



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2019

Date d'examen par la Commission : 6 février 2019

sulfasalazine

SALAZOPYRINE 500 mg, comprimé

Flacon de 100 comprimés (CIP : 34009 322 688 0 1)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	A07EC01 (anti-inflammatoires intestinaux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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	Date initiale : 31 mars 1992 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	A A07 A07E A07EC A07EC01	Voies digestives et métabolisme Anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux Anti-inflammatoires intestinaux Acide aminosalicylique et analogues Sulfasalazine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 juillet 2014, la Commission a considéré que le SMR de SALAZOPYRINE était important dans le traitement de la PR et de la rectocolite hémorragique et modéré dans la maladie de Crohn.

La liste des autres 5-ASA ayant été évalués par la Commission est rappelée en annexe.

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 ».

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. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications, réalisées aux posologies recommandées et postérieures au dernier avis de 2014 :

Dans la polyarthrite rhumatoïde, une méta-analyse en réseau Cochrane¹ publiée en 2016 de 158 études cliniques contrôlées randomisées a confirmé l'efficacité de la triple association méthotrexate-MTX, hydroxychloroquine-HCQ et sulfasalazine-SSZ.

Dans la maladie de Crohn, une revue systématique et méta-analyse Cochrane² publiée en 2016 de 20 études cliniques contrôlées randomisées a évalué l'effet des aminosalicylés (sulfasalazine, mésalazine, mésalamine, olsalazine et balsalazide - non commercialisé en France) pour l'induction de la rémission ou de la réponse clinique.

L'analyse combinée portant sur 3 études publiées entre 1979 et 1984 (289 patients) n'a pas mis évidence de différence statistiquement significative entre la SSZ et le placebo, 45% (63/141) de patients traités par SSZ étaient en rémission ou répondeurs à 17-18 semaines versus 29% (43/148) des patients sous placebo (RR : 1,52, IC 95% [0,95 ; 2,43]; p = NS). Le niveau de preuve a été jugée faible en raison de données parcellaires et d'une hétérogénéité. Une analyse de sensibilité excluant l'étude à l'origine de l'hétérogénéité modérée observée a confirmé l'absence de différence statistique entre la SSZ et le placebo (RR : 1,38; IC 95% [1,00; 1,89], p= NS, 2 études, niveau de preuve a alors été jugé modéré).

Il a été mise en évidence que l'efficacité de la SSZ était inférieure à celle des corticoïdes : 43% (55/128) des patients traités par SSZ étaient en rémission à 17-18 semaines versus 60% (79/132) de ceux traités par corticoïdes (RR : 0,68, IC 95% [0,51 ; 0,91], p = 0,009, 2 études, 260 patients, niveau de preuve modéré).

Concernant la tolérance, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre la SSZ et le placebo en termes d'arrêts de traitement liés aux événements indésirables (RR : 1,00, IC 95% [0,26 ; 3,83]), analyse portant sur 3 études incluant 289 patients).

Dans la rectocolite hémorragique, deux revues systématiques et méta-analyses Cochrane publiées en 2016 ont évalué l'effet des aminosalicylés, l'une en traitement d'induction³ (53 études contrôlées randomisées) et l'autre pour l'entretien⁴ de la rémission clinique (41 études).

En termes d'induction de la rémission clinique, la supériorité des 5-ASA par rapport au placebo a été démontrée : 71% des patients traités par 5-ASA n'ont pas obtenu la rémission versus 83% avec le placebo (RR : 0,86, IC 95% [0,82 ; 0,89], 11 études, niveau de preuve jugé important).

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence en termes d'efficacité entre la SSZ et les 5-ASA : 54% des patients traités par 5-ASA n'ont pas obtenu la rémission versus 58% avec la SSZ (RR : 0,90, IC 95% [0,77 ; 1,04], analyse portant sur 8 études incluant 526 patients, niveau de preuve jugé modéré).

En termes de tolérance, les patients traités par SSZ ont significativement rapportés plus d'effets indésirables que ceux sous 5-ASA : 29% des patients sous SSZ ont déclarés au moins un effet indésirable versus 15% des patients sous 5-ASA (RR : 0,48, IC 95% [0,36 ; 0,63], analyse portant sur 12 études incluant 909 patients, niveau de preuve jugé modéré).

Le nombre d'arrêts de traitements pour raison de tolérance a été significativement plus élevé avec la SSZ qu'avec les 5 ASA (13% pour la SSZ versus 5% avec les 5-ASA, RR : 0,40, IC 95% [0,24 ; 0,68], analyse portant sur 10 études incluant 640 patients, niveau de preuve jugé modéré).

En termes de maintien de la rémission, la supériorité des 5-ASA versus placebo a été mise en évidence 41% des patients sous 5-ASA ont rechuté versus 58% sous placebo (RR : 0,69, IC 95% [0,62 ; 0,77], 7 études, niveau de preuve jugé élevé).

La supériorité de la SSZ par rapport aux 5-ASA a été mise en évidence : 43% des patients sous SSZ ont rechuté versus 48% sous 5-ASA (RR : 1,14, IC 95% [1,03 ; 1,27], p=0,01, 12 études,

¹ Hazlewood GS et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227.pub2.

² Lim WC et al. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD008870. DOI: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.

³ Wang et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD000543.- DOI: 10.1002/14651858.CD000543.pub4.

⁴ Wang Y et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. -Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD000544.- DOI: 10.1002/14651858.CD000544.pub4

niveau de preuve jugé élevé). Lorsque l'analyse était limitée aux études comportant une évaluation à 12 mois, il n'y avait pas de différence significative entre le 5-ASA et la SSZ (RR : 1,10, IC 95% [0,98 à 1,23]).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la SSZ et les 5-ASA en termes d'incidence des effets indésirables. Toutefois les auteurs ont relevé que plusieurs études ayant comparé la SSZ au 5-ASA ont été biaisées en faveur de la SSZ dans la mesure où seuls les patients connus pour bien tolérer la SSZ ont été inclus dans ces études.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance. Depuis le dernier avis de la Commission, il n'y a pas eu de nouveau PSUR. La date prévisionnelle du prochain PSUR est le 25 avril 2025.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié. Il est moins favorable que celui des 5-ASA. La SALAZOPYRINE est un dérivé salicylé particulier qui contient une autre molécule (un sulfamide : la sulphapyridine) en plus du 5-ASA.

04.3 Données d'utilisation et de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité SALAZOPYRINE est estimé à 77 034. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données de vente en ville du GERS cumul mobile annuel à octobre 2018, 205 237 unités de cette spécialité ont été vendues.

Données EGB (analyse des données de remboursement selon l'indication) :

	2017	2018*
Nb patients uniques ayant eu au moins un remboursement de SALAZOPYRINE durant l'année	26 046	21 651
Nb patients uniques enregistrés en ALD ayant eu au moins un remboursement de SALAZOPYRINE durant l'année	22 559	18 756
Nb patients uniques enregistrés en ALD 22 (ou diagnostic CIM 10 PR) ayant eu au moins un remboursement de SALAZOPYRINE durant l'année	9 093	7 556
Nb patients uniques enregistrés en ALD 24 (ou diagnostic CIM 10 RCH ou Crohn) ayant eu au moins un remboursement de SALAZOPYRINE durant l'année	3 331	2 810
Nb patients uniques enregistrés en ALD 24 et diagnostic CIM 10 RCH (K51) ayant eu au moins un remboursement de SALAZOPYRINE durant l'année	1 741	1 492

Source :

DCIRS, données des remboursements en ville sur la période 01/01/2017-31/12/2017

DCIRS, données des remboursements en ville sur la période 01/01/2018-31/12/2018

* données partielles

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la polyarthrite rhumatoïde^{5,6}, la maladie de Crohn^{7,8} et la RCH^{9,10} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 juillet 2014, la place de SALAZOPYRINE dans la stratégie thérapeutique de la PR n'a pas été modifiée, elle conserve sa place comme traitement de fond non biologique.

En revanche, sa place dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (MICI) a été modifiée :

► Maladie de Crohn

Le dernier consensus européen ECCO¹¹ de 2016 ne recommande pas les dérivés salicylés (5 ASA) dans le traitement de la maladie de Crohn. Il précise qu'en termes d'induction de la rémission clinique, plusieurs revues systématiques et méta-analyses d'essais cliniques n'ont montré aucune amélioration cliniquement significative des aminosalicylés par rapport au placebo. La sulfasalazine a des effets indésirables chez 10 à 45% des patients, en fonction de la dose. L'intolérance à la mésalazine est moins fréquente et ses effets indésirables graves sont très rares, la néphrotoxicité étant la plus inquiétante. En termes de maintien de la rémission clinique, aucun effet cliniquement pertinent des 5-ASA n'a été démontré. La sulfasalazine 4 g par jour s'est avérée modérément efficace dans les essais anciens mais ne peut pas être recommandée compte tenu d'une incidence élevée d'effets indésirables.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que la sulfasalazine n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie de Crohn (traitement d'attaque et d'entretien).

► Rectocolite hémorragique

Selon le dernier consensus européen ECCO¹² de 2017 relatif à la prise en charge de la RCH, les 5-ASA topiques et oraux conservent une place dans le traitement d'attaque et d'entretien des formes mineures à modérées de RCH. Il est précisé que la tolérance des 5-ASA est meilleure que celle de la sulfasalazine. En traitement d'induction, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes d'obtention de la rémission entre la sulfasalazine et les 5 ASA mais les 5-ASA sont mieux tolérés (cf. méta-analyse Cochrane décrite rubrique 4.1).

En termes de maintien de la rémission, une faible supériorité de la SSZ par rapport aux 5-ASA a été suggérée (cf. méta-analyse Cochrane décrite rubrique 4.1). Toutefois, le consensus recommande de préférer la mésalazine afin de réduire la toxicité.

Aussi, la Commission considère que l'utilisation des 5-ASA dont la mésalazine doit être préférée en raison de leur meilleur profil de tolérance. En conséquence, la place de la sulfasalazine est devenue très restreinte.

⁵ Gaujoux-Viala C et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 2014, publication en ligne 18 avril 2014

⁶ Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs Ann Rheum doi:10.1136/annrheumdis-2016

⁷ Kammermeier J et al. Management of Crohn's disease. Arch Dis Child 2016;101:475–80.

⁸ Torres J et al. Crohn's disease. Lancet 2017; 389: 1741–55

⁹ Fell JM et al. Management of ulcerative colitis. Arch Dis Child 2016;101:469–74.

¹⁰ Ungaro R et al. Ulcerative colitis. Lancet 2017; 389: 1756–70

¹¹ Gomollón F et al. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) Guideline/Consensus Paper. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management

¹² Harbord Met al. Third European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2017; 769-84.

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 23 juillet 2014 doivent être modifiées comme suit :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde

- ▮ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention en cas de contre-indication ou intolérance au méthotrexate.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres traitements de fond biologiques et non biologiques.
- ▮ Cette spécialité n'a pas d'intérêt en termes de santé publique.

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

5.1.2 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.
- ▮ Sa supériorité par rapport au placebo n'a pas été démontrée dans plusieurs revues systématiques et méta-analyses d'essais cliniques. Ses effets indésirables et les arrêts de traitement pour effets indésirables sont plus fréquents qu'avec les autres 5-ASA. En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans le traitement de la maladie de Crohn.
- ▮ Cette spécialité n'a plus de place dans le traitement d'attaque et d'entretien de la maladie de Crohn.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (corticoïdes, immunosuppresseurs, biothérapies).
- ▮ Cette spécialité n'a pas d'intérêt en termes de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SALAZOPYRINE est insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la maladie de Crohn.

5.1.3 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.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Sa supériorité par rapport au placebo en termes d'induction et de maintien de la rémission a été démontrée. Par rapport au 5-ASA, aucune différence statistiquement significative en termes d'obtention de la rémission n'a été mise en évidence mais une faible supériorité en

termes de maintien de la rémission a été suggérée. Toutefois, la sulfasalazine expose à davantage d'effets indésirables que les 5-ASA.

En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est faible.

- ▶ La place de la SALAZOPYRINE est très restreinte en raison de son profil de tolérance plus défavorable que celui des autres 5-ASA.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques pour la prise en charge des formes mineures à modérées de RCH en particulier les 5-ASA dont le profil de tolérance est plus favorable que celui de la sulfasalazine.
- ▶ Cette spécialité n'a pas d'intérêt en termes de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SALAZOPYRINE est faible dans le traitement de la RCH.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne :

- un avis favorable au maintien de l'inscription de la spécialité SALAZOPYRINE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la polyarthrite rhumatoïde et dans la rectocolite hémorragique aux posologies de l'AMM.
- un avis défavorable au maintien de l'inscription de la spécialité SALAZOPYRINE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux la maladie de Crohn.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnement**

Étant donné la posologie préconisée par le RCP, le conditionnement par 100 n'est pas approprié.

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.

En particulier, pour l'enfant, la Commission préconise le développement d'une forme galénique permettant un meilleur ajustement de la dose, les comprimés enrobés gastro-résistants n'étant pas sécables.

06 ANNEXE – RAPPEL DES AUTRES 5-ASA

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
DIPENTUM® 250 mg, gélule DIPENTUM® 500 mg, cp (Olsalazine) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	Traitement d'attaque et d'entretien de la <u>RCH</u> , particulièrement en cas d'allergie ou d'intolérance à la salazopyrine.	21/09/2011	Important	Oui
FIVASA® 400 mg, cp enrobé gastrorésistant FIVASA® 800 mg, cp enrobé gastrorésistant (Mésalazine) <i>Tillotts Pharma France S.A.S</i>	<u>RCH</u> : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. <u>Maladie de Crohn</u> : traitement d'entretien.	15/04/2015	Important (RCH) Modéré (MC)	Oui
FIVASA® 500 mg, suppositoire (Mésalazine) <i>Tillotts Pharma France S.A.S</i>	<u>RCH</u> : 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.	15/04/2015	Important	Oui
PENTASA® 500 mg et 1 g cp PENTASA® 1 g et 2 g, granulés (Mésalazine) <i>Ferring SAS</i>	<u>RCH</u> : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. <u>Maladie de Crohn</u> : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.	06/01/2016	Important (RCH) Modéré (MC)	Oui
PENTASA® 1 g, suppositoire (Mésalazine) <i>Ferring SAS</i>	Localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de <u>RCH</u> .	06/01/2016	Important	Oui
PENTASA® 1 g/100 ml, suspension rectale (Mésalazine) <i>Ferring SAS</i>	En monothérapie: les formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) de <u>RCH</u> en poussée légère ou modérée. En association aux autres traitements de la <u>RCH</u> (salazosulfapyridine orale, corticoïdes oraux ou locaux): les formes récidivantes ou résistantes à ces traitements.	06/01/2016	Important	Oui
QUADRASA® 2 g, poudre pour solution rectale (Aminosalicylate de sodium) <i>Norgine Pharma</i>	<u>RCH</u> : traitement d'attaque des formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) en poussées légères à modérées.	04/11/2015	Important	Oui
ROWASA® 250 mg, cp enrobé gastrorésistant ROWASA® 500 mg, cp enrobé gastrorésistant (Mésalazine) <i>Teofarma S.R.L.</i>	<u>RCH</u> : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien* (<i>uniquement pour le 250 mg</i>) <u>Maladie de Crohn</u> : prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.	15/04/2015	Important (RCH) Modéré (MDC)	Oui
ROWASA® 500 mg, suppositoire (Mésalazine) <i>Teofarma S.R.L.</i>	Localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) des poussées légères ou modérées de <u>RCH</u> .	15/04/2015	Important	Oui