

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

mésalazine

OSPERZO 1,5 g et 3 g,

granulés à libération prolongée

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 12 juillet 2023

→ Rectocolite hémorragique

→ Adulte

→ Secteurs : Ville et Hôpital


Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « Traitement des épisodes aigus et maintien de la rémission de la rectocolite hémorragique légère à modérée. »	
Place dans la stratégie thérapeutique	OSPERZO est une nouvelle spécialité à base de mésalazine en granulés à libération prolongée. Compte tenu des différentes posologies des spécialités à base de mésalazine, toute substitution doit être faite avec précaution. OSPERZO (mésalazine) n'est pas susceptible d'améliorer la commodité d'emploi. Chez l'enfant (âgé de 6 à 18 ans), on ne dispose que de données limitées concernant un éventuel effet. Chez l'enfant, on ne dispose pas de donnée avec cette forme galénique en granulés à libération prolongée.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport dans la prise en charge. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles démontrant une efficacité vs placebo dans le traitement d'entretien de la RCH ; - de l'absence de donnée comparative versus un comparateur actif ou placebo dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées de la RCH ; - de l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients ayant une forme légère à modérée de RCH ; - du profil de tolérance déjà connu des médicaments de la classe des 5-ASA.

	la Commission considère qu'OSPERZO (mésalazine) 1,5 g et 3 g, granulés à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	La population cible est estimée à 85 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission souligne que la substitution d'OSPERZO par une autre spécialité à base de mésalazine actuellement commercialisées en France, doit être réalisée avec précaution en raison de l'hétérogénéité des schémas posologiques.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Données dans le traitement des épisodes aigus	9
3.2.2 Données dans le traitement d'entretien : études MPUC-3033 et MPUC-3004	9
3.3 Profil de tolérance	11
3.3.1 Les données des études cliniques	11
3.3.2 Les données du PGR	12
3.3.3 Les données du PSUR	12
3.3.4 Les données du RCP	13
3.4 Données d'utilisation	14
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	14
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17
5.6 Demande de données	18
5.7 Autres recommandations de la Commission	18
6. Annexe	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées*	mésalazine (A07EC02) OSPERZO 1,5 g, granulés à libération prolongée – 60 sachets polyester aluminium polyéthylène de 2,79 g de granulés (CIP : 34009 302 647 1 3) OSPERZO 3 g, granulés à libération prolongée – 30 sachets polyester aluminium polyéthylène de 5,58 g de granulés (CIP : 34009 302 647 5 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	DR. FALK PHARMA SAS
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des épisodes aigus et maintien de la rémission de la rectocolite hémorragique légère à modérée. »
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 25/11/2022
Conditions et statuts	Liste II
Posologie dans l'indication évaluée	Adulte « Traitement des épisodes aigus de rectocolite hémorragique » Une fois par jour 1 sachet d'OSPERZO 3 g granulés, 1 à 2 sachets d'OSPERZO 1,5 g, granulés, 3 sachets d'OSPERZO 1 000 mg granulés ou 3 sachets d'OSPERZO 500 mg granulés (équivalent à 1,5-3,0 g de mésalazine par jour), à prendre de préférence le matin selon les besoins individuels. « Maintien de la rémission de la rectocolite hémorragique » La dose recommandée est de 0,5 g de mésalazine trois fois par jour (le matin, à midi et le soir), soit une dose totale de 1,5 g de mésalazine par jour . » « Population pédiatrique On ne dispose que de données limitées concernant un éventuel effet chez l'enfant (âgé de 6 à 18 ans). Enfants de 6 ans et plus Maladie évolutive : À déterminer individuellement, en commençant par 30 à 50 mg/kg/jour de préférence en une seule dose le matin ou en doses séparées. Dose maximale : 75 mg/kg/jour. La dose totale ne doit pas dépasser la dose maximale pour un adulte. Traitement d'entretien : À déterminer individuellement, en commençant par 15 à 30 mg/kg/jour en doses séparées. La dose totale ne doit pas dépasser la dose recommandée pour un adulte. Généralement, pour les enfants pesant jusqu'à 40 kg, la dose recommandée est la moitié de celle recommandée pour un adulte ; et pour les enfants pesant plus de 40 kg, la dose recommandée est celle recommandée pour un adulte » Pour plus de précision, se référer au RCP.

Classe pharmacothérapeutique	acide 5-aminosalicylique.
Mécanisme d'action	anti-inflammatoire intestinal salicylé.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier. Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace économique européen :</p> <p>SALOFALK : Bulgarie, République tchèque, Danemark, Finlande, Allemagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède, Espagne</p> <p>COLITOFALK : Belgique, Luxembourg</p> <p>MESAGRAN : Autriche</p> <p>OSPERZO : France</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 12 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) de cause inconnue. Il existe une dysrégulation de la réponse immunitaire avec des facteurs environnementaux et génétiques. Elle est caractérisée par une inflammation diffuse et continue de la muqueuse, limitée au côlon qui s'étend sur une distance variable à partir du rectum.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le diagnostic de la RCH est généralement facile sur des arguments cliniques, biologiques et endoscopiques. La maladie évolue par poussées avec le risque de formes graves pouvant nécessiter le recours à la colectomie. La RCH se traduit par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées.

Elle expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon. Les manifestations extra-intestinales sont surtout rhumatologiques (rhumatisme axial ou périphérique), cutanées, et biliaires (cholangite sclérosante). Les formes étendues et anciennes ont un risque augmenté de cancer colorectal. La maladie a souvent un retentissement important sur la qualité de vie, même dans les formes limitées du fait de l'asthénie et des besoins impérieux et des épisodes d'incontinence fécale, avec des conséquences importantes sur le travail et la vie affective.

Épidémiologie

Sa prévalence en France est de l'ordre de 11 pour 100 000 et son incidence de 1 pour 1500 sujets. Elle touche préférentiellement l'adulte jeune sans préférence de sexe. En France, en 2021, 212 350¹ patients étaient en affection de longue durée pour « rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » (ALD 24) avec une prévalence estimée à 311/100 000. La RCH représente environ 40 % des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. En cas d'échec aux médicaments disponibles,

¹ Données Medic'AM de 2021. Disponibles sur le site AMELI.

environ 10% des patients atteints de RCH nécessitent une coloproctectomie avec AIA avec création d'une poche.

2.2 Prise en charge actuelle

Tous les médicaments disponibles dans cette pathologie ont une visée symptomatique, aucun traitement curatif n'étant disponible à l'exception de la procto-colectomie totale avec anastomose iléo-anale. L'objectif actuel du traitement médical est donc d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïde et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions. L'amélioration de la qualité de vie doit être également recherchée.

Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon. Selon la conférence de consensus européenne ECCO de 2022² et le guide ALD³ et de parcours de soins 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, méthotrexate). Les 5-ASA constituent le premier choix par rapport à la sulfasalazine en raison d'une moindre toxicité². Parmi les différentes spécialités à base de mésalazine, aucune présentation n'a démontré une supériorité sur une autre en termes de bénéfice clinique et les recommandations de l'ECCO ne distinguent pas les spécialités, la posologie recommandée par l'ECCO est $\geq 2\text{g/j}$ à la fois pour le traitement d'attaque et pour le traitement d'entretien.

En 2ème ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF1 (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence. Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF α . Chez ces patients, en pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options sont les suivantes : – augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF α , – recours à un autre anti-TNF α (trois anti-TNF α sont disponibles dans le traitement de la RCH).

En 2ème ligne, ENTYVIO (védolizumab, anti-intégrine par voie intraveineuse) représente une alternative aux anti-TNF. Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF au védolizumab : en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du védolizumab ; en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

² T.Raine et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue 1, Janvier 2022 [consulté le 05 juin 2023]

³ HAS. ALD n° 24 - Rectocolite hémorragique. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 05 juin 2023]; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_671091/fr/ald-n-24-rectocolite-hemorragique

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Acides 5-aminosalicylés					
PENTASA (mésalazine) Ferring	« Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien ».	06/01/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
ROWASA (mésalazine) Teofarma	« Traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien »	15/04/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
FIVASA (mésalazine) Tillots Pharma	« Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. »	15/04/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
DIPENTUM (olasalazine) Centre Spécialités Pharmaceutiques	« Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées et prévention des rechutes. »	07/02/2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

La SALAZOPYRINE (sulfasalazine) a une AMM dans le traitement d'attaque des poussées et prévention des rechutes dans la rectocolite hémorragique, mais en raison de son profil de tolérance moins favorable que la mésalazine, la place de la sulfasalazine est plus restreinte.^{2,4}

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par les alternatives disponibles à base de mésalazine.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de OSPERZO (mésalazine) :

- dans le traitement des épisodes aigus de la RCH légère à modérée repose sur une étude phase III (SAG-26/UCA), non publiée, comparative sans groupe contrôle (ni placebo, ni traitement actif), randomisée, en double aveugle, double, randomisée, en double aveugle, double placebo, multicentrique d'une durée de 8 semaines, réalisées chez 380 patients, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de mésalazine granulés en une

⁴ HAS - Avis de la Commission de la transparence de la SALAZOPYRINE du 20 février 2019 - https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16651_SALAZOPYRINE_PIC_RI_Avis2_CT16651.pdf

prise unique de 3 g/jour par rapport trois prises de 1 g/jour chez des patients atteints d'une RCH aiguë légère à modérée ;

- **dans le traitement d'entretien de la RCH légère à modérée** repose sur les études MPUC-3003 / MPUC-3004, phase III, comparatives vs. Placebo, randomisées, double aveugle, multicentriques, d'une durée de 6 mois, réalisées chez 550 patients, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de de mésalazine granulés de 1,5 g dans le maintien de la rémission chez des patients atteints de RCH légère à modérée.

L'étude SAG-27/UCR, de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'équivalence d'efficacité et de tolérance de la mésalazine granules selon différentes modalités posologique (une prise de 1,5 g/jour, trois prises de 0,5 g/jour et une prise unique de 3 g/jour) dans le maintien de la rémission chez des patients atteints de RCH légère à modérée. Les résultats comparant le groupe des patients une prise unique de 3 g/jour étant exploratoire, les résultats ne sont pas détaillés.

Le laboratoire a également cité d'autres études qui ne seront pas présentées compte tenu de leur méthodologie sans groupe contrôle et à une posologie hors AMM :

- Une publication de D'Haens et al. 2006 d'une étude de recherche de dose, de phase II, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la mésalazine en granulés à libération prolongée en une prise unique par jour de 1,2 g vs. 2,4 g et 4,8 g chez des patients atteints d'une RCH aiguë légère à modérée ⁵.
- Une publication de Lichtenstein et al. 2007, une étude de phase III, contrôlée vs placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de mésalazine granulés à libération prolongée en une prise unique de 4,8 g/jour par rapport deux prises de 2,4 g/jour et par rapport au placebo chez des patients atteints d'une RCH aiguë⁶.
- Une publication de Kamm et al. 2007 une étude de phase III, contrôlée vs Placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de mésalazine granulés à libération prolongée en une prise unique de 4,8 g/jour par rapport à 2,4 g/jour chez des patients atteints d'une RCH aiguë légère à modérée⁷.

⁵ G. D'Haens et al. "Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study." *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 1087-97

⁶ GR. Lichtenstein et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 ;5(1):95-102.

⁷ Kamm MA et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007 ;132(1):66-433

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Données dans le traitement des épisodes aigus

3.2.1.1 Données versus placebo

Néant

3.2.1.2 Etude SAG-26/UCA

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, phase III, comparative sans groupe contrôle (ni placebo, ni traitement actif), randomisée en double aveugle, multicentrique réalisée en 2006 chez des patients atteints de RCH légère à modérée, dont l'objectif était de comparer deux schémas posologiques : 191 patients traités par 3g de mésalazine en une prise quotidienne à 189 patients traités par 3 g/j de mésalazine répartis en 3 prises, durant 8 semaines.

Résultats

Parmi les 380 patient, 347 ont terminé l'étude. A l'inclusion, les patients avaient en moyenne un indice CAI de 8,0 et plus de 50% (N=194/380) des patients ont été déjà traités par un médicament de la classe des 5-ASA. La majorité des patients avait utilisé la mésalazine ou la sulfasalazine par voie orale pour le traitement des épisodes aigus de la RCH.

Le critère d'évaluation principal a été le pourcentage de rémission clinique, définie comme un score d'indice d'activité clinique CAI ≤ 4 (18), lors de la visite finale, à la semaine 8 avec un seuil de non-infériorité de -15%. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Dans les résultats de l'analyse finale (N=380), la mésalazine 3g a démontré sa non-infériorité au seuil de -15% par rapport à la mésalazine 1g en 3 prises sur le pourcentage de patients en rémission clinique la semaine 8 : 83 % vs 78,2 % soit une différence de $\Delta = 4,9$ (IC_{95%} [- 3,5 ; 13,3] ; $p < 0,0001$).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SAG-26 dans des analyses exploratoires à l'aide du score SIBDQ, score de type PRO validé, qui permet de mesurer les changements cliniques de qualité de vie liée à la santé du patient. Le score final est de 1 à 7 (7 étant une qualité de vie la plus optimale). Les scores obtenus dans les deux groupes sont proches de 1. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Données dans le traitement d'entretien : études MPUC-3033 et MPUC-3004

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit de deux études de méthodologies proches réalisées entre 2004 et 2007 : phase III, comparative, contrôlée vs placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer le maintien de la rémission d'une rectocolite hémorragique légère à modérée, mesurée par les saignements rectaux et l'aspect de la muqueuse rectale chez 562 patients atteints de RCH active après 6 mois de traitement.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 6 mois avec un suivi en ouvert pour la tolérance de 2 semaines supplémentaires.

Traitements reçus

Dans les deux études, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir pendant 6 mois soit :

- la mésalazine (N=209 pour l'étude MPUC-3003 ; N=167 pour l'étude MPUC-3004) : administration de 1,5 g de mésalazine granulés à libération prolongée une fois par jour pendant 6 mois.
- un placebo (N=96 pour l'étude MPUC-3003 ; N=93 pour l'étude MPUC-3004) : administration selon les mêmes modalités que la mésalazine.

La randomisation a été stratifiée selon le pays d'origines des patients.

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal dans les deux études a été la proportion de patients qui n'étaient pas en rechute après 6 mois de traitement. La rechute ou l'échec du traitement a été défini comme un score de saignement rectal de 1 ou plus et un score d'aspect muqueux de 2 ou plus, tels que décrits dans l'indice d'activité de la maladie de Sutherland modifié (DAI de Sutherland modifié). Une différence minimale de 20 % était attendue entre les deux groupes de traitement dans chaque étude.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été :

1. Nombre et proportion de patients dans chaque niveau de changement du score de saignement rectal aux mois 1, 3 et 6 par rapport à l'inclusion.
2. Nombre et proportion de patients dans chaque niveau de changement du score d'apparence muqueuse au 6ème mois par rapport à l'inclusion.
3. Nombre et proportion de patients dans chaque niveau de changement de l'activité de la maladie aux mois 1, 3 et 6 par rapport à l'inclusion telle qu'évaluée par le médecin.
4. Nombre et proportion de patients conservant un score DAI révisé de Sutherland ≤ 2 , sans aucune composante individuelle du score qui soit > 1 avec des saignements rectaux à 0 au 6ème mois.
5. Variation moyenne du DAI de Sutherland révisé au 6ème mois par rapport à l'inclusion.
6. Durée sans rechute, définie comme le nombre de jours entre le début de l'administration du médicament de l'étude et la date à laquelle la rechute a été détectée pour la première fois ou l'arrêt précoce de l'étude, plus 1 jour.
7. Nombre et proportion de patients dans chaque niveau de changement du score de fréquence des selles aux mois 1, 3 et 6 par rapport à l'inclusion.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient à l'inclusion des caractéristiques similaires, ils avaient un âge médian de 46 ans (min-max :18 - 82). Le délai depuis la dernière poussée et le délai de la rémission actuelle a été respectivement de 24 semaines (min-max : 4,0 - 60,0) et de 13 semaines (min-max : 2,0 - 57,0). 40,7% des patients du groupe mésalazine avait un score DAI révisé de Sutherland = 0 (faible gravité de la maladie) par rapport au groupe placebo à l'inclusion (34,4 %).

Dans l'étude MPUC-3003, 112/305 (36,7%) patients ont été retirés prématurément de l'étude, 54 (17,7%) liés à des effets indésirables, 36 (11,8%) pour un manque d'efficacité et 81 (31,5%) dans l'étude MPUC-3004 donc 47 (18,3%) pour un manque d'efficacité.

Résultats

→ Etude MPUC-3003

Résultat du critère principal de jugement

La mésalazine a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le pourcentage de patients sans rechute après 6 mois dans la population en ITT : 78,9 % vs 53% ; $p < 0,001$, soit une différence $\Delta = 25,9\%$ IC95% [9 ; 31,7] (différence minimale attendue de 20 %).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les résultats ne sont pas présentés dans la mesure où la hiérarchie des critères de jugement de cette étude a été modifiée en post-hoc.

→ Etude MPUC-3004

Une différence statistiquement significative en faveur de la mésalazine a été mise en évidence par rapport au placebo sur le pourcentage de patients sans rechute après 6 mois de traitement dans la population en ITT : 79,9% (N=164) vs. 66,7% (N=93) ; $p=0,029$ et per protocole. Soit une différence $\Delta=12,5\%$ IC_{95%} [1,5 ; 23,5] (différence minimale attendue de 20 %).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études MPUC-3003 et MPUC-3004 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites ci-dessus.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Les données des études cliniques

3.3.1.1 Données issues de l'étude SAG-26

Au cours de la période de traitement, 28,8 % patients du groupe mésalazine 3g et 32,3 % des patients du groupe mésalazine 1 g ont rapporté un total de 163 événements indésirables.

Les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 3,1 % (n = 6) des patients du groupe mésalazine 3g OD et 4,8 % (n = 9) du groupe mésalazine.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (chez ≥ 1 patient pour l'ensemble des 2 groupes) dans les groupes mésalazine 3g et 1g ont été respectivement : une augmentation de l'amylase sanguine (1 dans chaque groupe de traitement), 2 augmentations du nombre d'éosinophiles (2 patients vs 0 patient), un inconfort abdominal (1 patient vs 0 patient), une augmentation de la gamma-glutamyl-transférase (0 patient vs 2 patients), des maux de tête (1 patient vs 2 patients), une augmentation de l'alanine aminotransférase (0 patient vs 1 patient), une augmentation des phosphatases alcalines (1 patient vs 0 patient), une RCH (0 patient vs 1 patient), une dermatite allergique (0 vs 1 patient), un malaise (0 vs 1 patient) et une éruption maculaire (0 vs 1 patient).

3.3.1.2 Données issues des études MPUC-3003

Parmi les 305 patients randomisés, 98,4 % ont été inclus dans la population de tolérance (206 dans le groupe mésalazine et 94 dans le groupe placebo) avec une durée d'exposition de moyenne au médicament de l'étude a été plus élevée dans le groupe mésalazine que dans le groupe placebo avec 142,8 jours et 118,2 jours respectivement.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (≥ 1 % pour l'ensemble des 2 groupes) dans les groupes mésalazine et placebo respectivement ont été une évolution de la RCH (4,4 % vs. 11,7 %), une hématochézie (1,9 % vs. 1,1 %), une céphalée (2,4 % vs. 0 %), des selles fréquentes (1,5 % vs. 1,1 %), une diarrhée (1,5 % vs. 1,1 %), une douleur abdominale supérieure (1,5 % vs. 1,1 %), et une douleur abdominale (1,5 % vs. 0,0 %).

3.3.1.3 Données issues des études MPUC-3004

Parmi les 257 patients randomisés, 98,1 % ont été inclus dans la population de tolérance (161 dans le groupe mésalazine et 91 dans le groupe placebo) avec durée d'exposition moyenne au médicament plus élevée dans le groupe mésalazine que dans le groupe placebo : respectivement 147,8 jours vs. 133,9 jours.

Les effets indésirables ont été considérés comme liés au traitement chez 8,3 % des patients : 6,8 % dans le groupe mésalazine et 11,0 % dans le groupe placebo. Les EI possiblement liés au médicament les plus fréquents dans les groupes mésalazine et placebo ont été l'évolution de la RCH (respectivement 2,5 % vs. 4,4 %), les douleurs abdominales supérieures (1,2 % vs. 1,1 %), des nausées (1,2 % vs. 1,1 %), une constipation (1,2 % vs. 0,0 %), et des céphalées (1,2 % vs. 0,0 %).

La constipation et les céphalées ont été les seuls EI possiblement liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des sujets et plus fréquents dans le groupe mésalazine que dans le groupe placebo (mésalazine : 1,2 % vs. 0,0 %, pour les deux événements).

3.3.2 Les données du PGR

Aucun risque important identifié ou potentiel et aucune information manquante n'ont été identifiés dans le PGR de OSPERZO (mésalazine) (version 2.0 du 07 juin 2022).

3.3.3 Les données du PSUR

Selon les données issues du dernier rapport portant sur la période du 20/02/2020 au 19/02/2022, le nombre cumulé de patients exposés au traitement par mésalazine en post-commercialisation, sur la période du 20 février 1984 au 10 février 2022, pour les granulés à libération prolongée est estimé à 1 384 312 patients-années correspondant à 5 470 400 sachets distribués durant cette période.

3.3.4 Les données du RCP

Tableau II: Tableau issu du RCP

Classe de systèmes d'organes	Fréquence selon la convention MedDRA				
	Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Très rare (< 1/10\ 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique				Modifications de la numération sanguine (anémie aplastique, agranulocytose, pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie)	
Affections du système immunitaire				Réactions d'hyper-sensibilité telles qu'exanthème allergique, fièvre médicamenteuse, syndrome de type lupus érythémateux, pancolite	
Affections du système nerveux	Céphalées		Vertiges	Neuropathie périphérique	
Affections cardiaques			Myocardite, péricardite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Réactions pulmonaires allergiques et fibroses pulmonaires (y compris dyspnée, toux, bronchospasme, alvéolite, éosinophilie pulmonaire, infiltration pulmonaire, pneumonie)	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements, pancréatite aiguë			
Affections hépatobiliaires			Hépatite cholestatique	Hépatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash cutané, prurit		Photosensibilité	Alopécie	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence selon la convention MedDRA				
	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgie	Myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires				Altérations de la fonction rénale, y compris néphrite interstitielle aiguë et chronique et insuffisance rénale	Néphrolithiase*
Affections des organes de reproduction et du sein				Oligospermie (réversible)	
Affections générales			Asthénie, fatigue		

* Voir la rubrique 4.4 pour plus de détails

« De très rares cas de dyscrasie sanguine grave ont été rapportés avec la méosalazine. Des investigations hématologiques devront être réalisées en cas de survenue inexplicquée d'hémorragies, d'ecchymoses, de purpura, d'anémie, de fièvre ou de douleurs pharyngolaryngées. La prise d'OSPERZO granulé doit être interrompue en cas de dyscrasie sanguine suspectée ou confirmée.

Des réactions d'hypersensibilité cardiaque (myocardite et péricardite) induites par la méosalazine ont été rapportées dans de très rares cas. La prise de granulé d'OSPERZO doit être immédiatement interrompue.

Réactions indésirables cutanées graves

Les patients atteints d'affection pulmonaire, notamment d'asthme bronchique, requièrent une surveillance particulièrement attentive durant le traitement par la méosalazine. Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalées dans le cadre de traitements à base de méosalazine (voir rubrique 4.4).

Photosensibilité

Des réactions plus sévères ont été signalées chez des patients ayant des affections cutanées préexistantes telles qu'une dermatite atopique et un eczéma atopique. »

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

OSPERZO (méosalazine) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte, enfant et adolescent

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

L'évaluation d'OSPERZO (mésalazine) 1,5 g et 3 g en granulés à libération prolongée dans le traitement de la rectocolite hémorragique légère à modérée, repose principalement sur deux études anciennes de phase 3, comparatives vs placebo, randomisées, double-aveugle, réalisées chez l'adulte en traitement d'entretien (MPUC-3003 / MPUC-3004 chez respectivement 305 et 257 patients). En traitement d'attaque, on ne dispose pas d'étude ayant comparé cette formulation ni au placebo ni à un autre traitement. Aucune donnée n'est présentée chez l'enfant.

Efficacité

Dans le maintien de la rémission de la RCH, l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité en termes de pourcentage de patients sans rechute après 6 mois de traitement. On note que la rechute ou l'échec du traitement a été définie comme un score de saignement rectal de 1 ou plus et un score d'aspect muqueux de 2 ou plus, tels que décrits dans l'indice d'activité de la maladie de Sutherland modifié (DAI de Sutherland modifié). Les résultats sont les suivants :

- pour l'étude MPUC-3003 : 78,9 % (N = 134) vs. 58,3 % (N = 93), $p < 0,001$, $\Delta = 25,9\%$ IC95% [9 ; 31,7] (différence minimale attendue de 20%) ;
- pour l'étude MPUC-3004 : 79,9 % vs. 66,7 %, $p = 0,029$, $\Delta = 12,5\%$ IC_{95%} [1,5 ; 23,5] (différence minimale attendue de 20%).

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans ces deux études.

Tolérance

Le profil de tolérance est cohérent avec celui des médicaments de la classe des 5-ASA. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des douleurs abdominales supérieures, des nausées, une constipation, et des céphalées. Le RCP rapport des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) dans le cadre de traitements à base de mésalazine. Les patients atteints d'affection pulmonaire, notamment d'asthme bronchique, requièrent une surveillance particulièrement attentive durant le traitement par la mésalazine. Au total, en traitement d'entretien de la RCH chez l'adulte, OSPERZO (mésalazine) a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur un score combiné clinique et endoscopique ancien mais paraissant pertinent à 6 mois à la dose de de l'AMM de 1,5 g.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'OSPERZO (mésalazine) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement

OSPERZO est une nouvelle spécialité à base de mésalazine en granulés à libération prolongée. Compte tenu des différentes posologies des spécialités à base de mésalazine, toute substitution doit être faite avec précaution. OSPERZO (mésalazine) n'est pas susceptible d'améliorer la commodité d'emploi.

Chez l'enfant (âgé de 6 à 18 ans), on ne dispose que de données limitées concernant un éventuel effet. Chez l'enfant, on ne dispose pas de donnée avec cette forme galénique en granulés à libération prolongée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les médicaments cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique des poussées et préventif des rechutes.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important compte tenu de l'usage bien établi de la mésalazine dans la RCH.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (Cf 5.1). Il existe d'autres spécialités à base de mésalazine.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et la prévalence de la RCH, maladie chronique grave et invalidante dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie ;
- du besoin médical déjà couvert par les médicaments à base de 5-ASA disponibles ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié : pas d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et sur l'organisation des soins, ou la facilité d'utilisation ;

OSPERZO (mésalazine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OSPERZO (mésalazine) 1,5 g et 3 g, granulés à libération prolongée, est important dans la rectocolite hémorragique, en traitement d'attaque des poussées légères à modérées et en traitement d'entretien.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'OSPERZO (mésalazine) 1,5 g et 3 g, granulés à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles démontrant une efficacité vs placebo dans le traitement d'entretien de la RCH ;
- de l'absence de donnée comparative versus un comparateur actif ou placebo dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées de la RCH ;
- de l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients ayant une forme légère à modérée de RCH ;
- du profil de tolérance déjà connu des médicaments de la classe des 5-ASA ;

la Commission considère qu'OSPERZO (mésalazine) 1,5 g et 3 g, granulés à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement de la rectocolite hémorragique légère à modérée chez l'adulte.

5.5 Population cible

La population cible de OSPERZO 1,5 g et 3 g, granulés à libération prolongé (mésalazine) est définie par la population des adultes ayant une forme légère à modérée de RCH.

A titre indicatif, selon les données Medic'AMM de l'Assurance maladie, la prévalence des maladies inflammatoires du côlon (MICI) correspondant à l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » a été estimée à 311/100 000 et le nombre de patients de 15 ans et plus recensés en ALD 24 a été de 212 350⁸. Les RCH représentant 40 % des MICI, le nombre de patients de 15 ans⁹ et plus pris en charge pour une RCH en 2019 peut être estimé à 85 000 patients.

La population cible est estimée à 85 000 patients.

⁸ Données Medic'AM de 2021. Disponibles sur le site AMELI.

⁹ HAS - Avis de la Commission de la transparence de la FIVASA 1g du 22 septembre 2021 - https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19421_FIVASA_1g_supp_PIS_Avisd%C3%A9f_CT19421.pdf

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission souligne que la substitution d'OSPERZO par une autre spécialité à base de mésalazine actuellement commercialisée en France, doit être réalisée avec précaution en raison de l'hétérogénéité des schémas posologiques.

6. Annexe

Tableau indicatif des dosages et posologies des différentes spécialités à base de mésalazine :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Dosage	Posologie
OSPERZO (mésalazine) Dr. Falk Pharma	« Traitement des épisodes aigus et maintien de la rémission de la rectocolite hémorragique légère à modérée. »	1,5 g, granulés à libération prolongée 3 g, granulés à libération prolongée	« Traitement des épisodes aigus : Une fois par jour 1 sachet d'OSPERZO 3 g granulés, 1 à 2 sachets d'OSPERZO 1,5 g, granulés, 3 sachets d'OSPERZO 1 000 mg granulés ou 3 sachets d'OSPERZO 500 mg granulés (équivalent à 1,5-3,0 g de mésalazine par jour), à prendre de préférence le matin selon les besoins individuels. Maintien de la rémission : La dose recommandée est de 0,5 g de mésalazine trois fois par jour (le matin, à midi et le soir), soit une dose totale de 1,5 g de mésalazine par jour. »
PENTASA (mésalazine) Ferring	« Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. »	500 mg, comprimé 1g, comprimé 1g, granulés en sachet 2 g, granulés en sachet-dose	Traitement d'attaque : 2 à 4 g par jour soit 2 à 4 comprimés à 1 g par jour, à répartir en 1 ou plusieurs (2 à 4) prises au cours des repas durant 4 à 8 semaines Traitement d'entretien : 1 à 2 g par jour soit 1 à 2 comprimés par jour à 1 g, à répartir en 2 prises au cours des repas
ROWASA (mésalazine) Teofarma	« Traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. »	250 mg, comprimé enrobé gastro-résistant 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant	Traitement d'attaque : 2 à 4 g par jour, soit 4 à 8 comprimés par jour. La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.
FIVASA (mésalazine) Tillots Pharma	« Rectocolite hémorragique : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. »	400 mg, comprimé gastro-résistant 800 mg, comprimé gastro-résistant 1600 mg, comprimé gastro-résistant	Traitement d'attaque : 2 à 3 comprimés par jour, en une fois ou en 2 ou 3 prises, durée recommandée de 4 à 8 semaines. Traitement d'entretien : 1 comprimé par jour. La dose d'entretien est de 1600 mg à 2400 mg par jour en une ou plusieurs prises.

A noter que la spécialité MEZAVANT, dont l'AMM a été archivée depuis le 08/05/2016, était indiquée aux posologies de :
Induction d'une rémission : 2,4 g à 4,8 g (2 à 4 comprimés) en une prise par jour.

Traitement d'entretien : 2,4 g (2 comprimés) en une prise par jour.