour l'ETA + MTX. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes en termes de progression radiographique (critère secondaire).

En conclusion, l'ensemble de ces données confirment l'efficacité de la sulfasalazine en association à d'autres traitements de fond classiques non biologiques (l'association au méthotrexate et à l'hydroxychloroquine étant les plus étudiées) et ou non à la corticothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active. La non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) + MTX à court terme (48 semaines).

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des rapports périodiques de pharmacovigilance disponibles couvrant la période du 7/10/2009 au 30/04/2011. Aucun nouvel effet indésirable n'a été recensé.

► Des modifications de RCP sont intervenues depuis l'avis précédent en date du 24 octobre 2007 mais ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon la base IMS (CMA hiver 2013), la spécialité SALAZOPYRINE a fait l'objet de 57 223 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse fiable de ces données.

Cette spécialité est commercialisée et prise en charge en Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-uni.

¹⁵ Saunders S.A et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies, *Arthritis & Rheum* 2008; 58(5): 1310-1317

¹⁶ : O'Dell JR et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 307-318.

04.4 Stratégie thérapeutique

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 ECCO¹⁷ et le guide ALD¹⁸ 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 SALAZOPYRINE. 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 sulfasalazine dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH

La Commission de la transparence considère que la place de la sulfasalazine dans le traitement de la RCH n'a pas été modifiée depuis son dernier avis du 24 octobre 2007: la SALAZOPYRINE conserve sa place comme traitement d'attaque et d'entretien de 1^{ère} intention dans les formes légères à modérées de la RCH. Elle peut être intéressante chez les patients ayant des rhumatismes inflammatoires associés.

Maladie de Crohn

Selon la conférence européenne de consensus ECCO de 2010^{19,20}, 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.

La sulfasalazine est citée dans la conférence européenne de consensus comme un choix thérapeutique possible uniquement dans les formes modérément actives. Dans l'argumentaire il est toutefois indiqué que son efficacité est modeste mais que ses effets indésirables importants, ne permettent pas de le recommander. La sulfasalazine et les 5-ASA n'ont pas de place dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

Place de la sulfasalazine dans le traitement d'attaque et d'entretien de la maladie de Crohn :

Au vu des éléments disponibles, la Commission de la transparence considère que la place de la sulfasalazine n'a pas été modifiée depuis son dernier avis du 24 octobre 2007 : elle conserve une

¹⁷ 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.

¹⁸ Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008

¹⁹ Dignass A et al. J Crohn's Colitis. 2010;4(1):28-62.

²⁰ Haute Autorité de Santé. Maladie de Crohn. Guide ALD. Mai 2008

place limitée au traitement d'attaque de première intention des formes légères à modérées et n'a pas de place dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn. Elle peut être intéressante chez les patients ayant des rhumatismes inflammatoires associés.

Polyarthrite rhumatoïde

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le méthotrexate (MTX) est le médicament de fond classique de référence de la polyarthrite rhumatoïde. En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade à :

- un autre traitement de fond classique en monothérapie ou ;
- une association de traitements de fond classiques ou ;
- un anti-TNF.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade à :

- un autre traitement de fond classique en monothérapie ou ;
- une association de traitements de fond classiques ou ;
- une biothérapie.

Place de la sulfasalazine dans le traitement de la PR :

Sur la base des recommandations européennes EULAR actualisées en 2013²¹ et en prenant en compte l'avis de la société française de rhumatologie, **la Commission de la transparence considère que la place de la sulfasalazine n'a pas été modifiée depuis le dernier avis du 24 octobre 2007 : elle conserve sa place parmi les traitements de fond recommandés dans la PR.**

Selon les recommandations EULAR de 2013, la sulfasalazine comme le léflunomide est une alternative de 1^{ère} intention en cas de contre-indication ou intolérance au méthotrexate. La sulfasalazine a démontré son effet structural dans la PR. La posologie optimale thérapeutique selon les recommandations EULAR est de 3 à 4 g /jour par voie orale, la posologie recommandée en France par le RCP est toutefois de 2 g/jour. Cette spécialité peut être utilisée pendant la grossesse à la dose efficace la plus faible possible.

La sulfasalazine fait partie des DMARD recommandés par la société américaine de rhumatologie (recommandations de 2012).

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 24 octobre 2007 sont modifiées comme suit :

05.1 Service Médical Rendu :

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde

- La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- La SALAZOPYRINE est un traitement à visée symptomatique.

²¹ Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.

- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres traitements de fond biologiques et non biologiques.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention en cas de contre-indication ou intolérance au méthotrexate.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par cette spécialité est reste important dans le traitement de la PR.

Maladie de Crohn

- ▮ La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. 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.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables reste moyen dans le traitement d'attaque et d'entretien de la maladie de Crohn.
- ▮ Cette spécialité reste un traitement de première intention dans les formes légères à modérées.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SALAZOPYRINE reste modéré dans le traitement d'attaque et d'entretien de la maladie de Crohn.

Rectocolite hémorragique

- ▮ 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 côlon.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention dans les formes légères à modérées.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par cette spécialité reste important dans cette indication.

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 et aux posologies 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.

Annexe 1 modifications de RCP intervenues depuis le précédent avis de 2007

RCP du 16/04/2007	RCP en vigueur
4.2. Posologie et mode d'administration Voie orale. Avaler les comprimés avec un peu d'eau Chez l'adulte (incluant le sujet âgé) En gastro-entérologie • Traitement d'attaque : 4 à 6 g par jour, soit 8 à 12 comprimés par jour en 3 ou 6 prises, régulièrement espacées. Chez les acétyleurs lents, il est conseillé de n'atteindre cette dose qu'en 2 ou 3 jours. • Traitement d'entretien : 4 comprimés par jour en 2 prises. En rhumatologie • 2 g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (1 comprimé). Chez l'enfant (de plus de 6 ans) • Traitement d'attaque : 100 à 150 mg/kg/j. • Traitement d'entretien : 50 à 75 mg/kg/j. Une étude du caractère acétyleur lent ou rapide de l'enfant devrait permettre d'adapter la posologie.	4.2. Posologie et mode d'administration Voie orale. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, de préférence après les repas, et ne doivent être ni cassés ni écrasés. Chez l'adulte (incluant le sujet âgé) En gastro-entérologie • Traitement d'attaque : 4 à 6 g par jour, soit 8 à 12 comprimés par jour en 3 ou 6 prises, régulièrement espacées. Chez les acétyleurs lents, il est conseillé de n'atteindre cette dose qu'en 2 ou 3 jours. • Traitement d'entretien : 4 comprimés par jour en 2 prises. En rhumatologie • 2 g/jour, soit 4 comprimés par jour. Cette posologie sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 0,5 g (1 comprimé). Chez l'enfant (de plus de 6 ans) • Traitement d'attaque : 100 à 150 mg/kg/j. • Traitement d'entretien : 50 à 75 mg/kg/j. Une étude du caractère acétyleur lent ou rapide de l'enfant devrait permettre d'adapter la posologie.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi • Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine. • La sulfasalazine doit être administrée avec précaution et avec une surveillance particulière chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévères. Il est recommandé d'effectuer un contrôle biologique de l'hémogramme (avec numération des plaquettes) et des enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement; de surveiller de manière régulière ces données et en cas d'interruption du traitement de faire un	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi • Concernant les atteintes hépatiques et les réactions d'hypersensibilité, il existe une possibilité de réaction croisée entre la mésalazine et la sulfasalazine. • La sulfasalazine doit être administrée avec précaution et avec une surveillance particulière chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévères. Il est recommandé d'effectuer un contrôle biologique de l'hémogramme (avec numération des plaquettes) et des enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement; de surveiller de manière régulière ces données et en cas d'interruption du traitement de faire un

nouveau contrôle avant toute reprise de la sulfasalazine. La fonction rénale sera vérifiée régulièrement (créatinémie, protéinurie) en début de traitement et à chaque reprise. Il est nécessaire d'assurer une ration hydrique importante. • Les manifestations cutanées ou muqueuses imposent l'arrêt immédiat du traitement.	nouveau contrôle avant toute reprise de la sulfasalazine. La fonction rénale sera vérifiée régulièrement (créatinémie, protéinurie) en début de traitement et à chaque reprise. Il est nécessaire d'assurer une ration hydrique importante. • Les manifestations cutanées ou muqueuses imposent l'arrêt immédiat du traitement. • En cas d'exacerbation des symptômes de la maladie, le rapport bénéfice/risque doit être réévalué. • L'apparition de signes cliniques tels qu'un mal de gorge, une fièvre, une pâleur, un purpura ou un ictère pendant le traitement par la sulfasalazine peut faire suspecter une myélosuppression, une hémolyse ou une hépatotoxicité. Il faut arrêter le traitement en attendant les résultats sanguins. • La sulfasalazine, par voie orale, inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique et peut par conséquent entraîner une carence en acide folique, se traduisant par des troubles sanguins graves (par exemple une macrocytose ou une pancytopénie). • La sulfasalazine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant une allergie grave ou un asthme bronchique. • L'utilisation chez les enfants présentant la forme de polyarthrite rhumatoïde juvénile à début systémique peut entraîner une réaction de type maladie sérique ; par conséquent la sulfasalazine n'est pas recommandée chez ces patients. • Une coloration anormale des lentilles de contact souples a pu être observée.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Digoxine Diminution de la digoxinémie pouvant atteindre 50%. Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par la sulfasalazine et après son arrêt.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Digoxine Diminution de la digoxinémie pouvant atteindre 50%. Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par la sulfasalazine et après son arrêt. Associations à prendre en compte + Azathioprine, Mercaptopurine Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la mercaptopurine par inhibition de

	son métabolisme hépatique par le dérivé de l'ASA, notamment chez les sujets présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT)
4.8. Effets indésirables Affections hématologiques et du système lymphatique Macrocytose pouvant être corrigée par l'administration de folates, anémie hémolytique, possibilité d'atteinte des 3 lignées avec exceptionnellement une atteinte médullaire. Affections du système immunitaire Rarement : Syndrome d'hypersensibilité dont des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome). Ce syndrome comporte une éruption cutanée sévère, une fièvre, une éosinophilie supérieure à 1500/mm3 et/ou une lymphocytose atypique, et au moins une des atteintes viscérales suivantes : adénopathies, hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie, péricardite ou myocardite. Des cas de maladie sérique consistant généralement en la présence de fièvre, rash cutané ou urticaire et arthralgies ont également été rapportés. Le syndrome d'hypersensibilité peut également se manifester par un œdème de la face, des myalgies et des arthralgies. La survenue d'un syndrome d'hypersensibilité impose l'arrêt immédiat et définitif du médicament responsable. Troubles du métabolisme et de la nutrition Perte d'appétit. Affections du système nerveux Neuropathie périphérique, méningite aseptique, encéphalopathie. Troubles du goût et de l'odorat. Affections de l'oreille et du labyrinthe Acouphènes, vertiges Affections cardiaques Rarement : péricardite. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rarement alvéolite fibrosante, pneumopathie interstitielle à éosinophiles.	4.8. Effets indésirables Affections hématologiques et du système lymphatique Macrocytose pouvant être corrigée par l'administration de folates, anémie hémolytique, possibilité d'atteinte des 3 lignées avec exceptionnellement une atteinte médullaire, anémie mégaloblastique , agranulocytose , aplasie médullaire , leucopénie , thrombocytopénie . Affections du système immunitaire Rarement : Syndrome d'hypersensibilité dont des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome). Ce syndrome comporte une éruption cutanée sévère, une fièvre, une éosinophilie supérieure à 1500/mm3 et/ou une lymphocytose atypique, et au moins une des atteintes viscérales suivantes : adénopathies, hépatite, pneumopathie interstitielle, néphropathie, péricardite ou myocardite. Des cas de maladie sérique consistant généralement en la présence de fièvre, rash cutané ou urticaire et arthralgies ont également été rapportés. Le syndrome d'hypersensibilité peut également se manifester par un œdème de la face, des myalgies et des arthralgies. La survenue d'un syndrome d'hypersensibilité impose l'arrêt immédiat et définitif du médicament responsable. Troubles du métabolisme et de la nutrition Perte d'appétit. Affections du système nerveux Neuropathie périphérique, méningite aseptique, encéphalopathie. Troubles du goût et de l'odorat. Céphalées , vertiges Affections de l'oreille et du labyrinthe Acouphènes. Affections cardiaques Rarement : péricardite.

Dyspnée, toux. Affections gastro-intestinales Douleurs abdominales, nausées, dyspepsie. Exceptionnellement : colite pseudo-membraneuse. Affections hépatobiliaires Augmentation des enzymes hépatiques, hépatite (exceptionnellement fulminante), pancréatite. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Exanthème, urticaire, coloration cutanée et plus rarement : cyanose, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, dermatite exfoliante, photosensibilité, alopecie, lichen plan. Affections musculo-squelettiques et systémiques Rarement : lupus érythémateux disséminé, arthralgies, myalgies. Affections du rein et des voies urinaires Rarement : syndrome néphrotique, protéinurie, hématurie, cristallurie. Néphrite tubulo-interstitielle. Affections des organes de reproduction et du sein Altérations modérées du spermogramme avec oligo-asthénospermie (troubles réversibles à l'arrêt du traitement en 3 à 6 mois). Troubles généraux et anomalies au site d'administration Céphalées, Fièvre. Investigations Induction d'auto-anticorps.	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rarement alvéolite fibrosante, pneumopathie interstitielle à éosinophiles. Dyspnée, toux. Affections gastro-intestinales Douleurs abdominales, nausées, dyspepsie. Exceptionnellement : colite pseudo-membraneuse. Affections hépatobiliaires Augmentation des enzymes hépatiques, hépatite (exceptionnellement fulminante), pancréatite. Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Exanthème, urticaire, érythème, coloration de la peau et des fluides biologiques et plus rarement : cyanose, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, dermatite exfoliante, photosensibilité, alopecie, lichen plan, prurit, pustulose exanthématique aiguë généralisée.</i> Affections musculo-squelettiques et systémiques Rarement : lupus érythémateux disséminé, arthralgies, myalgies. Affections du rein et des voies urinaires Rarement : syndrome néphrotique, protéinurie, hématurie, cristallurie. Néphrite tubulo-interstitielle. Affections des organes de reproduction et du sein Altérations modérées du spermogramme avec oligo-asthénospermie (troubles réversibles à l'arrêt du traitement en 3 à 6 mois). Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fièvre.</i> Affections psychiatriques Dépression. Investigations Induction d'auto-anticorps.
4.9. Surdosage	4.9. Surdosage

	Les symptômes principaux de surdosage, communs à d'autres sulfamides, sont les nausées et les vomissements. Les patients atteints d'insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de toxicité grave. Le traitement est symptomatique et doit être adapté, y compris avec alcalinisation des urines. Le développement de la méthémoglobinémie ou sulfahémoglobinémie doit être surveillé chez les patients. Si cela se produit, traiter de façon approprié.
5.1. Propriétés pharmacodynamiques AGENTS INTESTINAL ANTI-INFLAMMATOIRE (A : appareil digestif et métabolisme) L'acide 5-amino salicylique ou 5-ASA est la fraction de la sulfasalazine responsable de l'activité thérapeutique : -action anti-inflammatoire -action immunosuppressive probable, le mécanisme d'action n'étant pas encore entièrement précisé.	5.1. Propriétés pharmacodynamiques ANTI-INFLAMMATOIRES INTESTINAUX Code ATC : A07EC02 Il a été montré que les patients atteints de RCH les plus à risque de développer un cancer colorectal sont ceux ayant une colite ancienne (plus de huit ans d'évolution), des lésions de colite étendue (atteignant ou dépassant le colon gauche), une cholangite sclérosante primitive associée ou un antécédent familial au premier degré de cancer colique. Une méta-analyse de 9 études d'observation (3 études de cohorte et 6 études cas-témoin) ayant inclus 334 cas de cancer colorectal et 140 cas de dysplasie pour un total de 1932 patients atteints de RCH, a montré que le risque de cancer colorectal était d'environ 50% plus faible chez les patients prenant régulièrement de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) que chez ceux prenant du 5-ASA de manière irrégulière ou n'en prenant pas. La réduction du risque de cancer colorectal par le 5-ASA, si elle est confirmée, mettrait en jeu à la fois des mécanismes liés aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés antitumorales intrinsèques de la molécule.